



División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Posgrado en Ciencias (Química)

“Estudio teórico de antioxidantes diseñados a partir de ropinirol”

Tesis que para obtener el grado de
Maestra en Ciencias (Química)

presenta:

Q. Samanta Vargas Torres

Matrícula: 2223803425

Correo: samantavt@outlook.com

Asesora:

Dra. Annia Galano Jiménez

Jurado:

Presidenta: Dra. Misaela Francisco Márquez

Secretaria: Dra. Adriana Pérez González

Vocal: Dr. Alejandro Islas Jácome

Iztapalapa, Ciudad de México, 14 de mayo de 2025

A mis papás, Pao y amigos...

Agradecimientos

A Maricela Torres Ávila y Fortino Vargas Salazar, agradezco que sean mi familia y me apoyen en todo lo que quiero hacer.

A la M. en C. Paola Vargas Torres, gracias por ser la mejor hermana y siempre estar para mí, te amo.

Al M. en C. Edson Aldair García García, gracias por tu amistad no sabes lo valiosa que es para mí.

A la Dra. Annia Galano Jiménez, por permitirme trabajar en su equipo, por su asesoría, apoyo y enseñanzas.

A la Dra. Adriana Pérez González, gracias por tu ayuda para cualquier duda que tuve, por tu apoyo, amistad y amabilidad.

Al Dr. Luis Felipe Hernández Ayala, agradezco tus enseñanzas, ayuda, comentarios y apoyo en la escritura de la tesis.

Al M. en C. Eduardo Gabriel Guzmán, gracias por todas tus enseñanzas en estos dos años, por darme asilo para no volver de noche a mi casa y por tu amistad.

A la M. en C. Mirzam Andrea Carreón González, muchas gracias por tu amistad y apoyo, ¡tú puedes!

A José Jonathan Eugenio Floriano, gracias por acompañarme a entrar a la maestría y por tu ayuda en programación.

A mis amigos de la maestría Carlos, Adriana, Evelyn, Karen y Yaffet por su amistad durante esta aventura.

A mi comité tutor, por sus comentarios, sugerencias y aportaciones para la mejora del presente trabajo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana y el Departamento de Química por la formación durante mi maestría. En especial al Laboratorio de supercómputo por el tiempo de cómputo otorgado en la supercomputadora Yoltla para la realización de este proyecto.

Finalmente, un agradecimiento a CONACyT por la beca de maestría que me fue otorgada.

Contenido

Índice de Abreviaturas.....	vii
Índice de Tablas	ix
Índice de Figuras.....	x
Índice de Esquemas.....	xii
1. Resumen	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes	4
3.1. Estrés oxidativo	4
3.1.1. Principales ERO en sistemas biológicos.....	6
3.1.2. Antioxidantes	7
3.1.3. Principales enfermedades neurodegenerativas	9
3.2. Fármacos multifuncionales	12
3.3. Ropinirol	15
4. Hipótesis y objetivos.....	17
4.1. Hipótesis.....	17
4.2. Objetivo general	17
4.3. Objetivos particulares	17
5. Metodología	19
5.1. Protocolo CADMA-Chem.....	19
5.1.1. Construcción de candidatos.....	20
5.1.2. Conjunto de referencia.....	20
5.1.3. Puntaje de selección	25
5.1.4. Puntaje de eliminación	26
5.1.5. Cálculos de estructura electrónica	27
5.1.5.1. Funcional M05-2X.....	27
5.1.5.2. Conjunto de funciones de base 6-311+G (d, p).....	28
5.1.5.3. Modelo de solvatación continuo basado en la densidad.....	29
5.1.6. Equilibrio ácido-base.....	29
5.1.6.1. Estimación de los valores del pKa	29
5.1.6.2. Abundancias relativas.....	31
5.1.7. Descriptores de reactividad.....	31
5.1.8. Acoplamiento molecular.....	33
6. Resultados y discusión	38

6.1.	Construcción de candidatos	38
6.2.	Conjunto de referencia	38
6.3.	Puntaje de selección	40
6.4.	Puntaje de eliminación	44
6.5.	Equilibrios ácido-base	50
6.6.	eH-DAMA	54
6.7.	Acoplamiento molecular	59
7.	Conclusiones	74
8.	Perspectivas	76
9.	Bibliografía.....	77
Apéndice A		90
	Tablas de propiedades ADMETSA y puntajes de selección y eliminación para los derivados de ROPI	90

Índice de Abreviaturas

5HT2A	Receptor de serotonina
A2Ar	Receptor de adenosina 2a
AChE	Acetilcolinesterasa
ADME	Absorción, distribución, metabolismo y excreción
ATP	Adenosín trifosfato
ADMETSA	Absorción, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad y accesibilidad de síntesis
AtX	Átomos diferentes de hidrógeno
BHE	Barrera hematoencefálica
CADMA-Chem	Protocolo computacional dirigido a diseñar antioxidantes multifuncionales basado en propiedades químicas
CAT	Catalasa
COMT	Catecol-o-metil transferasa
CuZnSOD	Superóxido dismutasa de Cu-Zn
DFT	Teoría de los funcionales de la densidad
dROPI	Derivado de Ropinirol
DT	Toxicidad en el desarrollo
EA	Enfermedad de Alzheimer
EDE	Energía de disociación de enlace
EH	Enfermedad de Huntington
eH-DAMA	Mapa de la capacidad de donación de electrones e hidrógenos para antioxidantes
EI	Energía de ionización
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
END	Enfermedades neurodegenerativas
EO	Estrés oxidativo
EP	Enfermedad de Parkinson
ERA	Especies reactivas de azufre
ERN	Especies reactivas de nitrógeno
ERO	Especies reactivas de oxígeno
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
f-HAT	Transferencia formal de hidrógeno

FP	Parámetros ajustados
HBA	Aceptores de hidrógeno de Lipinski
HBD	Donadores de hidrógeno de Lipinski
LD₅₀	Dosis letal media oral en ratas
Log P	Coeficiente de partición octanol/agua
M	Mutagenicidad
MAO	Monoamino oxidasa
MAO-B	Monoamino oxidasa tipo B
MR	Refractividad molar
MW	Peso molecular
NMDAr	Receptor de N-metil-D-aspartato
PPARγ	Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma
QSAR	Modelos matemáticos de relación cuantitativa entre estructura y actividad
RB	Número de enlaces rotables
RefSet	Conjunto de fármacos de referencia
RL	Radical libre
RLs	Radicales libres
ROPI	Ropinirol
SA	Accesibilidad de síntesis
S^E	Puntaje de eliminación
SET	Transferencia de un solo electrón
SMD	Modelo de solvatación basado en la densidad electrónica del soluto
SOD	Superóxido dismutasa
SPI	Síndrome de piernas inquietas
S^S	Puntaje de selección
TFD	Teoría de los funcionales de la densidad
TPSA	Área de superficie polar topológica
UV	Ultravioleta
XO	Xantina oxidasa
σ1R	Receptor sigma-1

Índice de Tablas

Tabla 1. Propiedades ADME consideradas por Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge.	21
Tabla 2. Conjunto de fármacos de referencia con actividad neuroprotectora.....	22
Tabla 3. Estimación de las propiedades ADMETSA del RefSet.	38
Tabla 4. Valores de pKa para ROPI y los derivados seleccionados en medio acuoso con sus respectivas fracciones molares a pH=7.4 en el rango de pH de 0 a 14.	50
Tabla 5. Energías de disociación de enlace en kcal/mol para ROPI ⁺ , dROPI_203 ⁺ , dROPI_386 ⁺ , dROPI_386 ⁺ y dROPI_182 ⁺	56
Tabla 6. EI y EDE para los cationes de ROPI y sus derivados, el zwitterión del derivado dROPI_386, Trolox, EDE de H ₂ O ₂ y EI de HOO ⁻	58
Tabla 7. Datos de las proteínas utilizadas en los cálculos de acoplamiento molecular, sus sitios activos y los sustratos y/o fármacos específicos.	59
Tabla 8. Puntajes de acoplamiento pesados para cada compuesto con su respectivo objetivo.....	60
Tabla 9. SMILES, etiquetas y propiedades ADMETSA de los derivados de ROPI acomodados por S ^S	90
Tabla 10. Parámetros de toxicidad y accesibilidad sintética para los derivados de ROPI acomodados por S ^S	103
Tabla 11. Puntajes de selección y eliminación para los derivados de ROPI acomodados por S ^S	109

Índice de Figuras

Figura 1. Modificaciones estructurales sobre dopamina para la producción de ROPI ²¹	16
Figura 2. Esquema ilustrativo del mapa eH-DAMA.	33
Figura 3. Puntaje de las propiedades ADME vs 224 derivados y ROPI.	40
Figura 4. Puntaje de desarrollo de toxicidad vs 224 derivados y ROPI.....	41
Figura 5. Puntaje LD ₅₀ vs 224 derivados y ROPI.	41
Figura 6. Puntaje M vs 224 derivados y ROPI.....	42
Figura 7. Puntaje de toxicidad separado por cada una de las propiedades de toxicidad vs 224 derivados y ROPI.	42
Figura 8. Puntaje de las propiedades ADMET vs 224 derivados y ROPI.....	43
Figura 9. Puntaje de accesibilidad sintética vs 224 derivados y ROPI.	43
Figura 10. Puntaje de selección completo vs derivados.....	44
Figura 11. Gráfico del puntaje de eliminación ADME2 vs 24 derivados.	45
Figura 12. Gráfico del puntaje de eliminación ADME8 vs 24 derivados.	46
Figura 13. Gráfico del puntaje de eliminación ADMET vs 24 derivados.	46
Figura 14. Gráfico del puntaje de eliminación ADMETSA vs 24 derivados.	47
Figura 15. Puntaje de eliminación ADMETSA segmentado en cada una de las propiedades vs derivados.	48
Figura 16. Diagrama de distribución de especies de ROPI.....	52
Figura 17. Diagrama de distribución de especies de dROPI_203.	52
Figura 18. Diagrama de distribución de especies de dROPI_182.	52
Figura 19. Diagrama de distribución de especies de dROPI_386.	53
Figura 20. eH-DAMA para ROPI, dROPI_203, dROPI_182 y dROPI_386 a pH=7.4.	59
Figura 21. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre COMT y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	61
Figura 22. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre MAO-B y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	62

Figura 23. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre AChE y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	63
Figura 24. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre NMDAr y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	64
Figura 25. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre 5HT2A y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	65
Figura 26. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre A2Ar y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	66
Figura 27. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre σ 1R y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	67
Figura 28. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre PPAR γ y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	68
Figura 29. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre CuZnSOD y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.	69
Figura 30. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre XO y a)dROPI_203 ⁺ , b)dROPI_182 ⁺ , c)ROPI, d)dROPI_386 ⁺ y e)dROPI_386 ⁺ con sus interacciones.....	70
Figura 31. Logaritmo del puntaje poligénico para ROPI y sus derivados con las proteínas blanco en comparación con su sustrato natural.....	71
Figura 32. Logaritmo del puntaje poligénico para ROPI y sus derivados con las proteínas blanco en comparación con el fármaco específico.....	72
Figura 33. Logaritmo del puntaje poligénico para ROPI y sus derivados con las proteínas blanco en comparación con ROPI.....	73

Índice de Esquemas

Esquema 1. ROPI, sus tres sitios de sustitución ($-R_n$) y los sustituyentes utilizados para la generación de derivados.	38
Esquema 2. Mejores 12 derivados con sus S^S , enmarcando los 3 derivados seleccionados en comparación con ROPI.	49
Esquema 3. Ruta de desprotonación propuesta para ROPI y los derivados dROPI_203 y dROPI_182 con sus respectivos pKa's y abundancias.	51
Esquema 4. Ruta de desprotonación del derivado dROPI_386 con sus respectivos pKa's y abundancias.	54
Esquema 5. Especies abundantes de ROPI, dROPI_203, dROPI_386 y dROPI_182 a pH=7.4 con los átomos numerados involucrados en las desprotonaciones de carbonos sp^3 , nitrógenos y oxígenos.	55
Esquema 6. Hidrógeno más lábil para cada especie abundante a pH 7.4 de ROPI, dROPI_203, dROPI_182 y dROPI_386.	57

1. Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas (END), como el Parkinson, el Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica, surgen debido a varios factores, tanto internos como externos, es decir, son multifactoriales lo que hace que encontrar un tratamiento sea complicado. Actualmente, se están desarrollando fármacos multifuncionales para el tratamiento de estas enfermedades ya que han mostrado mejores resultados que la combinación de varios fármacos con una sola función.

En este trabajo se proponen derivados del fármaco ropinirol, utilizado en el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, con modificaciones estructurales en sus insaturaciones. Se modelaron estas modificaciones utilizando ocho grupos funcionales (-OH, -SH, -NH₂, -OCH₃, -OOCH₃, -F, -Cl, -CF₃) obteniendo compuestos mono-, di- y trisustituidos. Además, se estimaron sus propiedades fisicoquímicas de interés farmacológico ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), tres descriptores de toxicidad (LD₅₀, mutagenicidad y toxicidad en el desarrollo) y su accesibilidad sintética. Utilizando el protocolo computacional conocido como CADMA-Chem, se calcularon puntajes de selección y eliminación. A partir de ellos, se identificaron los tres candidatos más prometedores para, por medio de métodos de estructura electrónica, obtener las geometrías más estables, modelar sus equilibrios ácido-base y determinar las constantes de acidez. Posteriormente, se construyó el mapa de la capacidad de donación de electrones e hidrógenos para antioxidantes (eH-DAMA) empleando especies con fracciones molares representativas a pH fisiológico, con el fin de identificar las mejores especies antioxidantes. Asimismo, se estimó la interacción de estas especies con enzimas y receptores involucrados en procesos neurodegenerativos mediante cálculos de acoplamiento molecular.

2. Introducción

El envejecimiento es un proceso fisiológico progresivo, multifacético e inevitable, caracterizado por la acumulación de diversas degeneraciones en las estructuras celulares y moleculares. Este fenómeno implica un deterioro biológico, disminución gradual de la adaptabilidad y la resistencia al estrés metabólico. Envejecer está vinculado a la degeneración cognitiva y biológica. El estrés oxidativo (EO) es uno de los factores que contribuye a estos procesos, se considera un desequilibrio entre las especies prooxidantes y antioxidantes, lo que resulta en daño molecular y celular. Además, el EO juega un papel crucial en el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad y otras enfermedades degenerativas. Mientras que, las especies antioxidantes pueden controlar la autooxidación al interrumpir la propagación o inhibir la formación de radicales libres (RLs), lo que a su vez reduce el EO, mejora la función inmune y promueve la longevidad saludable.¹

Una de las teorías que explica el proceso de envejecimiento es la que indica que este fenómeno resulta del fracaso de los mecanismos de defensa como respuesta al daño ocasionado por especies reactivas de oxígeno (ERO), particularmente en mitocondrias. Las personas de edad avanzada son susceptibles al EO debido a la disminución de sus sistemas antioxidantes. El cerebro y el corazón, por su alto consumo de oxígeno, son los órganos más sensibles al daño oxidativo, lo que explica la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos en esta población.¹⁻³

Una característica común de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas (END) es la formación de agregados proteicos, lo que provoca la pérdida de funciones neuronales e incluso la muerte neuronal. Curiosamente, varias de estas proteínas pueden oxidarse, lo cual sugiere que la oxidación de proteínas propensas a la agregación puede constituir una característica común a diversos trastornos

neurológicos. En consecuencia, hay una dependencia de la progresión de estas enfermedades con el EO.⁴

El EO está asociado a la pérdida de células neuronales en la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington (EH), así como a daños en el cerebro y la médula espinal tras accidentes cerebrovasculares y lesiones cerebrales traumáticas.⁵⁻⁸

Los trastornos cerebrovasculares y neurodegenerativos, que afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo, son el resultado de una combinación de factores genómicos, epigenómicos, metabólicos y ambientales, es decir, son multifactoriales.⁹ Actualmente, se sabe que, en el tratamiento de enfermedades complejas, es más eficaz un fármaco multifuncional que un fármaco con un único objetivo.¹⁰

Como el envejecimiento de la población refleja un aumento con el paso del tiempo, la persistencia de esta tendencia indica una mayor susceptibilidad a la discapacidad y a las enfermedades crónicas.¹¹ Uno de los fármacos utilizado principalmente para el tratamiento de los síntomas motores de la EP y del síndrome de piernas inquietas (SPI)¹²⁻¹⁵ es el ropinirol (ROPI),¹⁶⁻¹⁸ además, para el tratamiento de la EA¹⁹ y la ELA^{20,21} cuenta con estudios recientes para su uso. Por lo que, en este trabajo se proponen derivados de esta molécula, con conocida capacidad neuroprotectora, que se espera tengan capacidad antioxidante preventiva (en presencia y ausencia de metales redox) y reparadora de blancos biológicos dañados.

3. Antecedentes

El incremento en la esperanza de vida en el siglo XXI anticipa un crecimiento de la población mayor de 60 años. El envejecimiento es la pérdida progresiva de la función anatómica y estructural de los tejidos y órganos, lo que puede resultar en debilidad general y muerte. Aunque el envejecimiento no es una enfermedad, está asociado con una multitud de trastornos crónicos.¹¹ Dado que este proceso está relacionado con la pérdida gradual de funciones corporales y un aumento en la tasa de mortalidad, representa una amenaza para la salud de la población.^{1,11,22} Muchos procesos biológicos naturales en el cuerpo, como la respiración, la digestión de alimentos, el metabolismo del alcohol y los fármacos, y la conversión de grasas en energía, producen compuestos dañinos llamados radicales libres (RLs).²³ Aunque el oxígeno es esencial para los organismos aerobios²⁴, también contribuye a la formación de RLs, especialmente en el cerebro, órgano particularmente vulnerable al daño y que requiere altos niveles de oxígeno.^{25,26} La generación controlada de RLs es parte de un proceso fisiológico normal, aunque su producción excesiva se considera dañina, ya que participan en el daño celular y en el deterioro asociado con el envejecimiento.²⁷⁻²⁹

3.1. Estrés oxidativo

En el cuerpo humano, la oxidación es un proceso que da lugar a la formación de RLs. El EO ocurre cuando se rompe el equilibrio entre la producción y el consumo de oxidantes en especial de RLs, ya que la producción de ERO y especies reactivas de nitrógeno (ERN) excede la capacidad de las defensas antioxidantes del organismo.^{3-5,22,26,30-32} La generación de estas especies ocurre en diversas regiones dentro de la célula, especialmente en las mitocondrias.⁵ Además, las ERO y las ERN pueden o no tener electrones desapareados.

El EO generado por RLs provoca daños en orgánulos subcelulares, afecta el ADN y altera la agregación de proteínas, lo que lleva a la apoptosis neuronal asociada con el envejecimiento, puesto que este daño se acumula con la edad.²⁹

El oxígeno es vital para todos los organismos vivos, incluidas las células neuronales involucradas en la formación de tejidos; sin embargo, en exceso, tiene efectos perjudiciales. Por lo tanto, es necesario que su uso y captación, junto con otros elementos esenciales estén regulados y controlados mediante el complejo sistema celular.⁵ La reactividad química de la molécula de oxígeno se debe a la presencia de dos electrones desapareados, lo que le permite oxidar otras sustancias al aceptar electrones parcial o completamente, reduciéndose en el proceso.^{5,30,33} Los oxidantes biológicos capaces de provocar daño oxidativo son subproductos de reacciones tanto endógenas como exógenas que contienen oxígeno y nitrógeno.^{31,34–36}

Factores ambientales como la exposición al humo de cigarrillo, la radiación ultravioleta (UV), el consumo de medicamentos y alcohol, los alérgenos, las toxinas, los pesticidas, el tabaquismo, el alto consumo de ácidos grasos poliinsaturados, el ejercicio excesivo, las infecciones y la exposición a metales pesados (como plomo y mercurio), incrementan el EO en las células.^{2,5,23,29,32,36–38} Por otro lado, las fuentes endógenas son enzimáticas, ya sea mitocondriales o no mitocondriales.³³

Aunque el cerebro es probablemente el órgano más importante del cuerpo humano, sigue siendo vulnerable a su propio deterioro y el EO se considera una condición perjudicial para su funcionamiento normal. El cerebro humano es el órgano más metabólicamente activo del cuerpo, consume el 20% del oxígeno total del organismo, lo que lo hace especialmente vulnerable a la generación de ERO/ERN debido a factores como la alta cantidad de ácidos grasos poliinsaturados que son propensos a la peroxidación,^{3,5,22,25,32,35} los elevados niveles de iones metálicos de transición en su forma activa (como el hierro, el cobre, zinc y manganeso),³⁹ la oxidación de neurotransmisores como la dopamina y el glutamato durante la transmisión sináptica, y la gran cantidad de células inmunitarias que residen en el tejido cerebral.^{29–31,33,40} Al mismo tiempo, tiene una capacidad antioxidante

relativamente baja y casi ninguna función regenerativa, factores que aumentan su susceptibilidad al daño por EO y neurodegeneración.²² Todos estos factores pueden actuar como prooxidantes, lo cual altera la actividad sináptica y contribuye al deterioro cognitivo, especialmente en el envejecimiento.²⁹ Las principales fuentes de ERO en el cerebro son las mitocondrias, las monoaminooxidasas (MAOs) y las NOXs.^{30,40} Asimismo, además de producir ERO y ERN, las mitocondrias generan especies reactivas de azufre (ERA), las cuales presentan una alta reactividad.²

El EO ha sido reconocido como un factor central en el envejecimiento y en varias enfermedades relacionadas con la edad.⁴ De acuerdo a la teoría del EO en el envejecimiento, las disfunciones de este proceso se atribuyen a la acumulación de daño oxidativo en lípidos, ADN y proteínas generado por las ERO/ERN.²⁹ No obstante, aún no está definido el mecanismo por el cual el EO induce el envejecimiento. Aunque los estudios sugieren que las ERO no son un factor desencadenante de estas enfermedades, es posible que agraven su progresión al generar daño oxidativo e interactuar con las mitocondrias.³³

En los trastornos neurodegenerativos, el EO desempeña un papel fundamental desde las primeras etapas de la enfermedad, y su reducción eficaz puede contrarrestar el deterioro cognitivo y los procesos inflamatorios asociados.¹¹ Durante el envejecimiento, el EO crónico altera la homeostasis, particularmente al afectar sistemas reguladores como la respuesta inmune, lo que activa la inflamación y, a su vez, incrementa el EO, creando un ciclo vicioso.^{11,26,35} Estudios han mostrado que el deterioro cognitivo es más lento cuando los sistemas antioxidantes endógenos, están elevados.⁴¹

3.1.1. Principales ERO en sistemas biológicos

El cuerpo humano alberga varios tipos de ERO, y el radical anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) es fundamental, ya que actúa como precursor de la generación de otras EROs.^{24,26,42} Este radical se produce principalmente en la cadena respiratoria mitocondrial, en reacciones catalizadas por la xantina oxidasa (XO) y cuando la

nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) dona electrones, como producto de la reducción de oxígeno por un electrón.^{29,32,33}

En un ambiente acuoso, la protonación del $O_2^{\bullet-}$ produce el radical hidroperoxilo (o perhidroxilo, $HO_2^{\bullet}$); sin embargo, su concentración a pH fisiológico (pH=7.4) es baja en comparación con su especie conjugada. En los sistemas biológicos, tiene una vida media corta debido a su rápida reducción a H_2O_2 por la enzima superóxido dismutasa (SOD).³²

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se obtiene de la reducción del oxígeno molecular (O_2) por dos electrones o mediante la reducción por $O_2^{\bullet-}$.⁴ Esta especie se genera en el citosol, las mitocondrias, los peroxisomas y el retículo endoplásmico.^{36,37} Además, al no tener carga puede atravesar las membranas biológicas. La cinética de reacción con biomoléculas es relativamente lenta, lo que permite su acumulación dentro de las células.³⁶ La mayor parte de H_2O_2 producido puede ser descompuesto en agua y oxígeno por la enzima catalasa (CAT). Además, en presencia de trazas de metales de transición activos en reacciones redox, puede generar radicales hidroxilo a través de la reacción de Fenton.^{36,37}

El radical hidroxilo ($HO^{\bullet}$), es extremadamente reactivo y de vida media muy corta, por lo que sus reacciones de oxidación ocurren casi inmediatamente después que se forma y cerca del lugar de su formación.^{24,32,37} Sus reacciones con biomoléculas tienen velocidades limitadas por difusión ($10^9 - 10^{10} M^{-1} s^{-1}$).³⁷ Entre todas las ERO, este radical se considera el más reactivo y el que puede inducir un efecto citotóxico.³³

3.1.2. Antioxidantes

El principal papel de los antioxidantes en los sistemas biológicos es prevenir o retrasar la oxidación de las moléculas biológicas. Los antioxidantes son compuestos que protegen al cuerpo del daño causado por el EO.²⁵ Los antioxidantes se consideran una solución al aumento en RLS¹¹ ya que al tener la capacidad para aceptar o donar electrones o átomos de hidrógeno pueden neutralizar/eliminar a ese tipo de especies,^{11,29,38} previniendo así que las reacciones de cadena oxidativa se

propaguen,^{1,8} y regenerar biomoléculas oxidadas en los organismos.³¹ Los antioxidantes más efectivos contienen anillos fenólicos o aromáticos que permiten que estas especies donen $H^{\bullet}$ a los RLs formados durante la oxidación. El intermediario radical es luego estabilizado por la deslocalización de los electrones dentro del anillo aromático.

El sistema antioxidante en el cuerpo humano consiste en varias enzimas y sustancias moleculares pequeñas.²⁴ Para protegerse de los efectos dañinos de la producción excesiva de ERO/ERN, las células han desarrollado defensas antioxidantes enzimáticas y no enzimáticas.^{3,23,31,37}

El sistema enzimático antioxidante incluye enzimas como la superóxido reductasa (SOR),²⁹ la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx), la catalasa (CAT),^{3,5,8,11,22,23,26,29,31,33,34,36,37,39,40,43} la glutatión reductasa (GR)^{25,34} y la tioredoxina (TRX)^{26,31,34,36,37} ubicadas en compartimentos específicos de la célula.²⁸ Sin embargo, estas enzimas, responsables de combatir el daño causado por el EO, son también propensas al daño de los RLs.²

Mientras que, el sistema antioxidante no enzimático incluye pequeñas moléculas como la ubiquinona o coenzima Q10 (CoQ10),^{8,22,26,31} el ácido lipoico,²⁹ el ascorbato (vitamina C),²⁹ el glutatión (GSH),^{22,26,29,37} el α -tocoferol (vitamina E),^{5,29} el ácido retinoico y el ácido úrico,^{8,11,22,31} que protegen a la célula de daño oxidativo. Estas moléculas actúan directamente como depuradores de RLs (vitaminas C y E)²⁶ o modulan la actividad de las enzimas antioxidantes. También, se ha demostrado que la melatonina, la hormona del sueño, tiene efectos antioxidantes en la mitocondria.^{1,23,34,36}

En su función protectora, los antioxidantes enzimáticos actúan como rompedores de cadena al depurar especies radicalarias, mientras que los antioxidantes no enzimáticos son neutralizadores de oxígeno singulete, queladores de metales, inhibidores de enzimas oxidativas, descomponedores de peróxidos y/o absorbentes de radiación UV. Además, las enzimas antioxidantes pueden catalizar la síntesis o regeneración de antioxidantes no enzimáticos.^{3,31}

Por otro lado, la suplementación con antioxidantes en la dieta es una estrategia para fortalecer las defensas antioxidantes celulares. Los compuestos fenólicos,³⁸ tiólicos, flavonoides⁴⁴ y carotenoides son antioxidantes^{22,23,37,43} presentes en frutas, vegetales, especias, granos y hierbas.^{5,40} El resveratrol es un suplemento antioxidante útil en enfermedades relacionadas con la edad y el cáncer.^{28,29} Además, la curcumina, el resveratrol y los flavonoides³⁸ también protegen contra la neurodegeneración.^{11,28,29} Los antioxidantes naturales que se encuentran en plantas cumplen varias funciones biológicas, entre ellas efectos antiinflamatorios, anticancerígenos y antienvjecimiento.²⁵

Los antioxidantes han mostrado efectos protectores al reducir el EO y prevenir la apoptosis neuronal, aportando neuroprotección en enfermedades relacionadas con el envejecimiento.²⁹ Sin embargo, su uso excesivo puede desencadenar la enfermedad en lugar de prevenirla.³³

3.1.3. Principales enfermedades neurodegenerativas

Las END son condiciones irreversibles que provocan un deterioro progresivo en la función neuronal, lo que lleva a la muerte de las neuronas.^{2,8,35,39,42,45} Las END son un grupo de enfermedades neurológicas graves, discapacitantes y progresivas⁴⁶ que hasta ahora han sido difíciles de curar.²² Con el envejecimiento de la población mundial, la incidencia de estas enfermedades está en aumento, lo que representa un desafío importante para los sistemas de salud.^{22,32,35} Las END afectan no solo la calidad de vida de las poblaciones envejecidas, sino también su esperanza de vida.^{31,34}

El envejecimiento es el principal factor de riesgo para el desarrollo de END, ya que los cambios relacionados con la edad en la función celular predisponen a la aparición de diversas patologías.^{4,30,42,46} Además, el envejecimiento no solo incrementa la susceptibilidad de los pacientes a estas enfermedades, sino que también deteriora las capacidades de autorreparación del organismo.⁴¹ Un sistema antioxidante deteriorado y la acumulación de ERO/ERN culminan en neurodegeneración, provocando alteraciones sensoriales, motoras y cognitivas en enfermedades como la EA, la EP, la ELA, entre otras.⁴⁷

Varios factores contribuyen a la patología de las END inducidas por senescencia celular, un proceso biológico caracterizado por la detención del ciclo celular, junto con el EO, el daño al ADN, la inflamación y la disfunción de la proteostasis¹. El aumento del EO inducido por ERO/ERN provoca daños en el ADN y la integridad mitocondrial, lo que acelera la senescencia celular.²⁹

En estas patologías, las mutaciones en el ADN mitocondrial afectan la respiración celular, la producción de adenosín trifosfato (ATP), el potencial de membrana mitocondrial, lo que incrementa la generación de ERO.⁴⁸ Esto ocasiona un déficit energético en órganos de alta demanda, como el cerebro y los músculos, provocando trastornos neurológicos, ataxia, debilidad muscular, episodios parecidos a apoplejías y epilepsia.^{28,48}

Debido a la compleja naturaleza multifactorial de las END, las intervenciones que apunten simultáneamente a múltiples factores de riesgo y mecanismos patológicos en etapas tempranas tienen mayores probabilidades de ser efectivas. Además del envejecimiento, factores como las enfermedades cerebrovasculares, la diabetes y la inflamación contribuyen a la progresión de este tipo de enfermedades.⁴¹

En pacientes con estas enfermedades, se ha observado disfunción mitocondrial y un mayor EO, lo que contribuye a un deterioro neuronal. Como las neuronas regulan y controlan los movimientos voluntarios del cuerpo, su daño conduce a una función motora alterada, caracterizada por bradicinesia, inestabilidad postural, rigidez y temblores en reposo.⁵ En la EA, una forma irreversible de demencia,²⁶ la pérdida neuronal en el hipocampo y la corteza cerebral se asocia con la acumulación de proteínas β -amiloide ($A\beta$) y tau hiperfosforilada ya que alteran la comunicación y supervivencia de las neuronas.^{4,5,22–25,28–34,36,39,40,42,44,45,47,48} La agregación de la proteína tau, marcador distintivo de la EA, en la mayoría de los casos, aparece en etapas tardías de la enfermedad.² Por otro lado, en la EP, trastorno neurológico crónico que afecta el sistema locomotor,²⁶ la degeneración de las neuronas

¹Proteostasis: conjunto de procesos celulares que regulan la síntesis, el plegamiento, el transporte y la degradación de las proteínas de manera equilibrada en la célula.

dopaminérgicas de la sustancia negra y la acumulación de cuerpos de Lewy (agrupaciones de proteínas anormales de proteínas tales como α -sinucleína y ubiquitina) en las neuronas restantes son características prominentes.^{2,5,8,24,28–34,36,39,40,42,44,45,47,48} Además, la disminución en la liberación de dopamina contribuye a los síntomas motores típicos de la EP.^{2,4}

En la ELA, enfermedad neurodegenerativa fatal que afecta a las neuronas motoras, el 90% de los casos son esporádicos y no parecen tener una base genética,³⁰ mientras que el 10% restante es familiar,^{2,28} y de estos, el 20% está relacionado con mutaciones que afectan a la enzima antioxidante superóxido dismutasa 1 (SOD1), encargada de eliminar el $O_2^{\bullet-}$ en el citoplasma.^{5,8,22,23,29,30,32–34,39,42,45} Esto destaca el papel crucial de la disfunción mitocondrial y el EO en el desarrollo de estas enfermedades,³¹ lo que sugiere que mejorar la función mitocondrial podría ser una posible estrategia terapéutica común.^{28,48,49}

Debido a su fisiopatología, las END requieren tratamientos farmacológicos a largo plazo, e incluso en ocasiones de por vida, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos en los pacientes.²² Actualmente, los tratamientos disponibles se enfocan principalmente en el manejo de los síntomas, el control del EO y la mejora de la función neuronal, pero aún no existen curas definitivas.

Un obstáculo importante para la eficacia de los tratamientos, especialmente los antioxidantes, es la barrera hematoencefálica (BHE), que presenta una permeabilidad selectiva. Además, el envejecimiento altera la integridad estructural de la BHE, incrementando excesivamente su permeabilidad.⁵⁰ Esto dificulta alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas de compuestos activos en el cerebro y reduce su biodisponibilidad.^{5,22,33} De modo que podría ser una de las principales razones por las que el desarrollo de los tratamientos neurológicos efectivos es tan desafiante, ya que se estima que el 98% de las pequeñas moléculas administradas sistémicamente no pueden cruzar la BHE, lo que ha contribuido al fracaso de la mayoría de los descubrimientos y desarrollo de fármacos en las END.^{22,38,39}

Debido a la naturaleza multifactorial de estas enfermedades, se considera que los fármacos que actúan simultáneamente sobre varios objetivos podrían mejorar la eficacia terapéutica.^{10,42,45,46} La esperanza de desarrollar tratamientos más efectivos para las END, actualmente incurables, se basa en la aplicación de nuevos enfoques de cribado de alto rendimiento y técnicas de diseño asistido por computadora.¹⁰

3.2. Fármacos multifuncionales

Un fármaco es una molécula ajena al organismo que modula procesos biológicos para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, ya sea de origen natural o sintético. El fármaco ideal debe tener una acción específica, ser seguro, no tóxico, con efectos secundarios nulos o mínimos. Además, debe ser químicamente y metabólicamente estable, viable de sintetizar, soluble en agua a concentraciones terapéuticas para evitar precipitación en el torrente sanguíneo, y soluble en lípidos para atravesar membranas y distribuirse por el cuerpo.

Los fármacos interactúan con objetivos específicos en el cuerpo humano, generando tanto efectos del fármaco sobre el organismo como efectos del organismo sobre el fármaco. La farmacodinámica se centra en los mecanismos de acción del fármaco, la relación entre su concentración y su efecto, así como las reacciones adversas. La farmacocinética analiza los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco a lo largo del tiempo, conocidos como propiedades ADME.⁵¹

La investigación de medicamentos ha avanzado significativamente gracias al desarrollo tecnológico, permitiendo identificar objetivos moleculares asociados a diversas enfermedades y diseñar racionalmente ligandos capaces de interactuar con ellos de manera más eficiente. Sin embargo, el desarrollo de fármacos para enfermedades poligénicas, que involucran varios factores, continúa siendo más complejo que para las enfermedades monogénicas.

Las enfermedades multifactoriales son difíciles de tratar debido a que su desarrollo depende de una interacción compleja entre predisposiciones genéticas, factores ambientales y estilo de vida. En estos casos, los tratamientos disponibles solo

alivian los síntomas sin curar la enfermedad y generan efectos secundarios no deseados.

En el diseño de medicamentos se emplean dos enfoques principales: “un fármaco, un objetivo” y “ligandos multiobjetivo”. Estos últimos, al actuar sobre múltiples objetivos moleculares con una sola sustancia, tienen el potencial de restaurar la homeostasis, mejorar la eficacia terapéutica y prevenir la resistencia a los medicamentos, lo que favorece la adherencia al tratamiento. No obstante, los objetivos deben seleccionarse cuidadosamente para garantizar la seguridad del fármaco. Además, este enfoque ofrece regímenes más simples y un diseño desafiante.¹⁰

La polifarmacología, o la identificación de tratamientos dirigidos a múltiples vías patogénicas, surge como una estrategia innovadora en el ámbito farmacéutico. Esta aproximación tiene el potencial de abordar el complejo deterioro asociado a las END. En este contexto, la naturaleza puede desempeñar un papel fundamental en el diseño y desarrollo de compuestos polifarmacológicos, ya que numerosos compuestos naturales poseen propiedades antioxidantes, quelantes y antiinflamatorias. La combinación de estos efectos multifacéticos representa una estrategia terapéutica prometedora para crear tratamientos efectivos y multifuncionales que puedan prevenir la neurodegeneración.³⁵

Debido al papel crucial del EO en la patogénesis de las END y la alta susceptibilidad del sistema nervioso central a este fenómeno, retrasar o prevenir la degeneración de las células nerviosas mediante la eliminación de ERO o la inhibición de su formación se consideran estrategias prometedoras para el manejo y tratamiento de estas enfermedades. El desarrollo de un medicamento altamente eficaz y con mínimos efectos adversos, idealmente sin complicaciones biofarmacéuticas significativas, representaría un avance considerable y una esperanza para los pacientes con END.²²

Aunque la investigación sobre antioxidantes naturales y el diseño de fármacos sintéticos ha avanzado notablemente aún faltan estudios que integren las

metodologías de diseño, los principios fundamentales y el papel terapéutico de los antioxidantes en el tratamiento de estas enfermedades.⁴³ Los antioxidantes multifuncionales han mostrado ser más eficaces que los monofuncionales en el tratamiento de enfermedades como la EP, EA, la ELA, entre otras.^{10,45}

El diseño de fármacos antioxidantes se basa en identificar los receptores clave en enfermedades mediadas por EO, analizar su estructura y función y diseñar moléculas antioxidantes capaces de ofrecer beneficios terapéuticos al interactuar con estos receptores o enzimas. Los enfoques actuales incluyen el diseño basado en ligandos, que emple información de moléculas previamente conocidas que se unen al objetivo, y el diseño basado en estructuras, que aprovecha la representación tridimensional del objetivo biológico.¹⁰

Además, las herramientas computacionales permiten predecir las afinidades de unión antes de la síntesis de los compuestos, optimizando así las propiedades farmacológicas relevantes y reduciendo costos.⁴³ En particular, los modelos matemáticos de relación cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR, por sus siglas en inglés) multiobjetivo han demostrado ser efectivos, ya que integran características químicas y biológicas para mejorar el diseño racional de fármacos.¹⁰ El diseño racional consiste en combinar dos o más andamios moleculares con propiedades o blancos conocidos en una sola entidad molecular. Esto podría mejorar la probabilidad de éxito en la construcción de moléculas como posibles tratamientos para EA, EP y ELA.⁴⁵ QSAR utiliza descriptores basados en la teoría de los funcionales de la densidad (TFD) para predecir cómo las propiedades moleculares de un compuesto se relacionan con distintos fenómenos biológicos. La TFD permite describir con precisión sistemas moleculares biológicamente relevantes a un costo computacional razonable.⁵²

3.3. Ropinirol

El ropinirol (ROPI) es un agonista dopaminérgico^{II} sintético clasificado como no ergolíneo^{III} y con afinidad por los receptores D2/D3,^{21,53–56} que se usa en cualquier etapa de la EP y el SPI.^{12–15} La afinidad del ropinirol por el receptor D3 es 20 veces mayor que por el receptor D2.¹⁵ En las etapas iniciales, este medicamento retrasa la aparición de discinesias^{IV}, reduce los síntomas motores y mejora los síntomas no motores.¹⁷ Sin embargo, los efectos adversos observados como consecuencia de la prescripción de ropinirol son complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras), somnolencia excesiva durante el día, trastornos del control de impulsos (hipersexualidad, ingesta compulsiva de alimentos y compras compulsivas), psicosis y alucinaciones, náuseas, vómitos, edema e hipotensión ortostática.⁵⁷

ROPI fue comercializado por primera vez en el Reino Unido en 1996 y aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la EP en 1998. Su efecto farmacológico es único y su larga vida media le permite una acción prolongada sobre los receptores de dopamina. Estas características contribuyen a disminuir la frecuencia de administración y la dosis requerida del medicamento.⁵⁵

ROPI se absorbe rápidamente, alcanzando su máxima concentración plasmática entre 1 y 2 horas después de su administración. Tras 2 días de uso, se alcanza una concentración estable en sangre. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 45-55%,^{54,55} aunque su absorción puede retrasarse en promedio 2 horas cuando se administra con una comida alta en grasas, en comparación con la administración en el estado de ayuno. Al unirse a los receptores dopaminérgicos, inhibe la adenilil ciclasa y los canales de calcio (Ca^{2+}), al tiempo que activa los canales de potasio (K^+), modulando la actividad neuronal y dando lugar a sus efectos fisiológicos.⁵⁶

^{IIII}Agonista dopaminérgico: medicamento que imita la acción de la dopamina en el cerebro activando los receptores D1 a D5.

^{III}No ergolíneo: estructuralmente diferente al compuesto químico heterocíclico ergolína.

^{IV}Discinesia: trastorno del movimiento caracterizado por movimientos involuntarios, anormales y descontrolados que pueden afectar diferentes partes del cuerpo.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas⁵⁵ y luego disminuye progresivamente a través de la excreción urinaria,²¹ siendo metabolizado principalmente por el sistema enzimático del citocromo P450 en el hígado, específicamente por la isoenzima^V, CYP1A2, y en menor medida por la isoenzima CYP3A.⁵³

ROPI tiene un esqueleto de 2-oxindol y una fracción química N,N-diisopropiletilamina, como se ve en la **Figura 1**. El oxindol en ROPI se considera químicamente equivalente al fenol, un antioxidante general. Aunque el oxindol por sí solo no presenta actividad antioxidante significativa en comparación con el ácido úrico, se ha reportado que ROPI puede eliminar EROs. Además, la fracción de amina terciaria actúa como un catión lipofílico a pH fisiológico, lo que le permite atravesar fácilmente las membranas celulares y dirigirse a la membrana interna de las mitocondrias, que tiene una fuerte carga negativa.²¹ Esta localización mitocondrial facilita la eliminación de EROs, protegiendo las mitocondrias del daño oxidativo y previniendo la apoptosis. En conjunto, las características estructurales de ROPI hacen que sea un candidato prometedor para el tratamiento de la ELA.²¹

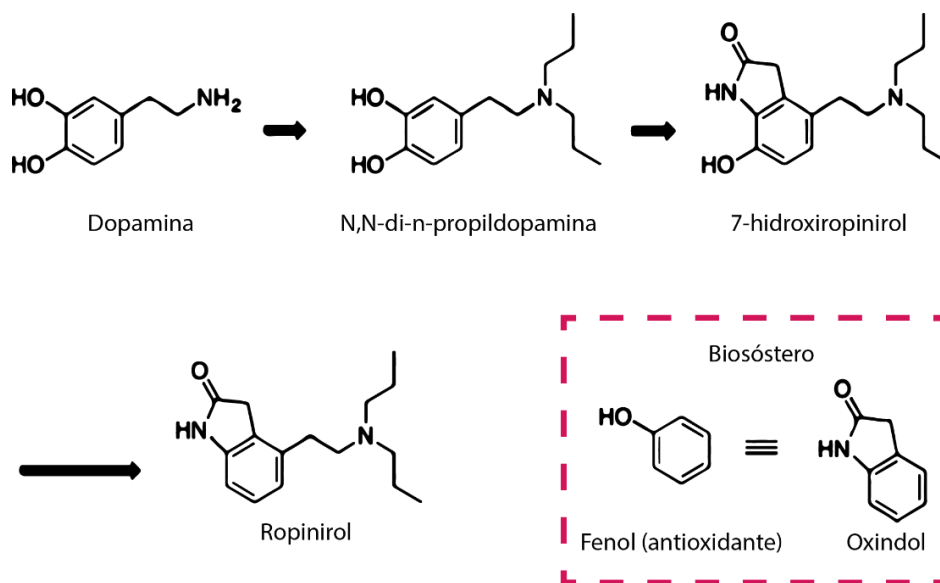


Figura 1. Modificaciones estructurales sobre dopamina para la producción de ROPI^{21VI}

^VIsoenzima: variante de una misma enzima que cataliza la misma reacción con diferencias estructurales y funcionales.

^{VI}Biosótero: átomos, iones o moléculas en las que las densidades electrónicas periféricas pueden considerarse equivalentes.

4. Hipótesis y objetivos

4.1. Hipótesis

Se espera que compuestos derivados de ROPI, obtenidos por pequeñas modificaciones estructurales, mantengan las propiedades del marco molecular de partida, debido a su similitud química. También se espera que la adición de grupos funcionales específicos a este marco incremente la capacidad antioxidante y modifique sus propiedades quelantes y ácido-base, así como su facilidad para atravesar barreras biológicas.

4.2. Objetivo general

Diseñar derivados de ROPI con potencial uso para la EP, EA y ELA, que actúen como antioxidantes multifuncionales.

4.3. Objetivos particulares

- a) Construir derivados a partir del marco molecular de ROPI usando diversos grupos funcionales.
- b) Calcular las propiedades ADME, toxicológicas y sintéticas de los derivados.
- c) Obtener los puntajes de selección y eliminación de acuerdo al protocolo CADMA-Chem.
- d) Seleccionar un subconjunto de los derivados con mejor comportamiento farmacológico.
- e) Realizar el estudio conformacional del marco molecular y sus derivados empleando métodos de estructura electrónica.
- f) Modelar los equilibrios ácido-base y determinar las constantes de acidez para todos los sistemas de trabajo.
- g) Determinar todas las especies ácido-base cuyas fracciones molares no son despreciables a pH fisiológico.
- h) Estimar las energías de ionización y las energías de disociación de enlace para las especies ácido-base representativas.

- i) Construir el mapa de la capacidad de donación de electrones e hidrógenos para antioxidantes (eH-DAMA).
- j) Seleccionar al mejor o mejores candidatos para ser antioxidantes.
- k) Realizar cálculos de acoplamiento molecular entre las especies que no son despreciables a pH fisiológico y las enzimas relacionadas con la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- l) Obtener la energía libre de unión del subconjunto de derivados.
- m) Calcular el puntaje poligénico con base en la afinidad entre los derivados y las enzimas en comparación con su sustrato natural o un fármaco en específico.

5. Metodología

La necesidad de tratamientos más eficaces ha aumentado debido al envejecimiento poblacional, lo que favorece la aparición de nuevas enfermedades y el resurgimiento de otras. Además, el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos ha sido potenciado por tecnologías innovadoras y como resultado se ha observado un incremento en la esperanza de vida, estimado en aproximadamente dos años adicionales cada semana. El diseño de fármacos, basado en métodos sistemáticos que utilizan la estructura del objetivo biológico y el conocimiento de la bioquímica de la enfermedad, permite identificar compuestos prometedores, incluyendo aquellos derivados de medicamentos ya conocidos. En este contexto, los métodos computacionales son herramientas clave. Los métodos semiempíricos calculan propiedades electrónicas y estructurales, mientras que los métodos empíricos, como la dinámica molecular y acoplamiento molecular, dan información clave sobre las interacciones moleculares. Por su parte, los métodos estadísticos, como QSAR, identifican correlaciones entre propiedades químicas y la actividad biológica, lo que optimiza la selección de candidatos.⁵⁸

5.1. Protocolo CADMA-Chem

El protocolo computacional dirigido a diseñar antioxidantes multifuncionales basado en propiedades químicas (CADMA-Chem,⁵⁹ por sus siglas en inglés) fue desarrollado para identificar candidatos viables en el tratamiento de enfermedades multifactoriales. Este integra el análisis de las interacciones fármaco-receptor, propiedades ADME, toxicidad, accesibilidad de síntesis, equilibrios ácido-base y tautoméricos, así como el comportamiento antioxidante vs prooxidante en presencia y ausencia de metales redox. Además, emplea modificaciones estructurales mínimas, preservando los beneficios de la molécula base. Por lo que, fue seleccionado para el diseño de antioxidantes derivados de la molécula de ROPI.

5.1.1. Construcción de candidatos

La implementación del protocolo comienza con la selección de una enfermedad, una molécula base con potencial terapéutico conocido y de los sitios de sustitución de grupos funcionales. Posteriormente, se incorporan entre uno y tres grupos funcionales simultáneos a la molécula reemplazando un átomo de hidrógeno en un sitio de interés. Esto busca mejorar sus propiedades como fármaco oral, así como potenciar su posible capacidad antioxidante:

- I. Modificación del comportamiento ácido-base para facilitar la permeabilidad a través de barreras lipídicas por difusión pasiva^{VII} (ejemplos: OCH₃, NH₂, SH, OH).
- II. Aumento en la depuración de RLS mediante donación de átomos de hidrógeno o electrones (ejemplos: -OH, -SH).
- III. Mejora en la capacidad de quelación de metales (ejemplo: -NH₂).
- IV. Aumentar la lipofilia del compuesto para mejorar la permeabilidad en la BHE (ejemplos: -NH₂,⁶⁰ imidazol,⁶⁰ -OH,⁶⁰ anillos aromáticos,⁶⁰ -COOCH₃,⁶⁰ -Cl,⁶⁰ -F⁶⁰, -CF₃,⁶¹ y -OCH₃⁶²).

En el caso particular de este trabajo nos enfocamos en las END y la generación de derivados del marco molecular (ROPI) se llevó a cabo con el software *Smile-It*⁶³, el cual requiere cadenas SMILES^{VIII} (del inglés; *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*) de ROPI, los sitios de sustitución, los SMILES de los sustituyentes y la cantidad de sustituciones a considerar. Se seleccionaron tres sitios de sustitución en ROPI y ocho grupos funcionales: -OH, -SH, -NH₂, -OCH₃, -OOCH₃, -F, -Cl y -CF₃.

5.1.2. Conjunto de referencia

Para clasificar los derivados generados, se asignan valores numéricos a diferentes propiedades. Pero, antes de hacerlo, es necesario definir un conjunto de fármacos de referencia con el potencial terapéutico de interés, que permita evaluar, mediante comparación, las propiedades de los derivados obtenidos.

^{VII}SMILE: representación estructural de una molécula usando cadenas de caracteres alfanuméricos.

^{VIII}Difusión pasiva: proceso de transporte de moléculas a través de una membrana celular sin necesidad de energía (ATP).

Para las propiedades ADME se toman en cuenta ocho criterios, el número de donadores de enlaces de hidrógeno (HBD) y el número de aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA), el peso molecular (MW) en g/mol, el coeficiente de partición octanol/agua ($\log P$), la refractividad molar (MR) en m^3/mol , el número de enlaces rotables (RB), los átomos diferentes de hidrógeno o átomos pesados (AtX) y el área de superficie polar topológica (TPSA) en $\text{\AA}^2$. Estos descriptores nos permiten evaluar si los fármacos cumplen las reglas de Lipinski,⁶⁴ Ghose,⁶⁵ Veber,⁶⁶ Egan⁶⁷ y Muegge,⁶⁸ las cuales se reportan en la **Tabla 1**. Acorde a la tabla, todos los criterios utilizados en el protocolo se encuentran dentro de los rangos en donde concuerdan todos los criterios mencionados anteriormente: $200 \leq MW \leq 480$, $-0.4 \leq \log P \leq 5.0$, $40 \leq MR \leq 130$, $0 \leq HBD \leq 5$, $0 \leq HBA \leq 10$, $10 \leq AtX \leq 70$, $0 \leq RB \leq 10$ y $0 \leq TPSA \leq 120$.

Tabla 1. Propiedades ADME consideradas por Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge.

<i>Regla</i>	<i>Criterio</i>							
	<i>MW (g/mol)</i>	<i>logP</i>	<i>MR (m³/mol)</i>	<i>AtX</i>	<i>HBA</i>	<i>HBD</i>	<i>RB</i>	<i>TPSA (Å²)</i>
<i>Lipinski</i>	<500	<5	-	-	<10	<5	-	-
<i>Ghose</i>	160 - 480	-0.4 - 5.6	40 - 130	20 - 70	-	-	-	-
<i>Veber</i>	-	-	-	-	-	-	≤10	≤140
<i>Egan</i>	-	≤5.88	-	-	-	-	-	≤131.6
<i>Muegge</i>	200 - 500	-2 - 5	40 - 130	20 - 70	0 - 10	0 - 5	0 - 8	0 - 120

Además de las propiedades ADME, otras características importantes que se toman en cuenta dentro del protocolo son la toxicidad (T) y la accesibilidad de síntesis (SA) del conjunto de fármacos. Los parámetros o criterios de toxicidad evaluados son tres, la dosis letal media (LD_{50})^{IX} en mg/kg, la mutagenicidad de Ames (M)^X y la toxicidad en el desarrollo (DT)^{XI}.

Del conjunto de fármacos de referencia (RefSet) se consideran los valores promedio, máximos, mínimos y desviación estándar (SD) de los ocho parámetros

^{IX} LD_{50} : cantidad de una sustancia que mata el 50% de una población de ratas.

^XMutagenicidad de Ames: evalúa si una sustancia puede causar mutaciones genéticas mediante el ensayo de Ames, es decir, utilizando una bacteria modificada de *Salmonella typhimurim* que no puede sintetizar histidina para detectar cambios en su ADN.

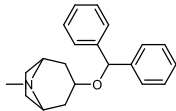
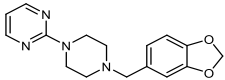
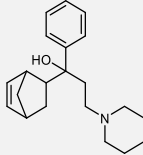
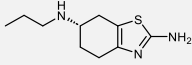
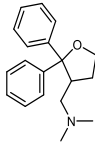
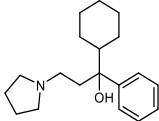
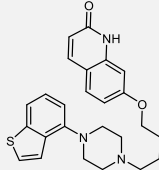
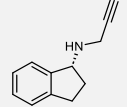
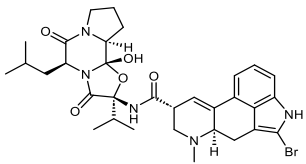
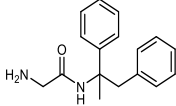
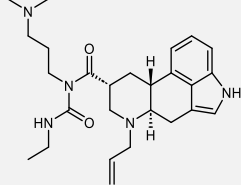
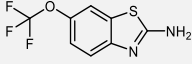
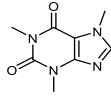
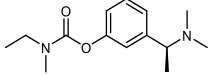
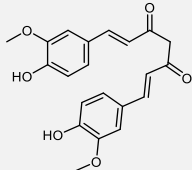
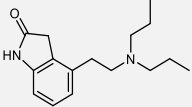
^{XI}Toxicidad en el desarrollo: efectos adversos que una sustancia puede causar en un organismo en desarrollo, ya sea antes o después del nacimiento.

fisicoquímicos usuales para fármacos orales, tres parámetros toxicológicos y la viabilidad de síntesis. Estos datos sirven para comparar, clasificar y priorizar los derivados de manera sistemática y objetiva.

El RefSet utilizado en este trabajo, con conocida actividad como neuroprotectores, consiste en un total de 45 fármacos mostrados en la **Tabla 2**. El análisis de propiedades ADME se realizó en la plataforma de *Google Coolab*⁶⁹ utilizando *Phyton* como lenguaje de programación. Además, se empleó *Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.)*⁷⁰ para predecir los descriptores de toxicidad M, LD₅₀ y DT. Por último, se recurrió a *Ambit-SA*⁷¹ para calcular la accesibilidad de síntesis (SA). Para realizar las estimaciones con estas herramientas computacionales, solo se requieren los SMILES de cada compuesto.

Tabla 2. Conjunto de fármacos de referencia con actividad neuroprotectora

Nombre	Estructura	Ref.	Nombre	Estructura	Ref.
Ácido eicosapentaenoico		72-79	Masitinib		80
Amantadina		80	Melatonina		80
Atuzaginstat		72,81	Memantina		80
Baclofeno		80	Opicapona		82-86
Benserazida		80	Pimavanserina		72,87

Nombre	Estructura	Ref.	Nombre	Estructura	Ref.
Benzotropina		80	Piribedil		80
Biperideno		80	Pramipexol		80
Blarcamesina		72,76– 79,82,88,89	Prociclidina		80
Brexiprazol		72,78,79,81 ,89	Rasagilina		82,83,85, 86
Bromocriptina		80	Remacemida		80
Cabergolina		80	Riluzol		80
Cafeína		72,75,78,79 ,89,90	Rivastigmina		80
Curcumina		80	Ropinirol		80

Nombre	Estructura	Ref.	Nombre	Estructura	Ref.
Dantroleno		80	Rotigotina		82,83,86
Donepezilo		80	Selegilina		80
Entacapona		80	Simufilam		75,77-79,89
Escitalopram		72,75,78,79,82,89	Tacrina		80
Fingolimod		91,92	Tetrabenazina		80
Galantamina		80	Tizanidina		80
Hidralazina		75-78	Tolcapona		80
Ladostigil		80	Trihexifenidilo		80
L-DOPA		80	Valiltramiprosato		75,78

Nombre	Estructura	Ref.	Nombre	Estructura	Ref.
Levetiracetam		72,77,78,89 ,93-95			

5.1.3. Puntaje de selección

Al igual que con el RefSet, se calculan los mismos parámetros fisicoquímicos ADMETSA (absorción, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad y accesibilidad de síntesis) para los candidatos generados.

Para seleccionar los candidatos con el mejor perfil farmacológico, es decir, con propiedades similares a las de un fármaco, una baja toxicidad y mayor facilidad de síntesis, se utiliza un puntaje ADME de selección (S^{ADME}):

$$S^{ADME} = \frac{S^{logP} + S^{HBD} + S^{HBA} + S^{MW} + S^{RM} + S^{AtX} + S^{RB} + S^{TPSA}}{8} \quad (1)$$

donde, el puntaje de selección de cada parámetro ($S^{\text{Parámetro}}$) puede ser 1 o 0 dependiendo si se encuentran o no dentro del rango de concordancia de las reglas de Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge.

También, se usa un puntaje de selección toxicológico (S^T):

$$S^T = \frac{S^{LD50} + S^M + S^{DT}}{3} \quad (2)$$

En este caso, cada uno de los tres parámetros toxicológicos tiene un cálculo diferente para el $S^{\text{Parámetro}}$:

$$S^{LD50} = 1 + \log\left(\frac{LD50^{dROI}}{LD50^{RefSet}}\right) \quad (3)$$

$$S^M = 1 - \log\left(\frac{1 + M^{dROI}}{1 + \bar{M}^{RefSet}}\right) \quad (4)$$

$$S^{DT} = 1 - \log \left(\frac{1 + DT^{dROPI}}{1 + \overline{DT}^{RefSet}} \right) \quad (5)$$

donde, Parámetro^{dROPI} es el valor del parámetro del derivado de ROPI (dROPI) y $\overline{\text{Parámetro}}^{RefSet}$ representa el valor promedio del parámetro para el RefSet.

Además, el puntaje de selección de AS (S^{AS}) se obtiene como

$$S^{AS} = \frac{AS^{dROPI}}{\overline{AS}^{RefSet}} \quad (6)$$

Con base en los doce parámetros anteriores, el puntaje de selección (S^S) se calcula mediante la siguiente expresión:

$$S^S = 0.4 * S^{ADME} + 0.4 * S^T + 0.2 * S^{AS} \quad (7)$$

Estos pesos se pensaron para normalizar la ecuación, dar pesos equivalentes y más altos a las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas debido a su importancia relativa en el contexto de fármacos. De manera que entre mayor sea el valor obtenido de S^S , el candidato tendrá un mejor perfil farmacológico. Para las END el valor del puntaje del RefSet es $S^S = 1$.

5.1.4. Puntaje de eliminación

Este puntaje se aplica para asegurar que ningún candidato con un S^S alto falle en alguno de los doce parámetros considerados y quede enmascarado en el cálculo tipo promedio. Además, el puntaje anterior no contempla la estructura molecular o similitud química entre compuestos.

Se calculan cuatro puntajes de eliminación (S^E), cada con un término correspondiente a cada parámetro. Este puntaje identifica desviaciones respecto al RefSet utilizando la SD de cada parámetro ($SD_{\text{Parámetro}}$) del RefSet ($SD_{\text{Parámetro}}^{RefSet}$) en su cálculo.

$$S^{E(ADME2)} = \left| \frac{\overline{\log P}^{RefSet} - \log P^{dROPI}}{SD_{\log P}^{RefSet}} \right| + \left| \frac{\overline{MW}^{RefSet} - MW^{dROPI}}{SD_{MW}^{RefSet}} \right| \quad (8)$$

$$S^{E(ADME8)} = S^{E(ADME2)} + \left| \frac{\overline{TPSA}^{RefSet} - TPSA^{dROPI}}{SD_{TPSA}^{RefSet}} \right| + \left| \frac{\overline{AtX}^{RefSet} - AtX^{dROPI}}{SD_{AtX}^{RefSet}} \right|$$

$$+ \left| \frac{\overline{HBA}^{RefSet} - HBA^{dROPI}}{SD_{HBA}^{RefSet}} \right| + \left| \frac{\overline{HBD}^{RefSet} - HBD^{dROPI}}{SD_{HBD}^{RefSet}} \right| \quad (9)$$

$$+ \left| \frac{\overline{RB}^{RefSet} - RB^{dROPI}}{SD_{RB}^{RefSet}} \right| + \left| \frac{\overline{MR}^{RefSet} - MR^{dROPI}}{SD_{MR}^{RefSet}} \right|$$

$$S^{E(ADMET)} = S^{E(ADME8)} + \left| \frac{\overline{LD50}^{RefSet} - LD50^{dROPI}}{SD_{LD50}^{RefSet}} \right| + \left| \frac{\overline{M}^{RefSet} - M^{dROPI}}{SD_M^{RefSet}} \right|$$

$$+ \left| \frac{\overline{DT}^{RefSet} - DT^{dROPI}}{SD_{DT}^{RefSet}} \right| \quad (10)$$

$$S^{E(ADMETSA)} = S^{E(ADMET)} + \left| \frac{\overline{SA}^{RefSet} - SA^{dROPI}}{SD_{SA}^{RefSet}} \right| \quad (11)$$

En general, un valor alto en uno o varios S^E indica una desviación significativa con respecto al RefSet, sin embargo, esta puede ser perjudicial o benéfica. A los derivados con los valores más altos de S^S para ROPI se les realizaron los cálculos para el puntaje de eliminación y se compararon sus estructuras químicas.

5.1.5. Cálculos de estructura electrónica

Considerando los resultados de los puntajes de selección y eliminación se seleccionaron tres derivados, y junto con ROPI se llevaron a cabo los cálculos con el programa Gaussian 09,⁹⁶ por medio de la teoría de los funcionales de la densidad (DFT), utilizando el funcional M05-2X⁹⁷ y el conjunto de funciones base 6-311+G (d, p). Para cada una de las estructuras modeladas se optimizó su geometría y se introdujeron los efectos de disolvente en los cálculos usando el método de disolvente continuo SMD,⁹⁸ empleando agua como disolvente.⁹⁹

5.1.5.1. Funcional M05-2X

La teoría del funcional de la densidad (TFD) es un marco teórico y computacional utilizado para describir sistemas de muchos electrones como las moléculas. Esta teoría se centra en la densidad electrónica (ρ) del sistema que solo depende de tres variables espaciales, lo que reduce el costo computacional del cálculo. A partir de ρ podemos determinar la energía del sistema en su estado basal en lugar de hacer

uso de la función de onda. Además, todo lo que no conocemos del sistema se agrupa en el término denominado funcional de intercambio y correlación, por lo que, la calidad de los resultados obtenidos depende de este. Por lo tanto, hay varias aproximaciones o métodos para calcular la energía de intercambio y correlación. Una de estas aproximaciones es la conocida como funcional M05-2X.

M05-2X es un funcional híbrido meta-GGA (aproximación de gradiente generalizado, por sus siglas en inglés). Calcula una fracción de la energía de intercambio mediante el método de Hartree-Fock (HF) e incorpora la dependencia de ρ y su gradiente, lo que mejora la descripción del sistema. Además, integra términos adicionales de densidad cinética y gradientes. Fue diseñado para sistemas donde las interacciones no covalentes (puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals y apilamiento π - π) juegan un papel importante, como lo son las proteínas.⁹⁹

5.1.5.2. Conjunto de funciones de base 6-311+G (d, p)

Un conjunto de funciones de base es una función matemática a partir de la cual se construye la función de onda. El éxito de los cálculos está directamente relacionado con su elección. En general, entre mayor sea el conjunto de funciones de base la representación de la función de onda será mejor, sin embargo, el cálculo será más lento y el costo computacional aumentará.

Uno de los tipos de funciones de base más utilizadas son los orbitales tipo Gaussiano (OTG). Donde cada orbital se representa mediante una función OTG, y a su vez, cada orbital es representado por una función obtenida por la combinación lineal de un conjunto de funciones primitivas, a la que se le conoce como función contraída.

Las funciones de base más conocidas son las de Pople, con la notación k-nlmG, donde k indica el número de funciones gaussianas primitivas que se utilizan para representar los orbitales atómicos (OA) internos; las letras nml, especifican la cantidad de funciones en las que se dividen los orbitales de valencia, y la G señala que se trata de funciones gaussianas. En la base 6-311+G(d,p), los orbitales de la capa interna se describen mediante una combinación lineal de 6 funciones

primitivas, y 3 funciones primitivas por cada uno de los orbitales de valencia, una obtenida de la combinación lineal de 3 funciones primitivas y 2 externas adicionales. Además, se agregan funciones difusas en átomos diferentes del hidrógeno, lo cual es importante en aniones. Por último, las letras d y p adicionan funciones de polarización tipo d (o f) para átomos diferentes del hidrógeno y tipo p en átomos de hidrógeno.⁹⁹

5.1.5.3. Modelo de solvatación continuo basado en la densidad

Debido a que los procesos de interés para este trabajo ocurren en disolución y el disolvente puede influir tanto en la geometría de la molécula como en su reactividad es necesario emplear modelos que simulen su efecto. Uno de ellos es el modelo de solvatación continua, donde el disolvente se trata como un medio continuo y polarizable que rodea al soluto, caracterizado por una constante dieléctrica. A partir de esta aproximación, se calcula la interacción soluto-disolvente.

Dentro de este enfoque, uno de los modelos más utilizados es el denominado SMD (Solvatation Model based on Density, por sus siglas en inglés). Este modelo emplea la densidad electrónica del soluto para determinar las interacciones de polarización con el disolvente, en lugar de usar cargas puntuales sobre los átomos.⁹⁹

5.1.6. Equilibrio ácido-base

Muchos compuestos tienen propiedades ácido-base características del ambiente químico donde se encuentren. Las constantes de disociación ácida expresadas como logaritmo negativo (pK_a) son una medida de la tendencia de un compuesto a ceder un protón (H^+). Esto es crucial en farmacología ya que influye en la solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad de los fármacos según el pH del medio, lo que a su vez es clave ya que la forma ionizada o la neutra poseen propiedades fisicoquímicas distintas, afectando su absorción y distribución en el organismo.

5.1.6.1. Estimación de los valores del pKa

Se emplea un método para estimar los valores de pKa basado en parámetros ajustados empíricamente, con pequeñas desviaciones experimentales usando una estrategia computacional sencilla (Fitted Parameters, FP, por sus siglas en

inglés).¹⁰⁰ Este enfoque permite obtener valores comparables a los valores experimentales para una especie estructuralmente similar al conjunto de entrenamiento con un costo computacional razonable. El cálculo se realiza con ayuda de la Ecuación (12):

$$pK_a = m\Delta G_s + C_0 \quad (12)$$

donde, m y C_0 corresponden a los parámetros empíricamente ajustados y ΔG_s es la energía libre de Gibbs de solvatación. En los cálculos realizados con el nivel de teoría M05-2X/6-311+G (d, p), los parámetros para las aminas son $m = 0.464$ mol/kcal y $C_0 = -121$, mientras que, en el caso de los fenoles los parámetros son $m = 0.316$ mol/kcal y $C_0 = -81.497$.

Además, cuando hay moléculas polipróticas o moléculas con más de un sitio ácido, se consideran los microequilibrios de disociación ácida por medio de la Ecuación (13):

$$pK_a = \pm \log(n) + \frac{\overline{\Delta G_s}}{RT \ln(10)} \quad (13)$$

donde se utiliza el signo negativo para fenoles y ácidos carboxílicos, y el signo positivo para aminas. En esta ecuación, n representa el número de sitios de desprotonación equivalentes y $\overline{\Delta G_s}$ es la energía libre de solvatación promedio. Se emplean la constante de los gases $R = 1.987$ cal/mol*K y una temperatura $T = 298.15$ K.

Con los valores estimados de pK_a , es posible conocer la proporción de cada forma de la especie presente a un determinado pH. Estas proporciones, conocidas como fracciones molares (α), se calculan para las especies involucradas en cada sistema, con el fin de identificar cuál de sus formas está presente en cantidades significativas a pH = 7.4, es decir, en una proporción superior al 10%.

5.1.6.2. Abundancias relativas

La abundancia relativa se refiere a la proporción de una especie dentro de un conjunto total. La distribución de Boltzmann se usa para calcular la probabilidad de ocupar un estado respecto a un total de estados. Por lo que, cuando hay prototropía^{XII} en alguna especie, se puede llevar a cabo un análisis de distribución de Boltzmann para mostrar las abundancias relativas de cada especie dentro de un sistema, estas pueden calcularse a partir de la Ecuación (14)

$$P_i = \frac{e^{-\Delta U_{relativa}/RT}}{\sum_{i=1}^N e^{-\Delta U_{relativa}/RT}} \quad (14)$$

donde N es el número de conformeros totales, $\Delta U_{relativa} = U_i - U_{min}$, con U_i representando la energía electrónica del conformero y U_{min} siendo la energía del conformero con la energía más pequeña. Se utilizan la constante de los gases $R = 1.987 \text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ y una temperatura $T = 298.15 \text{ K}$.

5.1.7. Descriptores de reactividad

Para evaluar la probabilidad de los candidatos sobre de depurar RLs, se consideran dos principales rutas químicas: la transferencia de un solo electrón (SET, por sus siglas en inglés) y la transferencia formal de un átomo de hidrógeno (f-HAT, por sus siglas en ingles). En este contexto, los descriptores químicos que nos ayudan a anticipar procesos de depuración de RLs son la energía de ionización (EI) y la energía de disociación de enlace (EDE).

La energía de ionización, también llamada potencial de ionización, es la energía mínima necesaria para remover un electrón de un átomo, ion o molécula en estado gaseoso. Cuanto mayor sea su valor, más difícil resulta retirar el electrón y disminuye su probabilidad de protección antioxidante mediante transferencia electrónica. Por otro lado, la energía de disociación de enlace es la energía requerida para romper un enlace químico de manera homolítica, es decir, dividiendo los electrones del enlace en partes iguales entre los átomos involucrados. Un valor

^{XII}Prototropía: tipo de tautomería que consiste en la reubicación de un átomo de hidrógeno en una molécula.

alto de EDE indica un enlace fuerte y difícil de romper lo que disminuye su probabilidad de protección antioxidante mediante transferencia de hidrógeno.

Estos descriptores se calculan utilizando un enfoque de campo autoconsistente o iterativo, que calcula la energía del sistema hasta alcanzar la convergencia. Además, se consideran las EDE de todos los posibles sitios de donación de hidrógeno. Los valores de los descriptores son calculados con la Ecuación (15) y la Ecuación (17), respectivamente.

$$EI = E_{N-1}(g_{N-1}) - E_N(g_N) \quad (15)$$

donde N representa el número de electrones en la especie de interés, E es la energía y g la geometría. N-1 es entonces el número de electrones en la molécula que ha perdido un electrón, mientras que N+1 es el número de electrones en la molécula que ha ganado un electrón; g_{N-1} y g_N simbolizan las geometrías de la especie con N-1 y N electrones, respectivamente.

$$EDE^{AB} = E(AB) - E(A) - E(B) \quad (16)$$

donde A corresponde al fragmento A, B al fragmento B y AB a la molécula completa. En esta ecuación, E representa la energía total de cada fragmento o de la molécula completa.

Ambos descriptores se calculan para construir el mapa de la capacidad de donación de electrones e hidrógenos para antioxidantes (eH-DAMA), el cual está diseñado para analizar procesos de depuración de RLs no altamente reactivos. En este mapa se incluye el radical objetivo, así como valores de antioxidantes de referencia como lo son el Trolox, el ascorbato y el α -tocoferol. En general, las especies ubicadas en la parte inferior izquierda o en el tercer cuadrante del mapa se espera que sean los mejores depuradores de RLs a través de los mecanismos SET y f-HAT, como se puede ver en la **Figura 2**. Esto se debe a que estas especies, al tener los valores más pequeños para EI y EDE, serán mejores donadores de hidrógenos y electrones. Por el contrario, las especies que se encuentran en la parte superior derecha o el primer cuadrante serán las menos eficientes para depurar RLs.

Se construyó el mapa eH-DAMA graficando los valores de los descriptores de reactividad EI en eV y los valores de EDE en kcal/mol para las especies ácido-base representativas de ROPI y sus derivados a pH=7.4.

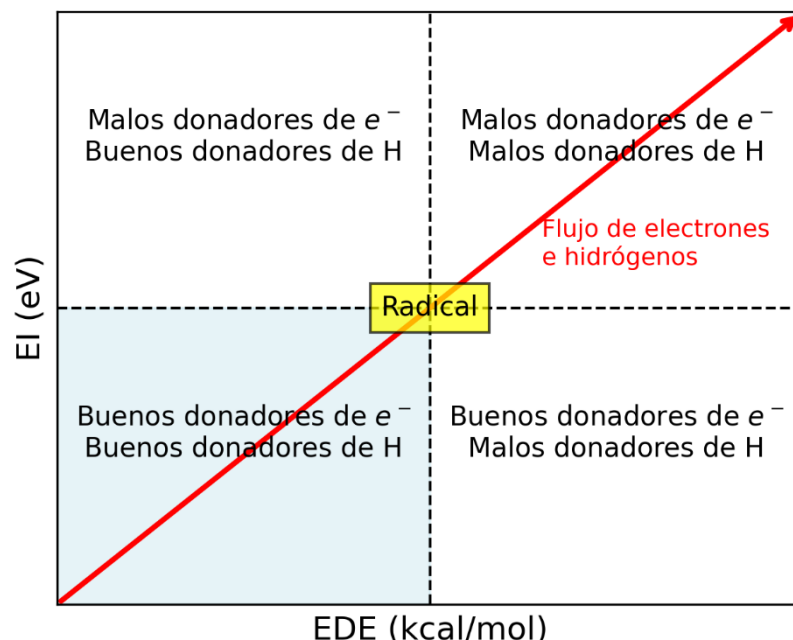


Figura 2. Esquema ilustrativo del mapa eH-DAMA.

5.1.8. Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular es un método computacional utilizado para predecir cómo una molécula (un fármaco candidato) interactúa con una molécula diana (un receptor), partiendo de sus estructuras no unidas.^{101,102} Esta herramienta permite determinar la orientación, afinidad e interacciones entre ambas moléculas. Las interacciones moleculares son esenciales en los procesos celulares, ya que permiten la formación de complejos enzima-sustrato, los cuales dependen del ajuste electrostático y geométrico. De igual manera, el acoplamiento molecular ayuda a identificar la conformación óptima para formar un complejo estable.

Las enzimas y receptores que se estudiaron en este trabajo fueron las siguientes:

- AChE (acetilcolinesterasa): enzima responsable de la degradación del neurotransmisor acetilcolina. En la EA se busca inhibir su actividad para aumentar la disponibilidad del neurotransmisor.^{9,25,103,104}
- NMDAR (receptor N-metil-D-aspartato): modula la señalización del glutamato. Su sobreestimulación sobreestimulación provoca neurotoxicidad, por lo que se busca reducir su actividad en la EA.^{9,25,103–105}
- COMT (catecol-O-metil transferasa): enzima que degrada al neurotransmisor dopamina. En la EP se busca bloquear su actividad para proteger la acción del neurotransmisor.^{9,85,104}
- MAO-B (monoaminoxidasa tipo B): enzima que también degrada dopamina. Se busca bloquear su actividad en la EP para preservar la función dopaminérgica.^{9,85,104}
- σ 1R (receptor sigma-1): receptor con funciones neuroprotectora. En la ELA se busca activar su acción.^{106–108}
- 5HT2A (receptor de serotonina): subtipo de receptor de serotonina involucrado en funciones neuroprotectoras. En la ELA se busca activar su función.¹⁰⁹
- A2Ar (receptor de adenosina 2ª): receptor asociado a funciones neuroprotectoras; su activación también se busca en la ELA.^{110,111}
- CuZnSOD (superóxido dismutasa de Cu-Zn): enzima antioxidante que cataliza reacciones de degradación de $O_2^{\bullet-}$. Se busca activar su función por su papel protector frente a EO.
- XO (xantina oxidasa): enzima que cataliza reacciones que producen RLs y H_2O_2 . Se busca controlar su actividad para reducir el daño oxidativo.

- PPAR γ (receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma): receptor nuclear que regula respuestas antioxidantes y antiinflamatorias. Se busca activar su función.^{112,113}

Con base en todo lo anterior, el acoplamiento molecular puede predecir como interactuarán los candidatos seleccionados con todas las proteínas antes mencionadas para brindar protección contra las END. Sin embargo, modelar la unión proteína-ligando es un desafío debido a su complejidad.

El proceso de acoplamiento molecular consta de dos etapas principales: el muestreo conformacional del ligando y la aplicación de una función de evaluación. El muestreo explora múltiples conformaciones y orientaciones del ligando dentro del sitio activo^{XIII} de la proteína, con el fin de identificar aquellas con menor energéticamente favorables. A continuación, una función de evaluación, basada en modelos matemáticos, estima cuantitativamente las interacciones entre el ligando y la proteína, permitiendo clasificar las conformaciones según su afinidad prevista.^{101,102}

Los puntajes de acoplamiento ponderados (ΔG_B^W) para las mejores interacciones se calcularon con la Ecuación (17).

$$\Delta G_B^W = \sum_{i=1}^n X_i \Delta G_B \quad (17)$$

donde X_i representa la fracción molar de las especies relevantes a pH=7.4 y ΔG_B simboliza la energía libre de Gibbs de afinidad, la cual es la energía más baja del cálculo del acoplamiento proteína-ligando. Por ejemplo, para el caso del software *AutoDock Vina*, esta energía se calcula como una combinación lineal de distintos términos que representan contribuciones específicas a la interacción entre el ligando y el receptor, y se expresa en kcal/mol:^{102,114}

^{XIII}Sitio activo: región específica de una enzima donde interacciona con el sustrato.

$$\begin{aligned}
\Delta G_B = & -0.0356 * \Delta G_{Electrostática_1} - 0.00516 * \Delta G_{Electrostática_2} \\
& + 0.840 * \Delta G_{Repulsión} - 0.0351 * \Delta G_{Hidrofóbica} \\
& - 0.587 * \Delta G_{Enlaces\ de\ hidrógeno} \\
& + 0.0585 * \Delta G_{Penalización\ Torsional}
\end{aligned} \tag{18}$$

donde $\Delta G_{Electrostática_1}$ y $\Delta G_{Electrostática_2}$ son funciones gaussianas que modelan interacciones atractivas a diferentes distancias, $\Delta G_{Repulsión}$ es la energía repulsiva por superposiciones atómicas, $\Delta G_{Hidrofóbica}$ representa la contribución por interacciones hidrofóbicas, $\Delta G_{Enlaces\ de\ hidrógeno}$ considera las contribuciones asociadas a enlaces de hidrógeno y $\Delta G_{Penalización\ Torsional}$ es una energía que penaliza el número de grados de libertad rotacional del ligando.

Después, a partir de los valores ΔG_B^W se obtuvieron los puntajes poligénicos (S^P) por medio de la Ecuación (19)

$$S^P = \frac{\Delta G_B^W}{\Delta G_U^{Sustrato\ o\ fármaco}} \tag{19}$$

donde $\Delta G_U^{Sustrato\ o\ fármaco}$ es la energía libre de unión de la proteína con su sustrato o con el fármaco específico. Finalmente, se obtiene el logaritmo de los valores de S^P para construir un gráfico de barras que permite comparar la afinidad de la proteína al candidato a fármaco respecto a al sustrato o fármaco. Además, se examinaron las estructuras acopladas para identificar interacciones clave entre los ligandos y la proteína, tales como enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y electrostáticas.

Para realizar los cálculos de acoplamiento, las estructuras de las proteínas cristalizadas se obtuvieron del banco de datos de proteínas (*Protein Data Bank*,¹¹⁵, por sus siglas en inglés). El software *Modeller*¹¹⁶ se utilizó para corregir las regiones de bucles mal ubicadas en las proteínas. El software *AutodockTools4*¹¹⁷ se empleó para eliminar las moléculas de agua, iones y especies no relevantes de las proteínas. Asimismo, se tomó en cuenta la protonación de las cadenas laterales a pH fisiológico: los residuos de ácido aspártico y glutámico se modelaron en su forma

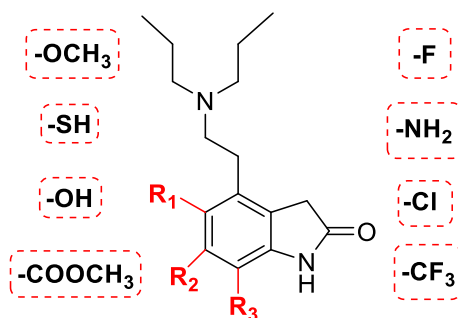
desprotonada, mientras que la arginina, lisina e histidina se representaron con sus cadenas laterales protonadas. Los demás aminoácidos se mantuvieron en su forma neutra.

En el software *Deep View/Swiss PDB Viewer 4.1.0*¹¹⁸, se utilizó el campo de fuerza GROMOS96¹¹⁹ para minimizar la energía de las proteínas. Las cargas atómicas de todos los ligandos se estimaron, como puntos simples, utilizando el protocolo de Orbitales Naturales de Enlace (ONE) con el nivel de teoría M05-2X/6-311+G (d, p). Las cargas se añadieron como tipo Kollman¹²⁰ en las proteínas. Finalmente, en el software *AutoDock Vina 1.2.0*¹¹⁴ se llevaron a cabo todas las simulaciones de acoplamiento molecular.

6. Resultados y discusión

6.1. Construcción de candidatos

Para llevar a cabo la generación de derivados, se realizaron desde mono-sustituciones hasta tri-sustituciones en los tres sitios insaturados en la estructura molecular de ROPI (**Esquema 1**). Se seleccionaron los carbonos insaturados como sitios disponibles para reacciones de sustitución. Se generaron derivados con uno, dos o tres sustituyentes, explorando combinaciones entre los ocho grupos funcionales en las insaturaciones (R_1 , R_2 y R_3).



Esquema 1. ROPI, sus tres sitios de sustitución ($-R_n$) y los sustituyentes utilizados para la generación de derivados.

De este modo, se obtuvieron un total de 728 moléculas, (24 derivados mono-sustituídos, 192 di-sustituídos y 512 tri-sustituídos).

6.2. Conjunto de referencia

Los resultados obtenidos para las propiedades ADMETSA del RefSet seleccionado se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Estimación de las propiedades ADMETSA del RefSet.

Compuesto	logP	PSA	AtX	MW	HBA	HBD	RB	MR	LD ₅₀	M	DT	SA
Amantadina	1.91	26.02	11	151.25	1	1	0	45.09	287.44	0.42	0.75	65.15
Baclofeno	1.86	63.32	14	213.66	2	2	4	55.5	414.85	0.09	0.83	89.127
Benserazida	-1.76	148.07	18	257.25	7	7	5	61.48	2109.22	0.74	0.63	85.47
Benzatropina	4.42	12.47	23	307.44	2	0	4	93.41	474.55	0.11	0.62	74.537
Biperideno	3.96	23.47	23	311.47	2	1	5	94.09	347.75	0.02	0.72	73.521
Compuesto	logP	PSA	AtX	MW	HBA	HBD	RB	MR	LD ₅₀	M	DT	SA

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

<i>Bromocriptina</i>	3.19	118.21	43	654.61	6	3	5	164.16	100.75	0.05	1.39	4.526
<i>Cabergolina</i>	3.19	71.68	33	451.62	4	2	8	132.37	278.39	0.6	1.02	39.001
<i>Curcumina</i>	3.37	93.06	27	368.39	6	2	8	102.02	894.92	0.07	0.91	74.566
<i>Dantroleno</i>	1.74	118.05	23	314.26	6	1	4	78.64	872.7	0.77	0.84	76.264
<i>Donepezilo</i>	4.36	38.77	28	379.5	4	0	6	110.13	595.33	0.23	0.73	72.286
<i>Entacapona</i>	1.78	127.7	22	305.29	6	2	5	77.94	1162.8	0.97	0.97	81.646
<i>Galantamina</i>	1.85	41.93	21	287.36	4	1	1	79.8	490.38	0.46	0.94	46.333
<i>Ladostigil</i>	2.35	41.57	20	272.35	3	1	4	78.67	215.22	0.27	0.89	69.778
<i>L-DOPA</i>	0.05	103.78	14	197.19	4	4	3	49.09	2624.71	0.26	0.53	81.531
<i>Masitinib</i>	5.26	73.39	36	498.66	7	2	7	146.98	986.59	0.43	0.81	66.095
<i>Melatonina</i>	1.86	54.12	17	232.28	2	2	4	67.24	1913.49	0.08	0.77	78.105
<i>Memantina</i>	2.69	26.02	13	179.31	1	1	0	54.32	277.49	0.19	0.7	62.454
<i>Piribedil</i>	1.53	50.72	22	298.35	6	0	3	82.09	486.4	0.1	0.91	76.332
<i>Pramipexol</i>	1.58	50.94	14	211.33	4	2	3	60.63	1909.73	0.41	0.52	74.351
<i>Prociclidina</i>	3.94	23.47	21	287.45	2	1	5	87.2	437.09	-0.01	0.48	82.084
<i>Remacemida</i>	2.22	55.12	20	268.36	2	2	5	81.14	870.47	0.15	0.51	83.582
<i>Riluzol</i>	2.78	48.14	15	234.2	4	1	1	50.72	154.43	0.72	0.86	78.455
<i>Rivastigmina</i>	2.76	32.78	18	250.34	3	0	4	72.87	389.57	0.66	0.85	79.66
<i>Ropinirol</i>	2.85	32.34	19	260.38	2	1	7	79.5	578.62	0.5	0.61	78.395
<i>Selegilina</i>	2.18	3.24	14	187.29	1	0	4	61.07	311.03	0.67	0.37	83.797
<i>Tacrina</i>	2.7	38.91	15	198.27	2	1	0	62.8	1265.26	0.96	0.51	76.328
<i>Tetrabenazina</i>	3.24	38.77	23	317.43	4	0	4	90.13	373.6	0.32	0.84	69.21
<i>Tizanidina</i>	1.72	62.2	16	253.72	6	2	1	66.35	400.35	0.33	0.64	79.743
<i>Tolcapona</i>	2.55	100.67	20	273.24	5	2	3	71.04	2663.29	0.65	0.84	82.743
<i>Trihexifenidilo</i>	4.33	23.47	22	301.47	2	1	5	91.82	519.12	0.21	0.59	81.817
<i>Brexipirazol</i>	4.72	48.57	31	433.58	5	1	7	129.78	588.07	0.64	0.92	66.078
<i>Levetiracetam</i>	-0.13	63.4	12	170.21	2	1	3	44.22	2412.72	0.2	0.81	83.721
<i>Atuzaginstat</i>	2.86	81.42	27	386.41	4	2	10	93.61	282.47	0.69	0.78	71.624
<i>Blarcamesina</i>	3.53	12.47	21	281.4	2	0	4	86.28	137.4	-0.1	0.36	81.461
<i>Cafeína</i>	-1.03	61.82	14	194.19	6	0	0	51.2	222.13	0.19	0.8	79.681
<i>Escitalopram</i>	3.81	36.26	24	324.4	3	0	5	90.91	384.98	0.48	0.78	68.023
<i>Hidralazina</i>	0.92	63.83	12	160.18	4	2	1	47.35	315.46	0.89	0.47	83.086
<i>Ácido eicosapentaenoico</i>	5.99	37.3	22	302.46	1	1	13	95.95	8549.55	0.6	0.78	89.243
<i>Simufilam</i>	1.04	35.58	19	259.35	3	1	2	74.46	529.46	0.19	0.51	79.942
<i>Valiltramiprosato</i>	-0.64	109.49	15	238.31	4	3	6	56.86	996.13	0.38	0.85	82.598
<i>Opicapona</i>	3.28	149.46	27	413.17	8	2	3	93.61	3848	0.46	0.69	74.805
<i>Rotigotina</i>	4.27	23.47	22	315.48	3	1	6	93.81	823.33	0.29	0.86	70.26
<i>Rasagilina</i>	1.9	12.03	13	171.24	1	1	2	54.34	279.24	0.27	0.85	75.602
<i>Pimavanserina</i>	4.67	44.81	31	427.56	3	1	8	121.47	1150.66	0.22	0.8	73.805
<i>Fingolimod</i>	3.2	66.48	22	307.48	3	3	12	92.93	5986.27	0.14	0.61	86.393
Promedio	2.55	57.53	20.82	291.31	3.6	1.42	4.44	81.67	1131.365	0.377	0.743	74.071
Máximo	5.99	149.46	43	654.61	8	7	13	164.16	8549.55	0.97	1.39	89.243
Mínimo	-1.76	3.24	11	151.25	1	0	0	44.22	100.75	-0.1	0.36	4.526
SD	1.63	36.44	6.83	98.53	1.86	1.27	2.94	27.03	1588.668	0.274	0.191	14.318

6.3. Puntaje de selección

Para las 728 moléculas generadas se calcularon las propiedades ADMETSA, con el fin de obtener el S^S . Los resultados de dichos cálculos generaron los gráficos que se presentan a continuación para los primeros 224 derivados generados con los mejores puntajes y para ROPI.

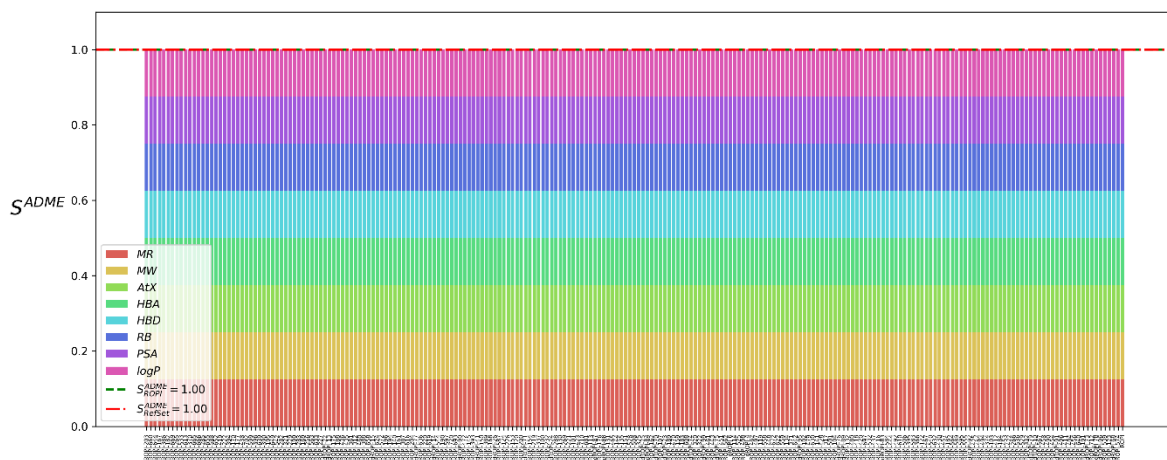


Figura 3. Puntaje de las propiedades ADME vs 224 derivados y ROPI.

En la **Figura 3**, se puede ver que tanto ROPI como los mejores 224 derivados muestran los mismos valores para las propiedades ADME, es decir, se encuentran dentro del rango establecido por el protocolo CADMA-Chem, por lo que, todas tienen un valor de 1, $S_{ROPI}^{ADME} = S_{RefSet}^{ADME} = 1.00$. Mientras que, en la **Figura 4**, podemos observar como el valor del puntaje de toxicidad en el desarrollo para ROPI es mayor que RefSet al tener los valores de $S_{ROPI}^{DT} = 1.03$ y el valor de $S_{RefSet}^{DT} = 1.00$,

lo que indica que ROPI tiene una menor probabilidad de producir efectos adversos en el desarrollo que el promedio del RefSet.

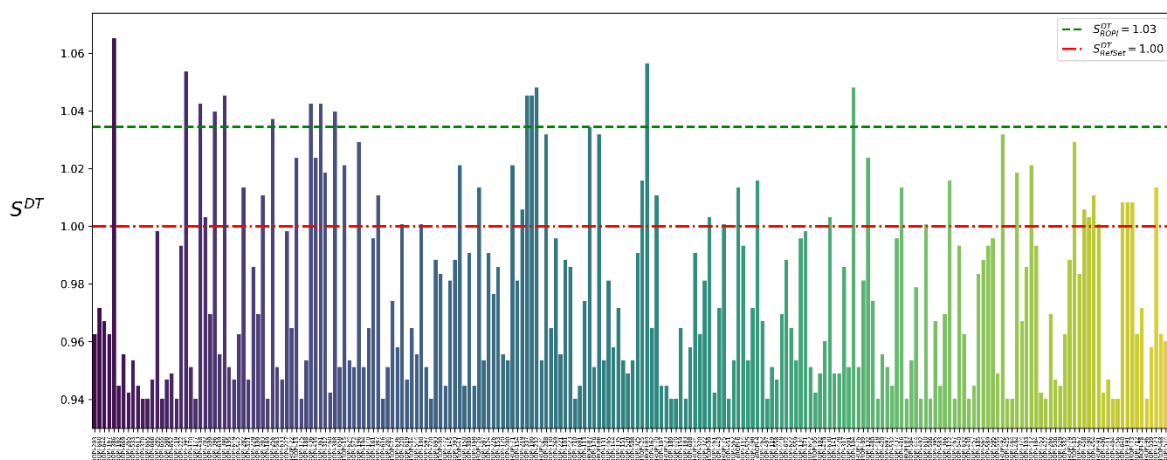


Figura 4. Puntaje de desarrollo de toxicidad vs 224 derivados y ROPI.

En la **Figura 5**, un mayor valor del puntaje LD_{50} , significa que se puede consumir más de ese fármaco sin que produzca la muerte del 50% de la población y, en este caso, ROPI al tener un menor valor al del puntaje que RefSet es más tóxico que el promedio del RefSet ($S_{ROPI}^{LD_{50}} = 0.71$ y el valor de $S_{RefSet}^{LD_{50}} = 1.00$).

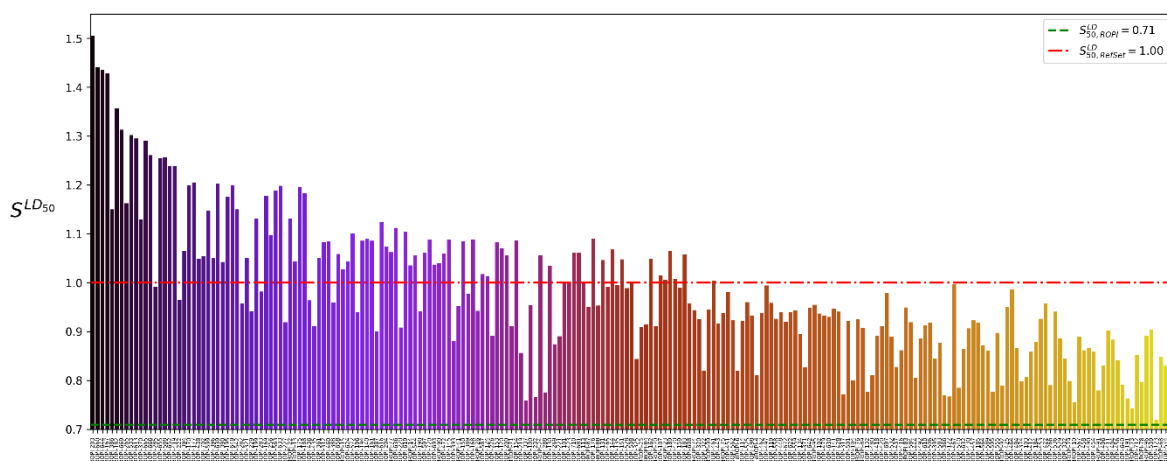


Figura 5. Puntaje LD_{50} vs 224 derivados y ROPI.

En la **Figura 6**, el valor del puntaje de M para ROPI es menor que el del RefSet, ya que. $S_{ROPI}^M = 0.96$ y $S_{RefSet}^M = 1.00$, lo que indica que ROPI produce mayores efectos mutagénicos que el promedio del RefSet.

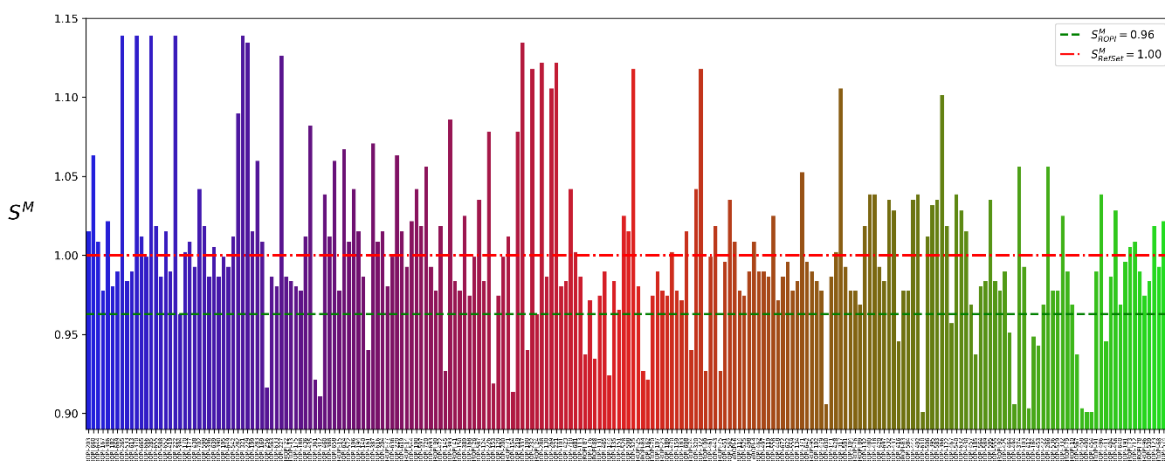


Figura 6. Puntaje M vs 224 derivados y ROPI.

Puesto que el puntaje de toxicidad integra los puntajes individuales de LD₅₀, DT y M, como se ve en **Figura 7**, y considerando $S^T_{ROI} = 0.90$ y $S^T_{RefSet} = 1.00$ para ROPI y el RefSet, respectivamente, se observa que, de acuerdo al protocolo, los derivados con un puntaje de toxicidad mayor presentan menor toxicidad en el organismo. Sin embargo, algunos derivados son más tóxicos que el promedio del RefSet, principalmente en M y DT, al presentar valores de S^M y S^{DT} menores, lo que resalta la importancia de la inclusión de un puntaje de eliminación para el cribado.

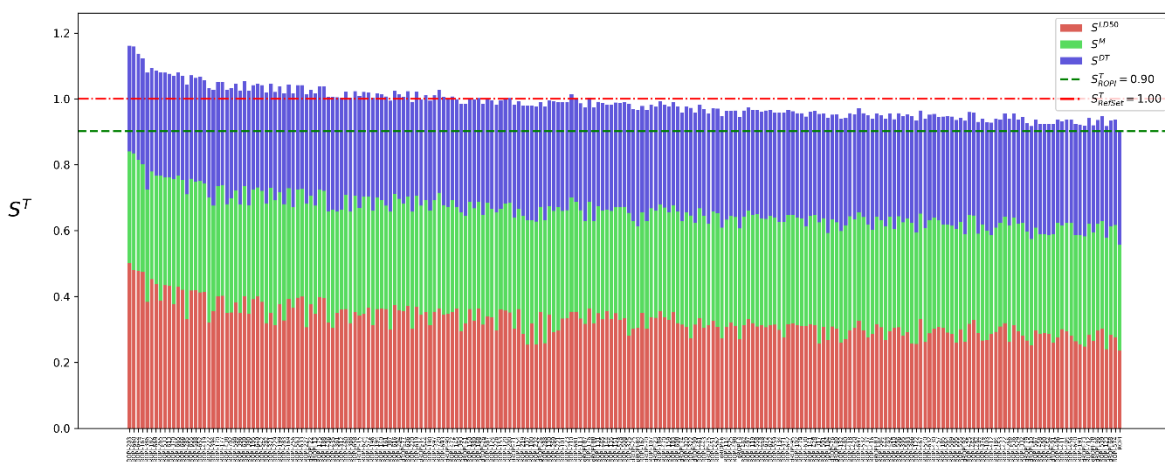


Figura 7. Puntaje de toxicidad separado por cada una de las propiedades de toxicidad vs 224 derivados y ROPI.

Al considerar las propiedades ADME y la toxicidad, se obtienen valores de $S^{ADMET}_{ROI} = 1.90$ y $S^{ADMET}_{RefSet} = 2.00$. En la **Figura 8**, se muestra la suma de ambos puntajes y

cómo, tanto ROPI como sus 224 derivados tienen un puntaje ADME de 1, el S^{ADMET} depende únicamente de la toxicidad.

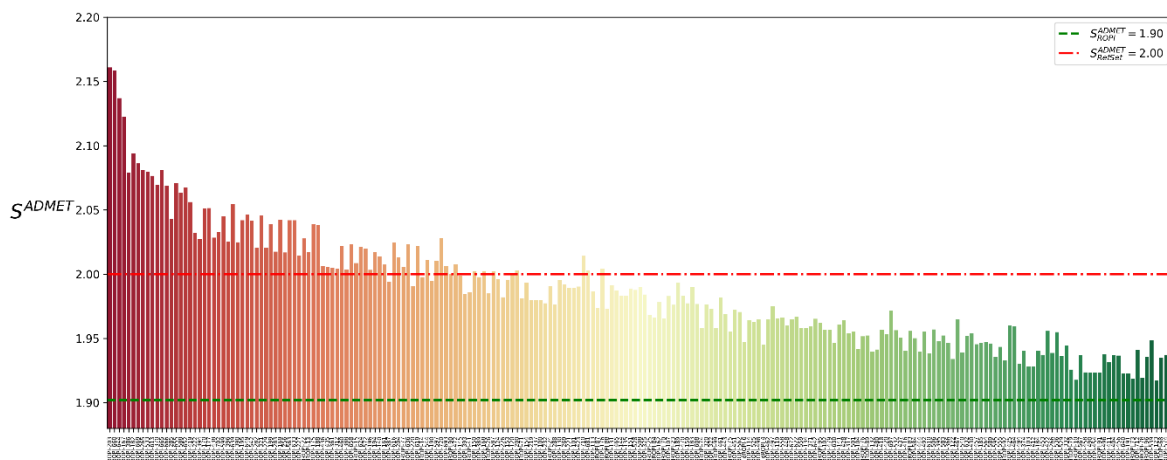


Figura 8. Puntaje de las propiedades ADMET vs 224 derivados y ROPI.

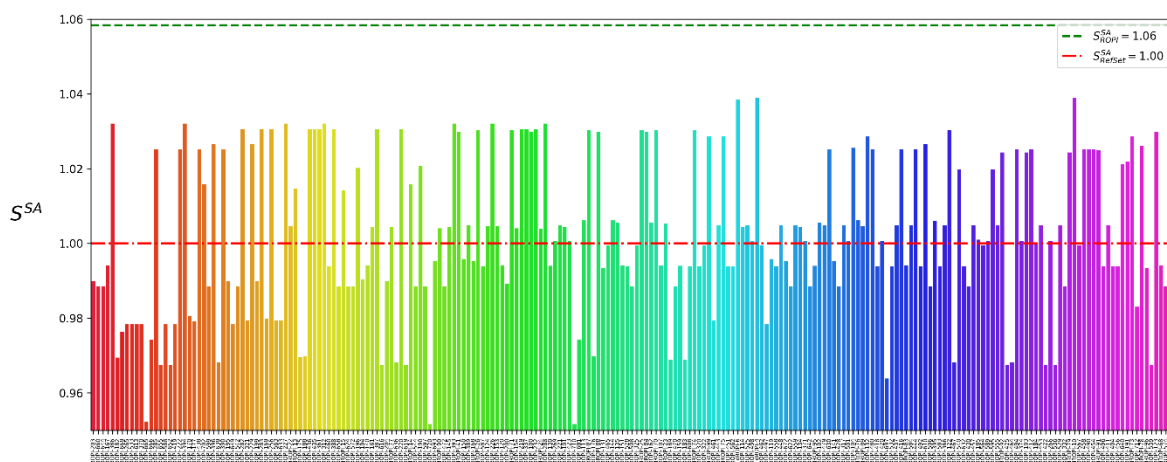


Figura 9. Puntaje de accesibilidad sintética vs 224 derivados y ROPI.

Acorde a la **Figura 9**, y considerando los valores $S^{SA}_{ROPI} = 1.06$ y $S^{SA}_{RefSet} = 1.00$, el gráfico indica que es más fácil sintetizar ROPI que cualquiera de los 224 derivados candidatos a fármacos de acuerdo al software *Ambit-SA*, puesto que valores más altos significan que la molécula tendrá una ruta más directa de síntesis al tener una estructura menos compleja, requerir menos pasos y tener menos restricciones para la disponibilidad de reactivos. Es decir, la accesibilidad sintética ayuda a priorizar las moléculas viables en términos de costo y producción.

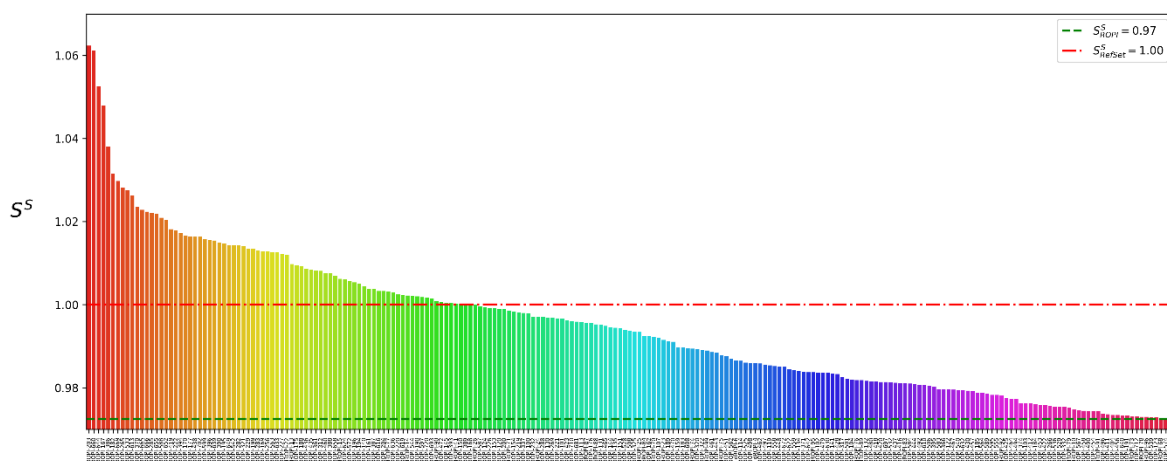


Figura 10. Puntaje de selección completo vs derivados.

Según los resultados obtenidos con el puntaje completo, **Figura 10**, se puede ver que los primeros 224 derivados tienen un mejor puntaje de selección que el marco molecular y solo los primeros 81 tienen un puntaje de selección igual o mejor que el RefSet, es decir, un valor mayor o igual a 1, puesto que $S^S_{ROI} = 0.97$ y $S^S_{RefSet} = 1.00$.

Los puntajes de eliminación se calcularon para los 24 derivados con los valores S^S más altos para tomar en cuenta las variaciones de las propiedades respecto al RefSet, principalmente en toxicidad, y poder continuar el estudio.

6.4. Puntaje de eliminación

Los gráficos de barras obtenidos para el subconjunto de 24 derivados se exponen de la **Figura 11** a la **Figura 15**. Puesto que, el S^S se basa en contrastar los valores obtenidos para cada uno de los derivados y compararlos con los valores promedio del RefSet, el puntaje de eliminación (S^E) verifica una desviación en alguna de las propiedades que se obtienen. Es decir, en los gráficos del S^E a medida que la barra de cada derivado sea más grande denota que el valor de la propiedad o propiedades se aleja más del promedio del RefSet, ya sea para bien o para mal.

Para el S^E se compararon los valores de los 24 derivados respecto al RefSet. Para el caso de $S^{E(ADME2)}$, que considera solo las propiedades logP y MW, los valores de los candidatos a fármacos varían entre $1.963 \leq \log P \leq 4.012$ y $310.369 \leq MW \leq$

434.489. Los valores promedio del conjunto de referencia son $S_{RefSet}^{E(logP)} = 2.55$ y $S_{RefSet}^{E(MW)} = 291.31$. Puesto que logP refleja la afinidad de una sustancia por los lípidos, lo que es importante para que el fármaco atraviese la barrera lipídica de la membrana celular, un valor más cercano al promedio del RefSet sugiere una mejor absorción oral. Sin embargo, los 24 derivados exhiben un peso molecular mayor que el RefSet, lo que también influye en su difusión en el organismo y una menor permeabilidad.⁶⁴ En la **Figura 11**, vemos como los derivados con los valores más cercanos en ambas propiedades al RefSet son el 386, el 285, el 222, el 394 y el 438, mientras que todos los demás derivados se alejan de los valores promedio sin salir de los rangos dados por el conjunto.

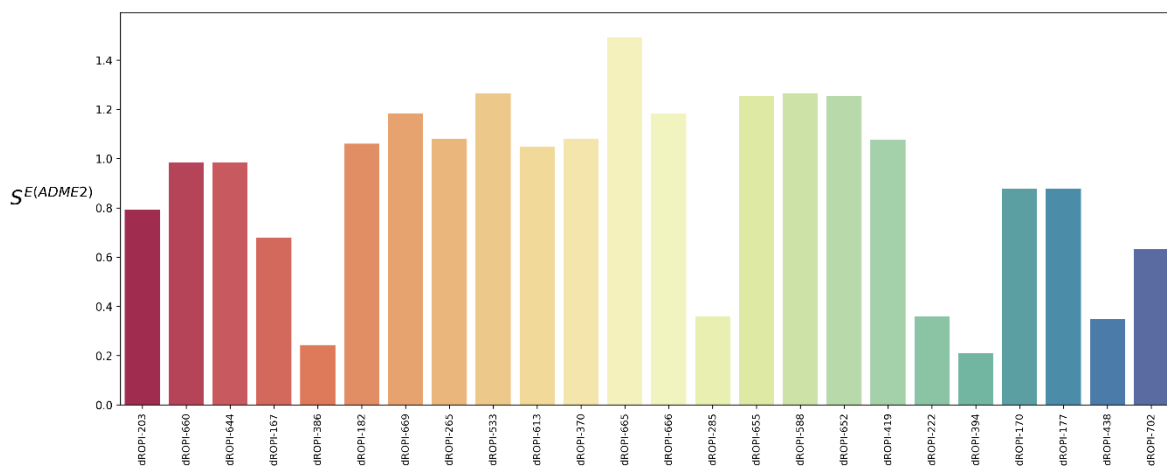


Figura 11. Gráfico del puntaje de eliminación ADME2 vs 24 derivados.

El $S_{E(ADME8)}$, considera las propiedades ADME restantes (TPSA, HBA, HBD, RB, MR y AtX) junto con las dos anteriores. El descriptor TPSA está relacionado con la permeabilidad celular, es decir, con la capacidad de una molécula para atravesar membranas celulares.¹²¹ Los descriptores HBA y HBD están relacionados con la interacción de los fármacos en el organismo, y la formación de enlaces de hidrógeno entre los fármacos y la membrana celular pueden favorecer su absorción y permeabilidad.⁶⁴ El parámetro RB, relacionado con la flexibilidad molecular, influye en la capacidad de una molécula para atravesar la membrana celular de forma pasiva lo que es relevante para la biodisponibilidad oral de los fármacos.⁶⁶ MR mide el tamaño molecular y su polarizabilidad,¹²² afectando la solubilidad del fármaco y sus interacciones con receptores. Finalmente, AtX está relacionada con el tamaño

y complejidad estructural, la hidrofobicidad¹²³ y la energía de afinidad con receptores.¹²⁴

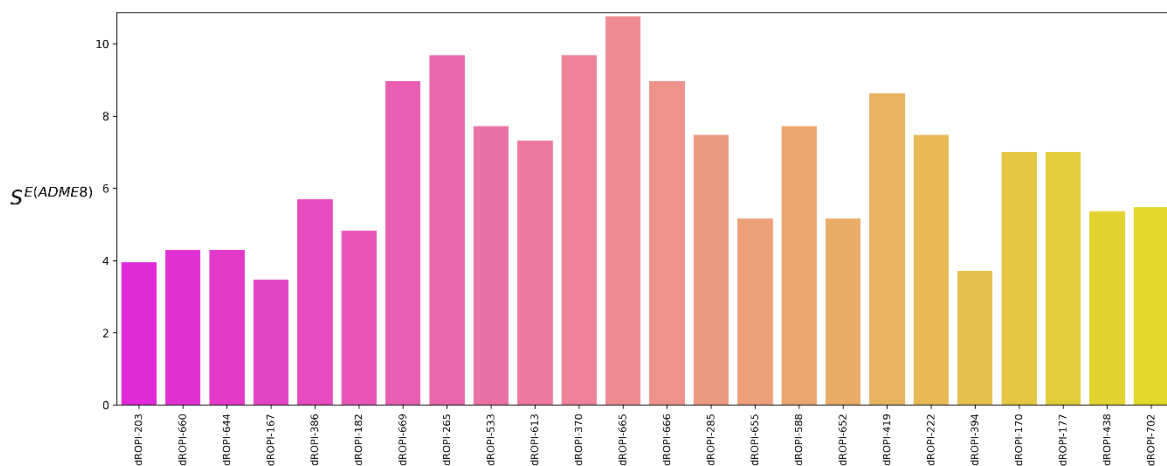


Figura 12. Gráfico del puntaje de eliminación ADME8 vs 24 derivados.

Al considerar las ocho propiedades ADME, el gráfico tiene el comportamiento mostrado en la **Figura 12**. En él, se observa que los derivados 669, 265, 370, 665, 666 y 419 son los que más se desvían de los promedios del RefSet con las barras más altas. De los 24 candidatos, 12 quedaron fuera del rango de $0 \leq RB \leq 8$, establecido por Muegge. Los 12 derivados (203, 660, 644, 167, 386, 182, 285, 655, 652, 222, 394 y el 438) que se encuentran dentro del rango, sugiere que podrían atravesar la membrana celular de forma pasiva, una característica deseable en los fármacos para una mejor absorción. Por lo que, en adelante nos enfocaremos en estos 12 derivados.

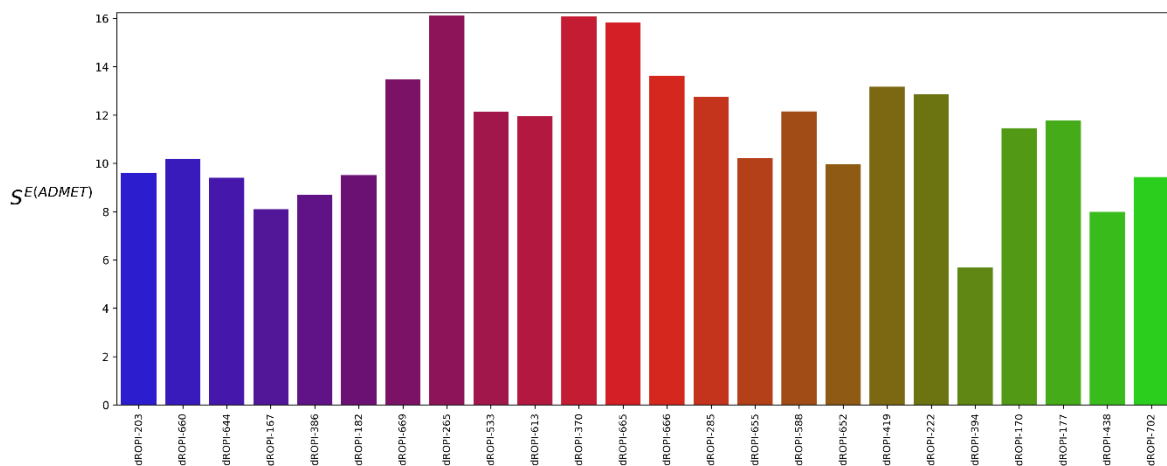


Figura 13. Gráfico del puntaje de eliminación ADMET vs 24 derivados.

Al comparar la **Figura 13** con la anterior, notamos que las barras evidencian un comportamiento bastante parecido en ambos gráficos, y ninguno de los 12 derivados salió del rango de toxicidad en los parámetros (LD_{50} , M y DT). Principalmente, las barras crecieron debido a que en general los derivados se alejan en el parámetro LD_{50} del promedio dado por el RefSet de manera positiva, es decir, son menos tóxicos.

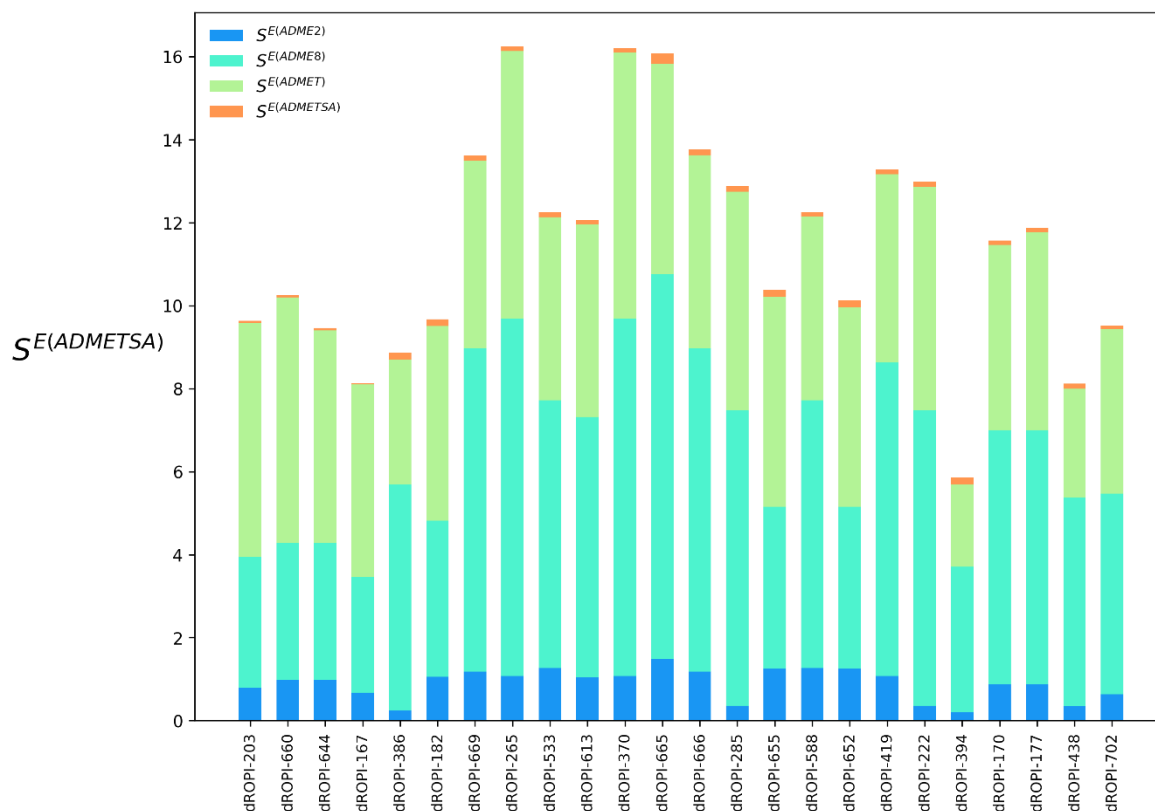


Figura 14. Gráfico del puntaje de eliminación ADMETSA vs 24 derivados.

En la **Figura 14** se observa el S^E completo para los 24 derivados seccionados en cada una de las cuatro partes que los conforman. Se puede ver que el tamaño de la barra se ve afectado por las seis propiedades ADME y la T, puesto que $\log P$, MW y SA casi no contribuyen al tamaño de la barra. Mientras que, en la **Figura 15** la barra esta dividida por los 12 parámetros. En ella se ve que las propiedades en dónde hay mayores diferencias respecto al RefSet son HBA, RB y LD_{50} , sin embargo, en todos los casos se encuentran dentro de los rangos establecidos por las reglas de Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge para las propiedades ADME y dentro del rango dado por el RefSet para los parámetros de toxicidad.

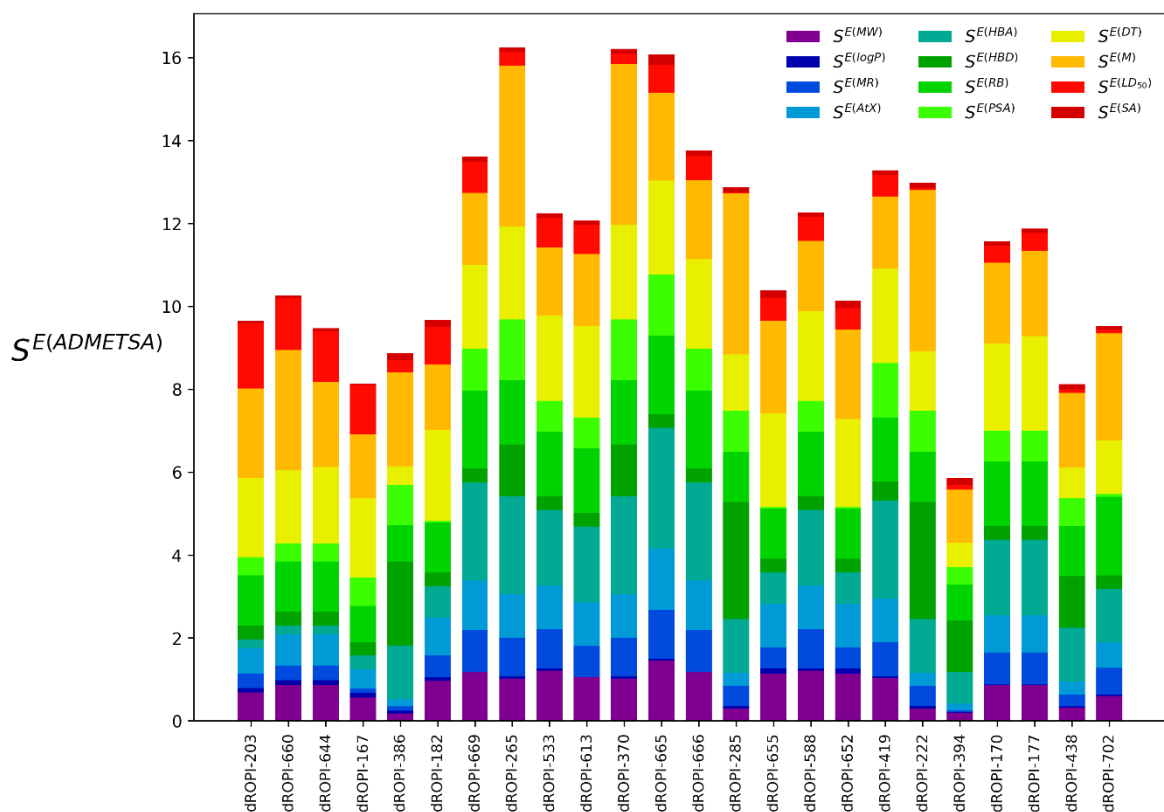
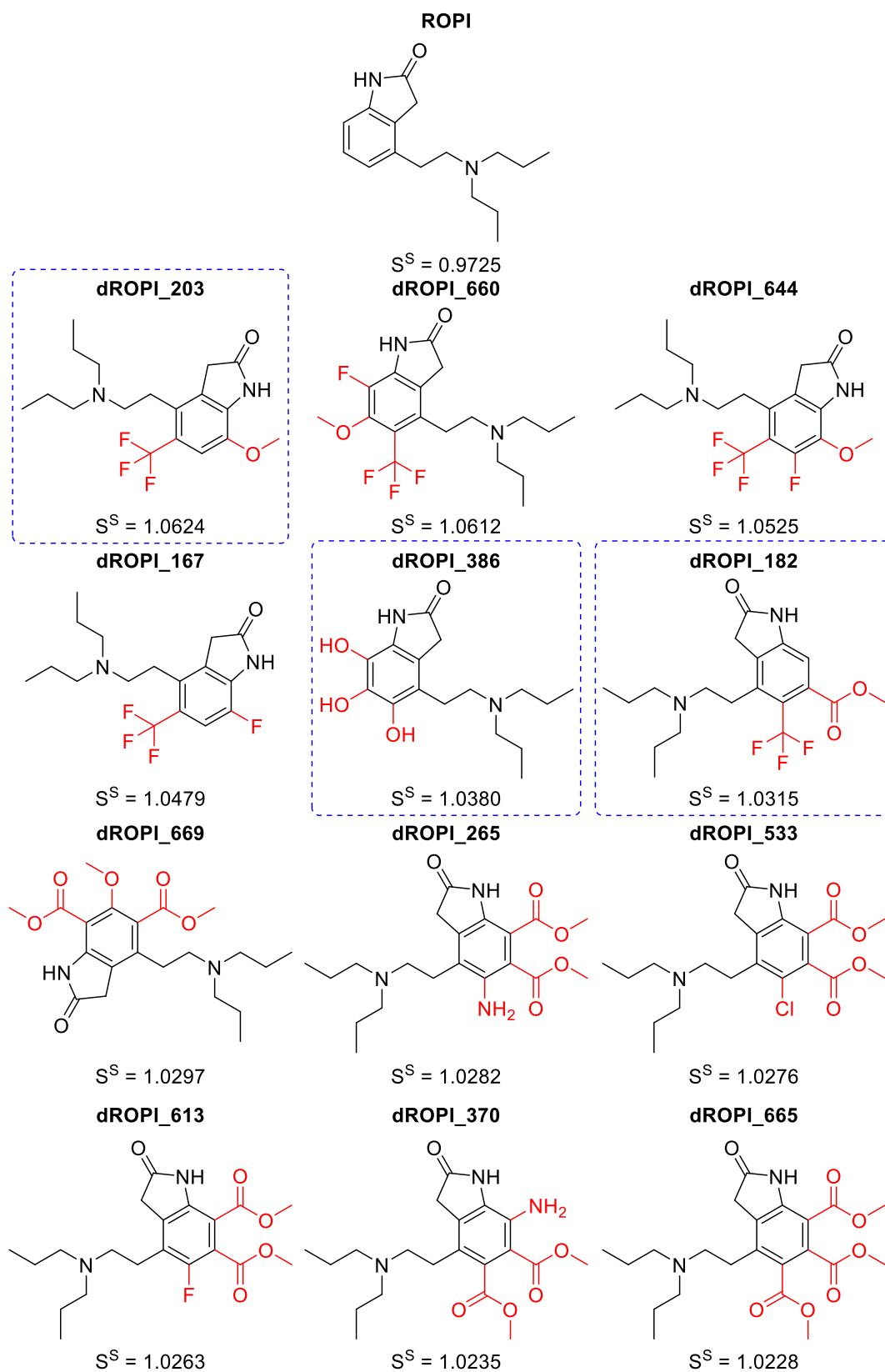


Figura 15. Puntaje de eliminación ADMETSA segmentado en cada una de las propiedades vs derivados.

Por último, tomando en cuenta ambos puntajes (selección y eliminación) y los sustituyentes en las estructuras moleculares de los 12 derivados, se escogieron los tres mejores, ubicados en 1° (dROPI_203), 5° (dROPI_386) y 6° (dROPI_182) lugar en los gráficos. Los candidatos seleccionados contienen los sustituyentes -OH, -NH₂, -OCH₃, -COOCH₃, -F y -CF₃, mientras que el -SH no mejora las propiedades ADMETSA de ROPI, lo que impidió que sus derivados alcanzaran los puntajes más altos.

Estudios previos indican que los polifenoles son buenas especies antioxidantes, por lo que, el compuesto dROPI_386 es un candidato prometedor; mientras que, los compuestos halogenados favorecen el paso a través de la barrera hematoencefálica y, debido a la posición de los sustituyentes, también podrían actuar como buenos queladores de metales los derivados dROPI_203 y dROPI_182, por lo que, estos tres derivados no solo presentan una farmacocinética favorable como fármacos orales, sino que también podrían actuar como antioxidantes a diferencia de ROPI (Esquema 2).



Esquema 2. Mejores 12 derivados con sus S^S , enmarcando los 3 derivados seleccionados en comparación con ROPI.

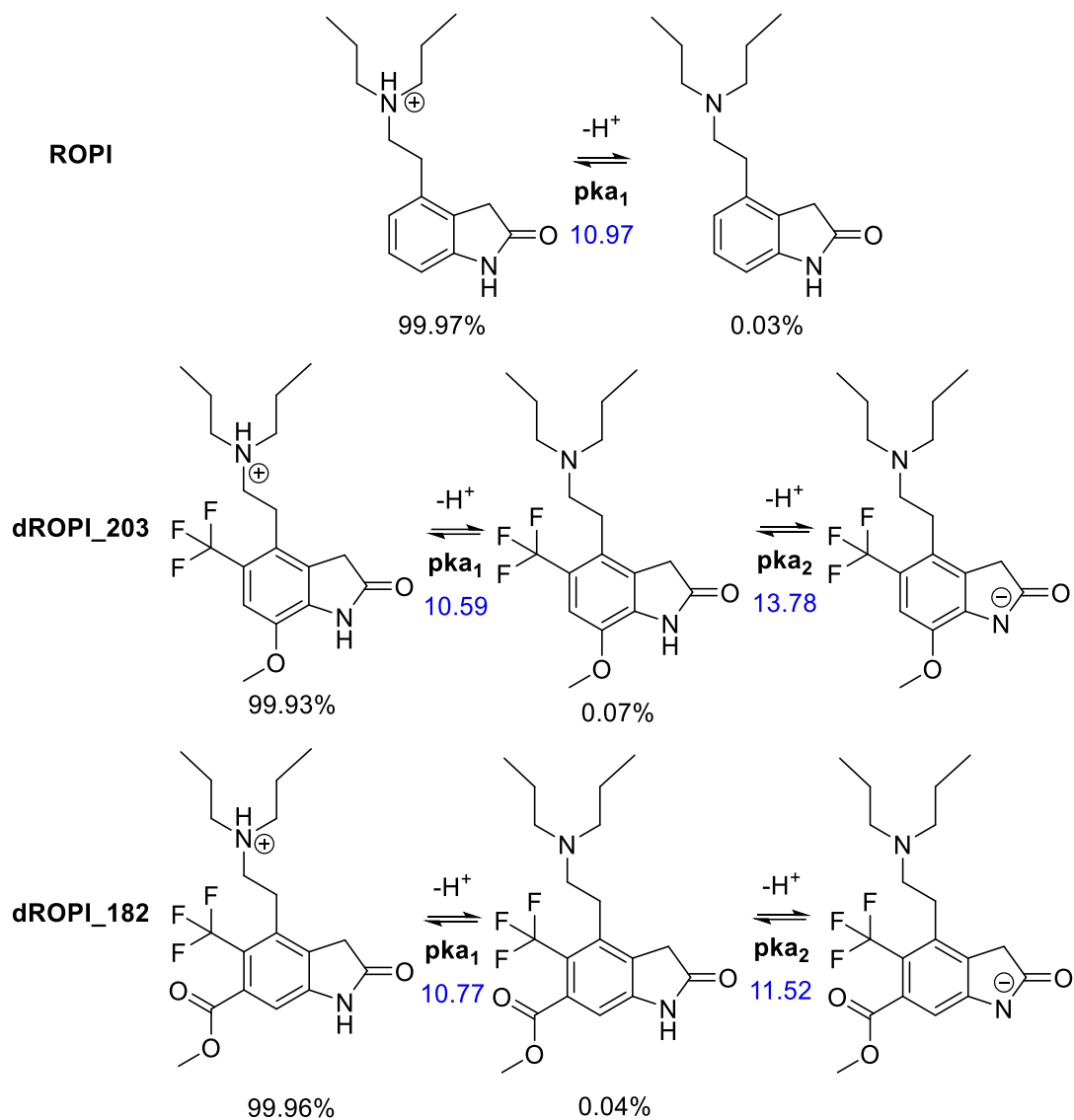
6.5. Equilibrios ácido-base

Para cada uno de los tres derivados seleccionados, así como para ROPI, se modelaron las posibles rutas de desprotonación, se determinaron sus valores de pKa y se realizaron los diagramas de equilibrio con el fin de identificar las especies representativas a pH fisiológico 7.4. Los resultados se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Valores de pKa para ROPI y los derivados seleccionados en medio acuoso con sus respectivas fracciones molares a pH=7.4 en el rango de pH de 0 a 14.

<i>Especie</i>	<i>pKa₁</i>	<i>pKa₂</i>	<i>E₁</i>	<i>E₂</i>	<i>E₃</i>	<i>α_{E1}</i>	<i>α_{E2}</i>	<i>α_{E3}</i>
ROPI	10.97		HROPI+	ROPI		0.9997	0.0003	
dROPI_203	10.59	13.78	HROPI+	ROPI	ROPI-	0.9994	0.0006	2.69E-10
dROPI_386	6.870	12.10	HROPI+	HROPI	ROPI-	0.2279	0.7721	1.54E-05
dROPI_182	10.77	11.52	HROPI+	ROPI	ROPI-	0.9996	0.0004	3.23E-08

En el caso de ROPI y los derivados 203 y 182, se propuso la ruta de desprotonación del **Esquema 3**, donde se pasa de la especie protonada a la aniónica junto con el pKa estimado con FP. Además, de la **Figura 16** a la **Figura 18**, podemos observar como para ROPI, dROPI_203 y dROPI_182 la especie que predomina a pH fisiológico es la especie protonada con un 99.9%, de acuerdo a sus diagramas de distribución de especies. El derivado 386 presenta microequilibrios por lo que se analizó por separado, con el fin de proponer el posible mecanismo de desprotonación.



Esquema 3. Ruta de desprotonación propuesta para ROPI y los derivados dROPI_203 y dROPI_182 con sus respectivos pKa's y abundancias.

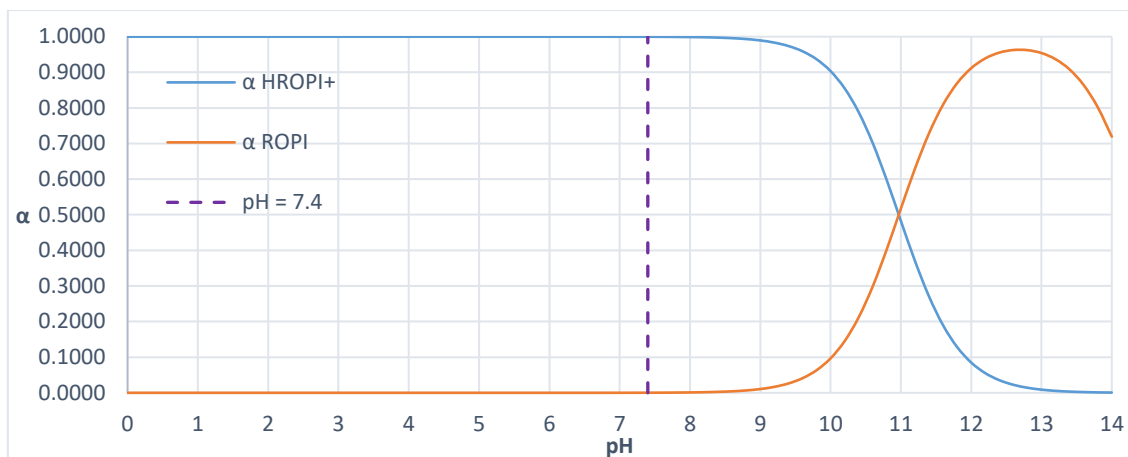


Figura 16. Diagrama de distribución de especies de ROPI.

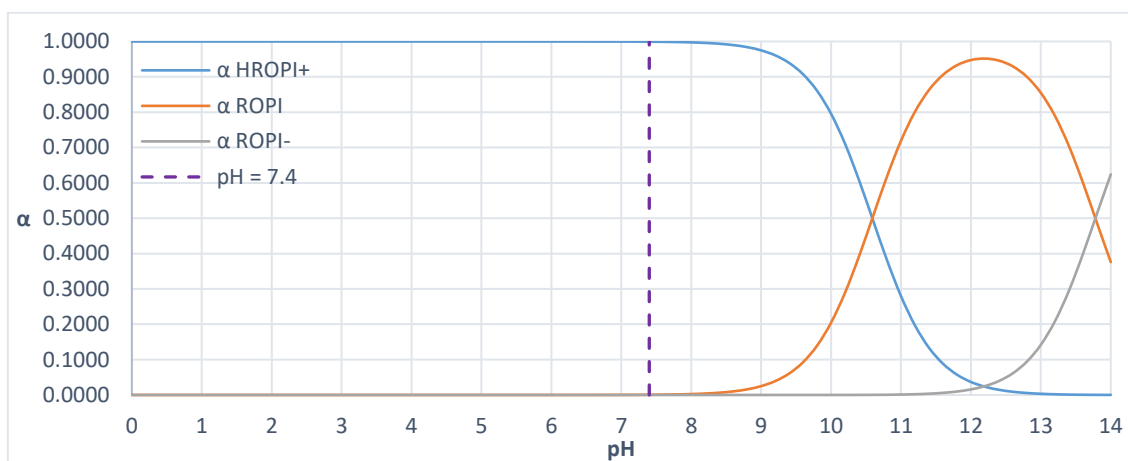


Figura 17. Diagrama de distribución de especies de dROPI_203.

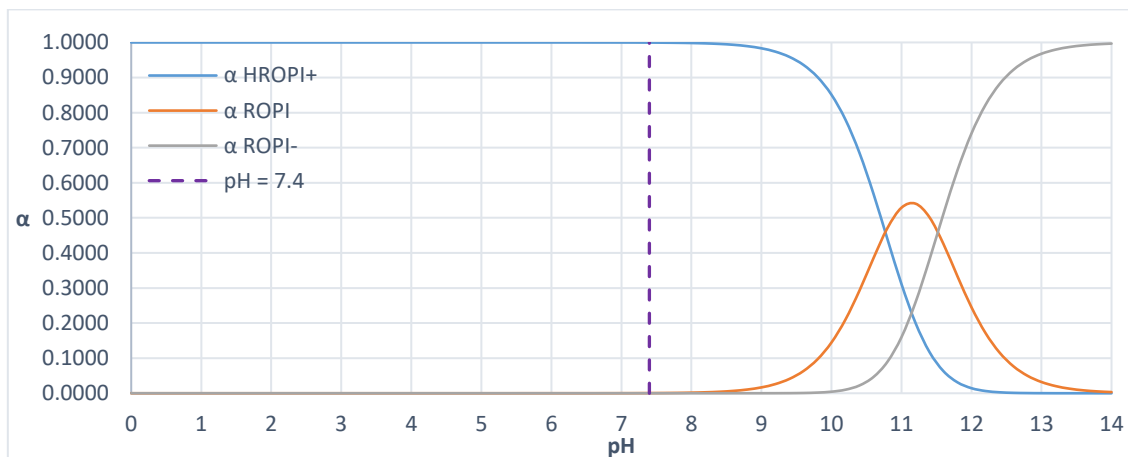


Figura 18. Diagrama de distribución de especies de dROPI_182.

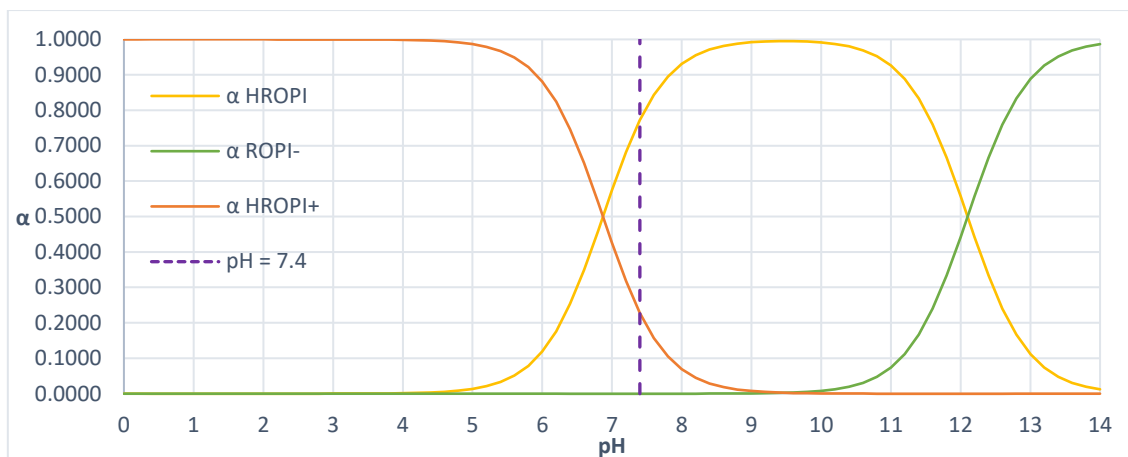
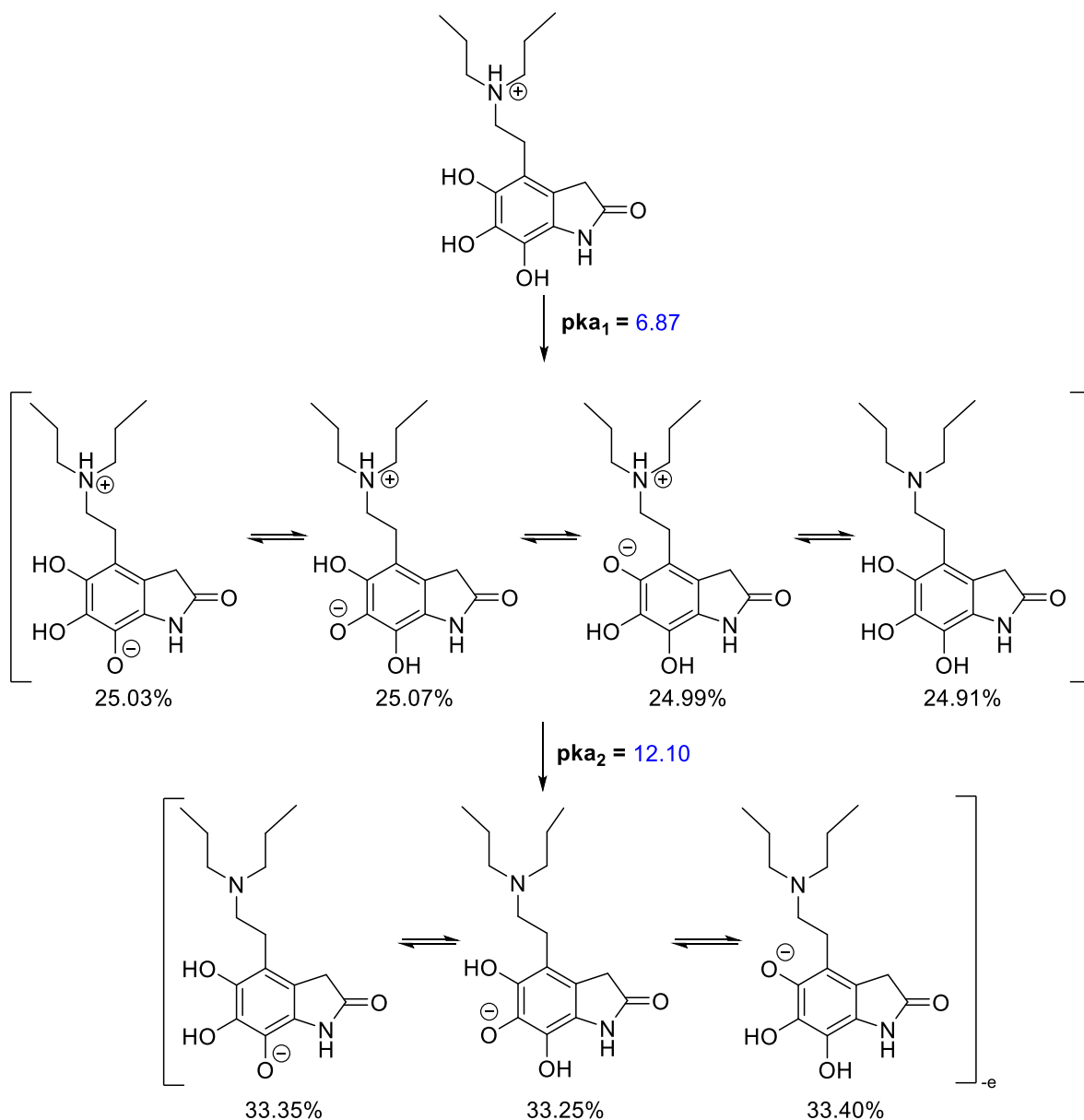


Figura 19. Diagrama de distribución de especies de dROPI_386.

En la **Figura 19**, observamos como a pH fisiológico encontramos tres de las especies del derivado dROPI_386, la protonada con una abundancia del 22.79% y la especie zwitteriónica y/o neutra con una abundancia del 77.21%. Este derivado, al tener equilibrios que involucran microespecies debido a prototropía, la ruta de desprotonación modelada se encuentra mostrada en el **Esquema 4**, donde se puede observar la abundancia de cada una de las especies debajo de ellas, por lo que sus poblaciones se consideran idénticas.

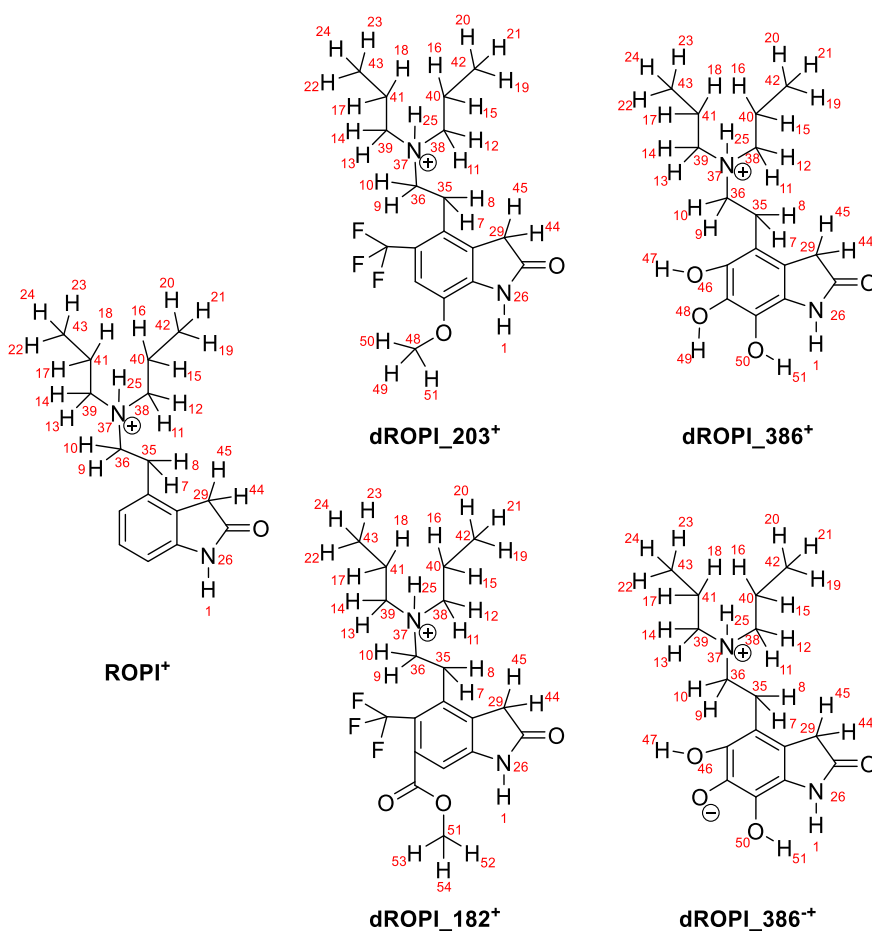


Esquema 4. Ruta de desprotonación del derivado dROI_386 con sus respectivos pKa's y abundancias.

6.6. eH-DAMA

Se calcularon la EI y la EDE para predecir la reactividad química y los posibles mecanismos de reacción vía SET o f-HAT, considerando las especies predominantes del estudio anterior para ROI y sus derivados, junto con un antioxidante de referencia (Trolox) y el radical hidropéroxilo ($\text{HOO}^\bullet$).

Para las especies con mayor abundancia a pH fisiológico se obtuvieron las EDE de las desprotonaciones de interés, es decir, correspondientes a los enlaces C-H pertenecientes a carbonos con hibridación sp^3 , los enlaces N-H y O-H. En el **Esquema 5** se pueden ver las estructuras y la numeración de los átomos involucrados en dichas desprotonaciones.

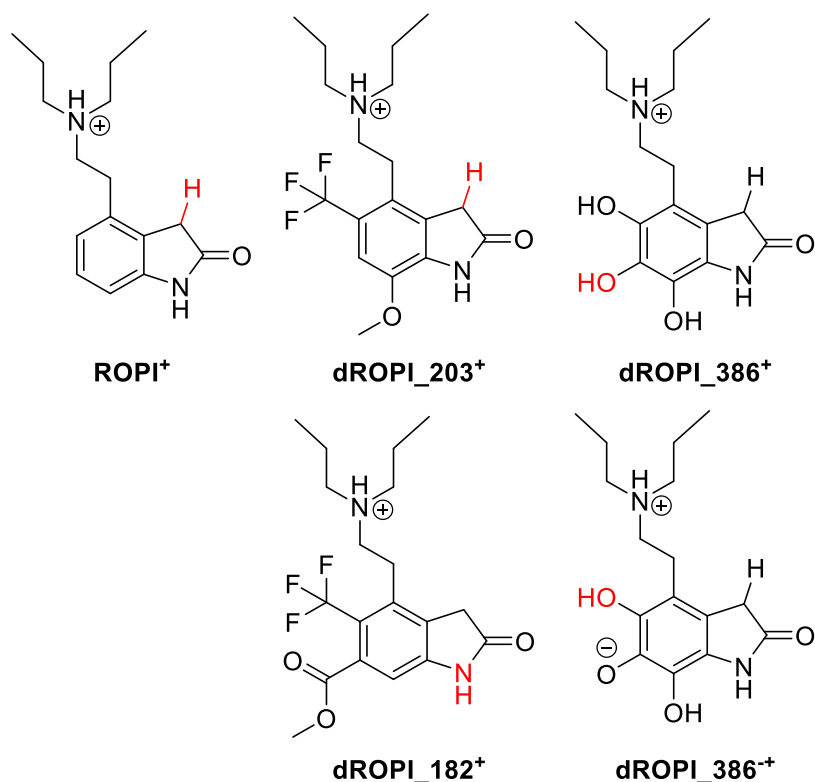


Esquema 5. Especies abundantes de ROPI, dROPI_203, dROPI_386 y dROPI_182 a pH=7.4 con los átomos numerados involucrados en las desprotonaciones de carbonos sp^3 , nitrógenos y oxígenos.

En la **Tabla 5** se presentan las EDE de las desprotonaciones de interés. De acuerdo a dichos resultados las EDE que se consideraron son las mostradas en el **Esquema 6**, puesto que corresponden a los enlaces más débiles, lo que indica que estos hidrógenos son los más lábiles, por lo que pueden donarse con mayor facilidad. Esto favorece su participación en reacciones f-HAT.

Tabla 5. Energías de disociación de enlace en kcal/mol para ROPI⁺, dROPI_203⁺, dROPI_386⁺, dROPI_386⁺ y dROPI_182⁺.

<i>Enlace</i>	<i>EDE (kcal/mol)</i>				
	<i>ROPI⁺</i>	<i>dROPI_203⁺</i>	<i>dROPI_386⁺</i>	<i>dROPI_386⁺</i>	<i>dROPI182⁺</i>
1-26	87.79	95.15	87.79	79.72	88.42
7-35	89.17	91.31	89.17	88.61	98.02
8-35	89.73	92.46	89.73	88.42	106.92
9-36	101.10	100.66	101.10	101.52	129.58
10-36	101.25	100.66	101.25	101.51	110.72
11-38	100.95	101.32	100.95	101.12	105.47
12-38	100.94	99.71	100.94	101.04	105.41
13-39	99.04	99.80	99.04	99.54	104.26
14-39	98.87	99.68	98.87	99.28	105.88
15-40	96.30	96.97	96.30	96.63	105.22
16-40	97.42	96.96	97.42	96.78	105.14
17-41	96.61	96.60	96.61	96.56	104.47
18-41	96.04	96.60	96.04	96.51	104.48
19-43	100.37	100.55	100.37	100.55	105.70
20-43	100.35	100.68	100.35	100.55	121.13
21-43	100.35	100.55	100.35	100.55	105.54
22-42	100.29	100.45	100.29	100.27	104.47
23-42	100.31	100.45	100.31	100.48	120.64
24-42	100.40	100.45	100.40	100.72	104.49
25-37	98.59	109.94	98.59	78.73	128.78
29-44	80.52	84.05	80.52	71.76	94.76
29-45	80.55	84.04	80.55	71.76	94.22
46-47	-	-	74.58	69.84	-
48-49	-	98.90	74.57	-	-
48-50	-	99.07	-	-	-
48-51	-	99.07	-	-	-
50-51	-	-	77.86	71.48	-
51-52	-	-	-	-	93.49
51-53	-	-	-	-	93.85
51-54	-	-	-	-	92.89



Esquema 6. Hidrógeno más lábil para cada especie abundante a pH 7.4 de ROPI, dROPI_203, dROPI_182 y dROPI_386.

En la **Tabla 6**, además de las EDE se muestran las EI de las especies abundantes a pH 7.4, así como los valores de estas energías para Trolox, la EI del H_2O_2 y la EDE del $HOO^\cdot$. Estos últimos valores de energía se toman en cuenta ya que se consideran los mecanismos f-HAT y SET (Ecuaciones (20) y (21), respectivamente) del radical $HOO^\cdot$:



A partir de estos datos se pudo generar el gráfico eH-DAMA que permite visualizar de manera clara que tan buenas especies donadoras de hidrógeno y electrones son los candidatos de interés.

Las especies de dROPI_203⁺ y dROPI_182⁺ tienen valores más altos de EDE y EI en comparación con ROPI. Las especies dROPI_386⁺ y dROPI_386⁺ son las que obtuvieron valores más bajos en ambos descriptores, por lo que, se espera que sus

enlaces sean más débiles que los de las otras especies, además, de ceder un electrón de manera más fácil. Debido a esto, $dROPI_{386}^+$ y $dROPI_{386}^{-+}$ podrían reaccionar con radicales a través de transferencia de hidrógeno y electrones.

Tabla 6. EI y EDE para los cationes de ROPI y sus derivados, el zwitterión del derivado $dROPI_{386}$, Trolox, EDE de H_2O_2 y EI de $HOO^\cdot$.

<i>Especie</i>	<i>EDE (kcal/mol)</i>	<i>EI (eV)</i>
<i>ROPI⁺</i>	80.52	6.07
<i>dROPI₂₀₃⁺</i>	84.04	6.11
<i>dROPI₁₈₂⁺</i>	88.42	6.92
<i>dROPI₃₈₆⁺</i>	74.57	5.57
<i>dROPI₃₈₆⁻⁺</i>	69.84	4.47
<i>Trolox</i>	77.78	5.66
<i>H₂O₂</i>	87.08	-
<i>HOO[·]</i>	-	4.59

La **Figura 20** revela que las especies ROPI, $dROPI_{203}$ y $dROPI_{386}$ son eficaces en la depuración de RLS hidroperoxilo al ubicarse a la izquierda de este, específicamente, se encuentran en el segundo y el tercer cuadrante con respecto al radical de referencia.

Los cationes $ROPI^+$, $dROPI_{203}^+$ y $dROPI_{386}^+$ tienen la capacidad de neutralizar RLS hidroperoxilo por medio de la donación de hidrógeno, sin embargo, su actividad antioxidante es inferior a la de Trolox. Mientras que, la especie zwitteriónica $dROPI_{386}^{-+}$, destaca como la más prometedora en términos de actividad antioxidante, ya que es la única capaz de donar tanto hidrógenos como electrones de manera eficiente. El catión $dROPI_{386}^+$ posee valores similares a los de Trolox y el zwitterión $dROPI_{386}^{-+}$ tiene valores aún más bajos tanto de EDE como de EI, lo que sugiere una mayor eficiencia antioxidante.

En conjunto, estos resultados indican que el derivado $dROPI_{386}$ en su forma zwitteriónica es un mejor donador de hidrógeno y electrones que ROPI y supera al Trolox en la donación de electrones. Esto sugiere que $dROPI_{386}^{-+}$ podría inhibir los radicales hidroperoxilo de manera eficiente mediante los mecanismos f-HAT y SET.

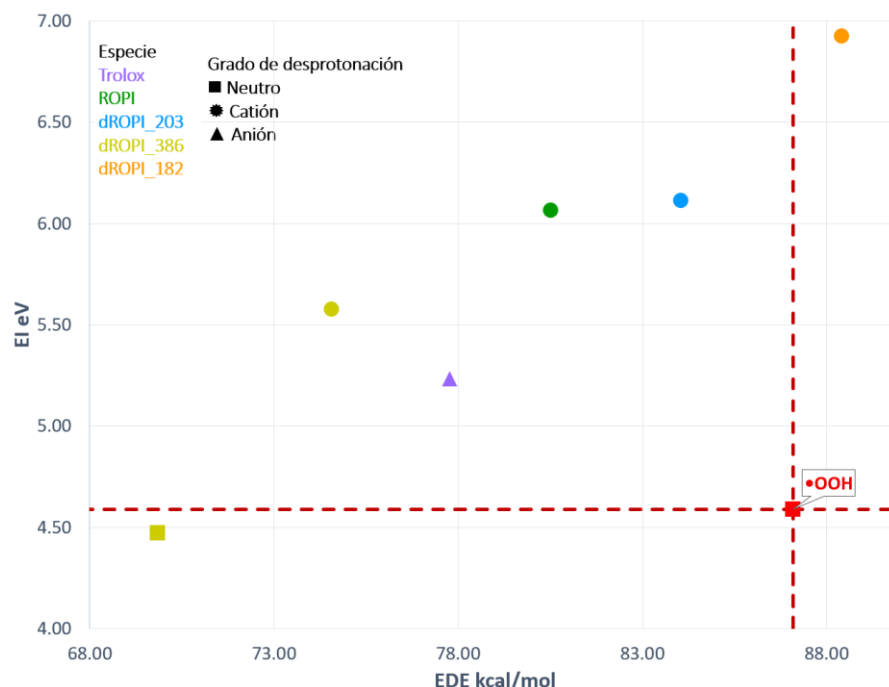


Figura 20. eH-DAMA para ROPI, dROPI_203, dROPI_182 y dROPI_386 a pH=7.4.

6.7. Acoplamiento molecular

Se aplicó un algoritmo de optimización por gradiente en los sitios activos de las proteínas, tal como se detalla en la **Tabla 7**. En ella se puede observar que no se encontró sustrato para las proteínas PPAR γ , σ 1R y CuZnSO. En el caso de la CuZnSOD, se realizó el acoplamiento a ciegas al no contar con las estructuras co-cristalizadas^{XIV} de los ligandos en la base de datos. Posteriormente, se realizó una nueva simulación de acoplamiento en el sitio identificado con mayor afinidad.

Tabla 7. Datos de las proteínas utilizadas en los cálculos de acoplamiento molecular, sus sitios activos y los sustratos y/o fármacos específicos.

Proteína	PDB ID	Tamaño (Å)	Centro (x, y, z)	Sustrato	Fármaco
COMT	3S68	15 x 15 x 15	-22.29, 24.35, 6.97	Dopamina	Tolcapona
MAO-B	2V5Z	15 x 15 x 15	51.81, 156.34, 28.15	Feniletilamina	Safinamida
AChE	6EY7	21 x 21 x 21	-16.30, -43.83, 30.17	Acetilcolina	Donopezilo
NMDAr	7SAD	15 x 15 x 15	166.14, 174.34, 216.82	Glutamato	Memantina
5HT2A	6A94	17 x 15 x 15	14.40, -0.80, 60.90	Serotonina	Risperidona
A2Ar	8GNE	15 x 13 x 13	1.00, -7.50, 18.30	Adenosina	KW6536
σ 1R	6DK1	15 x 15 x 15	10.50, 38.70, -34.80	-	Blarcamesina
PPAR γ	2PRG	15 x 15 x 15	50.19, -38.23, 19.15	-	Rosiglitazona
CuZnSOD	1CB4	40 x 72 x 40	16.00, 71.00, 16.00	-	β -Eudesmol
XO	3NS1	15 x 15 x 15	38.00, 20.00, 19.00	Xantina	5-mercaptopurina

^{XIV} Co-cristalización: proceso en el que se combinan dos o más moléculas para crear una nueva estructura cristalina.

Los puntajes de acoplamiento para las mejores conformaciones de los complejos, ponderados en función de las fracciones molares de las especies más relevantes a pH = 7.4, se recopilan en la **Tabla 8**. Los resultados presentan energías de unión negativas lo que indica que hay interacciones favorables entre cada uno de los compuestos y las proteínas objetivo. Valores más negativos reflejan mayor afinidad.

Tabla 8. Puntajes de acoplamiento pesados para cada compuesto con su respectivo objetivo.

<i>Compuesto</i>	ΔG_B^W (kcal/mol)									
	COMT	MAOB	ACHE	NMDAR	5HT2A	A2AR	SIGMA1R	PPARG	SOD	XO
<i>ROPI</i>	-5.957	-7.942	-8.393	-6.08	-7.393	-7.969	-7.607	-6.919	-6.098	-7.575
<i>dROPI_203</i>	-4.093	-7.312	-9.496	-6.514	-7.965	-8.309	-7.844	-7.372	-6.608	-6.2
<i>dROPI_386</i>	-6.610	-7.821	-8.994	-6.288	-7.480	-7.678	-7.467	-6.758	-6.403	-7.229
<i>dROPI_182</i>	-3.585	-6.319	-9.865	-6.845	-8.102	-8.258	-8.011	-7.272	-7.178	-5.896
<i>Sustrato</i>	-5.4	-6	-4.9	-5	-6.5	-7	-	-	-	-6.4
<i>Fármaco específico</i>	-7.6 (1.6 Å)	-10.0 (1.8 Å)	-12.0 (2.8 Å)	-5.8 (0.6 Å)	-11.9 (1.8 Å)	-10.2 (2.9 Å)	-7.9	-8.1 (1.6 Å)	-6.9	-5.7 (2.6 Å)

En muchos casos los derivados no superan en afinidad a los fármacos de referencia. No obstante, su principal ventaja es su capacidad para interactuar simultáneamente con múltiples receptores implicados en las END, en lugar de actuar sobre un único objetivo. Para que sean viables como candidatos terapéuticos es fundamental que su energía de unión sea mayor que la del sustrato con cada proteína diana.

El derivado dROPI_386 presenta la mayor afinidad por la COMT, mientras que dROPI_182 y dROPI_203, con valores de afinidad más pequeños en comparación con las del sustrato, tienen una interacción más débil con la proteína. No obstante, ninguno de los compuestos supera la afinidad del fármaco de referencia tolcapona, lo que sugiere que podrían optimizarse para mejorar su unión a COMT y así aumentar la dopamina en el cerebro, es decir, que se podría cambiar o añadir grupos funcionales a la estructura química que favorezcan las interacciones moleculares con dicha proteína.

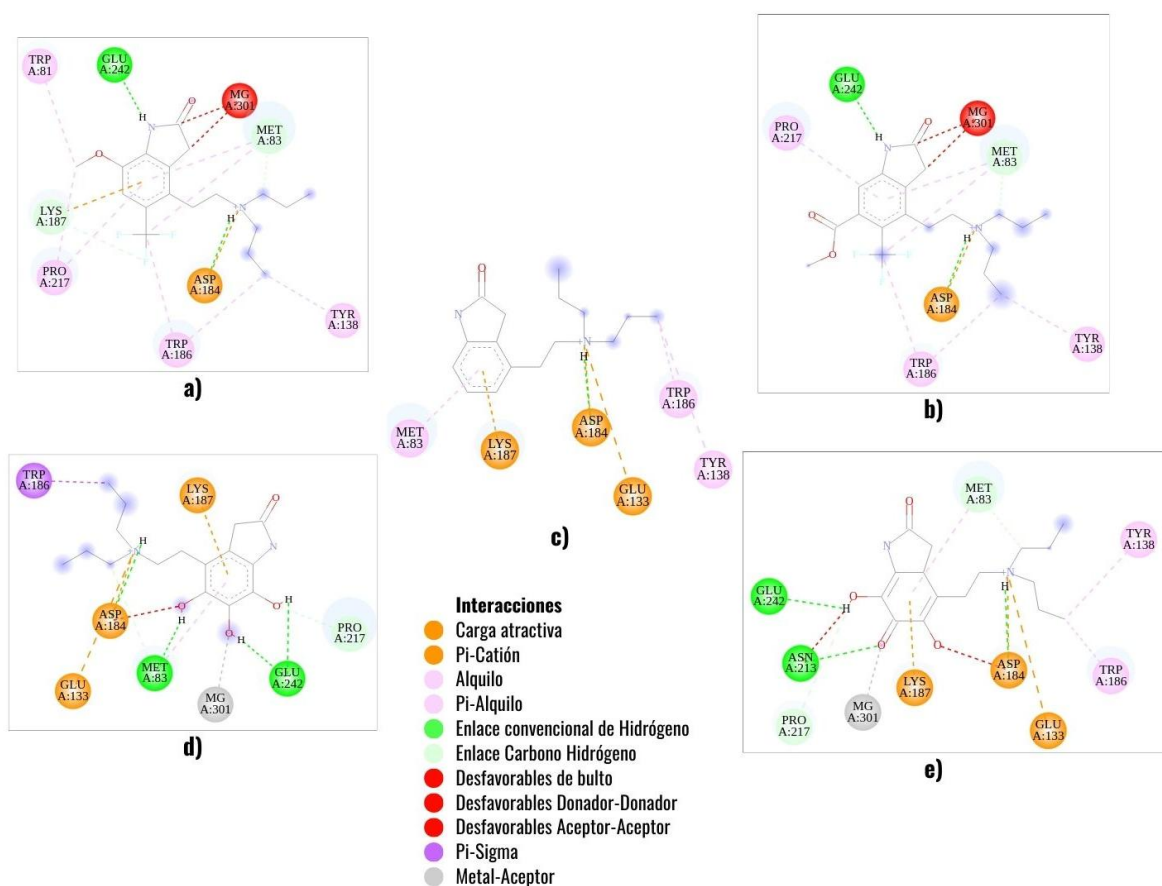


Figura 21. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre COMT y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁺ con sus interacciones.

Se pueden ver, en la **Figura 21**, tres interacciones constantes en todos los diagramas con los residuos TRP A186, ASP A184 y MET A83. Además, los derivados tienen una interacción con el ion Mg^{2+} (MG A301); sin embargo, en dROPI_203 y dROPI_182 esta interacción es desfavorable. En general, las especies de dROPI_386 tienen mayor número de interacciones, lo que favorece la estabilidad de los complejos y se refleja en su mayor afinidad con COMT. La estabilidad del complejo sugiere que dROPI_386 se ajusta mejor al sitio activo, optimizando su unión y potencial efecto inhibitorio.

Todos los derivados, junto con ROPI, presentan una mejor afinidad por MAO-B en comparación con su sustrato feniletilamina. Sin embargo, el fármaco de referencia safinamida supera la afinidad de todos los compuestos, esto implica una interacción más fuerte y estable con la enzima, lo que sugiere que los derivados podrían optimizarse para mejorar su unión a MAO-B.

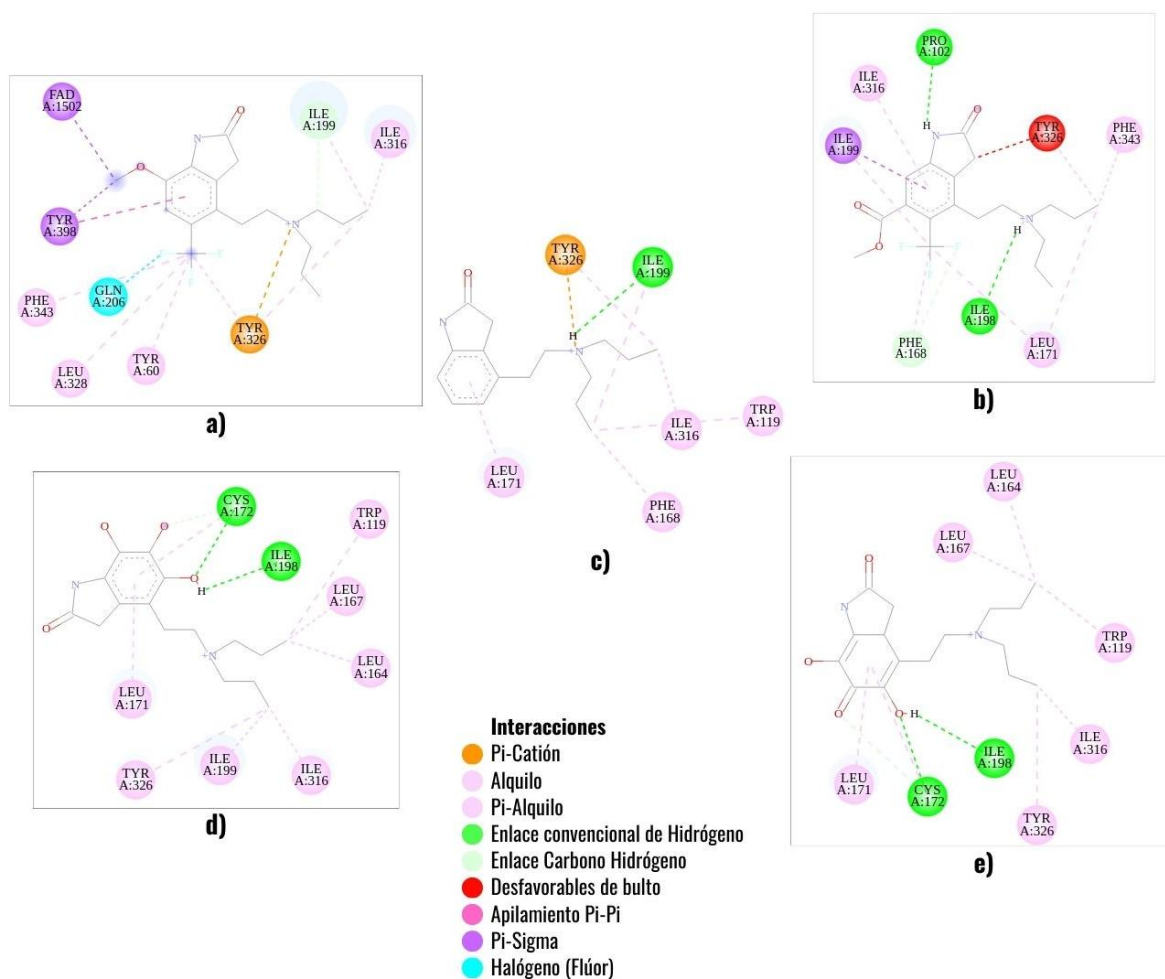


Figura 22. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre MAO-B y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁺ con sus interacciones.

La **Figura 22** expone que ROPI y sus derivados tienen una interacción con el residuo TYR A326, lo que sugiere que es un punto clave de interacción, aunque, para dROPI_182 esta interacción es desfavorable, lo que explicaría su menor valor de afinidad con MAO-B. Además, ROPI y las especies de dROPI_386 exhiben interacciones de puente de hidrógeno lo que estabiliza los complejos proteína-ligando, mientras que dROPI_203 presenta interacciones halógeno (GLN A206) que también contribuyen a la estabilidad del complejo y la interacción con FAD A1502, lo que podría ser clave en la inhibición de la proteína. Estas diferencias en las interacciones moleculares explicarían las variaciones en la afinidad de los compuestos con MAO-B.

Tanto ROPI como sus derivados muestran una mayor afinidad que el sustrato, acetilcolina, lo que sugiere que podrían competir con éxito por el sitio de unión en AChE. Aunque los derivados mejoran la interacción con AChE, ninguno supera la afinidad del fármaco de referencia donepezilo. Esto indica que, a pesar de las mejoras observadas, es necesario seguir optimizando los derivados para alcanzar o superar la afinidad del fármaco de referencia.

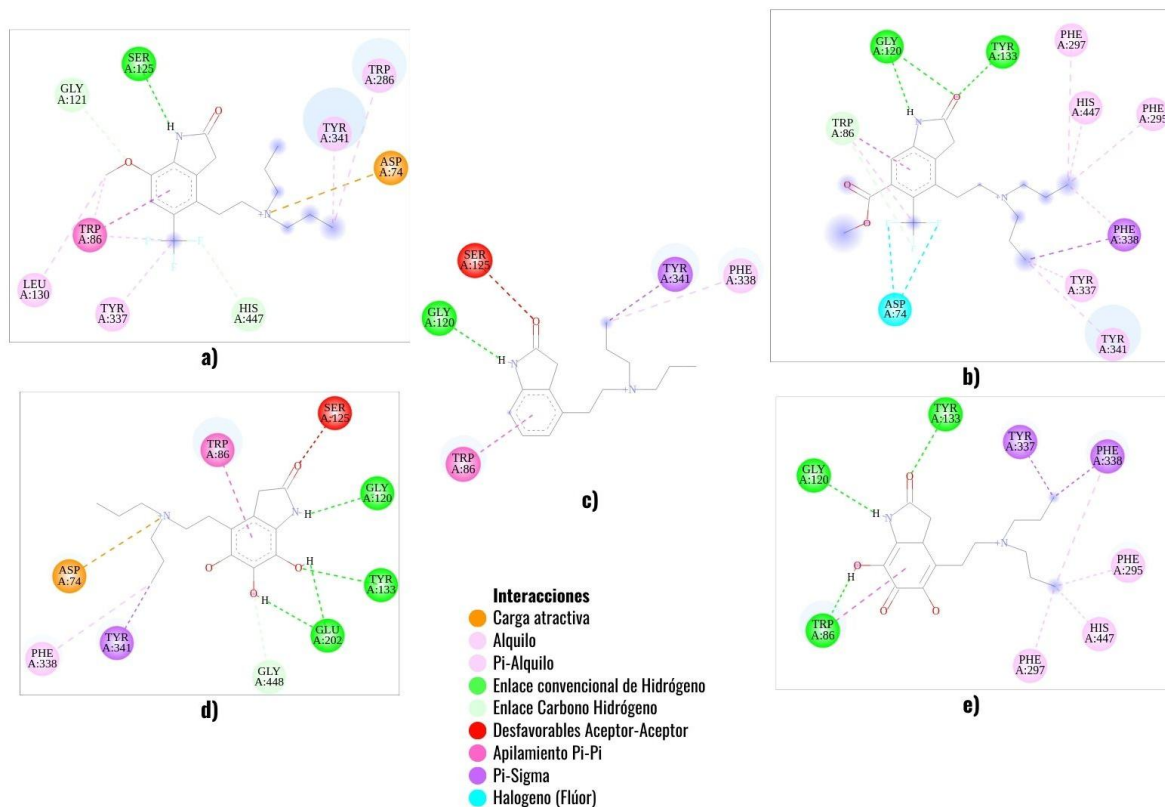


Figura 23. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre AChE y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁺ con sus interacciones.

En la **Figura 23** se observan las interacciones de ROPI y sus derivados con la proteína AChE. En todas las especies se observa una interacción con el residuo TRP A86, lo que sugiere su importancia en la unión. Además, todas tienen interacciones de puentes de hidrógeno. El catión de dROPI_182 muestra un mayor número de interacciones en comparación con los demás compuestos, de hecho, posee interacciones halógeno, lo que indica una mejor afinidad con la proteína, en concordancia con los resultados computacionales.

Todos los compuestos poseen una mayor afinidad por NMDAr en comparación con el sustrato glutamato y el fármaco de referencia memantina. Entre ellos, dROPI_182 tiene la mejor afinidad, lo que sugiere que sus interacciones favorecen una mayor estabilidad en el sitio activo. Los tres derivados destacan como candidatos prometedores para la inhibición de NMDAr, lo que podría ser relevante en enfoques terapéuticos para disminuir la neurotoxicidad.

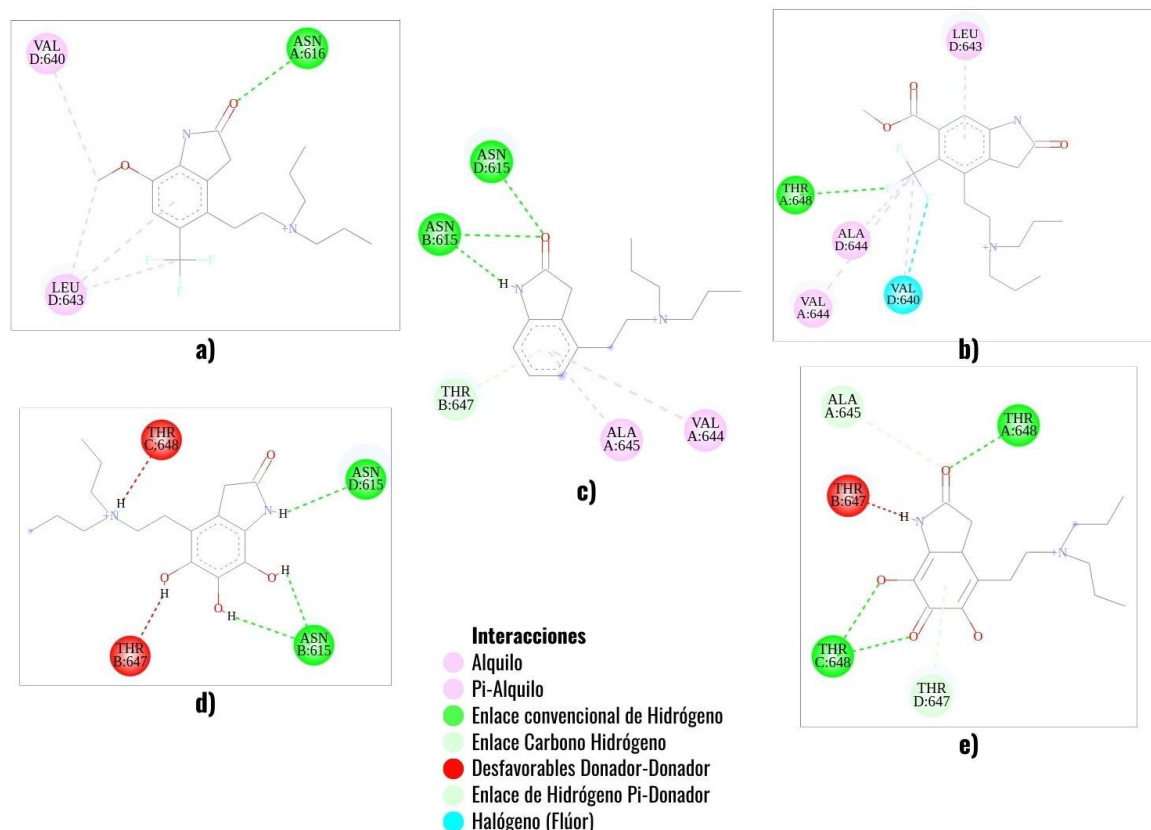


Figura 24. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre NMDAr y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁻⁺ con sus interacciones.

En la **Figura 24** se puede ver que ROPI y sus derivados establecen interacciones de puente de hidrógeno con NMDAr. Sin embargo, las especies de dROPI_386 también tienen interacciones desfavorables, lo que concuerda con sus valores de afinidad. A pesar de estas interacciones negativas, su afinidad es superior a la de ROPI. Además, dROPI_182, exhibe una interacción halógena (VAL D640), lo que contribuye a una mayor estabilidad acorde con los valores obtenidos.

La proteína 5HT2A muestra la mayor afinidad por el fármaco risperidona y la menor afinidad por su sustrato, la serotonina. La tendencia en afinidad es: risperidona > dROPI_182 > dROPI_203 > dROPI_386 > ROPI > serotonina. Esto sugiere que ROPI y sus derivados podrían competir eficazmente por el sitio de unión con su sustrato. En comparación con ROPI, sus derivados tienen mejor afinidad, destacando dROPI_182 como el más prometedor. Sin embargo, ninguno supera la afinidad del fármaco de referencia.

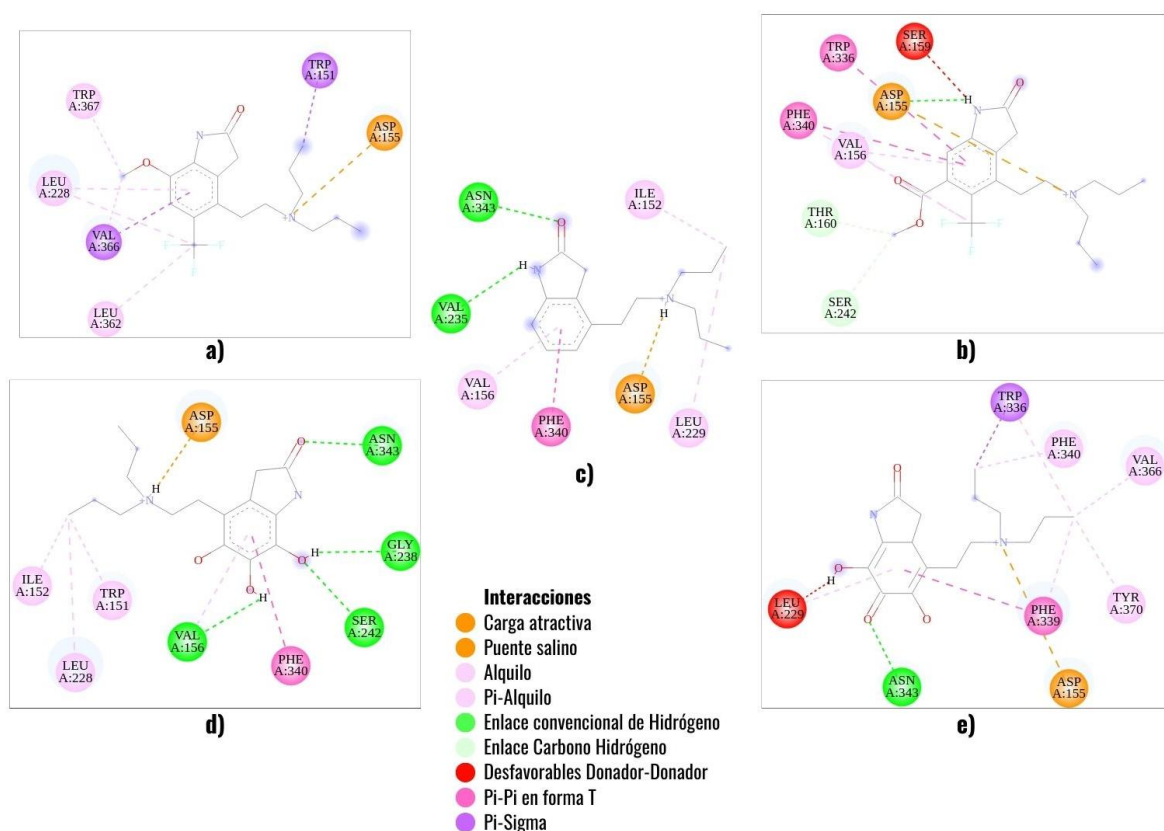


Figura 25. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre 5HT2A y a) dROPI_203⁺, b) dROPI_182⁺, c) ROPI, d) dROPI_386⁺ y e) dROPI_386⁺ con sus interacciones.

La **Figura 25** muestra las interacciones entre ROPI y sus derivados con la proteína 5HT2A. En todas se observa una interacción de carga atractiva con ASP A155, lo que sugiere una contribución electrostática relevante. La especie protonada de dROPI_386 parece formar una interacción más fuerte y estable con la proteína debido a la combinación de puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y π - π . Sin embargo, el zwitterión genera interacciones desfavorables, lo que reduce la afinidad global del compuesto por 5HT2A.

El fármaco de referencia, KW6536, presenta la mejor interacción con A2Ar. Los derivados dROPI_203 y dROPI_182 tienen una afinidad superior en comparación con ROPI, mientras que dROPI_386, con una afinidad más baja, sugiere que la modificación estructural no favorece tanto la unión al receptor. Por otro lado, el sustrato, adenosina, exhibe la menor afinidad, lo que indica que ROPI y sus derivados podrían competir por el sitio de unión en A2Ar. Sin embargo, ninguno supera la afinidad del fármaco control, lo que resalta la posibilidad de optimizar los compuestos para mejorar su interacción con A2Ar.

La **Figura 26** ilustra las interacciones entre ROPI y sus derivados con la proteína A2Ar. Todas muestran una interacción aromática, posiblemente con el anillo, lo que favorece la afinidad. También, todas las especies de los derivados presentan interacciones de puente de hidrógeno con ASN253, sin embargo, la especie protonada de ROPI tiene una interacción desfavorable para este aminoácido. Las especies protonadas de dROPI_203 y dROPI_386 son las únicas que no tienen interacciones desfavorables.

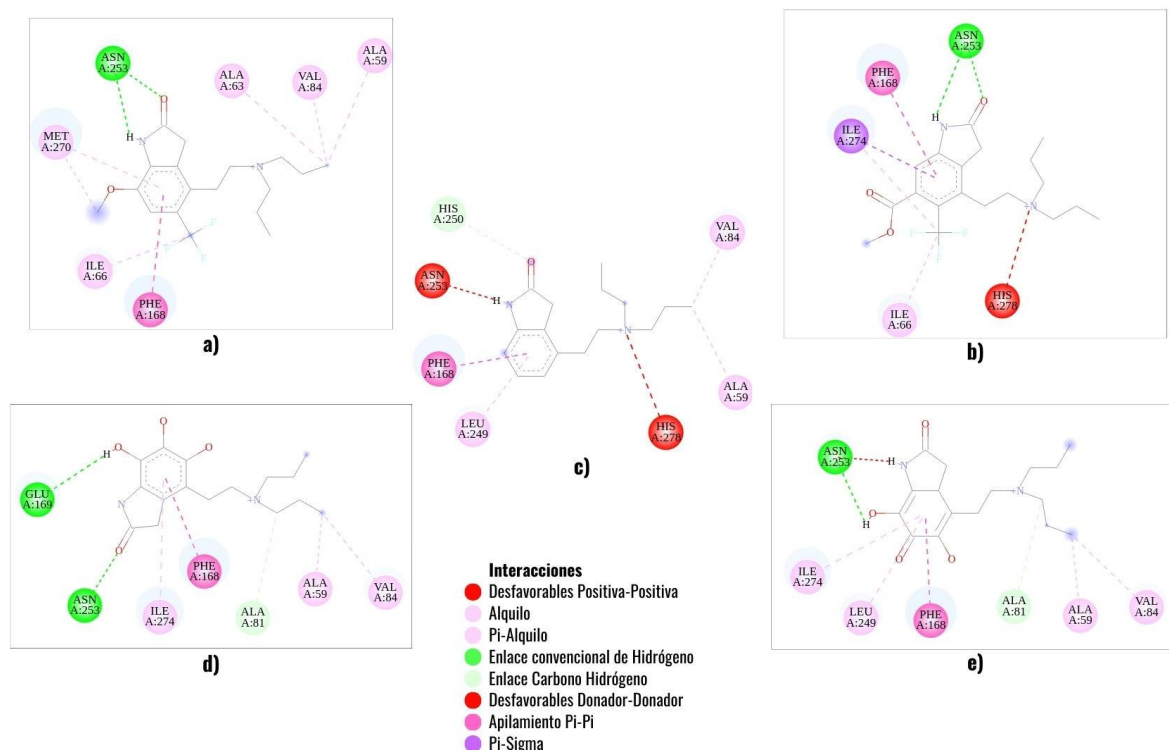


Figura 26. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre A2Ar y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁻⁺ con sus interacciones.

dROPI_182 es el único derivado con una afinidad mayor que el fármaco de referencia (rosiglitazona) a $\sigma 1R$. Los demás compuestos tienen valores menores, por lo que, se podrían optimizar sus estructuras para mejorar la interacción con la proteína.

La **Figura 27** ilustra que dROPI_182, dROPI_203 y el zwitterión de dROPI_386 poseen el mayor número de interacciones con $\sigma 1R$. En todos los diagramas se observa la interacción con el residuo TRP A89, lo que podrían indicar una interacción clave con la proteína. Mientras que, los derivados también interactúan con THR A181 y GLU A172. En el caso de dROPI_182 esta última interacción es de tipo halógena, lo que podría explicar su mayor afinidad.

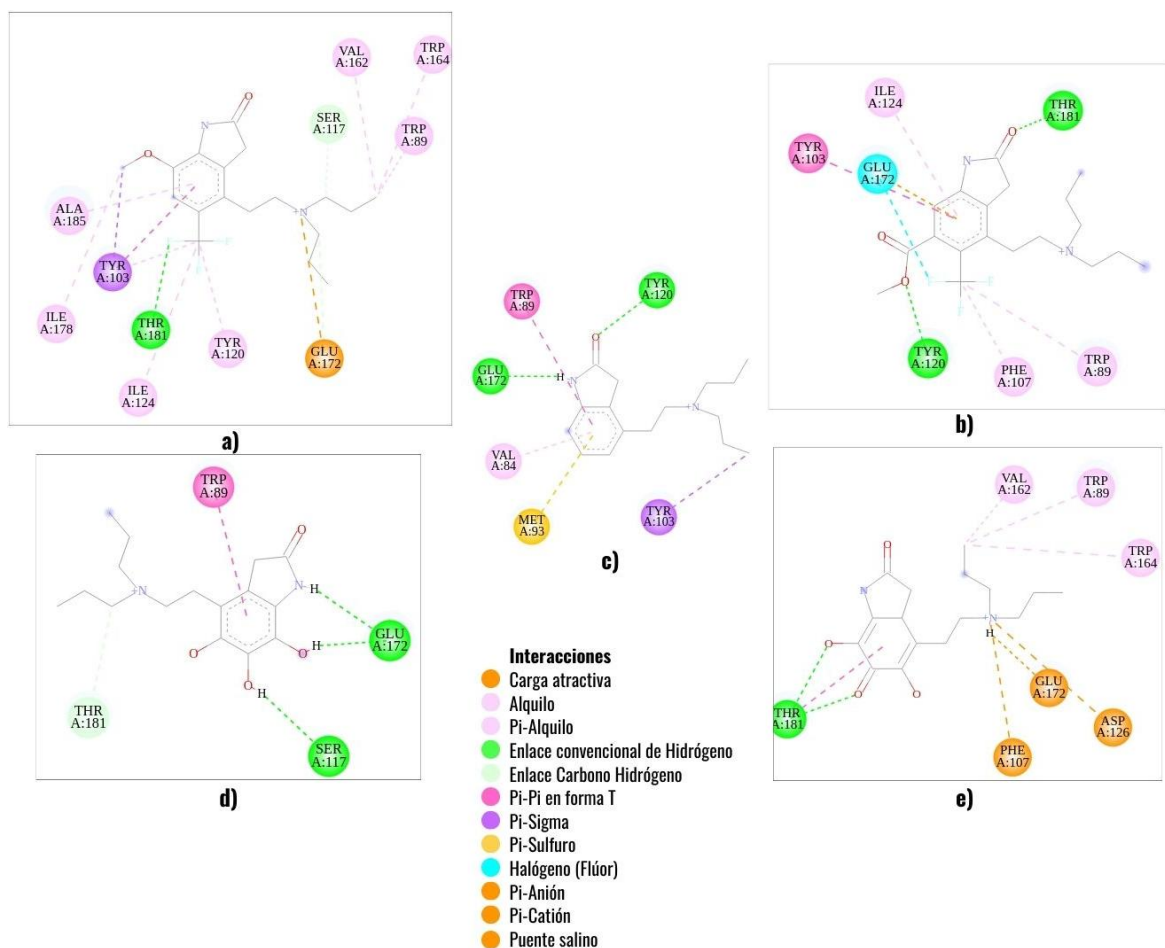


Figura 27. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre $\sigma 1R$ y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁻ con sus interacciones.

Todos los compuestos presentan una afinidad menor que el fármaco de referencia (rosiglitazona) para PPAR γ . El derivado dROPI_203 muestra la mejor afinidad seguido de dROPI_182, aunque ambos tienen valores inferiores al fármaco. Estos resultados indican que los derivados podrían optimizarse para mejorar su interacción con la proteína.

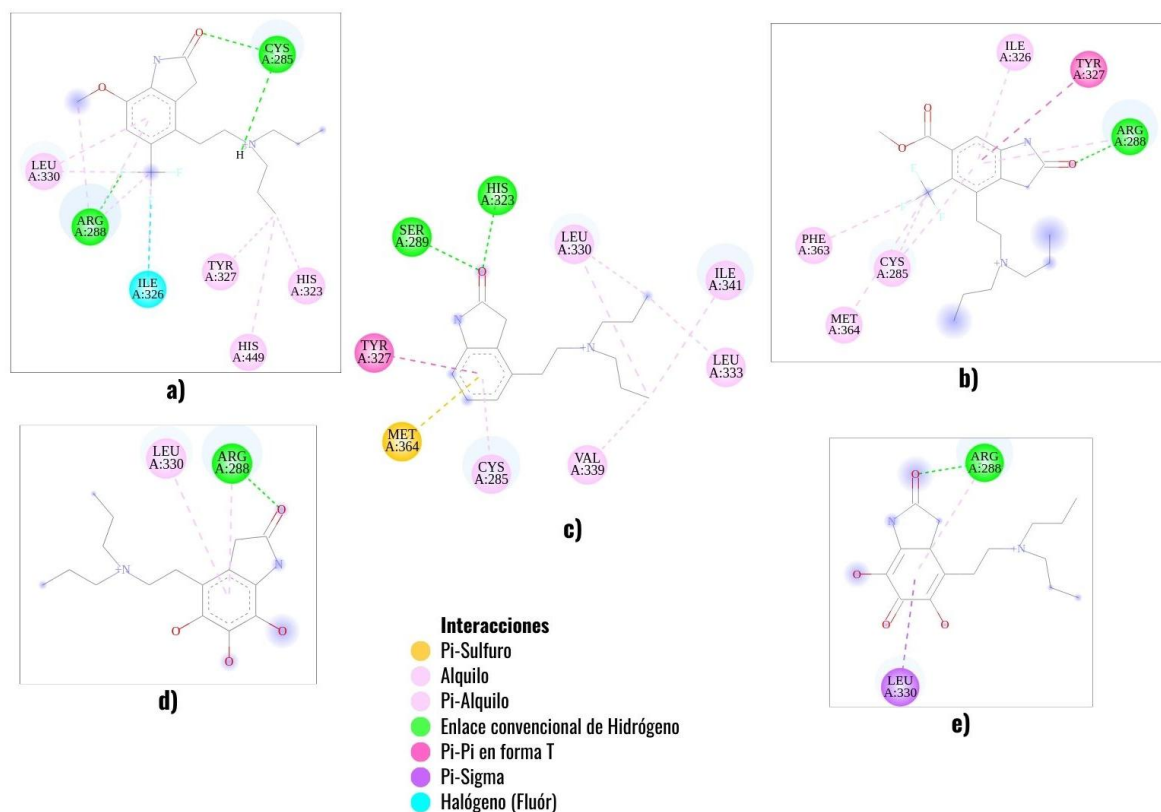


Figura 28. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre PPAR γ y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁻ con sus interacciones.

En la **Figura 28** se observa como los derivados presentan interacciones de puente de hidrógeno con el residuo ARG A288, mientras que ROPI no tiene esta interacción. Además, CYS A285 aparece en los diagramas de ROPI, dROPI_203 y dROPI_182 que exhiben un mayor número de interacciones con PPAR γ , en comparación con las especies de dROPI_386, que solo cuentan con tres interacciones. Destaca dROPI_203, que también tiene una interacción halógena con ILE A326, lo que podría contribuir a su mayor afinidad por la proteína.

Los derivados mostraron una mejora en la afinidad por la proteína CuZnSOD en comparación con ROPI, destacando dROPI_182 con la mejor interacción, incluso superior al fármaco de referencia blarcamesina. Esto sugiere que podría tener un potencial antioxidante relevante.

La **Figura 29** presenta una interacción de puente de hidrógeno con el residuo VAL A146, excepto en la especie protonada de dROPI_386. Además, tanto dROPI_182 como dROPI_386 en su forma protonada tienen interacciones desfavorables. Por otro lado, dROPI_203 muestra una interacción halógena con ASN B51. A pesar de la interacción desfavorable, dROPI_182 posee la mayor afinidad con CuZnSOD.

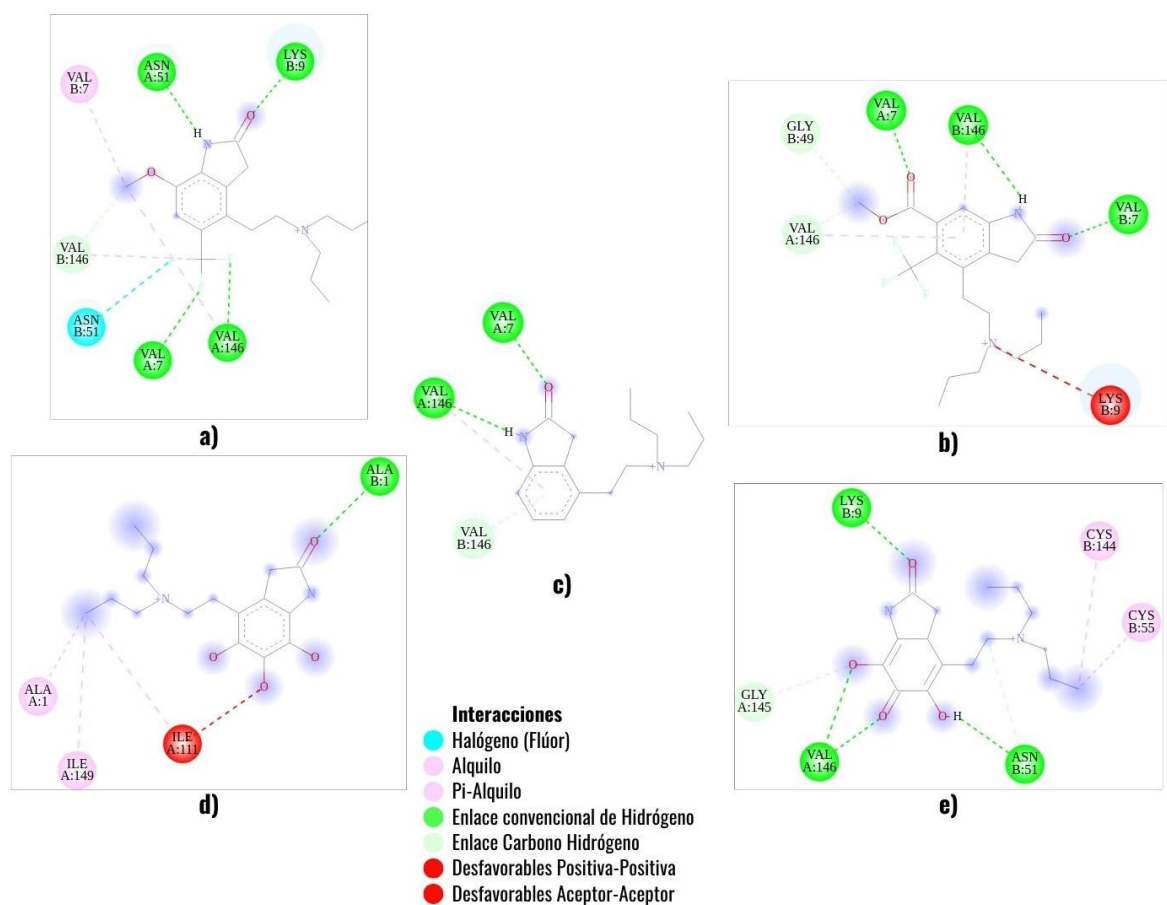


Figura 29. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre CuZnSOD y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁺ y e)dROPI_386⁺ con sus interacciones.

Todos los compuestos exhiben mayor afinidad por la XO que el fármaco 5-mercaptopurina. Sin embargo, solo ROPI y dROPI_386 también superan la afinidad por su sustrato, la xantina, lo que sugiere un buen potencial de interacción con la

XO y una posible competencia efectiva por su unión a la enzima, inhibiendo su acción y disminuyendo la cantidad de RLs.

La **Figura 30** expone como ROPI y sus derivados interactúan con el residuo GLU C802 lo que sugiere que este podría ser clave en la unión con la enzima XO. En ROPI, dROPI_203 y dROPI_182 esta interacción es de carga atractiva, mientras que para las especies de dROPI_386 ocurre a través de un puente salino. Sin embargo, la especie zwitteriónica dROPI_386 y dROPI_182 presentan interacciones desfavorables. Aun así, las especies de dROPI_386 muestran el mayor número de interacciones lo que explicaría su mayor afinidad por la enzima.

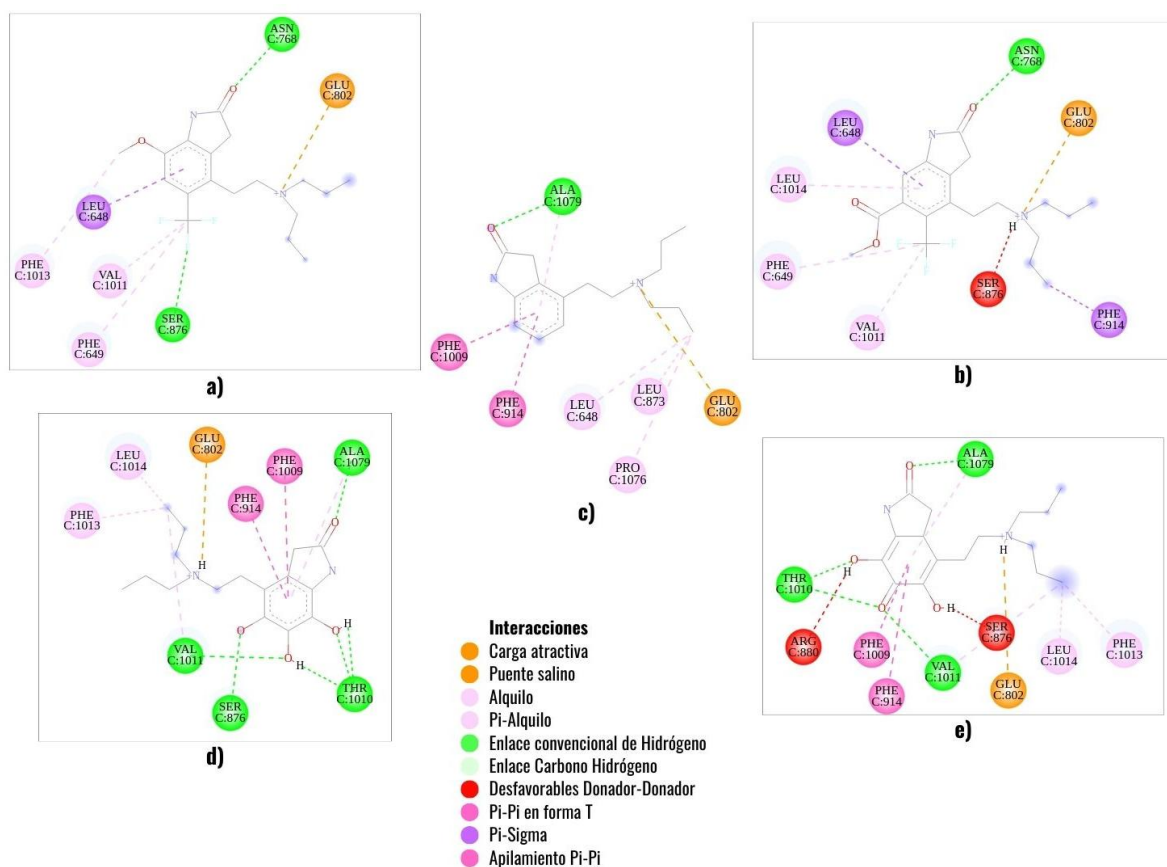


Figura 30. Diagrama 2D del acoplamiento molecular entre XO y a)dROPI_203⁺, b)dROPI_182⁺, c)ROPI, d)dROPI_386⁻ y e)dROPI_386⁻ con sus interacciones.

En general, tanto ROPI como sus derivados tienen afinidad por las proteínas objetivo con una energía de unión más alta para AChE, seguida por NMDAr, 5HT2A y A2Ar que para los otros receptores. Los compuestos poseen energías de unión

más bajas con proteínas como PPAR γ , lo que sugiere una interacción menos fuerte con estas. Las energías de unión con las otras proteínas también sugieren posibles efectos adicionales, como propiedades antioxidantes, que son beneficiosas en procesos neurodegenerativos.

Al comparar el logaritmo de los puntajes poligénicos, es posible visualizar gráficamente la afinidad entre cada proteína y cada candidato a fármaco, sustrato o el marco molecular, como se observa de la **Figura 31** a la **Figura 33**. En general, si la barra en el gráfico crece hacia valores positivos, indica que la interacción entre el candidato y la proteína es mayor que con su sustrato, el fármaco de referencia o el marco molecular. Por el contrario, si la barra crece hacia valores negativos la interacción del candidato con la proteína es menor que la de su sustrato, el fármaco de referencia o el marco molecular.

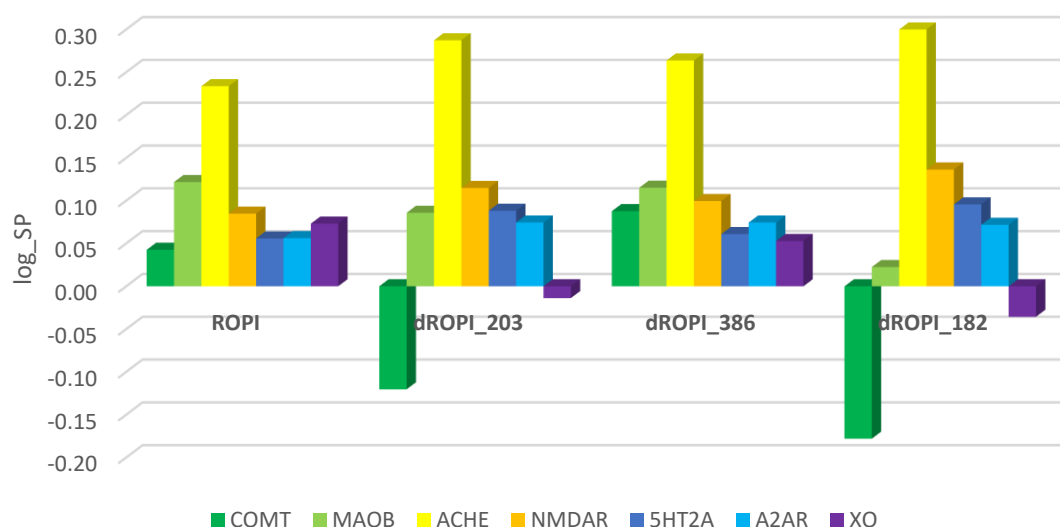


Figura 31. Logaritmo del puntaje poligénico para ROPI y sus derivados con las proteínas blanco en comparación con su sustrato natural.

ROPI es un fármaco utilizado en el tratamiento de la EP, donde las enzimas clave en la neuroprotección son COMT y MAO-B y los resultados concuerdan, con mayor afinidad a la segunda respecto a su sustrato. Asimismo, ROPI presenta afinidad por las proteínas involucradas en la EA (AChE y NMDAr), principalmente con AChE, así como por algunas de las implicadas en la ELA (NMDAr, 5HT2A y A2Ar) en comparación con su sustrato, pero no exhibe una mayor afinidad por $\sigma 1R$ que el

fármaco blarcamesina. En cuanto a las enzimas relacionadas con la actividad antioxidante enzimática (CuZnSOD, XO y PPAR γ), ROPI muestra una mayor afinidad para XO que su sustrato natural la xantina y la 5-mercaptopurina.

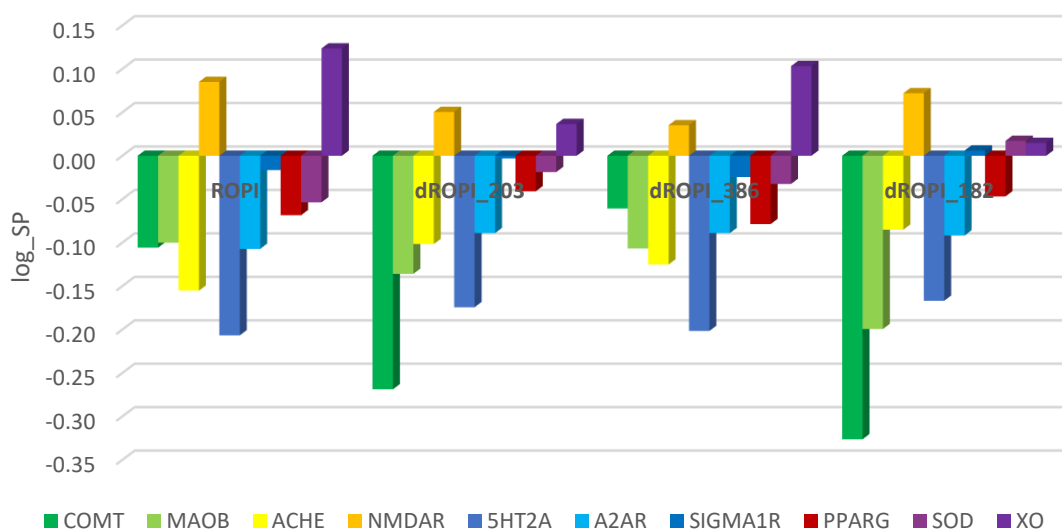


Figura 32. Logaritmo del puntaje poligénico para ROPI y sus derivados con las proteínas blanco en comparación con el fármaco específico.

De los cálculos de acoplamiento molecular, en comparación con ROPI, el derivado dROPI_203 evidencia mejor afinidad con la enzima AChE y los receptores 5HT2A, A2Ar, NMDAr y σ 1R pero menor afinidad con las enzimas MAO-B, COMT y XO, y tiene menor afinidad que su sustrato natural con la COMT y la XO. Estas características sugieren que sería útil en el tratamiento de la EP, EA y ELA.

dROPI_182 exhibe un perfil similar al de dROPI_203 en comparación con ROPI y con las proteínas que tienen sustrato natural (COMT, MAO-B, AChE, NMDAR, 5HT2A, A2AR y XO) por lo que sería útil en el tratamiento de EP, EA y ELA:

Por su parte, dROPI_386 en contraste con ROPI, posee una menor afinidad con MAO-B, σ 1R, A2Ar, PPAR γ y XO, pero una mayor afinidad con COMT, AChE, NMDAr, 5HT2A y CUZnSOD. Esto lo convierte en un buen candidato para el tratamiento de EA, EP y ELA con cierto potencial antioxidante. Por otro lado, el grupo pirogalol pareciera influir en la actividad antioxidante enzimática del

compuesto, ya que ni dROPI_203, ni dROPI_182 muestran mayor afinidad por XO en comparación con su sustrato natural.

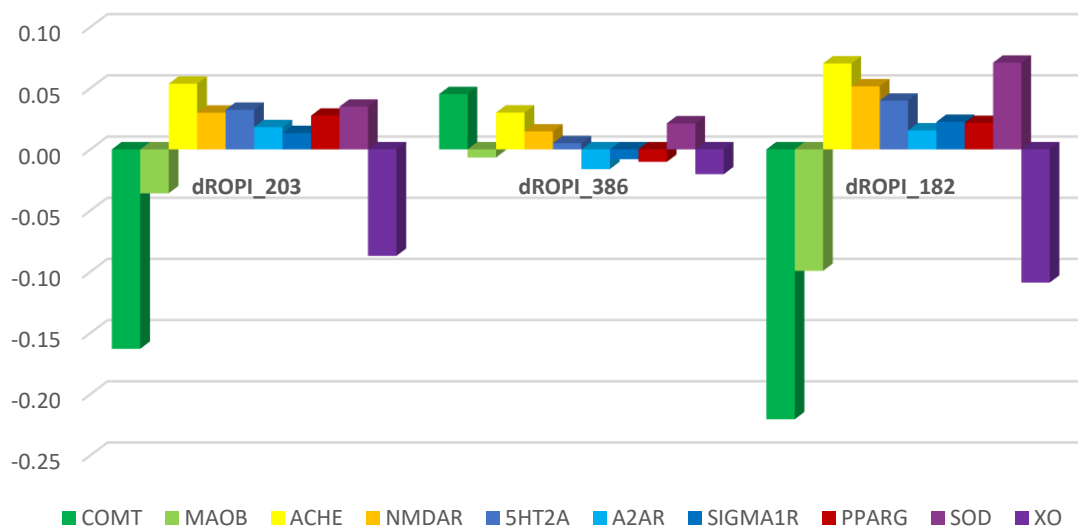


Figura 33. Logaritmo del puntaje poligénico para ROPI y sus derivados con las proteínas blanco en comparación con ROPI.

De manera general, acorde a los resultados de acoplamiento, ROPI y sus derivados son candidatos para el tratamiento de EA, EP y ELA, sin embargo, solo ROPI y el derivado dROPI_386 poseen actividad antioxidante al poder inhibir la acción de la enzima XO.

7. Conclusiones

Se generaron 728 derivados de ROPI utilizando el protocolo CADMA-Chem, de los cuales 81 presentaron un puntaje de selección mayor o igual al del RefSet. Para un estudio más detallado, se seleccionaron los 3 derivados más prometedores (dROPI_203, dROPI_386 y dROPI_182), según sus puntajes de selección, eliminación y sus estructuras moleculares.

En general, el $-SH$ no favorece la actividad como fármaco oral, ya que dentro de los mejores 81 derivados no se encuentra presente este sustituyente. Este subconjunto de derivados tiene en su estructura los otros siete sustituyentes, sin embargo, los tres derivados seleccionados tienen solo cuatro de los sustituyentes utilizados $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OH$, $-COOCH_3$, los cuales se espera mejoren la actividad antioxidante de ROPI, así como la habilidad para atravesar barreras biológicas, incluyendo la hematoencefálica, y que aumenten las interacciones con receptores involucrados en los procesos neurodegenerativos asociados a EP, EA y ELA.

A pH fisiológico, tanto ROPI como dROPI_203 y dROPI_182 existen predominantemente en sus formas protonadas, mientras que dROPI_386 muestra la forma protonada, la especie neutra y el zwitterión. Las especies de ROPI, dROPI_203 y dROPI_386 son efectivos eliminadores de RLs derivados de peroxilo y podrían inhibir su actividad a través del mecanismo f-HAT, y dROPI_386 también actúa a través del mecanismo SET. Aunque las especies protonadas de ROPI, dROPI_203 son buenos depuradores de radicales peroxilo, no alcanzan la eficacia del Trolox. Por el contrario, dROPI_386, en su forma protonada, demuestra una capacidad comparable a la de Trolox, mientras que su forma zwitteriónica es aún más efectiva en la depuración de radicales peroxilo.

De acuerdo a los cálculos de acoplamiento molecular los derivados dROPI_203 y dROPI_182 pueden ser útiles en el tratamiento de la EA, EP y ELA. Por otro lado,

dROPI_386 también es un potencial candidato para el tratamiento de EP, EA, ELA, además de ofrecer posibles beneficios antioxidantes enzimáticos.

De todo lo anterior, el candidato más prometedor tanto por su estructura química, valores obtenidos de los puntajes de selección y eliminación y los resultados del acoplamiento con proteínas, es el derivado dROPI_386, por lo que este puede pasar a la siguiente etapa del protocolo para continuar con su estudio.

En resumen, se confirmó que el protocolo CADMA-Chem es útil para generar derivados a partir de la estructura de ROPI mediante pequeñas modificaciones, mejorando sus propiedades antioxidantes y neuroprotectoras, es decir, fármacos multifuncionales. Esto facilita la identificación y generación de nuevos candidatos a fármacos orales para las END.

8. Perspectivas

De acuerdo a los resultados del mapa eH-DAMA, se plantea continuar con la investigación de ROPI y sus derivados estudiando su capacidad antioxidante primaria, es decir, su eficiencia como depuradores de radicales libres según criterios termodinámicos y cinéticos. Lo que implica determinar si estos compuestos pueden neutralizar ERO, evitando así el daño celular, por medio de mecanismos SET o f-HAT.

Analizar la capacidad antioxidante secundaria o su capacidad para inhibir la formación de radicales hidroxilo a través de la quelación de metales. Dado que metales de transición como el hierro (Fe^{2+}) y el cobre (Cu^{2+}) pueden aumentar la producción de radicales hidroxilo mediante la reacción de Fenton, evaluar la capacidad de los compuestos para secuestrar estos metales es clave en la protección contra el EO.

Estudiar la capacidad antioxidante terciaria, o sea, su habilidad para reparar biomoléculas dañadas. Esto incluye la restauración de lípidos oxidados en membranas celulares, la protección de proteínas contra modificaciones estructurales perjudiciales y la reparación de ADN oxidado.

Determinar si los compuestos presentan actividad prooxidante, es decir, si en ciertas condiciones pueden generar especies reactivas en lugar de eliminarlas. Algunos antioxidantes pueden actuar como prooxidantes dependiendo del ambiente celular y su concentración, lo que afectaría su eficacia como agente terapéutico.

9. Bibliografía

- (1) Tan, B. L.; Norhaizan, M. E.; Liew, W. P. P.; Rahman, H. S. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>.
- (2) Abdelhamid, R. F.; Nagano, S. Crosstalk between Oxidative Stress and Aging in Neurodegeneration Disorders. *Cells*. 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12050753>.
- (3) Lee, K. H.; Cha, M.; Lee, B. H. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21197152>.
- (4) Korovesis, D.; Rubio-Tomás, T.; Tavernarakis, N. Oxidative Stress in Age-Related Neurodegenerative Diseases: An Overview of Recent Tools and Findings. *Antioxidants*. 2023. <https://doi.org/10.3390/antiox12010131>.
- (5) Singh, A.; Kukreti, R.; Saso, L.; Kukreti, S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>.
- (6) Kip, E.; Parr-Brownlie, L. C. Healthy Lifestyles and Wellbeing Reduce Neuroinflammation and Prevent Neurodegenerative and Psychiatric Disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2023. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1092537>.
- (7) Orfali, R.; Alwatban, A. Z.; Orfali, R. S.; Lau, L.; Chea, N.; Alotaibi, A. M.; Nam, Y. W.; Zhang, M. Oxidative Stress and Ion Channels in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2024. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1320086>.
- (8) Alqahtani, T.; Deore, S. L.; Kide, A. A.; Shende, B. A.; Sharma, R.; Dadarao Chakole, R.; Nemade, L. S.; Kishor Kale, N.; Borah, S.; Shrikant Deokar, S.; Behera, A.; Dhawal Bhandari, D.; Gaikwad, N.; Kalam Azad, A.; Ghosh, A. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease, Huntington's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis -An Updated Review. *Mitochondrion*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.05.007>.
- (9) Teijido, O.; Cacabelos, R. Pharmacoeepigenomic Interventions as Novel Potential Treatments for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19103199>.

-
- (10) Zięba, A.; Stępnicki, P.; Matosiuk, D.; Kaczor, A. A. What Are the Challenges with Multi-Targeted Drug Design for Complex Diseases? *Expert Opin Drug Discov* 2022, 17 (7). <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2072827>.
- (11) Leyane, T. S.; Jere, S. W.; Houreld, N. N. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23137273>.
- (12) Madhaw, G.; Gupta, R.; Dhamija, P.; Kumar, N. A Randomized, Open Label, Exploratory Trial Comparing Efficacy of Amantadine and Ropinirole in Restless Legs Syndrome. *Sleep Science* 2023, 16 (02). <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770810>.
- (13) Safarpour, Y.; Vaziri, N. D.; Jabbari, B. Restless Legs Syndrome in Chronic Kidney Disease-a Systematic Review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2023. <https://doi.org/10.5334/tohm.752>.
- (14) Cully, M. Ropin' in ALS. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.163>.
- (15) Konaka, K.; Mochizuki, H. Ropinirole in the Treatment of Parkinson's Disease. In *NeuroPsychopharmacotherapy*; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_235-1.
- (16) Neha; Mazahir, I.; Khan, S. A.; Kaushik, P.; Parvez, S. The Interplay of Mitochondrial Bioenergetics and Dopamine Agonists as an Effective Disease-Modifying Therapy for Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04078-8>.
- (17) Saini, N.; Singh, N.; Kaur, N.; Garg, S.; Kaur, M.; Kumar, A.; Verma, M.; Singh, K.; Sohal, H. S. Motor and Non-Motor Symptoms, Drugs, and Their Mode of Action in Parkinson's Disease (PD): A Review. *Medicinal Chemistry Research*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s00044-024-03203-5>.
- (18) Staubo, S. C.; Fuskevåg, O. M.; Toft, M.; Lie, I. H.; Alvik, K. M. J.; Jostad, P.; Tingvoll, S. H.; Lilleng, H.; Rosqvist, K.; Størset, E.; Odin, P.; Dietrichs, E.; Dietrichs, E. S. Dopamine Agonist Serum Concentrations and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Eur J Neurol* 2024, 31 (2). <https://doi.org/10.1111/ene.16144>.
- (19) Chakkittukandiyil, A.; Chakraborty, S.; Kothandan, R.; Rymbai, E.; Muthu, S. K.; Vasu, S.; Sajini, D. V.; Sugumar, D.; Mohammad, Z. B.; Jayaram, S.; Rajagopal, K.; Ramachandran, V.; Selvaraj, D. Side Effects Based Network Construction and Drug Repositioning of Ropinirole as a Potential Molecule for Alzheimer's Disease: An in-Silico, in-Vitro, and in-Vivo Study. *J Biomol Struct Dyn* 2023. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2258968>.

- (20) Morimoto, S.; Takahashi, S.; Ito, D.; Daté, Y.; Okada, K.; Kato, C.; Nakamura, S.; Ozawa, F.; Chyi, C. M.; Nishiyama, A.; Suzuki, N.; Fujimori, K.; Kondo, T.; Takao, M.; Hirai, M.; Kabe, Y.; Suematsu, M.; Jinzaki, M.; Aoki, M.; Fujiki, Y.; Sato, Y.; Suzuki, N.; Nakahara, J.; Okano, H. Phase 1/2a Clinical Trial in ALS with Ropinirole, a Drug Candidate Identified by iPSC Drug Discovery. *Cell Stem Cell* 2023, 30 (6). <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.04.017>.
- (21) Okano, H.; Yasuda, D.; Fujimori, K.; Morimoto, S.; Takahashi, S. Ropinirole, a New ALS Drug Candidate Developed Using iPSCs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.002>.
- (22) Feng, J.; Zheng, Y.; Guo, M.; Ares, I.; Martínez, M.; Lopez-Torres, B.; Martínez-Larrañaga, M. R.; Wang, X.; Anadón, A.; Martínez, M. A. Oxidative Stress, the Blood–Brain Barrier and Neurodegenerative Diseases: The Critical Beneficial Role of Dietary Antioxidants. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.07.010>.
- (23) Sharifi-Rad, M.; Anil Kumar, N. V.; Zucca, P.; Varoni, E. M.; Dini, L.; Panzarini, E.; Rajkovic, J.; Tsouh Fokou, P. V.; Azzini, E.; Peluso, I.; Prakash Mishra, A.; Nigam, M.; El Rayess, Y.; Beyrouthy, M. El; Polito, L.; Iriti, M.; Martins, N.; Martorell, M.; Docea, A. O.; Setzer, W. N.; Calina, D.; Cho, W. C.; Sharifi-Rad, J. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2020. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>.
- (24) Zhu, Y.; Wang, K.; Jia, X.; Fu, C.; Yu, H.; Wang, Y. Antioxidant Peptides, the Guardian of Life from Oxidative Stress. *Medicinal Research Reviews*. 2024. <https://doi.org/10.1002/med.21986>.
- (25) Collins, A. E.; Saleh, T. M.; Kalisch, B. E. Naturally Occurring Antioxidant Therapy in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11020213>.
- (26) Soheili, M.; Alinaghipour, A.; Salami, M. Good Bacteria, Oxidative Stress and Neurological Disorders: Possible Therapeutical Considerations. *Life Sciences*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120605>.
- (27) Jelinek, M.; Jurajda, M.; Duris, K. Oxidative Stress in the Brain: Basic Concepts and Treatment Strategies in Stroke. *Antioxidants*. 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10121886>.
- (28) Giorgi, C.; Marchi, S.; Simoes, I. C. M.; Ren, Z.; Morciano, G.; Perrone, M.; Patalas-Krawczyk, P.; Borchard, S.; Jędrak, P.; Pierzynowska, K.; Szymański, J.; Wang, D. Q.; Portincasa, P.; Węgrzyn, G.; Zischka, H.; Dobrzyn, P.; Bonora, M.; Duszyński, J.; Rimessi, A.; Karkucinska-Wieckowska, A.; Dobrzyn, A.; Szabadkai, G.; Zavan, B.; Oliveira, P. J.; Sardao, V. A.; Pinton, P.; Wieckowski, M. R. Mitochondria and Reactive Oxygen Species in Aging

- and Age-Related Diseases. *Int Rev Cell Mol Biol* 2018, 340. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.006>.
- (29) Tripathi, R.; Gupta, R.; Sahu, M.; Srivastava, D.; Das, A.; Ambasta, R. K.; Kumar, P. Free Radical Biology in Neurological Manifestations: Mechanisms to Therapeutics Interventions. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16693-2>.
 - (30) Jurcau, A. Insights into the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases: Focus on Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms222111847>.
 - (31) Hajam, Y. A.; Rani, R.; Ganie, S. Y.; Sheikh, T. A.; Javaid, D.; Qadri, S. S.; Pramodh, S.; Alsulimani, A.; Alkhanani, M. F.; Harakeh, S.; Hussain, A.; Haque, S.; Reshi, M. S. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells* 2022, 11 (3). <https://doi.org/10.3390/cells11030552>.
 - (32) Michalska, P.; León, R. When It Comes to an End: Oxidative Stress Crosstalk with Protein Aggregation and Neuroinflammation Induce Neurodegeneration. *Antioxidants*. 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9080740>.
 - (33) Teleanu, D. M.; Niculescu, A. G.; Lungu, I. I.; Radu, C. I.; Vladâncenco, O.; Roza, E.; Costăchescu, B.; Grumezescu, A. M.; Teleanu, R. I. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>.
 - (34) Olufunmilayo, E. O.; Gerke-Duncan, M. B.; Holsinger, R. M. D. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants*. 2023. <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>.
 - (35) Bacci, A.; Runfola, M.; Sestito, S.; Rapposelli, S. Beyond Antioxidant Effects: Nature-Based Templates Unveil New Strategies for Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*. 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10030367>.
 - (36) Jomova, K.; Raptova, R.; Alomar, S. Y.; Alwasel, S. H.; Nepovimova, E.; Kuca, K.; Valko, M. Reactive Oxygen Species, Toxicity, Oxidative Stress, and Antioxidants: Chronic Diseases and Aging. *Archives of Toxicology*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>.
 - (37) Jomova, K.; Alomar, S. Y.; Alwasel, S. H.; Nepovimova, E.; Kuca, K.; Valko, M. Several Lines of Antioxidant Defense against Oxidative Stress: Antioxidant Enzymes, Nanomaterials with Multiple Enzyme-Mimicking Activities, and Low-Molecular-Weight Antioxidants. *Archives of Toxicology*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>.

- (38) Houldsworth, A. Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders: A Review of Reactive Oxygen Species and Prevention by Antioxidants. *Brain Communications*. 2024. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad356>.
- (39) Sienes Bailo, P.; Llorente Martín, E.; Calmarza, P.; Montolio Brea, S.; Bravo Gómez, A.; Pozo Giráldez, A.; Sánchez-Pascuala Callau, J. J.; Vaquer Santamaría, J. M.; Dayaldasani Khialani, A.; Cerdá Micó, C.; Camps Andreu, J.; Sáez Tormo, G.; Fort Gallifa, I. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases and Potential Antioxidant Therapies. *Advances in Laboratory Medicine*. 2022. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0111>.
- (40) Piccirillo, S.; Magi, S.; Preziuso, A.; Serfilippi, T.; Cerqueni, G.; Orciani, M.; Amoroso, S.; Lariccia, V. The Hidden Notes of Redox Balance in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*. 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11081456>.
- (41) Hrelia, P.; Sita, G.; Ziche, M.; Ristori, E.; Marino, A.; Cordaro, M.; Molteni, R.; Spero, V.; Malaguti, M.; Morroni, F.; Hrelia, S. Common Protective Strategies in Neurodegenerative Disease: Focusing on Risk Factors to Target the Cellular Redox System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8363245>.
- (42) Sanghai, N.; Tranmer, G. K. Biochemical and Molecular Pathways in Neurodegenerative Diseases: An Integrated View. *Cells*. 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12182318>.
- (43) Egbujor, M. C.; Egu, S. A.; Okonkwo, V. I.; Jacob, A. D.; Ekwuatu, P. I.; Amasiatu, I. S. Antioxidant Drug Design: Historical and Recent Developments. *J Pharm Res Int* 2021. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i4131042>.
- (44) Bellavite, P. Neuroprotective Potentials of Flavonoids: Experimental Studies and Mechanisms of Action. *Antioxidants*. 2023. <https://doi.org/10.3390/antiox12020280>.
- (45) Savelieff, M. G.; Nam, G.; Kang, J.; Lee, H. J.; Lee, M.; Lim, M. H. Development of Multifunctional Molecules as Potential Therapeutic Candidates for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Last Decade. *Chemical Reviews*. 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00138>.
- (46) Gontijo, V. S.; Viegas, F. P. D.; Ortiz, C. J. C.; de Freitas Silva, M.; Damasio, C. M.; Rosa, M. C.; Campos, T. G.; Couto, D. S.; Tranches Dias, K. S.; Viegas, C. Molecular Hybridization as a Tool in the Design of Multi-Target Directed Drug Candidates for Neurodegenerative Diseases. *Curr Neuropharmacol* 2019, 18 (5). <https://doi.org/10.2174/1385272823666191021124443>.

-
- (47) Hussain, R.; Zubair, H.; Pursell, S.; Shahab, M. Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Brain Sciences*. 2018. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090177>.
- (48) Picca, A.; Calvani, R.; Coelho-Júnior, H. J.; Landi, F.; Bernabei, R.; Marzetti, E. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Neuroinflammation: Intertwined Roads to Neurodegeneration. *Antioxidants*. 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9080647>.
- (49) Lee, Y. H.; Kuk, M. U.; So, M. K.; Song, E. S.; Lee, H.; Ahn, S. K.; Kwon, H. W.; Park, J. T.; Park, S. C. Targeting Mitochondrial Oxidative Stress as a Strategy to Treat Aging and Age-Related Diseases. *Antioxidants*. 2023. <https://doi.org/10.3390/antiox12040934>.
- (50) Ijomone, O. M.; Ifenatuoha, C. W.; Aluko, O. M.; Ijomone, O. K.; Aschner, M. The Aging Brain: Impact of Heavy Metal Neurotoxicity. *Critical Reviews in Toxicology*. 2020. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1838441>.
- (51) Doytchinova, I. Drug Design—Past, Present, Future. *Molecules*. 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27051496>.
- (52) Tandon, H.; Chakraborty, T.; Suhag, V. A Concise Review on the Significance of QSAR in Drug Design. *Chemical and Biomolecular Engineering* 2019, 4 (4). <https://doi.org/10.11648/j.cbe.20190404.11>.
- (53) Nashatizadeh, M.; Lyons, K. E.; Pahwa, R. A Review of Ropinirole Prolonged Release in Parkinson's Disease. *Clinical Interventions in Aging*. 2009. <https://doi.org/10.2147/cia.s3358>.
- (54) Detholia, K.; Mohandas, A.; Varia, U.; Jadeja, M.; Katariya, H. Development and Optimization of Ropinirole Loaded Self-Nanoemulsifying Tablets. *Futur J Pharm Sci* 2023, 9 (1). <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00516-x>.
- (55) Zhu, J.; Chen, M. The Effect and Safety of Ropinirole in the Treatment of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (United States)*. 2021. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027653>.
- (56) Rao, N.; Jauhari, R.; Godiyal, P.; Sati, V.; Babbar, A. ROPINIROLE VERSUS LEVODOPA: BETTER CLINICAL BENEFITS IN PARKINSON'S DISEASE. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research* 2022, 5 (3). <https://doi.org/10.31069/japsr.v5i3.02>.
- (57) Ferraiolo, M.; Hermans, E. The Complex Molecular Pharmacology of the Dopamine D2 Receptor: Implications for Pramipexole, Ropinirole, and Rotigotine. *Pharmacology and Therapeutics*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108392>.

- (58) de Oliveira, A. M.; Rudrapal, M. Introduction to Drug Design and Discovery. In *Computer Aided Drug Design (CADD): From Ligand-Based Methods to Structure-Based Approaches*; 2022. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90608-1.00008-3>.
- (59) Guzman-Lopez, E. G.; Reina, M.; Perez-Gonzalez, A.; Francisco-Marquez, M.; Hernandez-Ayala, L. F.; Castañeda-Arriaga, R.; Galano, A. CADMA-Chem: A Computational Protocol Based on Chemical Properties Aimed to Design Multifunctional Antioxidants. *Int J Mol Sci* 2022, 23 (21). <https://doi.org/10.3390/ijms232113246>.
- (60) Rosa, L. C. S.; Argolo, C. O.; Nascimento, C. M. C.; Pimentel, A. S. Identifying Substructures That Facilitate Compounds to Penetrate the Blood–Brain Barrier via Passive Transport Using Machine Learning Explainer Models. *ACS Chem Neurosci* 2024, 15 (11), 2144–2159. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00840>.
- (61) Nair, A. S.; Singh, A. K.; Kumar, A.; Kumar, S.; Sukumaran, S.; Koyiparambath, V. P.; Pappachen, L. K.; Rangarajan, T. M.; Kim, H.; Mathew, B. FDA-Approved Trifluoromethyl Group-Containing Drugs: A Review of 20 Years. *Processes*. 2022. <https://doi.org/10.3390/pr10102054>.
- (62) Chiodi, D.; Ishihara, Y. The Role of the Methoxy Group in Approved Drugs. *Eur J Med Chem* 2024, 273, 116364. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116364>.
- (63) Gúzman López Eduardo Gabriel y Galano Jiménez Annia. *Smile-It*. <https://agalano.com/Smile-It/> (accessed 2024-05-02).
- (64) 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. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>.
- (65) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J Comb Chem* 1999, 1 (1). <https://doi.org/10.1021/cc9800071>.
- (66) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J Med Chem* 2002, 45 (12). <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
- (67) Egan, W. J.; Merz, K. M.; Baldwin, J. J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. *J Med Chem* 2000, 43 (21). <https://doi.org/10.1021/jm000292e>.

-
- (68) Muegge, I. Selection Criteria for Drug-like Compounds. *Medicinal Research Reviews*. 2003. <https://doi.org/10.1002/med.10041>.
- (69) Google. *Google Colaboratory*. <https://colab.google/> (accessed 2024-05-02).
- (70) The United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). *Toxicity Estimation Software Tool (TEST)*. <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test> (accessed 2024-05-02).
- (71) European chemical industry council (Cefic). *Simulation of chemical reactions and synthetic accessibility*. <https://ambit.sourceforge.net/reactor.html> (accessed 2024-05-02).
- (72) Cummings, J.; Lee, G.; Zhong, K.; Fonseca, J.; Taghva, K. Alzheimer's Disease Drug Development Pipeline: 2021. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions* 2021, 7 (1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12179>.
- (73) Chitre, N. M.; Moniri, N. H.; Murnane, K. S. Omega-3 Fatty Acids as Druggable Therapeutics for Neurodegenerative Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2019, 18 (10). <https://doi.org/10.2174/1871527318666191114093749>.
- (74) Chamani, S.; Bianconi, V.; Tasbandi, A.; Pirro, M.; Barreto, G. E.; Jamialahmadi, T.; Sahebkar, A. Resolution of Inflammation in Neurodegenerative Diseases: The Role of Resolvins. *Mediators Inflamm* 2020, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3267172>.
- (75) Huang, L. K.; Kuan, Y. C.; Lin, H. W.; Hu, C. J. Clinical Trials of New Drugs for Alzheimer Disease: A 2020–2023 Update. *Journal of Biomedical Science*. 2023. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00976-6>.
- (76) Buccellato, F. R.; D'Anca, M.; Tartaglia, G. M.; Del Fabbro, M.; Scarpini, E.; Galimberti, D. Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241813900>.
- (77) Cummings, J. L.; Osse, A. M. L.; Kinney, J. W. Alzheimer's Disease: Novel Targets and Investigational Drugs for Disease Modification. *Drugs*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01938-w>.
- (78) Cummings, J.; Zhou, Y.; Lee, G.; Zhong, K.; Fonseca, J.; Cheng, F. Alzheimer's Disease Drug Development Pipeline: 2023. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2023. <https://doi.org/10.1002/trc2.12385>.

- (79) Alam, J.; Kalash, A.; Hassan, M. I.; Rahman, S. Z. Agents at the Peak of US FDA Approval for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neurological Research*. 2024. <https://doi.org/10.1080/01616412.2024.2302271>.
- (80) Eduardo Gabriel Guzmán López. Diseño Computacional de Antioxidantes Multifuncionales. Caso de Estudio: Derivados de Edaravone, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, 2019.
- (81) Varadharajan, A.; Davis, A. D.; Ghosh, A.; Jagtap, T.; Xavier, A.; Menon, A. J.; Roy, D.; Gandhi, S.; Gregor, T. Guidelines for Pharmacotherapy in Alzheimer's Disease – A Primer on FDA-Approved Drugs. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2023. https://doi.org/10.25259/JNRP_356_2023.
- (82) Wolff, A.; Schumacher, N. U.; Pürner, D.; Machetanz, G.; Demleitner, A. F.; Feneberg, E.; Hagemeyer, M.; Lingor, P. Parkinson's Disease Therapy: What Lies Ahead? *Journal of Neural Transmission*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02641-6>.
- (83) Boucherie, D. M.; Duarte, G. S.; MacHado, T.; Faustino, P. R.; Sampaio, C.; Rascol, O.; Ferreira, J. J. Parkinson's Disease Drug Development since 1999: A Story of Repurposing and Relative Success. *Journal of Parkinson's Disease*. 2021. <https://doi.org/10.3233/JPD-202184>.
- (84) MacPherson, A.; Gumnit, E.; Ouimet, C.; Hutchinson, N.; Kieburz, K.; Pearson, T. S.; Kimmelman, J. Quantifying Patient Investment in Novel Neurological Drug Development. *Neurotherapeutics* 2022, 19 (5). <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01259-y>.
- (85) Berger, A. A.; Robinson, C.; Winnick, A.; Izygon, J.; Jacob, B. M.; Noonan, M. J.; Kaye, A. D.; Kaye, J. S.; Kaye, A. M.; Cornett, E. M.; Shah, R. J.; Viswanath, O.; Urits, I. Opicapone for the Treatment of Parkinson's Disease "Off" Episodes: Pharmacology and Clinical Considerations. *Clinical Drug Investigation*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01109-3>.
- (86) Richmond, A. M.; Lyons, K. E.; Pahwa, R. Safety Review of Current Pharmacotherapies for Levodopa-Treated Patients with Parkinson's Disease. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2023. <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2227096>.
- (87) Tripathi, A.; Nasrallah, H. A.; Pillai, A. Pimavanserin Treatment Increases Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Rats. *Front Neurosci* 2023, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1237726>.
- (88) Athar, T.; Al Balushi, K.; Khan, S. A. Recent Advances on Drug Development and Emerging Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease. *Molecular Biology Reports*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06512-9>.

- (89) Sharma, A.; Rudrawar, S.; Bharate, S. B.; Jadhav, H. R. Recent Advancements in the Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease Treatment: Current and Future Perspective. *RSC Med Chem* 2025. <https://doi.org/10.1039/D4MD00630E>.
- (90) Londzin, P.; Zamora, M.; Ka ol, B.; Taborek, A.; Folwarczna, J. Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease—a Review of Experimental Studies. *Nutrients*. 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13020537>.
- (91) Candadai, A. A.; Liu, F.; Verma, A.; Adil, M. S.; Alfarhan, M.; Fagan, S. C.; Somanath, P. R.; Narayanan, S. P. Neuroprotective Effects of Fingolimod in a Cellular Model of Optic Neuritis. *Cells* 2021, 10 (11). <https://doi.org/10.3390/cells10112938>.
- (92) Carreras, I.; Aytan, N.; Choi, J. K.; Tognoni, C. M.; Kowall, N. W.; Jenkins, B. G.; Dedeoglu, A. Dual Dose-Dependent Effects of Fingolimod in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Sci Rep* 2019, 9 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47287-1>.
- (93) Ravula, J. D.; Nirogi, R.; Janodia, M. D. Review on 505(b)(2) Drug Products Approved by USFDA from 2010 to 2020 Emphasizing Intellectual Property and Regulatory Considerations for Reformulations and New Combinations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.04.004>.
- (94) Burton, C. P.; Chumin, E. J.; Collins, A. Y.; Persohn, S. A.; Onos, K. D.; Pandey, R. S.; Quinney, S. K.; Territo, P. R. Levetiracetam Modulates Brain Metabolic Networks and Transcriptomic Signatures in the 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 2023, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1336026>.
- (95) Sanchez, P. E.; Zhu, L.; Verret, L.; Vossel, K. A.; Orr, A. G.; Cirrito, J. R.; Devidze, N.; Ho, K.; Yu, G. Q.; Palop, J. J.; Mucke, L. Levetiracetam Suppresses Neuronal Network Dysfunction and Reverses Synaptic and Cognitive Deficits in an Alzheimer's Disease Model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109 (42). <https://doi.org/10.1073/pnas.1121081109>.
- (96) Gaussian'09; 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, J. A., Jr.; 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, Inc., Wallingford CT. *Gaussian, Inc. Wallingford CT*. 2009.
- (97) Zhang, Y.; Ma, N.; Wang, W. Assessment of the Performance of the M05-Class and M06-Class Functionals for the Structure and Geometry of the Hydrogen-Bonded and Halogen-Bonded Complexes. *J Theor Comput Chem* 2012, 11 (6). <https://doi.org/10.1142/S0219633612500770>.
- (98) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J Phys Chem B* 2009, 113 (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- (99) Vargas Torres, S. Estudio de La Reacción Del Anión Radical Superóxido Con Radicales de Aminoácidos Dañados, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 2021.
- (100) Galano, A.; Pérez-González, A.; Castañeda-Arriaga, R.; Muñoz-Rugeles, L.; Mendoza-Sarmiento, G.; Romero-Silva, A.; Ibarra-Escutia, A.; Rebollar-Zepeda, A. M.; León-Carmona, J. R.; Hernández-Olivares, M. A.; Alvarez-Idaboy, J. R. Empirically Fitted Parameters for Calculating PKa Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy. *J Chem Inf Model* 2016, 56 (9). <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00310>.
- (101) Agu, P. C.; Afiukwa, C. A.; Orji, O. U.; Ezech, E. M.; Ofoke, I. H.; Ogbu, C. O.; Ugwuja, E. I.; Aja, P. M. Molecular Docking as a Tool for the Discovery of Molecular Targets of Nutraceuticals in Diseases Management. *Sci Rep* 2023, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>.
- (102) Trott, O.; Olson, A. J. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J Comput Chem* 2010, 31 (2). <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- (103) Buccellato, F. R.; D'Anca, M.; Tartaglia, G. M.; Del Fabbro, M.; Scarpini, E.; Galimberti, D. Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. *Int J Mol Sci* 2023, 24 (18), 13900. <https://doi.org/10.3390/ijms241813900>.
- (104) Giri, P. M.; Banerjee, A.; Ghosal, A.; Layek, B. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders: Current Knowledge and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci* 2024, 25 (7), 3995. <https://doi.org/10.3390/ijms25073995>.

- (105) Smith, H. L.; Chaytow, H.; Gillingwater, T. H. Excitotoxicity and ALS: New Therapy Targets an Old Mechanism. *Cell Reports Medicine*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101423>.
- (106) Ryskamp, D. A.; Korban, S.; Zhemkov, V.; Kraskovskaya, N.; Bezprozvanny, I. Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00862>.
- (107) Rodríguez-Muñoz, M.; Cortés-Montero, E.; Garzón-Niño, J.; Sánchez-Blázquez, P. The ALS-Related $\Sigma 1R$ E102Q Mutant Eludes Ligand Control and Exhibits Anomalous Response to Calcium. *Int J Mol Sci* 2020, 21 (19), 7339. <https://doi.org/10.3390/ijms21197339>.
- (108) Malar, D. S.; Thitilertdech, P.; Ruckvongacheep, K. S.; Brimson, S.; Tencomnao, T.; Brimson, J. M. Targeting Sigma Receptors for the Treatment of Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. *CNS Drugs*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01007-6>.
- (109) Borkowski, L. F.; Craig, T. A.; Stricklin, O. E.; Johnson, K. A.; Nichols, N. L. 5-HT_{2A/B} Receptor Expression in the Phrenic Motor Nucleus in a Rat Model of ALS (SOD1G93A). *Respir Physiol Neurobiol* 2020, 279. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103471>.
- (110) Mori, A.; Cross, B.; Uchida, S.; Kerrick Walker, J.; Ristuccia, R. How Are Adenosine and Adenosine A_{2a} Receptors Involved in the Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis? *Biomedicines*. 2021. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9081027>.
- (111) Sebastião, A. M.; Rei, N.; Ribeiro, J. A. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Adenosine Receptors. *Frontiers in Pharmacology*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00267>.
- (112) Muzio, G.; Barrera, G.; Pizzimenti, S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (Ppars) and Oxidative Stress in Physiological Conditions and in Cancer. *Antioxidants*. 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10111734>.
- (113) Mannan, A.; Garg, N.; Singh, T. G.; Kang, H. K. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ): Molecular Effects and Its Importance as a Novel Therapeutic Target for Cerebral Ischemic Injury. *Neurochemical Research*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03402-1>.
- (114) Eberhardt, J.; Santos-Martins, D.; Tillack, A. F.; Forli, S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J Chem Inf Model* 2021, 61 (8). <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.

- (115) 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 Research*. 2000. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
- (116) Šali, A.; Blundell, T. L. Comparative Protein Modelling by Satisfaction of Spatial Restraints. *J Mol Biol* 1993, 234 (3). <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1626>.
- (117) Morris, G. M.; Ruth, H.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. Software News and Updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J Comput Chem* 2009, 30 (16). <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- (118) Kaplan, W. Swiss-PDB Viewer (Deep View). *Brief Bioinform* 2001, 2 (2), 195–197. <https://doi.org/10.1093/bib/2.2.195>.
- (119) Bonvin, A. M. J. J.; Mark, A. E.; Van Gunsteren, W. F. GROMOS96 Benchmarks for Molecular Simulation. *Comput Phys Commun* 2000, 128 (3). [https://doi.org/10.1016/S0010-4655\(99\)00540-8](https://doi.org/10.1016/S0010-4655(99)00540-8).
- (120) Singh, U. C.; Kollman, P. A. An Approach to Computing Electrostatic Charges for Molecules. *J Comput Chem* 1984, 5 (2). <https://doi.org/10.1002/jcc.540050204>.
- (121) Prasanna, S.; Doerksen, R. Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2D-QSAR. *Curr Med Chem* 2008, 16 (1). <https://doi.org/10.2174/092986709787002817>.
- (122) Wildman, S. A.; Crippen, G. M. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *J Chem Inf Comput Sci* 1999, 39 (5). <https://doi.org/10.1021/ci990307l>.
- (123) Walters, W. P.; Murcko, M. A. Prediction of “Drug-Likeness.” *Adv Drug Deliv Rev* 2002, 54 (3). [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00003-0).
- (124) Hopkins, A. L.; Keserü, G. M.; Leeson, P. D.; Rees, D. C.; Reynolds, C. H. The Role of Ligand Efficiency Metrics in Drug Discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2014, 13 (2). <https://doi.org/10.1038/nrd4163>.

Apéndice A

Tablas de propiedades ADMETSA y puntajes de selección y eliminación para los derivados de ROPI

Tabla 9. SMILES, etiquetas y propiedades ADMETSA de los derivados de ROPI acomodados por S^S.

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-203	358.404	3.8731	91.0557	25	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)F)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-660	376.394	4.0122	91.0137	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-644	376.394	4.0122	91.0137	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-167	346.368	4.0036	84.4617	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O</chem>	dROPI-386	308.378	1.9625	84.4961	22	6	4	7	93.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-182	386.414	3.6511	95.8432	27	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC(=O)OC</chem>	dROPI-669	406.479	2.4275	108.7327	29	8	1	10	94.17
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-265	391.468	2.0011	106.5931	28	8	3	9	110.96
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC)Cl</chem>	dROPI-533	410.898	3.0723	107.1907	28	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-613	394.443	2.558	102.1387	28	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-370	391.468	2.0011	106.5931	28	8	3	9	110.96
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-665	434.489	2.2055	113.5202	31	9	1	10	111.24
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-666	406.479	2.4275	108.7327	29	8	1	10	94.17
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)N)N)OC</chem>	dROPI-285	320.437	2.0187	94.8785	23	6	5	8	93.61
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-655	404.404	3.7902	95.8012	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-588	410.898	3.0723	107.1907	28	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-652	404.404	3.7902	95.8012	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC)O</chem>	dROPI-419	392.452	2.1245	103.8455	28	8	2	9	105.17
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N)N</chem>	dROPI-222	320.437	2.0187	94.8785	23	6	5	8	93.61
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F)O</chem>	dROPI-394	310.369	2.396	82.7893	22	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-170	376.453	2.4189	102.1807	27	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C1)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-177	376.453	2.4189	102.1807	27	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O)OC</chem>	dROPI-438	322.405	2.2655	89.3833	23	6	3	8	82.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)OC</chem>	dROPI-702	350.459	2.8715	99.1577	25	6	1	10	60.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-599	392.849	4.5265	96.0657	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)OC)O</chem>	dROPI-396	322.405	2.2655	89.3833	23	6	3	8	82.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-639	404.404	3.7902	95.8012	28	5	1	8	58.64

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)O)O</chem>	dROPI-390	322.405	2.2655	89.3833	23	6	3	8	82.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-195	358.404	3.8731	91.0557	25	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-649	394.443	2.558	102.1387	28	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC)Cl</chem>	dROPI-542	392.849	4.5265	96.0657	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)N)Cl</chem>	dROPI-282	324.856	2.6635	93.3365	22	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)N)C(=O)OC</chem>	dROPI-321	391.468	2.0011	106.5931	28	8	3	9	110.96
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)OC)N</chem>	dROPI-229	320.437	2.0187	94.8785	23	6	5	8	93.61
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-199	358.404	3.8731	91.0557	25	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)N)F</chem>	dROPI-283	308.401	2.1492	88.2845	22	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-169	376.453	2.4189	102.1807	27	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)F)N</chem>	dROPI-256	311.376	2.7061	83.8301	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)Cl)C(=O)OC</chem>	dROPI-563	410.898	3.0723	107.1907	28	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-633	394.443	2.558	102.1387	28	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)N</chem>	dROPI-227	308.401	2.1492	88.2845	22	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC=C1C(F)(F)F</chem>	dROPI-22	328.378	3.8645	84.5037	23	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC=C1C(=O)OC</chem>	dROPI-13	318.417	2.6323	90.8412	23	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(=O)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-175	386.414	3.6511	95.8432	27	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-188	386.414	3.6511	95.8432	27	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O)F</chem>	dROPI-436	310.369	2.396	82.7893	22	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O)Cl</chem>	dROPI-435	326.824	2.9103	87.8413	22	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)F</chem>	dROPI-361	311.376	2.7061	83.8301	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)N)F</chem>	dROPI-312	311.376	2.7061	83.8301	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-460	362.367	3.7092	86.1265	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)O)O</chem>	dROPI-388	310.369	2.396	82.7893	22	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-658	376.394	4.0122	91.0137	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC</chem>	dROPI-15	318.417	2.6323	90.8412	23	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-624	376.394	4.0122	91.0137	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)Cl)OC</chem>	dROPI-572	392.849	4.5265	96.0657	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)OC)OC</chem>	dROPI-196	320.433	2.8629	92.6057	23	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-194	358.404	3.8731	91.0557	25	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(F)(F)F</chem>	dROPI-140	362.823	4.5179	89.5137	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-161	336.407	2.7714	90.7992	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)O)O</chem>	dROPI-387	326.824	2.9103	87.8413	22	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-616	404.404	3.7902	95.8012	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-204	358.404	3.8731	91.0557	25	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1O)C(=O)OC</chem>	dROPI-77	334.416	2.3379	92.506	24	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-636	404.404	3.7902	95.8012	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)N)N</chem>	dROPI-220	308.401	2.1492	88.2845	22	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-619	404.404	3.7902	95.8012	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)C(=O)OC</chem>	dROPI-14	318.417	2.6323	90.8412	23	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-544	392.849	4.5265	96.0657	26	4	1	8	41.57

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)OC)OC</chem>	dROPI-190	320.433	2.8629	92.6057	23	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-597	392.849	4.5265	96.0657	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-720	426.401	4.8919	96.0577	29	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC)OC</chem>	dROPI-693	378.469	2.6495	103.9452	27	7	1	10	77.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)O)C(=O)OC</chem>	dROPI-90	334.416	2.3379	92.506	24	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-472	374.403	3.5787	92.7205	26	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1F)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-145	336.407	2.7714	90.7992	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)CI)O</chem>	dROPI-393	326.824	2.9103	87.8413	22	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)N)N</chem>	dROPI-41	290.411	2.0101	88.3265	21	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-150	346.368	4.0036	84.4617	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)O)O</chem>	dROPI-389	350.415	2.0435	94.1708	25	7	3	8	99.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-168	346.368	4.0036	84.4617	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)N)N</chem>	dROPI-26	290.411	2.0101	88.3265	21	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-587	380.813	4.657	89.4717	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(=O)OC)CI</chem>	dROPI-124	352.862	3.2857	95.8512	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)CI)N</chem>	dROPI-226	324.856	2.6635	93.3365	22	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(=O)OC)F</chem>	dROPI-153	336.407	2.7714	90.7992	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1CI)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-120	362.823	4.5179	89.5137	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-200	358.404	3.8731	91.0557	25	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O)O</chem>	dROPI-71	292.379	2.2569	82.8313	21	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-154	336.407	2.7714	90.7992	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)N)N</chem>	dROPI-219	324.856	2.6635	93.3365	22	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)O)O</chem>	dROPI-337	307.394	1.8391	87.2437	22	6	5	7	98.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)O</chem>	dROPI-100	294.37	2.6904	81.1245	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O)N</chem>	dROPI-232	307.394	1.8391	87.2437	22	6	5	7	98.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F</chem>	dROPI-24	328.378	3.8645	84.5037	23	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N)O</chem>	dROPI-288	307.394	1.8391	87.2437	22	6	5	7	98.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(F)(F)F)CI</chem>	dROPI-130	362.823	4.5179	89.5137	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC)N</chem>	dROPI-269	363.458	2.2231	101.8056	26	7	3	9	93.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)N)N</chem>	dROPI-221	348.447	1.7967	99.666	25	7	5	8	110.68
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-101	334.416	2.3379	92.506	24	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC)O</chem>	dROPI-423	364.442	2.3465	99.058	26	7	2	9	88.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-710	426.401	4.8919	96.0577	29	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-681	406.479	2.4275	108.7327	29	8	1	10	94.17
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1CI)C(=O)OC</chem>	dROPI-113	352.862	3.2857	95.8512	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)O)F</chem>	dROPI-87	294.37	2.6904	81.1245	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-176	386.414	3.6511	95.8432	27	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)O)F</chem>	dROPI-88	294.37	2.6904	81.1245	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)CI)C(F)(F)F</chem>	dROPI-131	362.823	4.5179	89.5137	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)O)OC</chem>	dROPI-465	364.442	2.3465	99.058	26	7	2	9	88.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1F)C(=O)OC</chem>	dROPI-144	336.407	2.7714	90.7992	24	5	1	8	58.64

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(=O)OC)Cl</chem>	dROPI-135	352.862	3.2857	95.8512	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-151	346.368	4.0036	84.4617	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C</chem> <chem>1</chem>	dROPI-528	380.813	4.657	89.4717	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)OC)C(F)(</chem> <chem>F)F</chem>	dROPI-508	374.403	3.5787	92.7205	26	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)N)</chem> <chem>OC</chem>	dROPI-325	363.458	2.2231	101.8056	26	7	3	9	93.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1N)N</chem>	dROPI-25	290.411	2.0101	88.3265	21	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)O)O</chem>	dROPI-84	292.379	2.2569	82.8313	21	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-162	336.407	2.7714	90.7992	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)O)O</chem>	dROPI-70	292.379	2.2569	82.8313	21	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-107	344.377	3.5701	86.1685	24	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)C(F)(F)F</chem>	dROPI-23	328.378	3.8645	84.5037	23	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(F)(F)F)C(=</chem> <chem>O)OC</chem>	dROPI-189	386.414	3.6511	95.8432	27	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O)</chem> <chem>OC</chem>	dROPI-470	374.403	3.5787	92.7205	26	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-159	346.368	4.0036	84.4617	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(=O)OC)C(F</chem> <chem>)F)F</chem>	dROPI-183	386.414	3.6511	95.8432	27	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)F)F</chem>	dROPI-608	364.358	4.1427	84.4197	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1O)F</chem>	dROPI-74	294.37	2.6904	81.1245	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)N)C(F)(F)</chem> <chem>F</chem>	dROPI-320	361.383	3.5858	88.8741	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N)C(=O)</chem> <chem>OC</chem>	dROPI-322	363.458	2.2231	101.8056	26	7	3	9	93.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F</chem>	dROPI-99	294.37	2.6904	81.1245	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)O)</chem> <chem>C(=O)OC</chem>	dROPI-461	392.452	2.1245	103.8455	28	8	2	9	105.17
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)O)</chem> <chem>Cl</chem>	dROPI-443	368.861	2.9913	97.516	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1O)F</chem>	dROPI-75	294.37	2.6904	81.1245	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)O)C(F)(F)</chem> <chem>F</chem>	dROPI-451	378.822	4.2235	91.1785	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)Cl)C(F)(F)</chem> <chem>F</chem>	dROPI-562	380.813	4.657	89.4717	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=C(C2=C1CC(=O)N2)O</chem>	dROPI-6	276.38	2.5513	81.1665	20	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1Cl)C(=O)OC</chem>	dROPI-114	352.862	3.2857	95.8512	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)F)</chem> <chem>Cl</chem>	dROPI-525	370.852	3.4248	95.8092	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)OC)C(=O)</chem> <chem>OC</chem>	dROPI-498	364.442	2.3465	99.058	26	7	2	9	88.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC=C1O</chem>	dROPI-4	276.38	2.5513	81.1665	20	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)O)C(=O)</chem> <chem>OC</chem>	dROPI-462	364.442	2.3465	99.058	26	7	2	9	88.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)</chem> <chem>C(=O)OC</chem>	dROPI-497	392.452	2.1245	103.8455	28	8	2	9	105.17
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1Cl)C(F)(F)F</chem>	dROPI-119	362.823	4.5179	89.5137	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)Cl)</chem> <chem>F</chem>	dROPI-558	380.813	4.657	89.4717	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)O)C(=O)</chem> <chem>OC</chem>	dROPI-448	368.861	2.9913	97.516	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)C(=</chem> <chem>O)OC</chem>	dROPI-672	378.469	2.6495	103.9452	27	7	1	10	77.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC)</chem> <chem>JF</chem>	dROPI-622	376.394	4.0122	91.0137	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)Cl)C(=O)O</chem> <chem>C</chem>	dROPI-559	370.852	3.4248	95.8092	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC</chem>	dROPI-134	352.862	3.2857	95.8512	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)OC)C(=O)</chem> <chem>OC</chem>	dROPI-371	363.458	2.2231	101.8056	26	7	3	9	93.89

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-642	376.394	4.0122	91.0137	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-95	344.377	3.5701	86.1685	24	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(=O)OC)O</chem>	dROPI-102	334.416	2.3379	92.506	24	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)Cl</chem>	dROPI-479	368.861	2.9913	97.516	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)F)OC</chem>	dROPI-630	326.387	3.1325	85.9697	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-141	362.823	4.5179	89.5137	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC)O</chem>	dROPI-428	374.403	3.5787	92.7205	26	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)N)C(=O)O</chem>	dROPI-317	351.422	2.3536	95.2116	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-501	364.442	2.3465	99.058	26	7	2	9	88.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)OC)O</chem>	dROPI-104	306.406	2.5599	87.7185	22	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1O)C(=O)OC</chem>	dROPI-76	334.416	2.3379	92.506	24	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC</chem>	dROPI-89	334.416	2.3379	92.506	24	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)Cl</chem>	dROPI-132	312.816	3.6382	84.4697	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)OC)Cl</chem>	dROPI-480	340.851	3.2133	92.7285	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-418	362.367	3.7092	86.1265	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)O)CJO</chem>	dROPI-420	364.442	2.3465	99.058	26	7	2	9	88.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-697	416.44	3.6597	102.3952	29	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-532	380.813	4.657	89.4717	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O)C(=O)OC</chem>	dROPI-437	350.415	2.0435	94.1708	25	7	3	8	99.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)OC)O</chem>	dROPI-416	324.396	2.699	87.6765	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1O)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-83	344.377	3.5701	86.1685	24	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)F)C(=O)O</chem>	dROPI-584	370.852	3.4248	95.8092	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)O)Cl</chem>	dROPI-444	340.851	3.2133	92.7285	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-492	362.367	3.7092	86.1265	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)OC)F</chem>	dROPI-610	326.387	3.1325	85.9697	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-506	374.403	3.5787	92.7205	26	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)O</chem>	dROPI-395	350.415	2.0435	94.1708	25	7	3	8	99.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-583	380.813	4.657	89.4717	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)C(=O)O</chem>	dROPI-366	351.422	2.3536	95.2116	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)F)Cl</chem>	dROPI-122	312.816	3.6382	84.4697	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-467	402.413	3.3567	97.508	28	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)Cl</chem>	dROPI-540	354.878	3.5163	97.6157	24	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-632	364.358	4.1427	84.4197	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F)JO</chem>	dROPI-430	374.403	3.5787	92.7205	26	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)O)C(=O)O</chem>	dROPI-457	352.406	2.477	92.464	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-185	348.443	2.6409	97.3932	25	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)Cl)C(=O)JO</chem>	dROPI-564	382.888	3.2943	102.4032	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)OC)C(=O)JO</chem>	dROPI-589	382.888	3.2943	102.4032	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)OC)OC</chem>	dROPI-595	354.878	3.5163	97.6157	24	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)Cl)F</chem>	dROPI-555	370.852	3.4248	95.8092	25	5	1	8	58.64

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1)O)OC</chem>	dROPI-92	306.406	2.5599	87.7185	22	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-425	402.413	3.3567	97.508	28	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O)C(=O)OC</chem>	dROPI-464	402.413	3.3567	97.508	28	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F)OC</chem>	dROPI-494	324.396	2.699	87.6765	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-374	363.458	2.2231	101.8056	26	7	3	9	93.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1O)C)O</chem>	dROPI-103	306.406	2.5599	87.7185	22	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F)O</chem>	dROPI-412	324.396	2.699	87.6765	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1O)C(=O)OC</chem>	dROPI-184	348.443	2.6409	97.3932	25	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)O)F</chem>	dROPI-453	352.406	2.477	92.464	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC)O</chem>	dROPI-422	402.413	3.3567	97.508	28	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-266	363.458	2.2231	101.8056	26	7	3	9	93.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC)Cl</chem>	dROPI-536	420.859	4.3045	100.8532	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC)Cl</chem>	dROPI-529	370.852	3.4248	95.8092	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-332	373.419	3.4553	95.4681	26	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)O</chem>	dROPI-79	306.406	2.5599	87.7185	22	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC=C1F</chem>	dROPI-10	278.371	2.9848	79.4597	20	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)Cl)OC</chem>	dROPI-567	382.888	3.2943	102.4032	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)F)O)OC</chem>	dROPI-458	324.396	2.699	87.6765	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)OC)F</chem>	dROPI-490	324.396	2.699	87.6765	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)O)F</chem>	dROPI-454	324.396	2.699	87.6765	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C2=C1CC(=O)N2)O)OC</chem>	dROPI-91	306.406	2.5599	87.7185	22	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-496	362.367	3.7092	86.1265	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)F)O</chem>	dROPI-411	352.406	2.477	92.464	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)Cl)O</chem>	dROPI-404	378.822	4.2235	91.1785	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O)F</chem>	dROPI-456	362.367	3.7092	86.1265	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F)OC</chem>	dROPI-640	338.423	3.002	92.5637	24	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC</chem>	dROPI-191	320.433	2.8629	92.6057	23	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1O)Cl</chem>	dROPI-73	310.825	3.2047	86.1765	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-712	388.43	3.8817	97.6077	27	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C2=C1CC(=O)N2)OC)O</chem>	dROPI-78	306.406	2.5599	87.7185	22	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-96	344.377	3.5701	86.1685	24	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-539	420.859	4.3045	100.8532	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1Cl)F</chem>	dROPI-123	312.816	3.6382	84.4697	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-68	343.393	3.4467	88.9161	24	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)Cl)C(F)(F)F</chem>	dROPI-574	392.849	4.5265	96.0657	26	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=CC2=C1CC(=O)N2</chem>	ROPI	260.381	2.8457	79.5017	19	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-594	420.859	4.3045	100.8532	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)O</chem>	dROPI-5	276.38	2.5513	81.1665	20	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)N)N)O</chem>	dROPI-281	306.41	1.7157	89.9913	22	6	6	7	104.61
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-493	352.406	2.477	92.464	25	6	2	8	78.87

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)O)F</chem>	dROPI-447	328.815	3.3438	86.1345	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)O)OC</chem>	dROPI-468	336.432	2.5685	94.2705	24	6	2	9	71.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-653	366.433	2.78	97.3512	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)OC)OC</chem>	dROPI-656	338.423	3.002	92.5637	24	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-684	378.469	2.6495	103.9452	27	7	1	10	77.1
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)F)O</chem>	dROPI-405	328.815	3.3438	86.1345	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)OC)OC</chem>	dROPI-504	336.432	2.5685	94.2705	24	6	2	9	71.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)F</chem>	dROPI-620	338.423	3.002	92.5637	24	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)O)Cl</chem>	dROPI-442	328.815	3.3438	86.1345	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1N)C(=O)OC</chem>	dROPI-34	333.432	2.2145	95.2536	24	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F)Cl</chem>	dROPI-478	328.815	3.3438	86.1345	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-580	370.852	3.4248	95.8092	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)O</chem>	dROPI-426	336.432	2.5685	94.2705	24	6	2	9	71.03
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-629	354.397	2.9105	90.7572	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)Cl)C(=O)OC</chem>	dROPI-125	352.862	3.2857	95.8512	24	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)Cl</chem>	dROPI-112	312.816	3.6382	84.4697	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC)N</chem>	dROPI-274	373.419	3.4553	95.4681	26	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-54	343.393	3.4467	88.9161	24	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-82	344.377	3.5701	86.1685	24	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-482	378.822	4.2235	91.1785	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)Cl)F</chem>	dROPI-549	347.261	4.2916	89.4797	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-409	378.822	4.2235	91.1785	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl</chem>	dROPI-9	294.826	3.4991	84.5117	20	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F)F</chem>	dROPI-606	326.387	3.1325	85.9697	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-108	344.377	3.5701	86.1685	24	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC=C1Cl</chem>	dROPI-7	294.826	3.4991	84.5117	20	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1O)Cl</chem>	dROPI-72	310.825	3.2047	86.1765	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)Cl</chem>	dROPI-133	312.816	3.6382	84.4697	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)Cl)O</chem>	dROPI-401	368.861	2.9913	97.516	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC)O</chem>	dROPI-415	352.406	2.477	92.464	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O)Cl</chem>	dROPI-446	378.822	4.2235	91.1785	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)OC)F</chem>	dROPI-146	308.397	2.9934	86.0117	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)Cl</chem>	dROPI-97	310.825	3.2047	86.1765	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)Cl)OC</chem>	dROPI-570	354.878	3.5163	97.6157	24	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)O)OC</chem>	dROPI-449	340.851	3.2133	92.7285	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-489	352.406	2.477	92.464	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)Cl)O</chem>	dROPI-98	310.825	3.2047	86.1765	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)OC)O</chem>	dROPI-407	340.851	3.2133	92.7285	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N)N</chem>	dROPI-218	306.41	1.7157	89.9913	22	6	6	7	104.61
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)Cl</chem>	dROPI-8	294.826	3.4991	84.5117	20	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)F)F</chem>	dROPI-605	354.397	2.9105	90.7572	25	5	1	8	58.64

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)OC)F</chem>	dROPI-164	308.397	2.9934	86.0117	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)O)Cl</chem>	dROPI-441	345.27	3.8581	91.1865	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)Cl)O</chem>	dROPI-402	340.851	3.2133	92.7285	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1OC)Cl</chem>	dROPI-136	324.852	3.5077	91.0637	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=C(C2=C1CC(=O)N2)F</chem>	dROPI-12	278.371	2.9848	79.4597	20	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC</chem>	dROPI-62	333.432	2.2145	95.2536	24	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)Cl)O</chem>	dROPI-400	328.815	3.3438	86.1345	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-287	358.408	3.0289	93.3285	25	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)N)OC</chem>	dROPI-330	373.419	3.4553	95.4681	26	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-179	348.443	2.6409	97.3932	25	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC)Cl</chem>	dROPI-537	382.888	3.2943	102.4032	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)Cl)F</chem>	dROPI-483	328.815	3.3438	86.1345	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1OC)Cl</chem>	dROPI-126	324.852	3.5077	91.0637	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)N)Cl</chem>	dROPI-306	377.838	4.1001	93.9261	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-171	348.443	2.6409	97.3932	25	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F</chem>	dROPI-147	308.397	2.9934	86.0117	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-160	346.368	4.0036	84.4617	24	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1Cl)F</chem>	dROPI-111	312.816	3.6382	84.4697	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC=C1OC</chem>	dROPI-16	290.407	2.8543	86.0537	21	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)F</chem>	dROPI-11	278.371	2.9848	79.4597	20	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=C(C2=C1CC(=O)N2)OC</chem>	dROPI-18	290.407	2.8543	86.0537	21	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-381	373.419	3.4553	95.4681	26	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)Cl)Cl</chem>	dROPI-477	345.27	3.8581	91.1865	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)F)Cl</chem>	dROPI-519	347.261	4.2916	89.4797	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)O)N</chem>	dROPI-225	306.41	1.7157	89.9913	22	6	6	7	104.61
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)Cl)O</chem>	dROPI-399	345.27	3.8581	91.1865	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)F)O</chem>	dROPI-410	312.36	2.8295	81.0825	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-264	361.383	3.5858	88.8741	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)Cl)Cl</chem>	dROPI-514	347.261	4.2916	89.4797	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-365	361.383	3.5858	88.8741	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)Cl)OC</chem>	dROPI-127	324.852	3.5077	91.0637	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-362	351.422	2.3536	95.2116	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-612	364.358	4.1427	84.4197	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-228	348.447	1.7967	99.666	25	7	5	8	110.68
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F)F</chem>	dROPI-488	312.36	2.8295	81.0825	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-650	366.433	2.78	97.3512	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-40	343.393	3.4467	88.9161	24	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)O)Cl</chem>	dROPI-85	310.825	3.2047	86.1765	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)OC</chem>	dROPI-156	308.397	2.9934	86.0117	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1OC)F</chem>	dROPI-155	308.397	2.9934	86.0117	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)O)F</chem>	dROPI-452	312.36	2.8295	81.0825	22	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-261	351.422	2.3536	95.2116	25	6	3	8	84.66

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-178	348.443	2.6409	97.3932	25	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1F)F</chem>	dROPI-142	296.361	3.1239	79.4177	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-172	348.443	2.6409	97.3932	25	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)O)Cl</chem>	dROPI-86	310.825	3.2047	86.1765	21	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)O)Cl</chem>	dROPI-534	382.888	3.2943	102.4032	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)Cl</chem>	dROPI-116	324.852	3.5077	91.0637	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-311	377.838	4.1001	93.9261	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC)O</chem>	dROPI-406	368.861	2.9913	97.516	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1OC)F</chem>	dROPI-163	308.397	2.9934	86.0117	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)Cl)C(=O)OC</chem>	dROPI-484	368.861	2.9913	97.516	25	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC)Cl</chem>	dROPI-520	387.307	3.9391	100.8612	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)Cl)OC</chem>	dROPI-560	342.842	3.6468	91.0217	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-634	366.433	2.78	97.3512	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)OC)O</chem>	dROPI-617	366.433	2.78	97.3512	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)Cl)F</chem>	dROPI-556	342.842	3.6468	91.0217	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1OC)Cl</chem>	dROPI-137	324.852	3.5077	91.0637	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)F)OC</chem>	dROPI-637	366.433	2.78	97.3512	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1N)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-55	343.393	3.4467	88.9161	24	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F)Cl</chem>	dROPI-526	342.842	3.6468	91.0217	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)F)OC</chem>	dROPI-585	342.842	3.6468	91.0217	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)N)Cl</chem>	dROPI-303	367.877	2.8679	100.2636	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-414	362.367	3.7092	86.1265	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-503	402.413	3.3567	97.508	28	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-614	366.433	2.78	97.3512	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(=O)OC)N</chem>	dROPI-48	333.432	2.2145	95.2536	24	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-231	358.408	3.0289	93.3285	25	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)N)N</chem>	dROPI-224	358.408	3.0289	93.3285	25	5	5	7	84.38
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)N)C(=O)OC</chem>	dROPI-284	348.447	1.7967	99.666	25	7	5	8	110.68
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)OC)Cl</chem>	dROPI-530	342.842	3.6468	91.0217	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)Cl)C(F)(F)F</chem>	dROPI-553	397.268	5.1713	94.5237	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)Cl)OC</chem>	dROPI-485	340.851	3.2133	92.7285	23	5	2	8	61.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1Cl)Cl</chem>	dROPI-109	329.271	4.1525	89.5217	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)F)F</chem>	dROPI-604	314.351	3.263	79.3757	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-379	373.419	3.4553	95.4681	26	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-300	359.392	3.1523	90.5809	25	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-39	343.393	3.4467	88.9161	24	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-276	373.419	3.4553	95.4681	26	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1N)C(=O)OC</chem>	dROPI-49	333.432	2.2145	95.2536	24	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)OC)F</chem>	dROPI-581	342.842	3.6468	91.0217	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1Cl)Cl)Cl</chem>	dROPI-121	329.271	4.1525	89.5217	21	3	1	7	32.34

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)OC)Cl</chem>	dROPI-115	324.852	3.5077	91.0637	22	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-69	343.393	3.4467	88.9161	24	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-349	359.392	3.1523	90.5809	25	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC)Cl</chem>	dROPI-352	367.877	2.8679	100.2636	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(=O)OC)F</chem>	dROPI-609	354.397	2.9105	90.7572	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)OC</chem>	dROPI-17	290.407	2.8543	86.0537	21	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)Cl</chem>	dROPI-110	329.271	4.1525	89.5217	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)Cl)C(=O)OC</chem>	dROPI-550	387.307	3.9391	100.8612	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1N)C(=O)OC</chem>	dROPI-33	333.432	2.2145	95.2536	24	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)Cl)OC</chem>	dROPI-551	359.297	4.1611	96.0737	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N)C(=O)OC</chem>	dROPI-297	349.431	1.9201	96.9184	25	7	4	8	104.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-369	361.383	3.5858	88.8741	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)Cl)C(=O)OC</chem>	dROPI-357	367.877	2.8679	100.2636	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-592	382.888	3.2943	102.4032	26	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)N)C(=O)OC</chem>	dROPI-308	367.877	2.8679	100.2636	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)Cl)Cl</chem>	dROPI-515	387.307	3.9391	100.8612	25	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)F</chem>	dROPI-152	296.361	3.1239	79.4177	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)Cl)Cl</chem>	dROPI-518	397.268	5.1713	94.5237	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)N)F</chem>	dROPI-316	361.383	3.5858	88.8741	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)OC)Cl</chem>	dROPI-521	359.297	4.1611	96.0737	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-716	426.401	4.8919	96.0577	29	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-668	444.45	3.4377	107.1827	31	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-252	367.877	2.8679	100.2636	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-500	402.413	3.3567	97.508	28	6	2	8	78.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)Cl)Cl</chem>	dROPI-516	359.297	4.1611	96.0737	23	4	1	8	41.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-214	396.375	4.8833	89.5057	27	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)O)C(=O)OC</chem>	dROPI-346	349.431	1.9201	96.9184	25	7	4	8	104.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC)C(=O)OC</chem>	dROPI-674	416.44	3.6597	102.3952	29	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)Cl)N</chem>	dROPI-247	367.877	2.8679	100.2636	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)F</chem>	dROPI-143	296.361	3.1239	79.4177	21	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)OC)OC</chem>	dROPI-704	388.43	3.8817	97.6077	27	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-63	333.432	2.2145	95.2536	24	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)N)F</chem>	dROPI-313	351.422	2.3536	95.2116	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(=O)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-688	416.44	3.6597	102.3952	29	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-523	397.268	5.1713	94.5237	25	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)O)OC</chem>	dROPI-347	321.421	2.1421	92.1309	23	6	4	8	87.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)F</chem>	dROPI-215	396.375	4.8833	89.5057	27	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)F)N</chem>	dROPI-240	309.385	2.2726	85.5369	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)N)O</chem>	dROPI-290	309.385	2.2726	85.5369	22	5	4	7	78.59

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-327	401.429	3.2333	100.2556	28	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C)C)C(C)C</chem>	dROPI-513	363.716	4.8059	94.5317	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)F)N</chem>	dROPI-257	351.422	2.3536	95.2116	25	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)N)C(F)(F)F</chem>	dROPI-336	411.39	4.4655	93.9181	28	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)O)N</chem>	dROPI-234	309.385	2.2726	85.5369	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N)F</chem>	dROPI-296	309.385	2.2726	85.5369	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)N)C(=O)OC</chem>	dROPI-324	401.429	3.2333	100.2556	28	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)OC)N</chem>	dROPI-272	335.448	2.4451	97.0181	24	6	3	9	76.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-216	396.375	4.8833	89.5057	27	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N)OC</chem>	dROPI-328	335.448	2.4451	97.0181	24	6	3	9	76.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-343	359.392	3.1523	90.5809	25	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-512	412.374	4.5889	91.1705	28	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C)C(F)(F)F</chem>	dROPI-569	420.859	4.3045	100.8532	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-244	359.392	3.1523	90.5809	25	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(=O)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-683	444.45	3.4377	107.1827	31	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-385	411.39	4.4655	93.9181	28	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C)F)F</chem>	dROPI-579	330.806	3.7773	84.4277	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)O)F</chem>	dROPI-345	309.385	2.2726	85.5369	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)O</chem>	dROPI-339	309.385	2.2726	85.5369	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-440	360.376	3.2757	87.8333	25	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)OC)OC</chem>	dROPI-377	335.448	2.4451	97.0181	24	6	3	9	76.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-271	401.429	3.2333	100.2556	28	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)OC)O</chem>	dROPI-341	321.421	2.1421	92.1309	23	6	4	8	87.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-706	388.43	3.8817	97.6077	27	5	1	9	50.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C)C(=O)OC</chem>	dROPI-566	420.859	4.3045	100.8532	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-373	401.429	3.2333	100.2556	28	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC)OC</chem>	dROPI-686	416.44	3.6597	102.3952	29	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-280	411.39	4.4655	93.9181	28	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C)N</chem>	dROPI-250	377.838	4.1001	93.9261	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)N)O</chem>	dROPI-294	359.392	3.1523	90.5809	25	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-434	412.374	4.5889	91.1705	28	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)F)N</chem>	dROPI-260	361.383	3.5858	88.8741	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N)C</chem>	dROPI-295	325.84	2.7869	90.5889	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC)C(F)(F)F</chem>	dROPI-376	401.429	3.2333	100.2556	28	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1O)N</chem>	dROPI-42	291.395	2.1335	85.5789	21	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)O)C</chem>	dROPI-344	325.84	2.7869	90.5889	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)F)C</chem>	dROPI-524	330.806	3.7773	84.4277	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C)O)N</chem>	dROPI-233	325.84	2.7869	90.5889	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(F)(F)F)OC</chem>	dROPI-695	416.44	3.6597	102.3952	29	6	1	9	67.87

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-671	444.45	3.4377	107.1827	31	7	1	9	84.94
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-676	416.44	3.6597	102.3952	29	6	1	9	67.87
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-268	401.429	3.2333	100.2556	28	6	3	8	84.66
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)N)O</chem>	dROPI-289	325.84	2.7869	90.5889	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O)N</chem>	dROPI-238	359.392	3.1523	90.5809	25	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)CI)C(F)(F)F</chem>	dROPI-360	377.838	4.1001	93.9261	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O)C(F)(F)F</chem>	dROPI-476	412.374	4.5889	91.1705	28	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-355	377.838	4.1001	93.9261	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N)OC</chem>	dROPI-298	321.421	2.1421	92.1309	23	6	4	8	87.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)CI)O</chem>	dROPI-338	325.84	2.7869	90.5889	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)N)O</chem>	dROPI-291	349.431	1.9201	96.9184	25	7	4	8	104.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)N)OC</chem>	dROPI-309	339.867	3.0899	95.4761	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)C(F)(F)F)N</chem>	dROPI-255	377.838	4.1001	93.9261	25	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)C(F)(F)F)C(=O)OC</chem>	dROPI-591	420.859	4.3045	100.8532	28	5	1	8	58.64
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(=O)OC)O)N</chem>	dROPI-235	349.431	1.9201	96.9184	25	7	4	8	104.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)OC)N</chem>	dROPI-242	321.421	2.1421	92.1309	23	6	4	8	87.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N)O</chem>	dROPI-292	321.421	2.1421	92.1309	23	6	4	8	87.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)OC)Cl</chem>	dROPI-353	339.867	3.0899	95.4761	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)O)N</chem>	dROPI-236	321.421	2.1421	92.1309	23	6	4	8	87.82
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)CI)OC</chem>	dROPI-358	339.867	3.0899	95.4761	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)F)N</chem>	dROPI-258	323.412	2.5756	90.4241	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)CI)N</chem>	dROPI-239	325.84	2.7869	90.5889	22	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1F)N</chem>	dROPI-46	293.386	2.567	83.8721	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)OC</chem>	dROPI-367	323.412	2.5756	90.4241	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N)Cl</chem>	dROPI-304	339.867	3.0899	95.4761	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)</chem>	dROPI-60	293.386	2.567	83.8721	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)N)OC</chem>	dROPI-318	323.412	2.5756	90.4241	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)OC)N</chem>	dROPI-253	339.867	3.0899	95.4761	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)OC)N</chem>	dROPI-262	323.412	2.5756	90.4241	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)OC)F</chem>	dROPI-363	323.412	2.5756	90.4241	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1O)N</chem>	dROPI-56	291.395	2.1335	85.5789	21	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N)F</chem>	dROPI-314	323.412	2.5756	90.4241	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)N)F</chem>	dROPI-47	293.386	2.567	83.8721	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)N)F</chem>	dROPI-32	293.386	2.567	83.8721	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)N</chem>	dROPI-28	291.395	2.1335	85.5789	21	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)F)N</chem>	dROPI-251	327.831	3.2204	88.8821	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)CI)N)F</chem>	dROPI-307	327.831	3.2204	88.8821	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)O)N</chem>	dROPI-57	291.395	2.1335	85.5789	21	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)CI)N</chem>	dROPI-246	327.831	3.2204	88.8821	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)N)Cl</chem>	dROPI-302	327.831	3.2204	88.8821	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)CI)N</chem>	dROPI-248	339.867	3.0899	95.4761	23	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)F)N</chem>	dROPI-61	293.386	2.567	83.8721	21	4	3	7	58.36

SMILES	Compuesto	MW	logP	MR	AtX	HBA	HBD	RB	TPSA
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)Cl)F</chem>	dROPI-356	327.831	3.2204	88.8821	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)Cl)C(F)(F)F</chem>	dROPI-487	378.822	4.2235	91.1785	25	4	2	7	52.57
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(F)(F)F)O</chem>	dROPI-398	360.376	3.2757	87.8333	25	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)O)O</chem>	dROPI-392	360.376	3.2757	87.8333	25	5	3	7	72.8
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)N)O</chem>	dROPI-43	291.395	2.1335	85.5789	21	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)O)N</chem>	dROPI-27	291.395	2.1335	85.5789	21	5	4	7	78.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1OC)N</chem>	dROPI-64	305.422	2.4365	90.4661	22	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1OC)N</chem>	dROPI-50	305.422	2.4365	90.4661	22	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)F)Cl</chem>	dROPI-351	327.831	3.2204	88.8821	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1N)F</chem>	dROPI-31	293.386	2.567	83.8721	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=CC=C(C2=C1CC(=O)N2)N</chem>	dROPI-3	275.396	2.4279	83.9141	20	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)Cl)F</chem>	dROPI-554	330.806	3.7773	84.4277	22	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)OC)N</chem>	dROPI-36	305.422	2.4365	90.4661	22	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1)N</chem>	dROPI-2	275.396	2.4279	83.9141	20	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C=C1N)Cl</chem>	dROPI-30	309.841	3.0813	88.9241	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)OC)N</chem>	dROPI-65	305.422	2.4365	90.4661	22	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC=C1N</chem>	dROPI-1	275.396	2.4279	83.9141	20	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=CC2=C1CC(=O)N2)OC)N</chem>	dROPI-35	305.422	2.4365	90.4661	22	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1N)Cl</chem>	dROPI-29	309.841	3.0813	88.9241	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)N)OC</chem>	dROPI-51	305.422	2.4365	90.4661	22	5	3	8	67.59
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)Cl)N</chem>	dROPI-245	344.286	3.7347	93.9341	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)F)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-664	414.365	5.0224	89.4637	28	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)Cl</chem>	dROPI-58	309.841	3.0813	88.9241	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)N)Cl</chem>	dROPI-45	309.841	3.0813	88.9241	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=C(C(=C1)Cl)N</chem>	dROPI-59	309.841	3.0813	88.9241	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C2CC(=O)NC2=CC(=C1Cl)N</chem>	dROPI-44	309.841	3.0813	88.9241	21	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-648	414.365	5.0224	89.4637	28	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-628	414.365	5.0224	89.4637	28	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)C(=O)OC)O</chem>	dROPI-340	349.431	1.9201	96.9184	25	7	4	8	104.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)O)C(=O)OC)N</chem>	dROPI-241	349.431	1.9201	96.9184	25	7	4	8	104.89
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)N)Cl</chem>	dROPI-301	344.286	3.7347	93.9341	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)N)Cl)Cl</chem>	dROPI-350	344.286	3.7347	93.9341	22	4	3	7	58.36
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)C(F)(F)F)Cl</chem>	dROPI-548	430.82	5.5367	94.5157	28	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)Cl)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>	dROPI-603	430.82	5.5367	94.5157	28	3	1	7	32.34
<chem>CCCN(CCC)CCC1=C(C(=C(C2=C1CC(=O)N2)C(F)(F)F)Cl)C(F)(F)F</chem>	dROPI-578	430.82	5.5367	94.5157	28	3	1	7	32.34

Tabla 10. Parámetros de toxicidad y accesibilidad sintética para los derivados de ROPI acomodados por S⁵.

<i>Compuesto</i>	<i>DT</i>	<i>M</i>	<i>LD50</i>	<i>SA</i>	<i>Compuesto</i>	<i>DT</i>	<i>M</i>	<i>LD50</i>	<i>SA</i>
<i>dROPI-203</i>	0.9	0.33	3621.99	73.32	<i>dROPI-22</i>	0.89	0.42	1531.65	74.407
<i>dROPI-660</i>	0.86	0.19	3123.45	73.215	<i>dROPI-13</i>	0.65	0.43	1251.24	75.162
<i>dROPI-644</i>	0.88	0.35	3083.61	73.215	<i>dROPI-175</i>	1	0.44	1774.97	71.816
<i>dROPI-167</i>	0.9	0.45	3031.32	73.632	<i>dROPI-188</i>	0.94	0.45	1725.87	71.839
<i>dROPI-386</i>	0.5	0.31	1598.51	76.445	<i>dROPI-436</i>	0.58	0.34	1041.65	76.338
<i>dROPI-182</i>	0.98	0.44	2573.9	71.805	<i>dROPI-435</i>	0.65	0.14	921.93	76.338
<i>dROPI-669</i>	0.93	0.41	2326.04	72.322	<i>dROPI-361</i>	0.58	0.65	1272.78	76.338
<i>dROPI-265</i>	0.99	0	1645.11	72.47	<i>dROPI-312</i>	0.67	0.69	1369.57	76.445
<i>dROPI-533</i>	0.94	0.43	2268.19	72.47	<i>dROPI-460</i>	0.99	0.26	1375.97	73.616
<i>dROPI-613</i>	0.98	0.41	2232.11	72.47	<i>dROPI-388</i>	0.59	0.34	1028.9	76.338
<i>dROPI-370</i>	1	0	1525.07	72.47	<i>dROPI-658</i>	0.95	0.2	1294.65	73.215
<i>dROPI-665</i>	1	0.34	2209.7	70.534	<i>dROPI-15</i>	0.66	0.45	1203.23	75.118
<i>dROPI-666</i>	0.97	0.38	2062.77	72.158	<i>dROPI-624</i>	0.94	0.18	1249	73.215
<i>dROPI-285</i>	0.75	0	1107.95	75.938	<i>dROPI-572</i>	0.95	0.35	1424.68	73.215
<i>dROPI-655</i>	1	0.32	2032.09	71.665	<i>dROPI-196</i>	0.63	0.25	982.64	75.563
<i>dROPI-588</i>	0.97	0.42	2039.37	72.47	<i>dROPI-194</i>	0.95	0.33	1377.59	73.365
<i>dROPI-652</i>	0.96	0.33	1957.85	71.665	<i>dROPI-140</i>	0.89	0.42	1392.76	73.632
<i>dROPI-419</i>	1	0.41	1959.84	72.47	<i>dROPI-161</i>	0.76	0.58	1378.32	74.393
<i>dROPI-222</i>	0.77	0	1042.16	75.938	<i>dROPI-387</i>	0.7	0.17	899.93	76.338
<i>dROPI-394</i>	0.54	0.5	1314.36	76.445	<i>dROPI-616</i>	1	0.35	1506.93	71.665
<i>dROPI-170</i>	0.95	0.37	1792.89	72.633	<i>dROPI-204</i>	0.95	0.33	1339.23	73.32
<i>dROPI-177</i>	1	0.35	1815.29	72.533	<i>dROPI-77</i>	0.85	0.44	1306.68	74.393
<i>dROPI-438</i>	0.58	0.4	1267.63	75.938	<i>dROPI-636</i>	0.92	0.38	1465.56	71.707
<i>dROPI-702</i>	0.73	0.25	1279.53	75.242	<i>dROPI-220</i>	0.74	0.19	915.7	76.338
<i>dROPI-599</i>	0.87	0.32	1590.75	73.215	<i>dROPI-619</i>	0.97	0.33	1437.34	71.665
<i>dROPI-396</i>	0.59	0.42	1269.88	76.044	<i>dROPI-14</i>	0.89	0.4	1226.83	75.24
<i>dROPI-639</i>	0.93	0.36	1804.32	71.707	<i>dROPI-544</i>	0.93	0.31	1285.72	73.215
<i>dROPI-390</i>	0.57	0.42	1247.32	75.938	<i>dROPI-190</i>	0.74	0.25	987.93	75.607
<i>dROPI-195</i>	0.95	0.38	1694.06	73.32	<i>dROPI-597</i>	0.95	0.32	1302.96	73.215
<i>dROPI-649</i>	0.97	0.4	1792.18	72.47	<i>dROPI-720</i>	1	0.21	1386.37	70.493
<i>dROPI-542</i>	0.9	0.34	1597.93	73.215	<i>dROPI-693</i>	0.79	0.4	1231.55	73.716
<i>dROPI-282</i>	0.69	0.12	1026.29	76.338	<i>dROPI-90</i>	0.81	0.45	1239.2	74.37
<i>dROPI-321</i>	0.97	0	1271.39	72.545	<i>dROPI-472</i>	0.98	0.32	1297.3	73.215
<i>dROPI-229</i>	0.8	0.01	987.43	76.044	<i>dROPI-145</i>	0.82	0.63	1386.03	74.393
<i>dROPI-199</i>	0.87	0.33	1531.76	73.316	<i>dROPI-393</i>	0.79	0.13	858.29	76.445
<i>dROPI-283</i>	0.7	0.2	1084.81	76.338	<i>dROPI-41</i>	0.66	0.43	1014.72	76.276
<i>dROPI-169</i>	1	0.35	1704.9	72.577	<i>dROPI-150</i>	0.98	0.45	1375.73	73.765
<i>dROPI-256</i>	0.6	0.67	1414.26	76.338	<i>dROPI-389</i>	0.78	0.3	1073.9	74.429
<i>dROPI-563</i>	0.95	0.42	1743.79	72.545	<i>dROPI-168</i>	0.98	0.46	1386.05	73.721
<i>dROPI-633</i>	0.97	0.44	1785.74	72.545	<i>dROPI-26</i>	0.69	0.38	990.4	76.32
<i>dROPI-227</i>	0.75	0.03	938.86	76.445	<i>dROPI-587</i>	0.94	0.27	1177.92	73.616

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-124	0.78	0.43	1167.52	74.415
dROPI-226	0.84	0.15	880.78	76.445
dROPI-153	0.8	0.66	1367.05	74.415
dROPI-120	0.93	0.46	1330.3	73.632
dROPI-200	0.94	0.38	1284.42	73.272
dROPI-71	0.66	0.34	920.15	76.32
dROPI-154	0.82	0.68	1379.66	74.37
dROPI-219	0.72	0.15	812.57	76.338
dROPI-337	0.57	0.01	649.82	76.338
dROPI-100	0.57	0.58	1016.35	76.276
dROPI-232	0.56	0.05	659.87	76.338
dROPI-24	0.94	0.5	1285.43	74.362
dROPI-288	0.62	0.04	675.23	76.445
dROPI-130	0.89	0.42	1223.96	73.628
dROPI-269	0.76	0.08	846.93	74.117
dROPI-221	0.93	0.04	879.32	74.429
dROPI-101	0.79	0.44	1128.41	74.393
dROPI-423	0.8	0.43	1134.51	74.117
dROPI-710	1	0.25	1300.42	70.493
dROPI-681	0.98	0.37	1302.1	72.158
dROPI-113	0.85	0.42	1128.16	74.527
dROPI-87	0.61	0.59	1007.36	76.32
dROPI-176	0.95	0.47	1389.55	71.839
dROPI-88	0.62	0.6	1015.18	76.276
dROPI-131	0.94	0.46	1257.51	73.584
dROPI-465	0.82	0.41	1108.98	74.028
dROPI-144	0.92	0.64	1322.24	74.527
dROPI-135	0.86	0.43	1117.49	74.482
dROPI-151	0.94	0.49	1262.24	73.632
dROPI-528	0.96	0.3	1102.75	73.616
dROPI-508	0.94	0.33	1136.13	73.215
dROPI-325	0.78	0.05	789.67	74.028
dROPI-25	0.68	0.44	916.36	76.32
dROPI-84	0.53	0.63	930.01	76.276
dROPI-162	0.89	0.65	1264.16	74.482
dROPI-70	0.7	0.46	920.95	76.32
dROPI-107	0.98	0.41	1168.6	73.632
dROPI-23	0.98	0.45	1147.87	74.46
dROPI-189	1	0.46	1314.51	71.771
dROPI-470	1	0.37	1151.09	73.215
dROPI-159	0.89	0.45	1104.9	73.628
dROPI-183	1	0.47	1292.33	71.76
dROPI-608	0.92	0.33	1024.88	73.616
dROPI-74	0.78	0.58	993.66	76.32

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-320	0.9	0.25	951.61	73.616
dROPI-322	0.82	0.05	746.34	74.028
dROPI-99	0.73	0.63	995	76.187
dROPI-461	0.99	0.38	1141.05	72.545
dROPI-443	0.86	0.32	932.85	74.429
dROPI-75	0.74	0.63	980.07	76.187
dROPI-451	1	0.39	1080.83	73.616
dROPI-562	0.94	0.27	947.34	73.616
dROPI-6	0.69	0.35	746.73	76.917
dROPI-114	0.77	0.45	942.96	74.393
dROPI-525	0.94	0.46	1031.57	74.429
dROPI-498	0.86	0.41	968.44	74.117
dROPI-4	0.68	0.35	731.98	76.961
dROPI-462	0.88	0.41	979.87	74.028
dROPI-497	1	0.41	1116.51	72.47
dROPI-119	0.95	0.42	1028.44	73.765
dROPI-558	0.97	0.3	954.63	73.616
dROPI-448	0.87	0.47	985.02	74.429
dROPI-672	0.79	0.42	940.42	73.716
dROPI-622	0.89	0.39	985.68	73.215
dROPI-559	0.94	0.45	992.84	74.429
dROPI-134	0.76	0.43	887.43	74.393
dROPI-371	0.75	0.22	759.89	74.117
dROPI-642	0.95	0.39	1004.38	73.215
dROPI-95	0.99	0.41	1019.33	73.628
dROPI-102	0.96	0.43	977.82	74.482
dROPI-479	0.91	0.45	968.47	74.429
dROPI-630	0.73	0.71	962.16	75.938
dROPI-141	0.96	0.42	1000.59	73.721
dROPI-428	0.96	0.37	987.07	73.215
dROPI-317	0.8	0.08	667	74.429
dROPI-501	0.95	0.4	943.99	74.117
dROPI-104	0.56	0.45	714.07	75.964
dROPI-76	0.95	0.45	953.41	74.527
dROPI-89	0.82	0.48	912.99	74.415
dROPI-132	0.65	0.32	677.46	76.187
dROPI-480	0.85	0.26	732.7	75.938
dROPI-418	1	0.26	880.75	73.616
dROPI-420	0.93	0.4	921.36	74.117
dROPI-697	0.95	0.43	1079.3	71.395
dROPI-532	0.98	0.27	876.4	73.616
dROPI-437	0.76	0.29	760.11	74.429
dROPI-416	0.69	0.56	822.49	75.938
dROPI-83	1	0.45	1006.52	73.632

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-584	0.94	0.45	939.04	74.429
dROPI-444	0.83	0.27	722.74	75.938
dROPI-492	1	0.26	870.38	73.616
dROPI-610	0.74	0.73	925.64	76.044
dROPI-506	1	0.34	937.65	73.215
dROPI-395	0.88	0.28	790.81	74.518
dROPI-583	0.98	0.27	851.75	73.616
dROPI-366	0.87	0.09	664.63	74.429
dROPI-122	0.68	0.32	661.63	76.32
dROPI-467	1	0.52	1122.98	71.707
dROPI-540	0.77	0.26	688.94	75.537
dROPI-632	0.9	0.29	827.55	73.616
dROPI-430	1	0.33	912.09	73.215
dROPI-457	0.98	0.48	947.4	74.429
dROPI-185	0.81	0.59	936.51	74.147
dROPI-564	0.79	0.44	842.76	74.028
dROPI-589	0.77	0.43	821.81	74.117
dROPI-595	0.76	0.27	676.33	75.537
dROPI-555	0.96	0.43	892.93	74.429
dROPI-92	0.62	0.45	696.77	75.875
dROPI-425	1	0.41	1009.08	71.665
dROPI-464	1	0.54	1096.58	71.707
dROPI-494	0.67	0.71	832.39	75.938
dROPI-374	0.88	0.21	710.32	74.117
dROPI-103	0.8	0.4	724.44	75.875
dROPI-412	0.66	0.72	817.98	75.938
dROPI-184	0.77	0.55	855.76	74.081
dROPI-453	0.99	0.57	954.45	74.429
dROPI-422	1	0.48	1027.1	71.665
dROPI-266	0.87	0.21	697.93	74.117
dROPI-536	0.97	0.45	986.17	71.665
dROPI-529	0.98	0.45	870.92	74.429
dROPI-332	0.9	0.3	791.85	73.215
dROPI-79	0.79	0.41	712.05	75.875
dROPI-10	0.63	0.48	643.48	76.961
dROPI-567	0.81	0.59	876.42	74.028
dROPI-458	0.72	0.72	822.2	75.938
dROPI-490	0.73	0.73	830.9	75.938
dROPI-454	0.7	0.73	816.07	75.938
dROPI-91	0.74	0.41	680.53	75.919
dROPI-496	0.99	0.26	766.57	73.616
dROPI-411	0.97	0.56	903.08	74.429
dROPI-404	1	0.42	864.51	73.616
dROPI-456	1	0.29	784.55	73.616

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-640	0.71	0.48	700.08	75.643
dROPI-191	0.71	0.39	655.75	75.696
dROPI-73	0.71	0.36	624.88	76.187
dROPI-712	0.9	0.35	805.33	72.814
dROPI-78	0.86	0.41	707.94	76.008
dROPI-96	1	0.46	882.52	73.584
dROPI-539	0.92	0.43	907.36	71.665
dROPI-123	0.69	0.32	593.81	76.276
dROPI-68	0.9	0.4	798.3	73.632
dROPI-574	0.91	0.31	764.03	73.215
ROPI	0.61	0.5	578.62	78.395
dROPI-594	0.99	0.42	925.46	71.665
dROPI-5	0.76	0.52	673.45	77.285
dROPI-281	0.75	0.13	1232.58	76.338
dROPI-493	0.97	0.54	870.41	74.429
dROPI-447	0.88	0.33	653.26	76.338
dROPI-468	0.69	0.42	643.7	75.643
dROPI-653	0.97	0.45	822.37	74.117
dROPI-656	0.76	0.48	701.74	75.537
dROPI-684	0.95	0.43	813.08	73.838
dROPI-405	0.88	0.32	643.49	76.338
dROPI-504	0.73	0.42	656.95	75.537
dROPI-620	0.74	0.49	691.59	75.537
dROPI-442	0.85	0.3	616.81	76.338
dROPI-34	0.7	0.01	481.1	74.393
dROPI-478	0.85	0.3	611.89	76.338
dROPI-580	0.99	0.46	807.66	74.429
dROPI-426	0.72	0.43	648.23	75.537
dROPI-629	0.84	0.66	846.51	74.429
dROPI-125	0.81	0.45	729.23	74.37
dROPI-112	0.71	0.32	575.63	76.187
dROPI-274	0.95	0.35	767.24	73.215
dROPI-54	0.89	0.4	756.24	73.628
dROPI-82	1	0.41	789.45	73.765
dROPI-482	1	0.42	800.02	73.616
dROPI-549	0.9	0.25	587.58	76.338
dROPI-409	1	0.4	786.29	73.616
dROPI-9	0.61	0.38	532.96	76.917
dROPI-606	0.72	0.72	740.16	75.938
dROPI-108	1	0.42	786.26	73.721
dROPI-7	0.56	0.38	511.74	76.961
dROPI-72	0.85	0.36	613.82	76.32
dROPI-133	0.74	0.32	561.03	76.276
dROPI-401	0.9	0.47	740.25	74.429

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-415	1	0.53	810.98	74.429
dROPI-446	1	0.46	803.14	73.616
dROPI-146	0.65	0.41	568.39	76.008
dROPI-97	0.67	0.36	548.88	76.187
dROPI-570	0.79	0.24	548.96	75.643
dROPI-449	0.88	0.27	580.52	75.938
dROPI-489	1	0.51	787.51	74.429
dROPI-98	0.72	0.36	554.95	76.276
dROPI-407	0.87	0.27	571.35	75.938
dROPI-218	0.75	0.13	1106.05	76.338
dROPI-8	0.73	0.39	541.81	77.285
dROPI-605	0.86	0.66	791.04	74.429
dROPI-164	0.62	0.42	548.62	75.964
dROPI-441	0.87	0.23	534.09	76.445
dROPI-402	0.88	0.26	561.96	75.938
dROPI-136	0.75	0.36	566.05	75.875
dROPI-12	0.66	0.48	555.67	76.917
dROPI-62	0.66	0	422.13	74.393
dROPI-400	0.91	0.3	576.1	76.338
dROPI-287	1	0.38	725.61	73.616
dROPI-330	0.94	0.35	701.29	73.215
dROPI-179	0.88	0.59	762.24	74.188
dROPI-537	0.81	0.59	734.07	74.117
dROPI-483	0.95	0.3	582.1	76.338
dROPI-126	0.75	0.35	551.88	75.919
dROPI-306	0.94	0.41	711.37	73.616
dROPI-171	0.75	0.58	698.36	74.192
dROPI-147	0.71	0.42	565.49	75.875
dROPI-160	0.94	0.49	748.52	73.584
dROPI-111	0.74	0.32	523.07	76.32
dROPI-16	0.68	0.55	583.89	76.649
dROPI-11	0.7	0.48	546.49	77.285
dROPI-18	0.71	0.54	587.5	76.605
dROPI-381	0.91	0.31	652.49	73.215
dROPI-477	0.86	0.28	534.13	76.338
dROPI-519	0.86	0.24	514.4	76.445
dROPI-225	0.82	0.16	1115.33	76.445
dROPI-399	0.89	0.29	544.49	76.338
dROPI-410	0.68	0.7	634.26	76.338
dROPI-264	0.99	0.25	625.73	73.616
dROPI-514	0.87	0.25	516.95	76.338
dROPI-365	0.98	0.24	615.49	73.616
dROPI-127	0.75	0.35	531.49	75.875
dROPI-362	0.91	0.07	488.47	74.429

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-612	0.96	0.3	630.06	73.692
dROPI-228	1	0	475.47	74.518
dROPI-488	0.73	0.7	641.15	76.338
dROPI-650	0.89	0.45	661.04	74.117
dROPI-40	0.95	0.45	694.86	73.632
dROPI-85	0.79	0.36	526.91	76.32
dROPI-156	0.49	0.58	519.44	75.875
dROPI-155	0.68	0.41	521.58	75.919
dROPI-452	0.71	0.71	628	76.445
dROPI-261	0.91	0.07	481.86	74.429
dROPI-178	0.88	0.55	691.95	74.233
dROPI-142	0.58	0.62	551.2	76.32
dROPI-172	0.8	0.56	666.88	74.081
dROPI-86	0.64	0.53	537.86	76.276
dROPI-534	0.91	0.43	646.87	74.117
dROPI-116	0.71	0.36	507.06	75.875
dROPI-311	0.9	0.38	633.49	73.616
dROPI-406	0.92	0.46	651.68	74.429
dROPI-163	0.77	0.42	546.02	75.875
dROPI-484	0.89	0.45	635.23	74.429
dROPI-520	0.9	0.43	624.74	74.518
dROPI-560	0.82	0.55	605.58	75.938
dROPI-634	0.89	0.46	646.52	74.028
dROPI-617	0.9	0.64	724.52	74.117
dROPI-556	0.81	0.56	598.94	75.938
dROPI-137	0.69	0.36	484.04	75.964
dROPI-637	0.91	0.63	715.02	74.028
dROPI-55	0.94	0.45	658.55	73.584
dROPI-526	0.77	0.55	570.74	75.938
dROPI-585	0.76	0.57	573.1	75.938
dROPI-303	0.85	0.06	431.74	74.429
dROPI-414	1	0.29	584.9	73.616
dROPI-503	1	0.46	723.8	71.665
dROPI-614	0.96	0.45	627.03	74.117
dROPI-48	0.71	0	371.25	74.415
dROPI-231	1	0.38	619.47	73.692
dROPI-224	1	0.42	635.49	73.616
dROPI-284	0.9	0	408.63	74.429
dROPI-530	0.81	0.55	561.62	75.938
dROPI-553	0.88	0.41	1399.05	73.616
dROPI-485	0.92	0.41	539.94	75.938
dROPI-109	0.81	0.36	470.61	76.32
dROPI-604	0.73	0.52	499.66	76.445
dROPI-379	1	0.31	573.2	73.215

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-300	0.99	0.39	593.62	73.616
dROPI-39	0.98	0.4	590.24	73.765
dROPI-276	1	0.31	566.29	73.215
dROPI-49	0.79	0	366.59	74.37
dROPI-581	0.84	0.58	553.04	75.938
dROPI-121	0.67	0.52	474.83	76.276
dROPI-115	0.81	0.35	461.73	76.008
dROPI-69	0.98	0.4	573.64	73.721
dROPI-349	1	0.39	576.38	73.616
dROPI-352	0.85	0.04	383.66	74.429
dROPI-609	0.92	0.65	627.05	74.518
dROPI-17	0.74	0.72	530.17	76.884
dROPI-110	0.65	0.5	445	76.32
dROPI-550	0.85	0.4	507.4	74.429
dROPI-33	0.89	0	363.76	74.527
dROPI-551	0.81	0.22	395.45	75.938
dROPI-297	0.82	0.25	434.8	74.429
dROPI-369	0.9	0.24	465.39	73.616
dROPI-357	0.82	0.08	372.28	74.429
dROPI-592	0.88	0.43	514.44	74.117
dROPI-308	0.79	0.06	351.47	74.429
dROPI-515	0.86	0.44	495.88	74.429
dROPI-152	0.58	0.62	432.86	76.276
dROPI-518	0.88	0.44	1221.12	73.616
dROPI-316	0.94	0.28	471.41	73.616
dROPI-521	0.8	0.23	372.57	76.044
dROPI-716	0.95	0.25	528.31	70.6
dROPI-668	1	0.4	621	69.706
dROPI-252	0.87	0.06	351.91	74.429
dROPI-500	1	0.38	555.34	71.665
dROPI-516	0.77	0.23	353.21	75.938
dROPI-214	1	0.31	533.08	71.074
dROPI-346	0.81	0.21	376.96	74.429
dROPI-674	0.95	0.43	546.27	71.395
dROPI-247	0.84	0.08	334.88	74.429
dROPI-143	0.71	0.75	452.82	76.32
dROPI-704	0.94	0.32	453.81	72.814
dROPI-63	0.89	0	309.4	74.482
dROPI-313	0.91	0.09	333.71	74.429
dROPI-688	1	0.39	510.24	71.353
dROPI-523	0.92	0.25	933.39	73.692
dROPI-347	0.61	0	237.19	75.938
dROPI-215	0.95	0.51	539.64	71.211
dROPI-240	0.58	0.32	300.72	76.338

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-290	0.7	0.23	297.94	76.338
dROPI-327	0.99	0.51	525.67	71.707
dROPI-513	0.78	0.23	306.43	76.445
dROPI-257	0.89	0.11	314.29	74.429
dROPI-336	0.95	0.53	524.06	71.001
dROPI-234	0.64	0.33	297.21	76.338
dROPI-296	0.68	0.33	303.39	76.338
dROPI-324	0.98	0.52	506.84	71.707
dROPI-272	0.64	0.22	279.86	75.537
dROPI-216	1	0.5	517.78	71.029
dROPI-328	0.67	0.21	281.09	75.643
dROPI-343	1	0.39	423.01	73.616
dROPI-512	1	0.23	424.48	70.894
dROPI-569	0.92	0.43	453.64	71.707
dROPI-244	1	0.4	421.48	73.616
dROPI-683	1	0.4	505.5	69.706
dROPI-385	1	0.51	514.03	70.894
dROPI-579	0.75	0.7	392.68	76.338
dROPI-345	0.61	0.31	277.9	76.338
dROPI-339	0.62	0.3	276.75	76.338
dROPI-440	0.92	0.4	400.11	73.616
dROPI-377	0.75	0.2	285.21	75.537
dROPI-271	1	0.37	445.52	71.665
dROPI-341	0.78	0	237.06	75.938
dROPI-706	0.96	0.35	405.98	72.891
dROPI-566	1	0.45	469.49	71.707
dROPI-373	1	0.36	438.29	71.665
dROPI-686	1	0.39	453	71.353
dROPI-280	1	0.51	501.93	70.894
dROPI-250	0.95	0.41	401.27	73.616
dROPI-294	1	0.43	416.49	73.616
dROPI-434	1	0.24	409.87	70.894
dROPI-260	0.94	0.28	359.23	73.616
dROPI-295	0.67	0.03	216.9	76.338
dROPI-376	1	0.46	455.83	71.665
dROPI-42	0.64	0.17	240.89	76.32
dROPI-344	0.75	0	219.02	76.338
dROPI-524	0.73	0.65	357.22	76.338
dROPI-233	0.68	0.06	222.56	76.338
dROPI-695	0.98	0.39	434.13	71.264
dROPI-671	1	0.39	466.48	69.732
dROPI-676	0.97	0.39	427.58	71.264
dROPI-268	1	0.48	452.22	71.665
dROPI-289	0.71	0.05	219.36	76.338

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-238	1	0.43	395.77	73.616
dROPI-360	0.9	0.38	362.78	73.616
dROPI-476	1	0.42	439.65	71.001
dROPI-355	0.96	0.38	362.12	73.616
dROPI-298	0.69	0.2	241.1	75.938
dROPI-338	0.74	0.01	204.08	76.338
dROPI-291	0.84	0.26	292.49	74.429
dROPI-309	0.61	0.17	218.58	75.938
dROPI-255	0.97	0.38	351.42	73.616
dROPI-591	0.95	0.43	392.51	71.665
dROPI-235	0.83	0.27	286.82	74.429
dROPI-242	0.63	0.26	234.56	75.938
dROPI-292	0.69	0.21	231.62	75.938
dROPI-353	0.67	0.15	216.86	75.938
dROPI-236	0.62	0.26	230.11	75.938
dROPI-358	0.64	0.14	208.65	75.938
dROPI-258	0.56	0.43	244.81	75.938
dROPI-239	0.77	0.05	199.99	76.338
dROPI-46	0.59	0.28	211.41	76.32
dROPI-367	0.62	0.4	239.65	75.938
dROPI-304	0.73	0.17	211.82	75.938
dROPI-60	0.63	0.27	213.12	76.187
dROPI-318	0.67	0.41	243.75	75.938
dROPI-253	0.72	0.22	216.36	75.938
dROPI-262	0.63	0.42	237.23	75.938
dROPI-363	0.6	0.41	231.13	75.938
dROPI-56	0.68	0.13	192.04	76.187
dROPI-314	0.66	0.42	240.29	75.938
dROPI-47	0.61	0.28	205.46	76.276
dROPI-32	0.68	0.3	213.61	76.187
dROPI-28	0.7	0.21	198	76.187
dROPI-251	0.66	0.28	202.81	76.338
dROPI-307	0.71	0.35	213.5	76.338
dROPI-57	0.72	0.12	178.27	76.276
dROPI-246	0.79	0.29	212.42	76.338
dROPI-302	0.7	0.29	201.63	76.338
dROPI-248	0.8	0.21	203.25	75.938
dROPI-61	0.67	0.26	192.85	76.276
dROPI-356	0.76	0.29	205.18	76.338
dROPI-487	1	0.4	286.42	73.616
dROPI-398	1	0.41	286.73	73.692
dROPI-392	0.95	0.44	282.61	73.616
dROPI-43	0.65	0.31	188.95	76.276
dROPI-27	0.78	0.2	180.78	76.32

Compuesto	DT	M	LD50	SA
dROPI-64	0.57	0.11	150.28	75.875
dROPI-50	0.52	0.14	146.79	75.919
dROPI-351	0.77	0.28	184.18	76.338
dROPI-31	0.69	0.46	196.63	76.32
dROPI-3	0.61	0.29	158.32	76.917
dROPI-554	0.83	0.65	228.33	76.445
dROPI-36	0.68	0.18	152.12	75.875
dROPI-2	0.56	0.31	134.3	77.285
dROPI-30	0.66	0.33	151.16	76.187
dROPI-65	0.71	0.19	140.31	75.964
dROPI-1	0.61	0.31	137.74	76.961
dROPI-35	0.73	0.22	140.82	76.008
dROPI-29	0.79	0.32	152.34	76.32
dROPI-51	0.62	0.37	146.09	75.875
dROPI-245	0.74	0.22	135.14	76.338
dROPI-664	1	0.25	484.92	70.894
dROPI-58	0.57	0.29	128.82	76.187
dROPI-45	0.63	0.32	134.3	76.276
dROPI-59	0.73	0.29	137.08	76.276
dROPI-44	0.73	0.32	129.17	76.32
dROPI-648	0.96	0.44	474.13	71.001
dROPI-628	1	0.42	472.58	70.894
dROPI-340	0.93	0.19	136.21	74.429
dROPI-241	0.93	0.19	134.7	74.429
dROPI-301	0.75	0.36	119.06	76.445
dROPI-350	0.8	0.35	118.55	76.338
dROPI-548	1	0.4	400.29	70.894
dROPI-603	1	0.38	394.38	70.894
dROPI-578	0.98	0.41	380.13	71.001

Tabla 11. Puntajes de selección y eliminación para los derivados de ROPI acomodados por S^S.

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-203</i>	1.06236829	0.7923	3.9462	9.585	9.6374
<i>dROPI-660</i>	1.06118247	0.9843	4.283	10.195	10.2548
<i>dROPI-644</i>	1.05251489	0.9843	4.283	9.4052	9.465
<i>dROPI-167</i>	1.04789982	0.679	3.4632	8.1019	8.1326
<i>dROPI-386</i>	1.03800758	0.243	5.6871	8.6971	8.8629
<i>dROPI-182</i>	1.03150722	1.0609	4.8148	9.5099	9.6682
<i>dROPI-669</i>	1.02974008	1.182	8.9738	13.4875	13.6097
<i>dROPI-265</i>	1.02820651	1.0811	9.6814	16.132	16.2438
<i>dROPI-533</i>	1.02756649	1.2634	7.7207	12.1297	12.2415
<i>dROPI-613</i>	1.02627177	1.0476	7.3179	11.955	12.0668
<i>dROPI-370</i>	1.0235289	1.0811	9.6814	16.093	16.2048
<i>dROPI-665</i>	1.02282665	1.4918	10.7597	15.8221	16.0691
<i>dROPI-666</i>	1.02239923	1.182	8.9738	13.6248	13.7584
<i>dROPI-285</i>	1.02212254	0.3579	7.4759	12.742	12.8724
<i>dROPI-655</i>	1.02189921	1.2534	5.1522	10.2075	10.3756
<i>dROPI-588</i>	1.02092646	1.2634	7.7207	12.1475	12.2594
<i>dROPI-652</i>	1.0204769	1.2534	5.1522	9.9625	10.1305
<i>dROPI-419</i>	1.01815713	1.0751	8.6275	13.1661	13.2779
<i>dROPI-222</i>	1.01791974	0.3579	7.4759	12.8564	12.9868
<i>dROPI-394</i>	1.01730752	0.21	3.7108	5.6931	5.8589
<i>dROPI-170</i>	1.01657418	0.8782	7.0037	11.4642	11.5647
<i>dROPI-177</i>	1.01640867	0.8782	7.0037	11.7655	11.873
<i>dROPI-438</i>	1.01635257	0.3471	5.3693	7.9917	8.1221
<i>dROPI-702</i>	1.01632489	0.632	5.4717	9.4345	9.5162
<i>dROPI-599</i>	1.01579737	1.1834	4.6691	8.9722	9.0319
<i>dROPI-396</i>	1.01555476	0.3471	5.3693	7.9249	8.0627
<i>dROPI-639</i>	1.01546306	1.2534	5.1522	9.5993	9.7644
<i>dROPI-390</i>	1.01496357	0.3471	5.3693	7.8378	7.9682
<i>dROPI-195</i>	1.01472471	0.7923	3.9462	8.2921	8.3446
<i>dROPI-649</i>	1.01426591	1.0476	7.3179	11.6939	11.8058
<i>dROPI-542</i>	1.01426576	1.1834	4.6691	8.9815	9.0412
<i>dROPI-282</i>	1.01422702	0.3521	6.1356	10.6059	10.7642
<i>dROPI-321</i>	1.01407178	1.0811	9.6814	15.8238	15.9304
<i>dROPI-229</i>	1.01353279	0.3579	7.4759	12.948	13.0858
<i>dROPI-199</i>	1.01344489	0.7923	3.9462	8.1598	8.2125
<i>dROPI-283</i>	1.01310143	0.219	5.8157	9.8667	10.0251
<i>dROPI-169</i>	1.01289453	0.8782	7.0037	11.6961	11.8004
<i>dROPI-256</i>	1.01283067	0.2195	2.8248	4.199	4.3573
<i>dROPI-563</i>	1.01265294	1.2634	7.7207	11.8885	11.9951
<i>dROPI-633</i>	1.01262871	1.0476	7.3179	11.4805	11.587
<i>dROPI-227</i>	1.01219062	0.219	5.8157	11.0311	11.1969
<i>dROPI-22</i>	1.01197897	0.487	3.1263	6.9416	6.9651

Compuesto	S_S	SE_ADME2	SE_ADME8	SE_ADMET	SE_ADMETSA
<i>dROPI-13</i>	1.00976572	0.2836	3.2668	5.9773	6.0535
<i>dROPI-175</i>	1.00943486	1.0609	4.8148	9.08	9.2375
<i>dROPI-188</i>	1.00923561	1.0609	4.8148	8.7778	8.9337
<i>dROPI-436</i>	1.00859962	0.21	3.7108	6.6181	6.7764
<i>dROPI-435</i>	1.00837952	0.3957	4.0833	8.3686	8.5269
<i>dROPI-361</i>	1.00815327	0.2195	2.8248	4.1416	4.3
<i>dROPI-312</i>	1.00809135	0.2195	2.8248	4.3216	4.4874
<i>dROPI-460</i>	1.00757331	0.821	3.2765	8.1965	8.2283
<i>dROPI-388</i>	1.00752113	0.21	3.7108	6.6626	6.8209
<i>dROPI-658</i>	1.00696405	0.9843	4.283	9.32	9.3798
<i>dROPI-15</i>	1.00622717	0.2836	3.2668	5.8789	5.952
<i>dROPI-624</i>	1.00615634	0.9843	4.283	9.3595	9.4192
<i>dROPI-572</i>	1.00568571	1.1834	4.6691	9.0025	9.0623
<i>dROPI-196</i>	1.00535196	0.3264	3.8693	7.4674	7.5716
<i>dROPI-194</i>	1.0050087	0.7923	3.9462	8.3547	8.404
<i>dROPI-140</i>	1.00438195	0.8782	3.8493	7.5772	7.6078
<i>dROPI-161</i>	1.00377729	0.4799	3.608	6.0146	6.0371
<i>dROPI-387</i>	1.00374816	0.3957	4.0833	8.4078	8.5662
<i>dROPI-616</i>	1.00328458	1.2534	5.1522	9.7199	9.8879
<i>dROPI-204</i>	1.00325188	0.7923	3.9462	8.3306	8.383
<i>dROPI-77</i>	1.00317125	0.4606	4.8706	8.2936	8.3161
<i>dROPI-636</i>	1.00287719	1.2534	5.1522	9.2448	9.4099
<i>dROPI-220</i>	1.0024259	0.219	5.8157	10.1715	10.3298
<i>dROPI-619</i>	1.00228623	1.2534	5.1522	9.6713	9.8394
<i>dROPI-14</i>	1.00219952	0.2836	3.2668	6.995	7.0766
<i>dROPI-544</i>	1.00208156	1.1834	4.6691	9.0515	9.1113
<i>dROPI-190</i>	1.00200011	0.3264	3.8693	7.8655	7.9728
<i>dROPI-597</i>	1.00181552	1.1834	4.6691	9.083	9.1428
<i>dROPI-720</i>	1.00163132	1.5446	5.4692	10.694	10.9439
<i>dROPI-693</i>	1.00145474	0.8948	7.2106	10.5768	10.6016
<i>dROPI-90</i>	1.00090379	0.4606	4.8706	8.0528	8.0737
<i>dROPI-472</i>	1.00067936	0.9336	4.6383	9.1581	9.2179
<i>dROPI-145</i>	1.00035507	0.4799	3.608	5.9767	5.9992
<i>dROPI-393</i>	1.00032089	0.3957	4.0833	8.9719	9.1377
<i>dROPI-41</i>	1.00029117	0.0725	5.5243	8.2693	8.4233
<i>dROPI-150</i>	1.00012425	0.679	3.4632	7.3517	7.3731
<i>dROPI-389</i>	1.00006385	0.6589	7.1571	10.9834	11.0084
<i>dROPI-168</i>	1.00004022	0.679	3.4632	7.3059	7.3303
<i>dROPI-26</i>	1.00002901	0.0725	5.5243	8.6559	8.813
<i>dROPI-587</i>	0.99958997	1.0689	4.1848	8.7453	8.7771
<i>dROPI-124</i>	0.99934709	0.6922	4.0072	7.1395	7.1636
<i>dROPI-226</i>	0.99920745	0.3521	6.1356	11.0878	11.2536
<i>dROPI-153</i>	0.99919982	0.4799	3.608	5.7347	5.7587
<i>dROPI-120</i>	0.99890372	0.8782	3.8493	7.4744	7.5051

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-200</i>	0.99886325	0.7923	3.9462	7.9978	8.0536
<i>dROPI-71</i>	0.99850913	0.0434	3.3993	6.675	6.8321
<i>dROPI-154</i>	0.99827667	0.4799	3.608	5.7109	5.7318
<i>dROPI-219</i>	0.99815623	0.3521	6.1356	10.6928	10.8511
<i>dROPI-337</i>	0.99801457	0.2503	6.7424	11.5875	11.7459
<i>dROPI-100</i>	0.99783577	0.0453	1.7705	3.4007	3.5547
<i>dROPI-232</i>	0.99702423	0.2503	6.7424	11.3353	11.4936
<i>dROPI-24</i>	0.9970236	0.487	3.1263	6.5503	6.5706
<i>dROPI-288</i>	0.99701433	0.2503	6.7424	11.597	11.7628
<i>dROPI-130</i>	0.99688994	0.8782	3.8493	7.4709	7.5019
<i>dROPI-269</i>	0.99686283	0.7688	7.893	12.9411	12.9443
<i>dROPI-221</i>	0.99672463	0.6732	9.2673	15.1248	15.1498
<i>dROPI-101</i>	0.99658677	0.4606	4.8706	7.9662	7.9887
<i>dROPI-423</i>	0.99623465	0.7644	6.8407	10.0252	10.0284
<i>dROPI-710</i>	0.99604196	1.5446	5.4692	10.4305	10.6804
<i>dROPI-681</i>	0.99588631	1.182	8.9738	13.2349	13.3685
<i>dROPI-113</i>	0.99583648	0.6922	4.0072	7.4266	7.4585
<i>dROPI-87</i>	0.99561792	0.0453	1.7705	3.4999	3.657
<i>dROPI-176</i>	0.99559346	1.0609	4.8148	8.4979	8.6538
<i>dROPI-88</i>	0.9952253	0.0453	1.7705	3.4792	3.6332
<i>dROPI-131</i>	0.99521644	0.8782	3.8493	7.4651	7.4991
<i>dROPI-465</i>	0.99485214	0.7644	6.8407	10.215	10.218
<i>dROPI-144</i>	0.99453709	0.4799	3.608	6.2491	6.281
<i>dROPI-135</i>	0.99444618	0.6922	4.0072	7.4175	7.4462
<i>dROPI-151</i>	0.99438565	0.679	3.4632	6.9249	6.9556
<i>dROPI-528</i>	0.99382561	1.0689	4.1848	8.6499	8.6817
<i>dROPI-508</i>	0.99374247	0.9336	4.6383	8.8584	8.9181
<i>dROPI-325</i>	0.99354589	0.7688	7.893	13.2072	13.2102
<i>dROPI-25</i>	0.99340894	0.0725	5.5243	8.3519	8.5089
<i>dROPI-84</i>	0.99238537	0.0434	3.3993	4.676	4.83
<i>dROPI-162</i>	0.9923744	0.4799	3.608	6.0507	6.0794
<i>dROPI-70</i>	0.99221427	0.0434	3.3993	6.1922	6.3493
<i>dROPI-107</i>	0.99193601	0.6282	2.9389	6.9065	6.9372
<i>dROPI-23</i>	0.99151542	0.487	3.1263	6.8715	6.8986
<i>dROPI-189</i>	0.99112436	1.0609	4.8148	8.6855	8.8461
<i>dROPI-470</i>	0.99102034	0.9336	4.6383	8.8773	8.9371
<i>dROPI-159</i>	0.98975342	0.679	3.4632	6.8861	6.9171
<i>dROPI-183</i>	0.989714	1.0609	4.8148	8.6192	8.7806
<i>dROPI-608</i>	0.98945795	0.8707	3.7997	8.0108	8.0426
<i>dROPI-74</i>	0.98937779	0.0453	1.7705	4.1814	4.3384
<i>dROPI-320</i>	0.98936131	0.802	4.0332	8.6363	8.668
<i>dROPI-322</i>	0.98899118	0.7688	7.893	13.3804	13.3834
<i>dROPI-99</i>	0.9889425	0.0453	1.7705	3.7363	3.884
<i>dROPI-461</i>	0.98857311	1.0751	8.6275	12.7713	12.8779

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-443</i>	0.98848044	0.8296	5.5714	9.6738	9.6988
<i>dROPI-75</i>	0.98773328	0.0453	1.7705	3.7822	3.9299
<i>dROPI-451</i>	0.98761694	1.0226	3.665	7.8187	7.8505
<i>dROPI-562</i>	0.98697532	1.0689	4.1848	8.8318	8.8636
<i>dROPI-6</i>	0.98656075	0.1517	1.969	5.411	5.6098
<i>dROPI-114</i>	0.98644018	0.6922	4.0072	7.0942	7.1166
<i>dROPI-525</i>	0.98602967	0.8859	4.3457	7.945	7.97
<i>dROPI-498</i>	0.98598677	0.7644	6.8407	10.4495	10.4527
<i>dROPI-4</i>	0.98586796	0.1517	1.969	5.3838	5.5856
<i>dROPI-462</i>	0.98580657	0.7644	6.8407	10.5153	10.5183
<i>dROPI-497</i>	0.98557607	1.0751	8.6275	12.654	12.7658
<i>dROPI-119</i>	0.98537171	0.8782	3.8493	7.6964	7.7178
<i>dROPI-558</i>	0.98517866	1.0689	4.1848	8.7797	8.8114
<i>dROPI-448</i>	0.9850886	0.8296	5.5714	8.8921	8.9171
<i>dROPI-672</i>	0.985016	0.8948	7.2106	10.5292	10.554
<i>dROPI-622</i>	0.98447376	0.9843	4.283	8.0952	8.1549
<i>dROPI-559</i>	0.98421172	0.8859	4.3457	8.0217	8.0467
<i>dROPI-134</i>	0.98405797	0.6922	4.0072	7.1973	7.2198
<i>dROPI-371</i>	0.98385506	0.7688	7.893	12.2264	12.2296
<i>dROPI-642</i>	0.98375234	0.9843	4.283	8.3024	8.3621
<i>dROPI-95</i>	0.98372001	0.6282	2.9389	6.9901	7.021
<i>dROPI-102</i>	0.98368247	0.4606	4.8706	8.7338	8.7625
<i>dROPI-479</i>	0.98367509	0.8296	5.5714	9.1532	9.1782
<i>dROPI-630</i>	0.98355227	0.4108	3.0837	4.6513	4.7817
<i>dROPI-141</i>	0.983367	0.8782	3.8493	7.7504	7.7749
<i>dROPI-428</i>	0.98328869	0.9336	4.6383	8.8098	8.8695
<i>dROPI-317</i>	0.98257439	0.6314	6.2342	11.5415	11.5665
<i>dROPI-501</i>	0.98218198	0.7644	6.8407	10.8457	10.8489
<i>dROPI-104</i>	0.98189488	0.1542	3.0882	5.5528	5.685
<i>dROPI-76</i>	0.98183201	0.4606	4.8706	8.6079	8.6398
<i>dROPI-89</i>	0.98183037	0.4606	4.8706	8.0018	8.0259
<i>dROPI-132</i>	0.98164069	0.313	2.6582	6.1549	6.3027
<i>dROPI-480</i>	0.98157611	0.5644	3.8301	8.3362	8.4666
<i>dROPI-418</i>	0.98144888	0.821	3.2765	8.2368	8.2685
<i>dROPI-420</i>	0.98137388	0.7644	6.8407	10.7869	10.7901
<i>dROPI-697</i>	0.98136118	1.3662	6.7864	10.5492	10.7361
<i>dROPI-532</i>	0.98128639	1.0689	4.1848	9.0225	9.0542
<i>dROPI-437</i>	0.98115366	0.6589	7.1571	11.1603	11.1853
<i>dROPI-416</i>	0.98114083	0.3509	3.4298	5.7246	5.855
<i>dROPI-83</i>	0.98108838	0.6282	2.9389	6.8252	6.8559
<i>dROPI-584</i>	0.9809857	0.8859	4.3457	8.0556	8.0806
<i>dROPI-444</i>	0.98095523	0.5644	3.8301	8.2171	8.3475
<i>dROPI-492</i>	0.98076304	0.821	3.2765	8.2433	8.2751
<i>dROPI-610</i>	0.9805907	0.4108	3.0837	4.6061	4.7439

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-506</i>	0.98042664	0.9336	4.6383	9.1439	9.2037
<i>dROPI-395</i>	0.98031801	0.6589	7.1571	11.6313	11.6625
<i>dROPI-583</i>	0.97963436	1.0689	4.1848	9.038	9.0698
<i>dROPI-366</i>	0.97962536	0.6314	6.2342	11.7462	11.7712
<i>dROPI-122</i>	0.97958729	0.313	2.6582	6.2744	6.4315
<i>dROPI-467</i>	0.97950054	1.2008	6.3815	9.8281	9.9932
<i>dROPI-540</i>	0.97948719	0.7308	4.6054	8.847	8.9494
<i>dROPI-632</i>	0.97944872	0.8707	3.7997	8.2714	8.3032
<i>dROPI-430</i>	0.97925999	0.9336	4.6383	9.2124	9.2721
<i>dROPI-457</i>	0.97913132	0.6278	5.1827	8.8762	8.9012
<i>dROPI-185</i>	0.97874725	0.5892	5.2387	7.7427	7.748
<i>dROPI-564</i>	0.97869949	0.9977	5.9789	9.2543	9.2573
<i>dROPI-589</i>	0.9785363	0.9977	5.9789	9.2468	9.2501
<i>dROPI-595</i>	0.97828781	0.7308	4.6054	8.7661	8.8685
<i>dROPI-555</i>	0.97828049	0.8859	4.3457	8.2623	8.2873
<i>dROPI-92</i>	0.978049	0.1542	3.0882	5.7827	5.9087
<i>dROPI-425</i>	0.97754421	1.2008	6.3815	10.4757	10.6437
<i>dROPI-464</i>	0.97736603	1.2008	6.3815	9.74	9.9051
<i>dROPI-494</i>	0.97720682	0.3509	3.4298	4.8601	4.9905
<i>dROPI-374</i>	0.97627613	0.7688	7.893	12.7844	12.7876
<i>dROPI-103</i>	0.97623506	0.1542	3.0882	6.684	6.81
<i>dROPI-412</i>	0.97620574	0.3509	3.4298	4.7803	4.9107
<i>dROPI-184</i>	0.97611708	0.5892	5.2387	7.857	7.8577
<i>dROPI-453</i>	0.97585051	0.6278	5.1827	8.437	8.462
<i>dROPI-422</i>	0.97576348	1.2008	6.3815	10.0979	10.2659
<i>dROPI-266</i>	0.975566	0.7688	7.893	12.7557	12.7589
<i>dROPI-536</i>	0.97546968	1.4543	5.54	9.3297	9.4977
<i>dROPI-529</i>	0.97544313	0.8859	4.3457	8.2444	8.2694
<i>dROPI-332</i>	0.97536531	0.9143	5.6669	10.1088	10.1685
<i>dROPI-79</i>	0.97514659	0.1542	3.0882	6.6029	6.7289
<i>dROPI-10</i>	0.9748319	0.1733	2.5904	5.1978	5.3997
<i>dROPI-567</i>	0.97458592	0.9977	5.9789	8.5208	8.5238
<i>dROPI-458</i>	0.97444766	0.3509	3.4298	4.9966	5.127
<i>dROPI-490</i>	0.97438579	0.3509	3.4298	4.9753	5.1057
<i>dROPI-454</i>	0.97435591	0.3509	3.4298	4.8751	5.0055
<i>dROPI-91</i>	0.97428414	0.1542	3.0882	6.4403	6.5693
<i>dROPI-496</i>	0.97369902	0.821	3.2765	8.2721	8.3039
<i>dROPI-411</i>	0.97360184	0.6278	5.1827	8.4487	8.4737
<i>dROPI-404</i>	0.97344882	1.0226	3.665	7.7978	7.8296
<i>dROPI-456</i>	0.97338872	0.821	3.2765	8.1403	8.172
<i>dROPI-640</i>	0.97338037	0.5216	4.2094	7.0731	7.1829
<i>dROPI-191</i>	0.97336848	0.3264	3.8693	7.2321	7.3456
<i>dROPI-73</i>	0.97316546	0.2589	2.1306	5.67	5.8178
<i>dROPI-712</i>	0.97307464	1.0976	5.4112	9.5828	9.6706

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-78</i>	0.97294918	0.1542	3.0882	6.861	6.9963
<i>dROPI-96</i>	0.97294775	0.6282	2.9389	6.8509	6.8849
<i>dROPI-539</i>	0.97293966	1.4543	5.54	9.3015	9.4695
<i>dROPI-123</i>	0.97286247	0.313	2.6582	6.3536	6.5076
<i>dROPI-68</i>	0.97266973	0.6089	3.6952	7.6094	7.6401
<i>dROPI-574</i>	0.97254662	1.1834	4.6691	9.1126	9.1723
<i>ROPI</i>	0.97248927	0.3431	2.9051	5.3757	5.6777
<i>dROPI-594</i>	0.97241617	1.4543	5.54	9.5979	9.766
<i>dROPI-5</i>	0.97235519	0.1517	1.969	4.8225	5.047
<i>dROPI-281</i>	0.97229812	0.2588	7.7988	12.4333	12.5916
<i>dROPI-493</i>	0.97221538	0.6278	5.1827	8.574	8.599
<i>dROPI-447</i>	0.97194851	0.4529	2.4694	6.7684	6.9267
<i>dROPI-468</i>	0.97159618	0.4599	5.0601	8.2005	8.3103
<i>dROPI-653</i>	0.97157242	0.7854	5.5798	9.4726	9.4758
<i>dROPI-656</i>	0.97156242	0.5216	4.2094	7.2546	7.357
<i>dROPI-684</i>	0.97155637	0.8948	7.2106	11.1409	11.1572
<i>dROPI-405</i>	0.97151297	0.4529	2.4694	6.8269	6.9853
<i>dROPI-504</i>	0.97113523	0.4599	5.0601	8.3382	8.4406
<i>dROPI-620</i>	0.9709906	0.5216	4.2094	7.1356	7.238
<i>dROPI-442</i>	0.97087648	0.4529	2.4694	6.8389	6.9973
<i>dROPI-34</i>	0.97074859	0.4651	5.923	11.3489	11.3714
<i>dROPI-478</i>	0.97041274	0.4529	2.4694	6.842	7.0004
<i>dROPI-580</i>	0.9703868	0.8859	4.3457	8.2684	8.2934
<i>dROPI-426</i>	0.97029079	0.4599	5.0601	8.2548	8.3572
<i>dROPI-629</i>	0.97021128	0.6755	3.9485	6.2521	6.2771
<i>dROPI-125</i>	0.97020021	0.6922	4.0072	7.3747	7.3956
<i>dROPI-112</i>	0.97014037	0.313	2.6582	6.438	6.5858
<i>dROPI-274</i>	0.96984756	0.9143	5.6669	10.045	10.1047
<i>dROPI-54</i>	0.9698303	0.6089	3.6952	7.5994	7.6304
<i>dROPI-82</i>	0.96900098	0.6282	2.9389	7.1713	7.1926
<i>dROPI-482</i>	0.96895959	1.0226	3.665	7.8384	7.8702
<i>dROPI-549</i>	0.96879208	0.7066	3.3836	8.2158	8.3741
<i>dROPI-409</i>	0.96877856	1.0226	3.665	7.9517	7.9835
<i>dROPI-9</i>	0.96856695	0.12	2.5605	5.688	5.8868
<i>dROPI-606</i>	0.96836075	0.4108	3.0837	4.7022	4.8326
<i>dROPI-108</i>	0.96823848	0.6282	2.9389	7.1209	7.1454
<i>dROPI-7</i>	0.96815989	0.12	2.5605	5.5189	5.7208
<i>dROPI-72</i>	0.96793375	0.2589	2.1306	6.1879	6.345
<i>dROPI-133</i>	0.96788595	0.313	2.6582	6.5567	6.7107
<i>dROPI-401</i>	0.96762478	0.8296	5.5714	9.1556	9.1806
<i>dROPI-415</i>	0.96762228	0.6278	5.1827	8.7732	8.7983
<i>dROPI-446</i>	0.96757638	1.0226	3.665	7.627	7.6588
<i>dROPI-146</i>	0.96717305	0.2161	2.7442	5.8383	5.9736
<i>dROPI-97</i>	0.96702685	0.2589	2.1306	5.5719	5.7196

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-570</i>	0.96689719	0.7308	4.6054	9.1128	9.2226
<i>dROPI-449</i>	0.96670567	0.5644	3.8301	8.4891	8.6195
<i>dROPI-489</i>	0.96668367	0.6278	5.1827	8.8927	8.9177
<i>dROPI-98</i>	0.96619576	0.2589	2.1306	5.7505	5.9045
<i>dROPI-407</i>	0.96609251	0.5644	3.8301	8.4584	8.5888
<i>dROPI-218</i>	0.96602607	0.2588	7.7988	12.3855	12.5438
<i>dROPI-8</i>	0.96593345	0.12	2.5605	6.0681	6.2926
<i>dROPI-605</i>	0.96566077	0.6755	3.9485	6.36	6.385
<i>dROPI-164</i>	0.96565756	0.2161	2.7442	5.6889	5.8211
<i>dROPI-441</i>	0.96540957	0.658	2.8614	7.7225	7.8883
<i>dROPI-402</i>	0.96528186	0.5644	3.8301	8.5531	8.6835
<i>dROPI-136</i>	0.96525853	0.4254	3.1403	6.8627	6.9887
<i>dROPI-12</i>	0.96516128	0.1733	2.5904	5.3626	5.5614
<i>dROPI-62</i>	0.96513167	0.4651	5.923	11.2924	11.3149
<i>dROPI-400</i>	0.96507445	0.4529	2.4694	7.0835	7.2419
<i>dROPI-287</i>	0.96496115	0.7268	6.9493	11.379	11.4108
<i>dROPI-330</i>	0.9649408	0.9143	5.6669	10.05	10.1098
<i>dROPI-179</i>	0.96473796	0.5892	5.2387	8.1079	8.116
<i>dROPI-537</i>	0.96456292	0.9977	5.9789	8.6104	8.6136
<i>dROPI-483</i>	0.96447425	0.4529	2.4694	7.2258	7.3841
<i>dROPI-126</i>	0.96433666	0.4254	3.1403	6.924	7.053
<i>dROPI-306</i>	0.96433189	1.0047	4.4228	8.4854	8.5172
<i>dROPI-171</i>	0.96419509	0.5892	5.2387	7.726	7.7344
<i>dROPI-147</i>	0.96404021	0.2161	2.7442	6.0068	6.1328
<i>dROPI-160</i>	0.96399758	0.679	3.4632	7.0835	7.1175
<i>dROPI-111</i>	0.96394791	0.313	2.6582	6.5806	6.7377
<i>dROPI-16</i>	0.96393671	0.0392	2.4224	4.8833	5.0633
<i>dROPI-11</i>	0.96381152	0.1733	2.5904	5.5144	5.7388
<i>dROPI-18</i>	0.9635247	0.0392	2.4224	5.0429	5.2198
<i>dROPI-381</i>	0.96340841	0.9143	5.6669	10.1806	10.2404
<i>dROPI-477</i>	0.96312817	0.658	2.8614	7.4242	7.5825
<i>dROPI-519</i>	0.96307606	0.7066	3.3836	8.1682	8.334
<i>dROPI-225</i>	0.96301041	0.2588	7.7988	12.4781	12.6439
<i>dROPI-399</i>	0.96286342	0.658	2.8614	7.4748	7.6332
<i>dROPI-410</i>	0.96253952	0.2414	2.1145	3.7583	3.9167
<i>dROPI-264</i>	0.96240511	0.802	4.0332	9.1699	9.2016
<i>dROPI-514</i>	0.96229789	0.7066	3.3836	8.1507	8.3091
<i>dROPI-365</i>	0.96220648	0.802	4.0332	9.1922	9.2239
<i>dROPI-127</i>	0.96203792	0.4254	3.1403	6.9368	7.0628
<i>dROPI-362</i>	0.96163989	0.6314	6.2342	12.1077	12.1327
<i>dROPI-612</i>	0.96161813	0.8707	3.7997	8.5624	8.5888
<i>dROPI-228</i>	0.96156985	0.6732	9.2673	15.8439	15.8751
<i>dROPI-488</i>	0.96146692	0.2414	2.1145	3.9365	4.0948
<i>dROPI-650</i>	0.96132774	0.7854	5.5798	9.2822	9.2854

Compuesto	S_S	SE_ADME2	SE_ADME8	SE_ADMET	SE_ADMETSA
<i>dROPI-40</i>	0.96109776	0.6089	3.6952	7.5953	7.6259
<i>dROPI-85</i>	0.9610023	0.2589	2.1306	6.0236	6.1807
<i>dROPI-156</i>	0.96091375	0.2161	2.7442	4.3951	4.5211
<i>dROPI-155</i>	0.96091262	0.2161	2.7442	5.9773	6.1064
<i>dROPI-452</i>	0.96088953	0.2414	2.1145	3.8194	3.9852
<i>dROPI-261</i>	0.96085095	0.6314	6.2342	12.1119	12.1369
<i>dROPI-178</i>	0.96073259	0.5892	5.2387	8.3615	8.3728
<i>dROPI-142</i>	0.96070798	0.1053	2.4303	4.1804	4.3375
<i>dROPI-172</i>	0.96033089	0.5892	5.2387	8.033	8.0337
<i>dROPI-86</i>	0.96032209	0.2589	2.1306	4.5793	4.7333
<i>dROPI-534</i>	0.9602677	0.9977	5.9789	9.8679	9.8711
<i>dROPI-116</i>	0.96022473	0.4254	3.1403	6.7538	6.8798
<i>dROPI-311</i>	0.96006954	1.0047	4.4228	8.5455	8.5773
<i>dROPI-406</i>	0.96003449	0.8296	5.5714	9.3367	9.3617
<i>dROPI-163</i>	0.96001441	0.2161	2.7442	6.238	6.364
<i>dROPI-484</i>	0.95986394	0.8296	5.5714	9.29	9.315
<i>dROPI-520</i>	0.95963872	1.0902	4.7369	8.6033	8.6345
<i>dROPI-560</i>	0.95949405	0.6183	3.4781	6.4363	6.5667
<i>dROPI-634</i>	0.95940335	0.7854	5.5798	9.2389	9.2419
<i>dROPI-617</i>	0.95920174	0.7854	5.5798	8.2839	8.2871
<i>dROPI-556</i>	0.95880227	0.6183	3.4781	6.3517	6.4821
<i>dROPI-137</i>	0.95845588	0.4254	3.1403	6.6953	6.8276
<i>dROPI-637</i>	0.95824734	0.7854	5.5798	8.3788	8.3818
<i>dROPI-55</i>	0.95815806	0.6089	3.6952	7.5816	7.6156
<i>dROPI-526</i>	0.95767603	0.6183	3.4781	6.2758	6.4062
<i>dROPI-585</i>	0.95750067	0.6183	3.4781	6.1331	6.2635
<i>dROPI-303</i>	0.95688308	0.8084	6.5981	12.3407	12.3657
<i>dROPI-414</i>	0.95638352	0.821	3.2765	8.2659	8.2977
<i>dROPI-503</i>	0.95628544	1.2008	6.3815	10.3935	10.5615
<i>dROPI-614</i>	0.95616325	0.7854	5.5798	9.559	9.5623
<i>dROPI-48</i>	0.95603536	0.4651	5.923	11.5069	11.5309
<i>dROPI-231</i>	0.95600863	0.7268	6.9493	11.4458	11.4723
<i>dROPI-224</i>	0.95562731	0.7268	6.9493	11.2263	11.2581
<i>dROPI-284</i>	0.95552734	0.6732	9.2673	15.521	15.546
<i>dROPI-530</i>	0.95544923	0.6183	3.4781	6.4275	6.5579
<i>dROPI-553</i>	0.9553161	1.2638	4.5666	8.3143	8.3461
<i>dROPI-485</i>	0.95523494	0.5644	3.8301	7.9276	8.058
<i>dROPI-109</i>	0.95381552	0.5152	3.0473	7.0488	7.2059
<i>dROPI-604</i>	0.95379853	0.2995	2.7725	5.626	5.7918
<i>dROPI-379</i>	0.95323983	0.9143	5.6669	10.559	10.6188
<i>dROPI-300</i>	0.95320735	0.7475	5.922	10.3459	10.3777
<i>dROPI-39</i>	0.95315563	0.6089	3.6952	8.0324	8.0538
<i>dROPI-276</i>	0.95253753	0.9143	5.6669	10.5633	10.6231
<i>dROPI-49</i>	0.95253482	0.4651	5.923	11.8018	11.8227

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-581</i>	0.95249581	0.6183	3.4781	6.3853	6.5157
<i>dROPI-121</i>	0.95243464	0.5152	3.0473	5.6975	5.8515
<i>dROPI-115</i>	0.95229736	0.4254	3.1403	7.1997	7.335
<i>dROPI-69</i>	0.95138493	0.6089	3.6952	8.0428	8.0673
<i>dROPI-349</i>	0.95121047	0.7475	5.922	10.3932	10.425
<i>dROPI-352</i>	0.95114931	0.8084	6.5981	12.4757	12.5007
<i>dROPI-609</i>	0.9509597	0.6755	3.9485	6.7346	6.7658
<i>dROPI-17</i>	0.95092422	0.0392	2.4224	4.246	4.4425
<i>dROPI-110</i>	0.950261	0.5152	3.0473	5.748	5.9051
<i>dROPI-550</i>	0.95012388	1.0902	4.7369	8.6517	8.6768
<i>dROPI-33</i>	0.94936215	0.4651	5.923	12.1685	12.2004
<i>dROPI-551</i>	0.94899868	0.8205	3.8672	8.6489	8.7793
<i>dROPI-297</i>	0.94869154	0.6655	8.2116	12.848	12.873
<i>dROPI-369</i>	0.9484075	0.802	4.0332	8.9947	9.0265
<i>dROPI-357</i>	0.94816706	0.8084	6.5981	12.1639	12.1889
<i>dROPI-592</i>	0.94792013	0.9977	5.9789	9.8418	9.845
<i>dROPI-308</i>	0.94688103	0.8084	6.5981	12.1722	12.1972
<i>dROPI-515</i>	0.94685061	1.0902	4.7369	8.4861	8.5111
<i>dROPI-152</i>	0.94659427	0.1053	2.4303	4.2549	4.4089
<i>dROPI-518</i>	0.94622033	1.2638	4.5666	8.0453	8.077
<i>dROPI-316</i>	0.94610687	0.802	4.0332	8.9275	8.9592
<i>dROPI-521</i>	0.94568183	0.8205	3.8672	8.5745	8.7123
<i>dROPI-716</i>	0.94563762	1.5446	5.4692	10.5212	10.7636
<i>dROPI-668</i>	0.94455563	1.6338	8.5301	12.9209	13.2257
<i>dROPI-252</i>	0.94442167	0.8084	6.5981	12.4639	12.4889
<i>dROPI-500</i>	0.94420733	1.2008	6.3815	10.9184	11.0864
<i>dROPI-516</i>	0.94327887	0.8205	3.8672	8.4772	8.6076
<i>dROPI-214</i>	0.94325706	1.2394	4.6495	9.5668	9.7761
<i>dROPI-346</i>	0.94262796	0.6655	8.2116	13.0574	13.0824
<i>dROPI-674</i>	0.94192987	1.3662	6.7864	10.8847	11.0716
<i>dROPI-247</i>	0.94140347	0.8084	6.5981	12.2604	12.2854
<i>dROPI-143</i>	0.94027522	0.1053	2.4303	4.1094	4.2665
<i>dROPI-704</i>	0.93995622	1.0976	5.4112	10.1071	10.1949
<i>dROPI-63</i>	0.93986803	0.4651	5.923	12.2027	12.2314
<i>dROPI-313</i>	0.93850503	0.6314	6.2342	12.1004	12.1254
<i>dROPI-688</i>	0.9380422	1.3662	6.7864	11.2993	11.4891
<i>dROPI-523</i>	0.93784072	1.2638	4.5666	9.2541	9.2806
<i>dROPI-347</i>	0.93769432	0.352	6.4222	11.7254	11.8558
<i>dROPI-215</i>	0.93757383	1.2394	4.6495	8.3331	8.5328
<i>dROPI-240</i>	0.93752914	0.2141	4.7628	8.2412	8.3996
<i>dROPI-290</i>	0.9368416	0.2141	4.7628	9.1521	9.3105
<i>dROPI-327</i>	0.9362185	1.1809	7.4095	11.2479	11.413
<i>dROPI-513</i>	0.9360947	0.9037	3.7676	8.4436	8.6094
<i>dROPI-257</i>	0.93458989	0.6314	6.2342	11.935	11.96

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-336</i>	0.93454846	1.368	5.225	8.8137	9.0282
<i>dROPI-234</i>	0.93425402	0.2141	4.7628	8.4101	8.5684
<i>dROPI-296</i>	0.93405034	0.2141	4.7628	8.5521	8.7105
<i>dROPI-324</i>	0.93401569	1.1809	7.4095	11.1709	11.336
<i>dROPI-272</i>	0.93360713	0.4592	6.1074	10.3414	10.4438
<i>dROPI-216</i>	0.93360661	1.2394	4.6495	8.5817	8.7941
<i>dROPI-328</i>	0.9335742	0.4592	6.1074	10.5025	10.6123
<i>dROPI-343</i>	0.93329604	0.7475	5.922	10.4898	10.5216
<i>dROPI-512</i>	0.93322851	1.3852	4.4666	9.8711	10.093
<i>dROPI-569</i>	0.93291062	1.4543	5.54	9.5871	9.7522
<i>dROPI-244</i>	0.93267112	0.7475	5.922	10.4384	10.4702
<i>dROPI-683</i>	0.93263957	1.6338	8.5301	12.9936	13.2984
<i>dROPI-385</i>	0.93243643	1.368	5.225	9.1072	9.3291
<i>dROPI-579</i>	0.93241187	0.5055	2.9956	5.0471	5.2054
<i>dROPI-345</i>	0.93231048	0.2141	4.7628	8.4174	8.5758
<i>dROPI-339</i>	0.93215553	0.2141	4.7628	8.507	8.6653
<i>dROPI-440</i>	0.93202195	0.7677	4.8943	9.1321	9.1639
<i>dROPI-377</i>	0.93190157	0.4592	6.1074	10.8442	10.9466
<i>dROPI-271</i>	0.93186956	1.1809	7.4095	12.0678	12.2359
<i>dROPI-341</i>	0.93185002	0.352	6.4222	12.346	12.4763
<i>dROPI-706</i>	0.93181965	1.0976	5.4112	10.0531	10.1355
<i>dROPI-566</i>	0.93173119	1.4543	5.54	9.7644	9.9295
<i>dROPI-373</i>	0.93134636	1.1809	7.4095	12.1247	12.2928
<i>dROPI-686</i>	0.93115203	1.3662	6.7864	11.3353	11.5252
<i>dROPI-280</i>	0.93105705	1.368	5.225	9.1149	9.3368
<i>dROPI-250</i>	0.93087966	1.0047	4.4228	8.7171	8.7489
<i>dROPI-294</i>	0.93075373	0.7475	5.922	10.2845	10.3162
<i>dROPI-434</i>	0.93073148	1.3852	4.4666	9.828	10.0499
<i>dROPI-260</i>	0.93037005	0.802	4.0332	8.9981	9.0298
<i>dROPI-295</i>	0.92976575	0.3741	5.1097	10.4877	10.646
<i>dROPI-376</i>	0.92951002	1.1809	7.4095	11.5901	11.7582
<i>dROPI-42</i>	0.92946157	0.0484	4.4522	8.9726	9.1297
<i>dROPI-344</i>	0.92933106	0.3741	5.1097	10.9354	11.0937
<i>dROPI-524</i>	0.92932573	0.5055	2.9956	5.2582	5.4165
<i>dROPI-233</i>	0.92924923	0.3741	5.1097	10.3635	10.5219
<i>dROPI-695</i>	0.9290299	1.3662	6.7864	11.2742	11.4703
<i>dROPI-671</i>	0.92847312	1.6338	8.5301	13.0705	13.3735
<i>dROPI-676</i>	0.92844278	1.3662	6.7864	11.2418	11.4379
<i>dROPI-268</i>	0.92826175	1.1809	7.4095	11.4877	11.6557
<i>dROPI-289</i>	0.92793457	0.3741	5.1097	10.5274	10.6857
<i>dROPI-238</i>	0.92779884	0.7475	5.922	10.2975	10.3293
<i>dROPI-360</i>	0.92779001	1.0047	4.4228	8.7159	8.7477
<i>dROPI-476</i>	0.92723297	1.3852	4.4666	8.8668	9.0812
<i>dROPI-355</i>	0.92588424	1.0047	4.4228	8.9353	8.9671

<i>Compuesto</i>	<i>S_S</i>	<i>SE_ADME2</i>	<i>SE_ADME8</i>	<i>SE_ADMET</i>	<i>SE_ADMETSA</i>
<i>dROPI-298</i>	0.92527549	0.352	6.4222	10.9678	11.0982
<i>dROPI-338</i>	0.92499561	0.3741	5.1097	10.8559	11.0143
<i>dROPI-291</i>	0.92464014	0.6655	8.2116	12.9582	12.9832
<i>dROPI-309</i>	0.92387141	0.544	4.8577	9.2826	9.413
<i>dROPI-255</i>	0.92385275	1.0047	4.4228	8.9785	9.0103
<i>dROPI-591</i>	0.92351802	1.4543	5.54	9.7351	9.9031
<i>dROPI-235</i>	0.9233644	0.6655	8.2116	12.8729	12.898
<i>dROPI-242</i>	0.92295103	0.352	6.4222	10.4388	10.5692
<i>dROPI-292</i>	0.92247212	0.352	6.4222	10.9214	11.0518
<i>dROPI-353</i>	0.92229361	0.544	4.8577	9.6074	9.7378
<i>dROPI-236</i>	0.92219825	0.352	6.4222	10.4051	10.5355
<i>dROPI-358</i>	0.92161421	0.544	4.8577	9.5554	9.6858
<i>dROPI-258</i>	0.92064072	0.3285	4.4553	7.3199	7.4503
<i>dROPI-239</i>	0.92058439	0.3741	5.1097	10.7586	10.9169
<i>dROPI-46</i>	0.91849215	0.0228	2.4833	6.2639	6.4209
<i>dROPI-367</i>	0.91844951	0.3285	4.4553	7.6992	7.8296
<i>dROPI-304</i>	0.91788959	0.544	4.8577	9.7248	9.8552
<i>dROPI-60</i>	0.91761497	0.0228	2.4833	6.4611	6.6089
<i>dROPI-318</i>	0.91725946	0.3285	4.4553	7.8268	7.9572
<i>dROPI-253</i>	0.91703008	0.544	4.8577	9.4237	9.5541
<i>dROPI-262</i>	0.91668408	0.3285	4.4553	7.6325	7.7629
<i>dROPI-363</i>	0.91666055	0.3285	4.4553	7.5792	7.7096
<i>dROPI-56</i>	0.91659778	0.0484	4.4522	9.3587	9.5065
<i>dROPI-314</i>	0.91637016	0.3285	4.4553	7.7401	7.8705
<i>dROPI-47</i>	0.91599642	0.0228	2.4833	6.3406	6.4946
<i>dROPI-32</i>	0.91464644	0.0228	2.4833	6.4862	6.634
<i>dROPI-28</i>	0.91372137	0.0484	4.4522	9.0091	9.1569
<i>dROPI-251</i>	0.91364114	0.4328	3.2251	7.2665	7.4249
<i>dROPI-307</i>	0.91181403	0.4328	3.2251	7.0758	7.2341
<i>dROPI-57</i>	0.9116818	0.0484	4.4522	9.5658	9.7198
<i>dROPI-246</i>	0.91150532	0.4328	3.2251	7.6826	7.8409
<i>dROPI-302</i>	0.91147383	0.4328	3.2251	7.3609	7.5192
<i>dROPI-248</i>	0.91125461	0.544	4.8577	9.7763	9.9066
<i>dROPI-61</i>	0.91112191	0.0228	2.4833	6.6722	6.8262
<i>dROPI-356</i>	0.91047599	0.4328	3.2251	7.5776	7.736
<i>dROPI-487</i>	0.9103013	1.0226	3.665	8.2664	8.2982
<i>dROPI-398</i>	0.91015701	0.7677	4.8943	9.4431	9.4696
<i>dROPI-392</i>	0.90936065	0.7677	4.8943	9.1062	9.138
<i>dROPI-43</i>	0.90838311	0.0484	4.4522	8.3088	8.4628
<i>dROPI-27</i>	0.90662958	0.0484	4.4522	9.3643	9.5214
<i>dROPI-64</i>	0.90651195	0.1554	4.1373	8.7733	8.8993
<i>dROPI-50</i>	0.90560002	0.1554	4.1373	8.436	8.5651
<i>dROPI-351</i>	0.9043462	0.4328	3.2251	7.6797	7.838
<i>dROPI-31</i>	0.90314439	0.0228	2.4833	5.6957	5.8528

<i>Compuesto</i>	S_S	SE_ADME2	SE_ADME8	SE_ADMET	SE_ADMETSA
<i>dROPI-3</i>	0.90218436	0.1746	2.7303	6.5649	6.7637
<i>dROPI-554</i>	0.90044427	0.5055	2.9956	5.7043	5.8701
<i>dROPI-36</i>	0.89975415	0.1554	4.1373	8.8072	8.9332
<i>dROPI-2</i>	0.89458599	0.1746	2.7303	6.2929	6.5173
<i>dROPI-30</i>	0.8939942	0.2385	2.8859	6.698	6.8458
<i>dROPI-65</i>	0.8938012	0.1554	4.1373	8.8717	9.0039
<i>dROPI-1</i>	0.89334886	0.1746	2.7303	6.4732	6.675
<i>dROPI-35</i>	0.89201505	0.1554	4.1373	8.7873	8.9226
<i>dROPI-29</i>	0.89087463	0.2385	2.8859	7.2241	7.3812
<i>dROPI-51</i>	0.8908728	0.1554	4.1373	7.5972	7.7232
<i>dROPI-245</i>	0.89018828	0.6393	3.6185	8.3086	8.4669
<i>dROPI-664</i>	0.8900029	1.4295	4.9844	10.2462	10.4681
<i>dROPI-58</i>	0.88972977	0.2385	2.8859	6.5931	6.7409
<i>dROPI-45</i>	0.88887949	0.2385	2.8859	6.6515	6.8055
<i>dROPI-59</i>	0.88794933	0.2385	2.8859	7.1718	7.3258
<i>dROPI-44</i>	0.88329525	0.2385	2.8859	7.0197	7.1768
<i>dROPI-648</i>	0.88196498	1.4295	4.9844	9.1122	9.3266
<i>dROPI-628</i>	0.88112649	1.4295	4.9844	9.3639	9.5858
<i>dROPI-340</i>	0.88093108	0.6655	8.2116	13.7516	13.7766
<i>dROPI-241</i>	0.88028556	0.6655	8.2116	13.7525	13.7775
<i>dROPI-301</i>	0.87651907	0.6393	3.6185	7.6222	7.7881
<i>dROPI-350</i>	0.87477767	0.6393	3.6185	7.8574	8.0157
<i>dROPI-548</i>	0.87233445	1.6225	5.3643	9.894	10.1159
<i>dROPI-603</i>	0.87230633	1.6225	5.3643	10.0024	10.2243
<i>dROPI-578</i>	0.86980085	1.6225	5.3643	9.7813	9.9958



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00126

Matrícula: 2223803425

Estudio teórico de
antioxidantes diseñados a
partir de ropinirol.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:00 horas
del día 14 del mes de mayo del año 2025 en la Unidad
Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los
suscritos miembros del jurado:

DRA. MISAELE FRANCISCO MARQUEZ
DR. ALEJANDRO ISLAS JACOME
DRA. ADRIANA PEREZ GONZALEZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de
Secretaría la última, se reunieron para proceder al Examen
de Grado cuya denominación aparece al margen, para la
obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: SAMANTA VARGAS TORRES

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del
Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad
Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado
resolvieron:

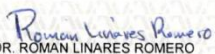
APROBAR

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó a la
interesada el resultado de la evaluación y, en caso
aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI


DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTA


DRA. MISAELE FRANCISCO MARQUEZ

VOCAL


DR. ALEJANDRO ISLAS JACOME

SECRETARIA


DRA. ADRIANA PEREZ GONZALEZ