



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN DINÁMICA CELULAR

**“Búsqueda *in silico* de compuestos con actividad
antipsicótica: antagonistas de los receptores dopaminérgicos”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

DIANA SARAY NAVARRETE HERRERA

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Rodrigo Said Razo Hernández

Diciembre 2020 Cuernavaca, Morelos



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias



**DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada **Búsqueda *in silico* de compuestos con actividad antipsicótica: antagonistas de los receptores dopaminérgicos**, que presenta la alumna **Diana Saray Navarrete Herrera (10019232)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. Carmen Nina Pastor Colón CIDC-UAEM	APROBADO	
Dr. Ismael León Rivera CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Luis Córdova Bahena Depto Farmacología- UNAM	APROBADO	
Dr. César Millán Pacheco FF-UAEM	APROBADO	
Dr. Rodrigo Said Razo Hernández CIDC-UAEM	APROBADO	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

CARMEN NINA PASTOR COLON | Fecha:2020-11-18 15:31:18 | Firmante

gQOSVYi1fLIWRNTXaSZDpkcDCd8siykO4dJx1uE5OEhMFIQ7s7Yk8ZK9B1o0hBtGS67ut50F8BRvo1MsOKoCRFC4/YgsvomMjM83kMYE4dBTDM7XHdW/sQbkd7rshi15M/vycYbm5APTg3MiZLixVqCo2T09mUwxVFyYglZWRcXCO9o2JT6KIAohu1WviqpJjgj/yl+ZHGw2/8LyWDSrN7lpQyf6CpXZ4ygg88TMGjRwluprGBckNOArVoxr2ltwJq5c972oMf+sg0RQ Tk9mxuE9AB4GQQrYcGQkxBGR2lew2G1WQzthbBRER2nw0Jq4qJn2cDUSqggez51ZKGslw==

ISMAEL LEON RIVERA | Fecha:2020-11-18 15:39:47 | Firmante

m70+ICcKXWfKqLiEEiSsXRhofF8nPJyJBDBPZmN3lss8x4T6CaV/NnUo3JchHoHbh2RZGkCielHOpGvulrkZguXiKxjtnnTO/Gng3PQUQuXat1jzWmnE4hJPNqC3r1XS/n2nM5dF9HSsZ+h6EFCzPjKHo2ZP4mF9o0MhxIqwgxeiUcO1tB/eLwtTpS2grGkXnZxFlgchWNZshbIAHznafJfx87SufJxi50XVIL8j7kRSLIs2G62yfuBUplEmjPbqlrwBisjmZrZuMHbOKIFdBs2cHnsfmulda8GtblKVUwB/k0kUEF5BwgtiPeLKPonblkukskYfZUKO69/3PDg==

LUIS JESÚS CÓRDOVA BAHENA | Fecha:2020-11-18 15:45:44 | Firmante

OEm2S0QLfWsljxo7eMg/n9iUE3XCsuQ6EFgaJ+YorfE1A7UEUWE3NlwBrTWT6KzZHw8eitXF7x740yMtcUB7r+JPU3DHUAPxGugComATWwsZJEi4g6DGMntK+8LrfJuCimoTNWupjmeuEIX6/dlK1AUqNUGLqVWw1883apL1DNLVgnOktXUUK7eZjudWsQEPOWEzCktnamviWt1x1YniOkBljeUTJQSMpWMZNQ8vGigaxos+uTDuUdmSuHEJZytAhJ3tBDpft rTxeqcsivZlznVgK2fjZV8RU5aHayQITsLMVfHWP/a6XgYe53GagYPQSNlu61Qr2tyGTbrfXrbA==

CESAR MILLAN PACHECO | Fecha:2020-11-19 08:57:15 | Firmante

qhIhTE5jLR6Y2o8/4NtykwuKx0Q8cDDswxuoZDiod1ShLZgPW10QB6nQlsexnDxCxymDIUIJ5Agm+mR0ANFg3SL/nQ3N/KrXODjNjvK6WKBlgFmLueKKJvJDndxQyloRtHVjZkP91sVsAny/PH1qhswoQ9VPR4OBZWeizHY9aWzhSzj+3YTCOfaseQvoze0HsktonL5ALQxJVgEmFnmguT8izhUt8ZO/vB6prqBON1LGj80zCuQYQ9K6JrJ9StzPoUQg7d9+HoRuoyapremX6Jdyp2GTraHbROtRFRllwUqoZZqF9IYqGLtW2FVrHnLydn/FeVA1hg2JR3+Q==

RODRIGO SAID RAZO HERNANDEZ | Fecha:2020-11-19 09:26:23 | Firmante

Xv0WMM9yT889ENL/qXB8HnOK68XLF0uY9vfaUvhigFGMW7g1BjhrpG6iUefGIGXNJ+WozkuWUrMiMMdRg5v69DEDICuBflUtl3MvpWSzh/QxYlCvINKd8AW88KR9FjaYt1k vJjKjldNKfEHJJOzTmiHEeGT+mNGRuPFZRA085Y4Efd19HkHS+hoilwZHC3WK4UDajjQlpC/uOXx8BBqSuHNQXe+ShbAeGP0nb6bZ11Gmg40F7hlvXGAaA4t4V9eb5J+odXu+ITeEKcdBBAOPINvWnKfKhQgS2Tngx9V5EpSHjqv6x3AoAULgYom0+KZzaoyhS6cZivkV5Q6NIS3ng==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



AQ23X4

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/NGJTzKti39THO19ZoC5RL7Bg5grA03mq>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



El presente trabajo de investigación fue llevado a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Quimioinformática y Diseño de Fármacos, y del Laboratorio de Dinámica de Proteínas, del Centro de Investigación en Dinámica Celular. Fue financiado por CONACyT a través de la beca nacional con número de becario 811559.

El computo necesario para el desarrollo de este proyecto se adquirió en el Laboratorio Nacional de Supercomputo proyecto 201901049N.

El software SPARTAN18 fue facilitado por el Dr. Mario Alberto Leyva Peralta de la Universidad de Sonora.

El programa MOLEGRO VIRTUAL DOCKER fue proporcionado por el Dr. Zeferino Gómez Sandoval de la Universidad de Colima.

Los programas DRAGON 05 y MOBYDIGS 01 fueron facilitados por el Dr. Manuel Villanueva García de la Universidad de Guanajuato.

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con una prevalencia a nivel mundial del 1%. Su tratamiento consiste en el uso de fármacos antipsicóticos, los cuáles son antagonistas a los receptores dopaminérgicos D_2 . A pesar de que este tratamiento tiene un impacto positivo en los pacientes con este trastorno, hay evidencias de los efectos adversos que éstos provocan cuando su uso es crónico.

En los últimos años, las herramientas computacionales en el diseño de fármacos han permitido un avance eficaz en la producción de nuevas propuestas terapéuticas. Entre sus bondades se encuentran la minimización de tiempo y de recursos que son consumidos en el proceso de investigación.

Por tal motivo, en esta investigación se analizó la estructura de antipsicóticos comerciales y se buscaron nuevos andamios moleculares con probable actividad antagonista hacia el receptor dopaminérgico D_2 , usando estudios de Relación Cuantitativa estructura-Propiedad (QSPR), cribado molecular en bases de datos, análisis de similitud molecular, y acoplamiento molecular (docking).

En el presente estudio se encontró que modelo QSPR que asocia características estructurales de antipsicóticos y otros fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) con su $\log BB$. Este modelo se utilizó para predecir la permeabilidad de las moléculas obtenidas del estudio de cribado molecular y fungir como un filtro de moléculas para el estudio de acoplamiento molecular. Además, se propuso un modelo farmacofórico partiendo de los antipsicóticos de estudio. Este modelo fue útil en el acoplamiento molecular de los antagonistas y para la elección de los candidatos. Al finalizar el trabajo, fue posible encontrar dos andamios moleculares (ZINC00652390 y PubChem-8933173) con un valor positivo de $\log BB$ y alta similitud molecular a los antagonistas conocidos y que interaccionan de una manera similar con el receptor dopaminérgico D_2 .

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric disorder with a worldwide prevalence of 1%. Its treatment is the use of antipsychotic drugs that are antagonists to dopamine D₂ receptors. Even though this treatment has a positive impact on patients with this disorder, there is evidence of the adverse effects caused when its use is chronic.

In recent years, computational tools in drug design have allowed efficient progress in the production of new therapeutic agents. Among its benefits are the minimization of time and resources consumed in the research process.

For this reason, in this research the structural characteristics of antipsychotics were analyzed, and the search for molecular scaffolds with probable antagonistic activity on the dopamine D₂ receptor was performed, using the Quantitative Structure-Property Relationship studies (QSPR), virtual screening in databases, molecular similarity analysis, and molecular docking studies.

In this work, a QSPR model was found that associates structural characteristics of both antipsychotics and other drugs that cross the blood-brain barrier (BBB) with their logBB. This model was used to predict the permeability of the molecules obtained from the virtual screening and serve as a filter of compounds for the molecular docking. Furthermore, based on the study of the antipsychotics, a pharmacophoric model was proposed. This model was helpful for the docking and for the selection of the candidate compounds. At the end of the work, it was possible to find two molecular scaffolds (ZINC00652390 and PubChem-8933173) with a positive value of logBB and high molecular similarity to the known antagonists, and which interact in a similar with the dopamine D₂ receptor.

I.	Índice de abreviaturas y símbolos	i
II.	Índice de figuras	ii
III.	Índice de tablas	iv
IV.	Índice de gráficos	v
1.	Introducción	1
2.	Antecedentes	4
2.1.	Diseño in silico de fármacos. Una nueva herramienta en la industria farmacéutica.	5
2.2	Historia y generalidades de la esquizofrenia	7
2.3	Fármacos antipsicóticos. Teoría dopaminérgica.	8
2.4	Receptor dopaminérgico D ₂ . Blanco biológico común en la esquizofrenia.	10
2.5	Barrera hematoencefálica. Permeabilidad de fármacos antipsicóticos hacia la barrera hematoencefálica.	12
3.	Planteamiento del problema	15
3.1	Justificación	16
3.2	Hipótesis	16
3.3	Objetivos	17
i.	Objetivo general	17
ii.	Objetivos particulares	17
1.	Introducción	18
4.	Metodología	18
4.1	Desarrollo del modelo QSPR	19
4.1.1	Búsqueda de moléculas	19
4.1.2	Construcción de moléculas	20
4.1.3	Descriptores moleculares	21
4.1.4	Generación del modelo matemático	23
4.2	Cribado molecular en base de datos	23
4.2.1	Búsqueda en ZINC12	23
4.2.2	Análisis de similitud molecular	24
4.2.3	Búsqueda en PHARMIT	26
4.3	Acoplamiento molecular por computadora	27
4.4	QSAR 3D. Predicción de la constante de disociación (K _d)	30
5.	Resultados y discusión	32

5.1 Modelo QSPR para la predicción del logBB	33
5.2 Cribado molecular en bases de datos	43
5.2.1 Búsqueda en ZINC	43
5.2.2 Análisis de similitud molecular	43
5.2.3 Búsqueda en PHARMIT	45
5.2.4 Aplicación del modelo QSPR	46
5.2.5. Análisis de similitud molecular para moléculas propuestas	47
5.3 Estudio de acoplamiento molecular	47
5.3.1 Validación estructural del acoplamiento molecular	47
5.3.2. Acoplamiento molecular con moléculas antipsicóticas.	48
5.2. 3. QSAR 3D	51
5.2.4 Predicción K_d para andamios moleculares	53
6. Conclusiones	57
7. Bibliografía	59

I. Índice de abreviaturas y símbolos

a.a.	Aminoácido
AMP _c	Adenosín Monofosfato cíclico
Asp	Asparato
BHE	Barrera hematoencefálica
BBB	Blood Brain Barrier
CADD	Computer Aided Drug Design
Log BB	Coefficiente de permeabilidad a la barrera hematoencefálica
MAO	Monoaminotransferasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
QSPR	Quantitative Structure-Property Relationship
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
uma	Unidad de masa unificada
PAMPA	Permeación con Membranas Artificiales
K _d	Constante de disociación

II. Índice de figuras

- Fig. 1.** Antipsicóticos de primera generación. a. Butirofenonas; b. Fenotiazinas
- Fig. 2.** Estructura de la dopamina
- Fig. 3.** Estructuras cristalográficas del receptor dopaminérgico D₂. a) PDB: 6CM4, b) PDB: 6LUQ
- Fig. 4.** Etapas generales del estudio de investigación
- Fig. 5.** Algunos antipsicóticos y fármacos utilizados para la construcción del modelo
- Fig. 6.** Criterios de búsqueda en el servidor ZINC12
- Fig. 7.** CFDs en la risperidona
- Fig. 8.** Modelo 1 en la búsqueda del servidor PHARMIT. La esfera azul representa un centro atómico con carga positiva y un donador de enlace de hidrógeno, la esfera morada representa a un centro aromático e hidrofóbico.
- Fig. 9.** Modelo 2 en la búsqueda del servidor PHARMIT. La esfera azul: representa un centro atómico con carga positiva y un donador de enlace de hidrógeno, La esfera morada representa a un centro aromático e hidrofóbico. La esfera verde: representa un centro hidrófobo.
- Fig. 10.** Cavidades en el receptor dopaminérgico D₂.
- Fig. 11.** Templados de la risperidona. a) Templado 1; b) Templado 2
- Fig. 12.** Templados del haloperidol. a) Templado 1; b) Templado 2
- Fig. 13.** Evaluación predictiva del modelo log BB. Gráficas de correlación lineal de Y_{pred} vs Y_{exp} . a) Experimento 1; b) Experimento 2
- Fig. 14.** Compuestos fuera de rango del modelo matemático.
- Fig. 15.** Comparación entre moléculas para el descriptor $O - 057$
- Fig. 16.** Comparación entre moléculas para el descriptor nN
- Fig. 17.** Comparación entre moléculas para el descriptor $C - 003$
- Fig. 18.** Comparación entre moléculas para descriptor $C - 034$
- Fig. 19.** Comparación entre moléculas para el descriptor $C - 034$
- Fig. 20.** Comparación entre moléculas para descriptor el $nArCOOR$
- Fig. 21.** Comparación entre moléculas para descriptor $nArX$
- Fig. 22.** Comparación entre moléculas para descriptor $PW2$

Fig. 23. Comparación entre moléculas para el descriptor $T(N \dots S)$

Fig. 24. Comparación entre moléculas para el descriptor $nCIR$

Fig. 25. Comparación entre moléculas para el descriptor $MAXDN$

Fig. 26. Modelo farmacofórico para la risperidona

Fig. 27. Validación estructural del método de acoplamiento molecular por computadora. En color rojo se muestra la estructura de la risperidona en el cristal y en diversos colores la estructura obtenida después del docking.

Fig. 28. Haloperidol y Risperidona en el sitio de unión en la estructura cristalográfica PDB: 6CM4

Fig. 29. Comparación entre antagonistas con risperidona a) Ligando azul: clorpromazina, b) ligando azul: ORG12962

Fig. 30. Acoplamiento molecular de ZINC00652390 en el receptor dopaminérgico D_2 .

Fig. 31. Acoplamiento molecular de PubChem-8933173 en el receptor D_2

III. Índice de tablas

Tabla 1. Descriptores moleculares utilizados en el estudio

Tabla 2. Descriptores moleculares presentes en el modelo QSPR

Tabla 3. Aproximación por “similitud molecular”

Tabla 4. Resultados de aplicación del modelo QSPR

Tabla 5. Método para validación estructural

Tabla 6. Aproximación sin templado

Tabla 7. Aproximación por templado

Tabla 8. K_d predicha de las moléculas obtenidas del modelo QSPR.

IV. Índice de gráficos

Gráfico 1. Correlación lineal de la E_{inter} vs K_d . a) PDB:6LUQ sin templado; b) PDB:6CM4 sin templado.

Gráfico 2. Correlación lineal de K_d experimental vs K_d predicha.



1. Introducción


1.1 Diseño de Fármacos Asistido por computadora

La investigación de un nuevo fármaco es un proceso que involucra una serie de pasos, desde entender la enfermedad y la identificación de la diana biológica, hasta proponer los modelos de estudio que permitan identificar compuestos líderes que sean potenciales para el tratamiento de la enfermedad de interés. Sin embargo, este proceso llega a ser costoso, de un largo tiempo y de gran impacto ambiental, por lo que uno de los grandes retos en la actualidad es impulsar nuevas formas de estudio que ayuden a mejorar y acelerar este proceso. En los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas para innovar la investigación de fármacos, entre ellas, el diseño de fármacos asistido por computadoras.¹

Una de las ventajas del diseño de fármacos asistido por computadora (CADD, por sus siglas en inglés) es que permite el uso mínimo de recursos y tiempo para la obtención y optimización de nuevas estructuras líderes que tengan alta especificidad, potencia y eficacia para el tratamiento terapéutico.² Una vez que se encuentran estas estructuras, pueden obtenerse modelos computacionales, para poder predecir la interacción con su blanco biológicos (enzima, receptores, etc.), así como su farmacocinética. Entre los métodos que son utilizados para el diseño de fármacos *in silico* se encuentran: los estudios QSPR, el cribado molecular en base de datos virtuales, el análisis de similitud molecular y el acoplamiento molecular.³ Los modelos QSPR ayudan a entender y predecir las propiedades de interés de un conjunto de moléculas, relacionado de forma matemática las propiedades y actividades biológicas con su estructura química. Por otra parte, los modelos de acoplamiento molecular son cruciales en el diseño de fármacos, porque nos permite estimar la afinidad entre un ligando y su diana biológica.⁴

1.2 Esquizofrenia

La esquizofrenia es uno de los padecimientos que prevalece a nivel mundial, afectando a casi 21 millones de personas, y se caracteriza por la manifestación de síntomas, que inciden principalmente en la distorsión de la percepción de la realidad, como son: las alucinaciones, anomalías en el lenguaje, el pensamiento,



alteración en las emociones del individuo y síntomas cognitivos, como es la falta de memoria y cognición social.⁵

En la esquizofrenia se ha encontrado que hay un incremento de la dopamina en las neuronas postsinápticas de las áreas mesocorticales, en donde se localiza en mayor abundancia el receptor dopaminérgico D₂ (perteneciente a la familia tipo-D₂).⁵ El tratamiento farmacológico más utilizado, para su control, son los medicamentos antipsicóticos que participan como antagonistas de los receptores dopaminérgicos.⁶ En el transcurso de los años, se han desarrollado y propuesto diversos tipos de antipsicóticos que han ayudado a disminuir, sustancialmente, los síntomas de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Sin embargo, el consumo a largo plazo de estos fármacos conduce a efectos adversos, tales como: efectos extrapiramidales, la deficiencia en la actividad motora, sedación, efectos cardiovasculares, efectos metabólicos, entre otros. Aunado a lo anterior, otro problema al que se enfrenta la investigación cuando se quieren proponer nuevos fármacos cuyo blanco biológico se encuentra en el sistema nervioso central (SNC), es que éstos logren atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), la cual es una barrera biológica altamente selectiva.⁷

Existe en la literatura estudios *in silico* que abordan la problemática de los efectos adversos de los antipsicóticos.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, aún es necesario encontrar nuevos andamios moleculares que puedan fungir como antagonistas al receptor D₂ y sean capaces de tener un efecto antipsicótico. Es por ello que, en aras de contribuir en el diseño de nuevos fármacos antipsicóticos, en ese trabajo se pretende la búsqueda de un andamio molecular con alta probabilidad de atravesar la barrer hematoencefálica y una alta probabilidad de interactuar con el receptor D₂ de manera similar a los antipsicóticos comerciales mediante el uso de herramientas computacionales empleadas en el diseño de fármacos.




2. Antecedentes

2.1. Diseño *in silico* de fármacos. Una nueva herramienta en la industria farmacéutica.

En las primeras etapas del descubrimiento de nuevos fármacos se realiza un estudio profundo sobre los blancos biológicos asociados a la enfermedad de interés y se realiza la búsqueda de compuestos líderes. Una vez que se encontraron, se realizan las etapas de investigación preclínicas y clínicas, en donde se realizan los estudios *in vivo*, *in vitro* e *in silico* para determinar el perfil biológico de los compuestos. Además, se realizan las pruebas toxicológicas y de seguridad. Los fármacos son evaluados y aprobados por organizaciones regulatorias como la Agencia de Medicamentos y Alimentación (FDA, por sus siglas en inglés) o la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD, siglas en inglés). Estas organizaciones aprueban que los agentes terapéuticos tienen el perfil adecuado de seguridad y toxicidad para su consumo humano. Todo este proceso conlleva años de investigación, así como un gasto excesivo en las materias primas necesarias.¹¹

Por lo que se han usado distintas herramientas que permitan acortar el tiempo de investigación de un fármaco. En ese sentido, el diseño de fármacos asistido por computadora (Computer Aided Drug Design, CADD por sus siglas en inglés), también llamado diseño *in silico* ha sido la ventana a nuevas oportunidades, para minimizar el impacto de los recursos utilizados en la investigación de nuevos fármacos, y obtener nuevos andamios moleculares prometedores para su uso en la medicina.¹²

El principal objetivo del diseño *in silico* reside en identificar y optimizar compuestos líderes que contengan las características estructurales, fisicoquímicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas adecuadas para un determinado sitio diana que esté involucrado en una enfermedad de interés.¹² El CADD consiste en el uso de programas computacionales que permiten establecer una correlación entre estructuras moleculares y sus actividades biológicas, para después generar una predicción del comportamiento de estos compuestos en su sitio diana.¹³ Otra de las



grandes ventajas del diseño *in silico* de fármacos es que esta técnica permite realizar un filtro de compuestos que puedan llegar a presentar altos niveles de toxicidad y posibles efectos secundarios.¹⁴

El diseño de nuevos andamios moleculares por computadora generalmente se categoriza en dos tipos, en el diseño basado en el ligando y en el diseño basado en la estructura.¹²


Estas aproximaciones pueden reducir los costos de la investigación de un fármaco hasta en un 50%.¹⁴ El CADD consiste principalmente en el uso de programas computacionales que permiten establecer un estándar en las estructuras moleculares en relación con su actividad biológica y estructura.¹³

El diseño de fármacos puede dividirse en dos categorías importantes:

- a) Diseño basado en la estructura
- b) Diseño basado en el ligando

En el diseño de fármacos basado en la estructura es necesario conocer la estructura tridimensional del blanco biológico que se tiene como objetivo (enzima, receptor, ADN, etc). El acoplamiento molecular por computadora, el diseño *de novo* y el diseño de farmacóforos son algunas de las herramientas que son utilizados en el diseño basado en la estructura. El acoplamiento molecular se ha convertido en una herramienta invaluable en el diseño de fármacos, que provee un marco de referencia para construir (diseñar) o proponer moléculas con potencial farmacológico, al visualizar los requerimientos estructurales de la diana biológica a un nivel molecular.¹⁵

Por otro lado, el diseño basado en el ligando utiliza como principal fundamento la naturaleza química de un ligando, y cómo debido a ésta puede tener una alta afinidad con un receptor en específico, es decir, se estudia las características estructurales, fisicoquímicas y espaciales del ligando que permiten que tenga una interacción con los residuos del sitio de unión del receptor para desencadenar su actividad biológica.¹⁵ Una de las herramientas más útiles para el diseño de fármacos —implementadas desde los años 60's cuyo objetivo es identificar




cualidades específicas en las estructuras químicas de ciertos compuestos asociados a una actividad o a una propiedad— los QSAR y QSPR, los cuales usan descriptores moleculares que reflejan las propiedades electrostáticas, estéricas e hidrofóbicas del ligando y, mediante una correlación matemática, su combinación permite encontrar un modelo que describa y prediga el comportamiento de compuestos novedosos, con características similares en un ambiente químico específico, tal como un blanco biológico.¹⁵ Otra herramienta muy útil en la búsqueda de nuevas propuestas terapéuticas es el diseño de modelos farmacofóricos (farmacóforos), ya que permite definir rasgos estructurales (grupos funcionales) en común entre un conjunto de moléculas que tienen una misma actividad biológica. Estos grupos funcionales o elementos del farmacóforo se deben de encontrar en coordenadas específicas entre ellos para generar un modelo farmacofórico, la forma adecuada de generar un modelo farmacofórico es emplear la conformación activa de un compuesto, obtenida de una estructura cristalográfica con la diana biológica. Este modelo puede ser empleado en la búsqueda de nuevos compuestos líderes.

Dado que las técnicas *in silico* pueden ser utilizadas en diversos campos de investigación, su uso es cada vez más recurrente. En este sentido, algunos estudios *in silico* han sido incluidos en la investigación de nuevos fármacos antipsicóticos para disminuir y mejorar los tratamientos actualmente utilizados en el trastorno de la esquizofrenia.¹⁶

2.2 Historia y generalidades de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una condición psiquiátrica de naturaleza multifactorial, en donde se manifiestan principalmente tres tipos de síntomas. Por un lado, están aquellos relacionados a la alteración de la percepción de la realidad que son: alucinaciones, delirios, lenguaje y comportamiento motor desorganizado. Por otro lado, están los síntomas que están asociados a afecciones emocionales, como la falta de motivación para la interacción social, apatía, entre otras. Finalmente, los síntomas cognitivos, que se basan en las afectaciones en la memoria, las funciones ejecutivas y problemas en la identificación de esquemas sociales.¹⁷⁻²⁰



Los episodios psicóticos se han asociado como una manifestación exclusiva de la esquizofrenia. Sin embargo, se sabe que estos estados pueden ser parte de otras condiciones

psiquiátricas, tales como el trastorno bipolar, depresión severa y demencias cardiovasculares, entre otros, aunque, suelen ser más frecuentes e intensos en la esquizofrenia.²¹

2.3 Fármacos antipsicóticos. Teoría dopaminérgica.

La esquizofrenia es una enfermedad que se describió desde hace varios siglos, sin embargo, los tratamientos farmacológicos para contrarrestar sus síntomas llegan hasta los años 50's, con el descubrimiento de la clorpromazina.^{18,22} Este hallazgo representó no solo el primer tratamiento no invasivo para las personas con este trastorno, — la lobotomía fue uno de los principales tratamientos durante muchos años — también formó parte del desarrollo de distintas teorías que ayudan a explicar y a entender el fenómeno de la esquizofrenia a nivel fisiológico.^{6,22,23}

La clorpromazina fue sintetizada originalmente como un fármaco antihistamínico y sedante, sin embargo, se observó que disminuía en forma significativa los síntomas provocados por la esquizofrenia y las manías provocadas por otras enfermedades de índole psiquiátrico. Debido a tales observaciones, este fármaco fue denominado el primer antipsicótico.⁶

En 1963, el grupo de investigación de Carlsson planteó que existe una descompensación en la neurotransmisión de la dopamina en los circuitos dopaminérgicos, presentando una alta concentración en el área mesolímbica del cerebro, y por tanto, reduciendo la señalización en la proyección hacia la zona mesocortical.^{24,26,27} Estas observaciones, por parte del grupo de Carlsson, fueron la base de los estudios en la neurobiología de la esquizofrenia, la teoría fue denominada como la “teoría de la dopamina”.^{5,6,25,26,28} Por otro lado, en otras investigaciones se encontró que el uso de estimulantes como las anfetaminas confirmaron esta teoría, debido a que se encontró que el uso excesivo de estos causaba psicosis y en las personas que presentaban esquizofrenia se incrementaban sus alucinaciones.²² Se ha reportado en la literatura que de los cinco

subtipos de receptores dopaminérgicos, el que se encuentra en mayor abundancia en la zona mesolímbica son los de tipo-D2. Esta observación ha sido relevante para el desarrollo de tratamientos farmacológicos, ya que se propone que el antagonismo o bloqueo de los receptores dopaminérgicos de la familia tipo-D2 disminuirá en gran medida los efectos de los síntomas positivos de la esquizofrenia.^{25,29} Cabe resaltar que los antipsicóticos tienen un menor impacto en los síntomas negativos y casi nulos en las deficiencias cognitivas.³⁰

Se han sintetizado diversas familias de fármacos antipsicóticos desde el hallazgo de la clorpromazina y se han categorizado en tres categorías,³¹⁻³³

- Antipsicóticos de primera generación (APG)
- Antipsicóticos de segunda generación (ASG)
- Antipsicóticos de tercera generación (ATG)

Los antipsicóticos de primera generación, llamados también neurolépticos típicos, son altamente afines a los receptores D₂ y cumplen su papel como antagonistas totales de tales receptores.^{34,35} Son clasificados principalmente en tres grandes grupos por su estructura química, butirofenonas, fenotiazinas y heterogéneos (**Figura 1**).³⁶

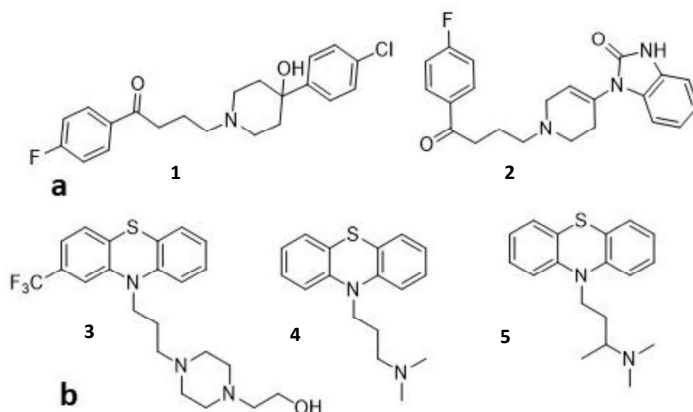



Fig. 1. Antipsicóticos de primera generación. a. Butirofenonas; b. Fenotiazinas

Masri y colaboradores propusieron que estos fármacos podían tener un mismo mecanismo de acción. Antipsicóticos como el haloperidol (**Figura a1**)



bloqueaban los receptores dopaminérgicos D₂ mediante la interacción de la isoforma larga del receptor D₂ (D_{2L}) con la β₂-arrestina al activar la proteína G inhibidora (G_i).³⁷ Derivado de estos resultados, se había propuesto que los fármacos de la primera generación lograban tener su efecto farmacológico debido a que ocupan de un 65% hasta un 75% de la población de los receptores D₂.^{25,26,38} Sin embargo, el grupo de investigación observó que cuando los receptores tenían una ocupación mayor al 80%, los antipsicóticos llegaban a producir efectos adversos, tales como efectos extrapiramidales (falta de control motor), elevación de prolactina, sedación, efectos metabólicos, entre otros.^{26,39}

Las investigaciones posteriores se enfocaron en la búsqueda de compuestos que ayudaran a mitigar el problema de los efectos secundarios producidos por los APG, en especial aquellos que estaban involucrados con los efectos en el control motor. Es por ello que surgieron los fármacos antipsicóticos de segunda generación, también denominados como atípicos.^{26,34} Los ASG son denominados “atípicos” por dos aspectos principales: presentan una selectividad baja hacia los receptores D₂ dopaminérgicos y, a su vez, se unen con gran afinidad a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y a los receptores de glutamato.²⁶ Clozapina es uno de los fármacos de segunda generación más utilizados en la terapéutica, dada su efectividad al tratar los síntomas de la esquizofrenia.²⁶

Años más tarde, se propusieron los fármacos antipsicóticos de tercera generación, los cuales son agonistas parciales de los receptores.⁴⁰ Esta propuesta surgió de la hipótesis del grupo de investigación de Meller, la cual plantea que los autorreceptores dopaminérgicos, los cuales son un tipo de receptores que se encuentran en las neuronas presinápticas y permiten la estimulación o bloqueo de la producción del neurotransmisor endógeno, pudieran causar una disminución en la síntesis de la dopamina y por tanto una disminución en las neuronas dopaminérgicas al ser activados.⁴⁰⁻⁴²

2.4 Receptor dopaminérgico D₂. Blanco biológico común en la esquizofrenia.

La dopamina (**Figura 2**) es una catecolamina que está asociada a diversas funciones en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP).¹⁸ Entre sus funciones en el SNC se encuentran el movimiento voluntario, la atención, el sueño, el sistema de recompensa, entre otros. A su vez, en el SNP la dopamina está asociada a la regulación hormonal, funciones cardiovasculares, funciones renales, etc.^{30,43}

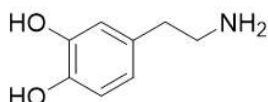


Fig. 2. Estructura de la dopamina

Los receptores dopaminérgicos capturan a la dopamina y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G, lo cual tiene una implicación importante en la transducción de señales.^{18,30,44} Los receptores dopaminérgicos se dividen en dos grandes grupos, familia tipo D-1 y familia tipo D-2. Esto se debe principalmente a que el grupo de los receptores tipo D-1, subreceptores D₁ y D₅, estimulan la actividad de adenilil ciclasa, lo que genera la formación de Adenosín Monofosfato cíclico (AMPC) y provoca la activación de los canales iónicos de Ca²⁺; mientras que los receptores tipo D-2, subreceptores D₂, D₃ y D₄, inhiben dicha actividad y por tal una inhibición en los canales de Ca²⁺.^{30,45,46} Se ha reportado en investigaciones previas que al compararse los subtipos D₁ y D₅ se observa una alta identidad, aproximadamente de un 80%; por otra parte, cuando son comparados los subtipos D₂ y D₃ se encuentra una similitud del 75%, mientras que entre los subtipos D₂ y D₄ se observa una similitud del 53%.^{30,45,46} Cabe resaltar que en la literatura se ha mencionado que además del grado de similitud que presentan los subtipos D₂ y D₃, también se ha encontrado que comparten el mismo mecanismo de traducción de señales.

Más adelante, Wang y colaboradores determinaron la estructura cristalina con una resolución de 2.2 Å del receptor D₄ (**ID PDB: 5WIU**) en complejo con el antipsicótico nemonaprida.⁴⁷ La estructura cristalina del receptor D₂ en complejo con el antipsicótico risperidona fue estudiada por el grupo de Wang (**ID PDB: 6CM4**)⁴⁸ y

más tarde evaluaron ese mismo receptor con el antipsicótico Haloperidol (ID PDB: 6LUQ).⁴⁹ Estas estructuras se obtuvieron con una resolución de 2.9 Å y 3.2 Å respectivamente.

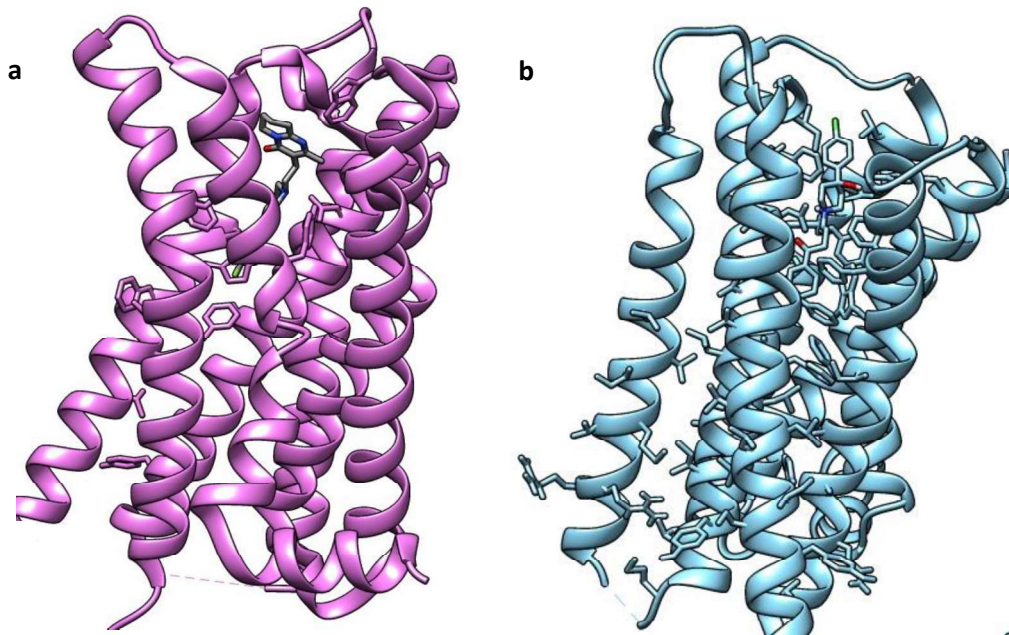


Fig. 3. Estructuras cristalográficas del receptor dopaminérgico D₂. a) PDB: 6CM4, b) PDB: 6LUQ

2.5 Barrera hematoencefálica. Permeabilidad de fármacos antipsicóticos hacia la barrera hematoencefálica.

La BHE es una red biológica compuesta de un conjunto de células endoteliales vasculares, cuya característica principal es que cada una de ellas se encuentran unidas entre sí por una serie de proteínas llamadas uniones estrechas (*TJ*, por sus siglas en inglés), de tal forma que sella la hendidura intercelular.⁵⁰

Entre las principales funciones de la BHE destaca la protección al cerebro de las variaciones de la composición del plasma, el transporte selectivo desde la red hasta distintos órganos del SNC y el metabolismo de distintos componentes de la sangre que viajan a los tejidos nerviosos.^{51,52}


El coeficiente de permeabilidad (**log BB**) es determinado por el logaritmo de la concentración en equilibrio del fármaco en sangre y tejido cerebral (**Ec. 1**).⁵³ Ya se han reportado en la literatura los índices de permeabilidad de distintos compuestos obtenidos por métodos *in vitro* e *in vivo*.⁵³⁻⁵⁵

$$\log BB = \log \frac{C_{cerebro}}{C_{sangre}}$$

Ec. 1. Índice de permeabilidad

En un estudio dónde se evaluaron distintos compuestos terapéuticos que atraviesan la BHE se demostró que los valores de log BB mayores a 0.3. Por otro lado, valores de log BB que oscilan entre 0.3 y -1 llegan a tener una permeabilidad baja y aquellos que se encuentre por debajo de valores de -1, su permeabilidad es deficiente.⁵³

Debido a la necesidad de encontrar métodos eficientes para evaluar la permeabilidad de fármacos hacia la BHE, distintos trabajos de investigación se han enfocado en buscar la correlación de la permeabilidad con la estructura química de los compuestos y sus propiedades fisicoquímicas perse de estas.⁵⁶ Es por ello que las herramientas computacionales han sido un impulso en tal búsqueda. En ese sentido, los modelos QSAR y QSPR han sido de gran utilidad en la predicción de log BB. En la literatura se ha expuesto que los primeros modelos QSAR fallaban en su poder predictivo, debido a la falta de bases de datos con una colección basta de datos experimentales de diversos compuestos y fármacos. Una investigación de Young y colaboradores realizó una exhaustiva recopilación de los datos experimentales del índice de permeabilidad de algunos agonistas de los receptores histamínicos y realizaron un modelo predictivo usando los coeficientes de log P_{octanol}.⁵⁷ Más adelante, el grupo de investigación de Lombardo realizó un modelo computacional para predecir de manera *in silico* la permeabilidad de 307 compuestos utilizando descriptores moleculares fisicoquímicos de las moléculas de estudio, tales como de Superficie de Carga Polar (CPSA), la regla de los cinco (Ro5) y los descriptores del programa MOE . Sin embargo, observaron que su modelo era



limitado al probarlos con una serie de compuestos de una base de datos de compuestos de Pfizer.⁵³

La de investigación de Zse y colaboradores reportó dos modelos QSAR donde utilizaron tres colecciones de descriptores obtenidos de la construcción bidimensional de los compuestos con log BB reportado.⁵⁸ Actualmente, se ha encontrado un gran número de bibliotecas virtuales de compuestos con log BB reportados experimentalmente y el desarrollo de modelos para predecir la permeabilidad continúa siendo un paso fundamental en las primeras etapas de investigación de compuestos líderes. El uso de aprendizaje automático y redes neuronales son algunas de las últimas estrategias más utilizadas para mejorar el poder predictivo en los modelos QSAR y QSPR.⁵⁹



3. Planteamiento del problema

3.1 Justificación

Se sabe la esquizofrenia es una enfermedad que representa un problema a nivel mundial. Los fármacos antipsicóticos han conseguido con éxito tener un impacto positivo en el tratamiento de los síntomas positivos, principalmente, de este trastorno, sin embargo, las evidencias muestran que tales fármacos conllevan efectos adversos a corto y/o largo plazo. Por tal motivo, se continúa en la investigación de nuevas propuestas moleculares que permitan tener mejores tratamientos para la esquizofrenia y disminuir tales efectos.

Por otro lado, se ha encontrado que la permeabilidad a la BHE es un reto constante en el diseño de nuevos fármacos cuyo sitio diana se encuentra en el cerebro.

Aunque ya se han abordado estudios tanto para predecir la permeabilidad de algunos fármacos a la BHE y ya se han realizado algunos estudios de acoplamiento molecular con antipsicóticos en modelos por homología de los receptores D₂ es necesario continuar con la búsqueda y propuesta de estructuras con posible actividad antipsicótica. Específicamente, buscamos andamios con una alta probabilidad de fungir como antagonistas de los receptores dopaminérgicos del receptor D₂, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

3.2 Hipótesis

Existen andamios moleculares con una alta probabilidad de atravesar la barrera hematoencefálica y de mostrar actividad antagónica hacia el receptor dopaminérgico D₂.

3.3 Objetivos

i. Objetivo general

Encontrar compuestos que tengan alta probabilidad de ser permeables a la BHE y fungir como antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, por medio del diseño racional de fármacos por computadora.

ii. Objetivos particulares

- a) Estudiar las características estructurales y fisicoquímicas de los antagonistas dopaminérgicos comerciales.
- b) Realizar un modelo cuantitativo de relación estructura propiedad (QSPR) para determinar el log BB de compuestos de interés.
- c) Obtener nuevos compuestos con la facilidad de atravesar la BB, por medio de cribado molecular en bibliotecas virtuales.
- d) Estudio estructural del receptor dopaminérgico D₂
- e) Realizar el estudio de acoplamiento molecular de los compuestos seleccionados del cribado molecular sobre el receptor D₂.
- f) Realizar el análisis y propuesta de nuevos andamios moleculares con posible actividad antagónica hacia el receptor.



4. Metodología

El proyecto se dividió en tres etapas. En la primera etapa, se estudió la penetración de los compuestos hacia la BHE. En la segunda etapa, se analizó la interacción de los compuestos con el receptor de dopamina D₂. Por último, se realizó el análisis y la propuesta de nuevos andamios estructurales con alta probabilidad de presentar actividad antagonista con el receptor D₂ (**Figura 4**).

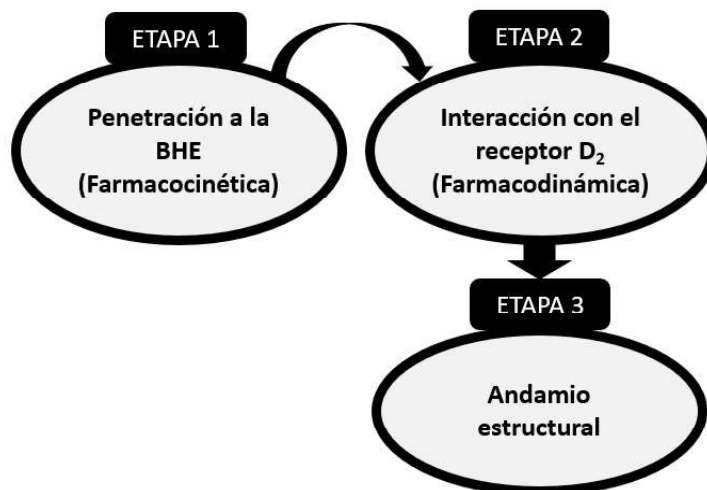


Fig. 4. Etapas generales del estudio de investigación

4.1 Desarrollo del modelo QSPR.

El desarrollo del modelo QSPR consistió en cuatro pasos: Búsqueda de moléculas con valor de logBB reportado; cálculo de descriptores moleculares; generación del modelo matemático; validación estadística del modelo matemático y de su poder predictivo.

4.1.1 Búsqueda de moléculas

Para la obtención de moléculas del modelo QSPR y logBB, se realizó la búsqueda compuestos antipsicóticos en la literatura (**Figura 5**) (Anexo I, Tabla A-1), principalmente de primera generación y algunos de segunda, ya que escogimos las moléculas cuyo mecanismo de acción es el antagonismo al receptor dopaminérgico D₂. Asimismo, se obtuvieron los datos de logBB de otros fármacos

permeables a la BHE (Anexo II, Tabla A-2), para la construcción del modelo. Los datos fueron recopilados de los trabajos de Narayanan ⁷ y Mente ⁵⁴.

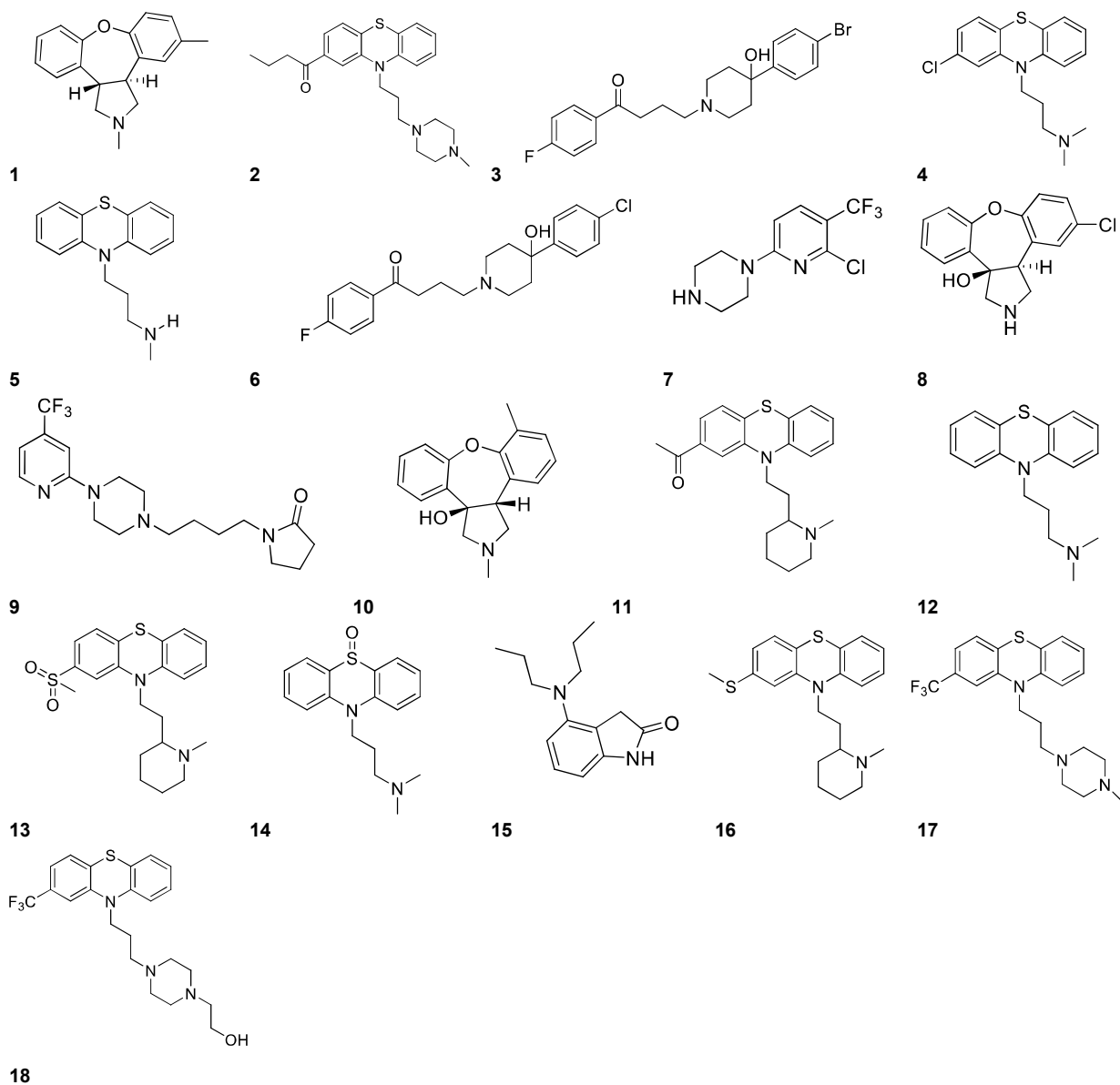


Fig. 5. Algunos antipsicóticos y fármacos utilizados para la construcción del modelo

4.1.2 Construcción de moléculas

Todos los compuestos obtenidos de la literatura se construyeron en formato 3D con el programa SPARTAN18. En este conjunto de compuestos están 18 estructuras de fármacos antipsicóticos y 110 estructuras de fármacos que usados

en afecciones del sistema nervioso central (analgésicos, ansiolíticos, depresión, entre otros), todos ellos con su valor reportado de log BB.

4.1.3 Descriptores moleculares

El cálculo de descriptores moleculares se realizó a través del programa DRAGON. Este software permite seleccionar los descriptores dependiendo de su dimensionalidad. La dimensionalidad de los descriptores moleculares se divide principalmente en dos categorías que se enlistan a continuación,

➤ **Descriptores no dependientes de la conformación**

- a. Descriptores adimensionales (0D): Información obtenida de la fórmula química general de los compuestos
- b. Descriptores unidimensionales (1D): Proveen información de los grupos funcionales de la molécula
- c. Descriptores bidimensionales (2D): Información asociada a la conectividad de los grupos funcionales y de los átomos

➤ **Descriptores dependientes de la conformación**

- a. Descriptores tridimensionales (3D): Información asociada a la conformación de la molécula.

Los descriptores que fueron seleccionados para el estudio son los que no dependen de la conformación, ya que se desconoce la información asociada a la estructura de esas moléculas al momento en que atraviesan la BHE.

De esta búsqueda, 275 descriptores fueron obtenidos y se encuentran en la siguiente tabla (**Tabla 1**)

Tabla 1. Descriptores moleculares utilizados en el estudio

Dimensión de descriptor	Familia	Descriptores
0D	Constitucionales	MW, AMW, Sv, Se, Sp, Ss, Mv, Me, Mp, Ms, nAT, nSK, nBT, nBO, nBM, SCBO, ARR, nCIC, nCIR, RBN, RBF, nDB, nTB, nAB, nH, nC, nN, nO, nP, nS, nF, nCL, nBK, nl, nB, nHM, nX, nR03, nR04, nR05, nR06, nR06, nR07, nR08, nR09, nR10, nR11, nR12, nBrZ
1D	Fragmento centro-átomo	C-001, C-002, C-003, C-004, C-005, C-006, C-007, C-008, C-009 C-010, C-011 C-012, C-013, C-014, C-015, C-016, C-017, C-018, C-019, C-020, C-021, C-022, C-023, C-024, C-025, C-026, C-027, C-028, C-029, C-030, C-031, C-032, C-033, C-034, C-035, C-036, C-037, C-038, C-039, C-040, C-041, C-042, C-043, C-044, C-045, H046, H047, H048, H049, H050, H051, H052, H053, H054, H055, H056, O-057, O-058, O-059, O-060, O-061, O-062, O-063, O-064, O-065, N-066, N-067, N-068, N-069, N-070, N-071, N-072, N-073, N-074, N-075, N-076, N-077, N-078, N-079, N-080, F-081, F-082, F-083, F-085, Cl-086, Cl-087, Cl-088, Cl-089, Cl-090, Br-091, Br-092, Br-093, Br-094, Br-095, I-096, I-097, I-098, I-099, I-100, S-101, S-102, S-103, S-104, S-105, S-106, S-107, S-108, S-109, S-110, S-111, S-112, S-113, S-114, S-115, P-116, P-117, P-118, P-119, P-120
1D	Conteo de grupos funcionales	nCp, nCs, nCt, nCq, nCrS, nCrt, nCrq, nCar, nCbH, nCb-, nCconj, nR=Cp, nR=Cs, nR=Ct, n=C-, nR#CH/X, nR#C-, nROCN, nArOCN, nRNCO, nArNCO, nRSCN, nArSCN, nRNCS, nArNCS, nRCOOH, nArCOOH, nRCOOR, nArCOOR, nRCONH2, nArCONH2, nRCNHR, nArCONHR, nRCONR2, nArCONR2, nROCON, nArOCON, nRCOX, nArCOX, nRCSOH, nArCSOH, nArCSOH, nRCSSH, nArCSSH, nRCOSR, nArCOSR, nRCSSR, nArCSSR, nRCHO, nArCHO, nRCO, nArCO, nCONN, nC=O(O)2, nN=C-N<, nC(=N)N2, nRC=N, nArC=N, nRCNO, nArCNO, nArNH2, nRNHR, nArNHR, nRNR2, nArNR2, nN-N, nN=N, nRCN, nArCN, nN+, nNq, nRNHO, nArNHO, nRNNOx, nArNNOx, nRNO, nArNO, nRNO2, nN(CO)2, nC=N-N<, nROH, nArOH, nArOH, nOHp, nOHs, nOht, nROR, nArOR, nROX, nArOX, nO(C=O)2, nH2O, nSH, nC=S, nRSR, nRSSR, nArCSSR, nRCHO, nARCHO, nRCO, nARCO, nCONN, nC=O(O)2, nN=C-N<, nC(=N)N2, nRC=N, nArC=N, nRCNO, nArCNO, nArNH2, nRMHR, nRNR2, nArNR2, nN-N, nN=N, nRCN, nArCN, nN+, nNq, nRMHO, nArNHO, nRNNOx, nArNNOx, nRN(CO)2, nC=N-N<, nROH, nArOH, nOHp, nOHs, nOht, nROR, nArOR, nROR, nArOR, nROX, nArOX, nO(C=O)2, nH2O, nSH, nC=S, nRSR, nRSSR, nSO, nS(=O)2, nSOH, nSOOH, nSO2OH, nSO3OH, nSO2, nSO3, nSO4, nSO4, nSO2N, nPO3, nPO4, nPR3, nP(=O)O2R, nP(=O)R3/nPR5, nCH2RX, nCHR2X, nCR3, nR=CHX, nR=CRX, nR#CX, nCHRX2, nCR2X2, nR=CX2, nR=CX2, nCRX3, nArX, nCXr=, nCconjX, nAziridines, nOxiranes, nThiranes, nAzetidines, nOxetanes, nThioethanes, nBeta-Lactams, nPyrrolidines, nH-Thiophenes, nPyrroles, nPyrazoles, nImidazoles, nFuranes, nThiophenes, nThiophenes, nOxazoles, nIsioxazoles, nThiazoles, nIsotiazoles, nTriazoles, nPyridines, nPyrodazines, nPyrimidines, nPyrazines, n135-Triazines, n-124-Triazines, nHDon, nHAcc, nHBonds
2D	Topológico	ZM1, ZMV1, ZM2, ZM2V, Qindex, SNar, HNar, GNar, Xt, Dz, Ram, Pol, LPRS, VDA, MSD, SMTI, SMTIV, GMTI, GMTIV, Xu, SPI, W, WA, Har, Har2, QW, T11, T12, STN, HyDp, RHyp, w, ww, Rww, D/D, Wap, WhetZ, Whetm, Whetv, Whete, Whetp, JhetZ, Jhetm, Jhetv, Jhete, Jhetp, MAXDN, MAXDP, DELS, TIE, S0K, S1K, S2K, S3K, PHI, BLI, PW2, PW3, PW4, PW5, PJI2, CSI, ECC, AECC, DECC, MDDD, UNIP, CENT, VAR, BAC, Lop, ICR, D/DR03, D/DR04, D/DR05, D/DR06, D/DR07, D/DR08, D/DR09, D/DR10, D/DR11, D/DR12, T (N..N), T (N..O), T (N..S), T (N..P), T (N..F), T (N..Cl), T (N..Br), T (N..I), T (O..O), T (O..S), T (O..P), T (O..F), T (O..F), T (O..Cl), T (O..Br), T (O..I), T (S..S), T (S..S), T (S..P), T (S..F), T (S..Cl), T (S..Br), T (S..I), T (P..P), T (P..F), T (P..Br), T (P..Cl), T (P..I), T (F..F), T (F..Cl), (F..Br), (F..I), T (Cl..Cl), T (Cl..Br), T (Cl..I), T (Br..Br), T (Br..I), T (Br..Br), T (I..I)
Otros	Propiedades moleculares	Ui, Hy, AMR, TPSA (NO), TPSA (Tot), MLOGP, MLOGP2, ALOGP, ALOGP2

4.1.4 Generación del modelo matemático

Para la generación del modelo matemático fue empleado el programa MOBYDIGS.⁶⁰ Para la obtención de los modelos se hizo uso de algoritmos genéticos; técnica utilizada ampliamente para la resolución de problemas complejos. Se realizaron diversos experimentos empleando 11, 12, 13 y 15 variables, con el objetivo de obtener un modelo que se ajustara a las reglas estadísticas para validar su poder descriptivo y predictivo.

Para el análisis y validación del modelo, se evaluaron los parámetros estadísticos tales como la desviación estándar, la F de Fisher, valores de Q^2 y R^2 . La regla QUICK y la regla R (sobreajuste y redundancia) también fueron empleadas para la valoración del modelo obtenido.

4.2 Cribado molecular en base de datos

4.2.1 Búsqueda en ZINC12

Después, se realizó un estudio de cribado molecular, el cual consistió en dos aproximaciones. Primero, hicimos una búsqueda con el servidor ZINC12 (<https://zinc12.docking.org/>), utilizando como primer filtro, características estructurales y fisicoquímicas de tipo fármaco, y tomando como referencia a la estructura química de la dopamina.

En la **Figura 6**, se muestran los criterios de búsqueda, previamente mencionados. Además, se incluyeron los valores asociados a las reglas de Lipinski para tener compuestos tipo fármaco oral en nuestro cribado, las cuales son:

1. No debe de contener más de 5 donadores de enlace de hidrógeno (Oxígeno o Nitrógeno).
2. No debe de contener más de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno
3. Debe poseer un peso molecular inferior a 500 uma
4. Debe poseer un coeficiente de repartición octanol-agua ($\log P$) inferior a 5

Se seleccionaron bases de datos de compuestos provenientes de productos naturales, así como compuestos bioactivos, ya que esto nos permitiría encontrar una variedad amplia de compuestos con posible actividad biológica.

The image shows the ZINC12 search interface. On the left, there is a chemical structure editor with a toolbar and a vertical element palette (C, N, O, S, P, F, Cl, Br, I, X). The central workspace displays the chemical structure of benzylamine (NCC1=CC=CC=C1). On the right, the 'Bening Functionality' panel is visible, featuring a 'Predefined subset' dropdown set to 'Drug like' and ten sliders for search criteria:

Criterion	Min Value	Max Value
Molecular Weight (g/mol)	150	500
logP	-4	5
Net Charge	-5	5
Rotable bonds	0	8
Polar Surface Area Å ²	0	150
Hydrogen Donors	0	10
Hydrogen Acceptor	0	10
Polar desviaton (kcal/mol)	-400	1
Apolar desviaton (kcal/mol)	-100	40

Fig. 6. Criterios de búsqueda en el servidor ZINC12

4.2.2 Análisis de similitud molecular

Con el objetivo de filtrar los resultados obtenidos del cribado molecular y obtener compuestos con mayor capacidad de ser antagonistas de los receptores dopaminérgicos, se realizó un análisis de similitud molecular contra antagonistas comerciales haciendo uso del programa SPARTAN18.

Este análisis consistió principalmente en determinar qué elementos, estructurales y de grupo funcional, comparten las moléculas antipsicóticas y que posiblemente estén relacionadas con su actividad antagónica a los receptores dopaminérgicos D₂. Para ello, se analizaron los descriptores de función química (CFD's por sus siglas en inglés) los cuales te dan información sobre el comportamiento químico específico de una molécula por medio de la caracterización de sus grupos funcionales (centros hidrofóbicos, centros aromáticos, donadores de enlace de hidrógeno, aceptores de enlace de hidrógeno). Seguido de ello, se

determinó el farmacóforo (conjunto de moléculas con actividad biológica en común) de las moléculas antipsicóticas.

La estructura de la risperidona fue utilizada para realizar el análisis de similitud molecular y se comparó con librerías de hasta 10,000 confórmeros de los antagonistas mostrados en la **Figura 4**. Ésta fue tomada como punto de partida debido a que se conoce su conformación activa al estar en complejo con el receptor D₂ en el cristal PDB: 6CM4.

El programa SPARTAN18 permite abordar el análisis de similitud al comparar uno a uno una biblioteca de confórmeros con una molécula de selección. Esta comparación puede ser por estructura o de CFDs, y te devuelve un puntaje de similitud, en donde el valor más alto es de 1.

Se llevaron a cabo los experimentos haciendo uso de los CFDs de la risperidona (**Figura 7**).

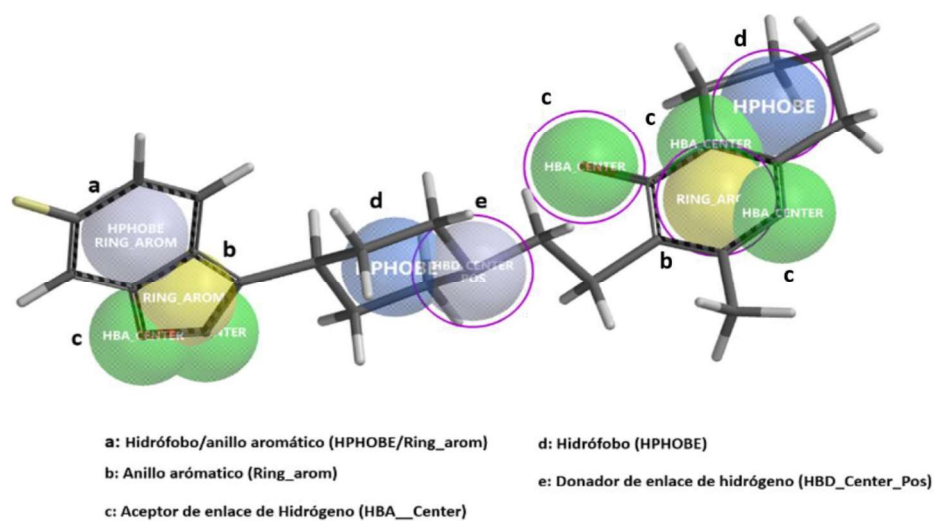


Fig. 7. CFDs en la risperidona

El manejo de los elementos de farmacóforo se implementaron para su uso en el cribado molecular, por medio del servidor PHARMIT.

4.2.3 Búsqueda en PHARMIT

PHARMIT (<http://pharmit.csb.pitt.edu/>) es un servidor actualizado que permite hacer la búsqueda de compuestos en bibliotecas virtuales a partir de un modelo farmacofórico, la forma molecular y tomando en cuenta la disposición espacial de una molécula de interés.

Para la obtención de moléculas a través de PHARMIT, se realizaron dos aproximaciones. En la primera se utilizó a la dopamina para realizar la búsqueda en las bibliotecas y en la segunda la risperidona.

En la **Figura 8** se observan los CFDs de la dopamina. De los cuales la esfera azul representa un centro atómico con carga positiva y un donador de enlace de hidrógeno. La esfera morada representa a un centro aromático e hidrofóbico.

El primer modelo de dopamina utilizado para realizar la búsqueda consistió en la estructura de este considerando la protonación del grupo amino (**Figura 8**).

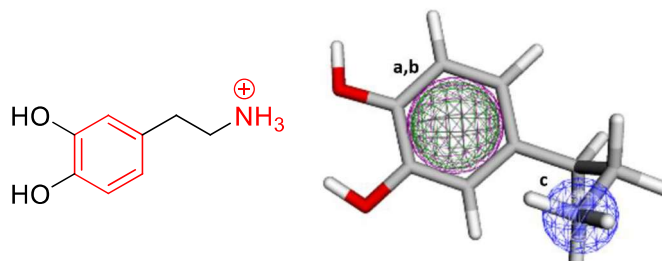
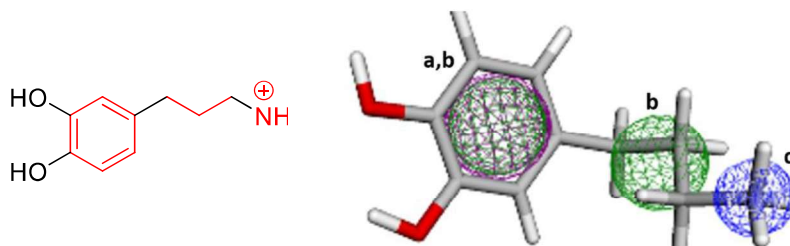


Fig. 8. Modelo 1 en la búsqueda del servidor PHARMIT. La esfera azul representa un centro atómico con carga positiva y un donador de enlace de hidrógeno, la esfera morada representa a un centro aromático e hidrofóbico.

Para el segundo modelo, se adicionó un carbono de más a la cadena que une el grupo catecol con el grupo amino (**Figura 9**).






Fig. 9. Modelo 2 en la búsqueda del servidor PHARMIT. La esfera azul: representa un centro atómico con carga positiva y un donador de enlace de hidrógeno, La esfera morada representa a un centro aromático e hidrofóbico. La esfera verde: representa un centro hidrófobo.

Estos modelos fueron propuestos basados en los conocimientos de que generalmente las moléculas antipsicóticas presentan las siguientes características:

- a) Una parte hidrofóbica y aromática, debido a la presencia de los grupos alquilo y aromáticos.
- b) Tiene un donador de enlace hidrógeno, que es el grupo amino (primario, secundario, terciario).
- c) El grupo amino está cargado positivamente.
- d) Hay una distancia de aproximadamente tres átomos entre el grupo hidrofóbico y el grupo donador de hidrógenos.

Al igual que en el primer cribado molecular, todas las moléculas obtenidas fueron analizadas por medio del modelo farmacofórico de la risperidona (**Figura 7**).

4.3 Acoplamiento molecular por computadora

Los experimentos de acoplamiento molecular se realizaron en el software Molegro Virtual Docker (MVD).⁶¹ Para ello, se utilizaron dos estructuras cristalográficas reportadas en el PDB.

Para los estudios de acoplamiento molecular con las moléculas antipsicóticas, se utilizó la estructura cristalográfica del receptor dopaminérgico D₂ con código **PDB: 6CM4** (Difracción de rayos X, resolución 2.87 Å) del trabajo de Wang y colaboradores⁴⁸. También se empleó la estructura cristalográfica del receptor dopaminérgico D₂ con código **PDB: 6LUQ** (Difracción de rayos X, resolución 3.10 Å) para realizar una comparativa analizando la interacción de los compuestos en los dos cristales. El método de validación estructural del acoplamiento molecular se efectuó en el cristal 6CM4 y posteriormente se evaluó en 6LUQ.

Primero, se obtuvieron los confórmeros de mínima energía de la risperidona y de las otras moléculas antipsicóticas en el programa SPARTAN18 utilizando el

método semiempírico PM6. Para cada una de las moléculas se analizaron tres esquemas diferentes de cargas parciales (Natural, Mülliken, electrostática).

El software MVD permitió agregar los hidrógenos faltantes a las estructuras cristalográficas del estudio y corregir los errores asociados a la cristalización: agregar enlaces, hibridación, etc.

Posteriormente, se realizó la detección de la cavidad del sitio de unión (donde se encuentra la risperidona en la estructura cristalográfica). Se utilizó una malla de 0.5 Å para la detección. El volumen asociado a este sitio de unión fue de 101.625 Å³.

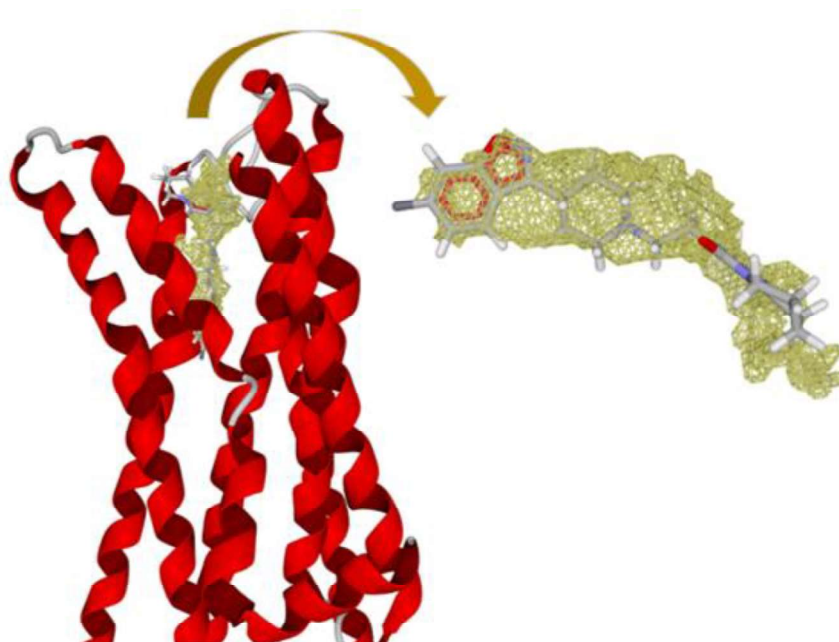


Fig. 10. Detección del sitio de unión en la estructura cristalográfica PDB: 6CM4.

En el proceso de validación estructural, se realizaron diferentes experimentos para poder obtener un método de acoplamiento molecular que lograra reproducir la conformación activa de la risperidona. Para ello, primero se corrió un acoplamiento molecular flexible-rígido y, seguido de éste, un acoplamiento flexible-flexible. La función de puntaje que se utilizó para los experimentos es la de MoldockScore [GRID] con resolución de 0.2 Å. Esta función permite evaluar las mejores posiciones de las moléculas en el receptor. En cuanto al algoritmo de búsqueda, se realizaron los experimentos haciendo uso de dos diferentes, Moldock SE y Moldock Optimizer.

Además, se varió el número de iteraciones (1000, 1500 y 3000) y tamaño de población (50, 100, 150, 200). Posteriormente, se tomaron las semillas (poses con los mejores valores de energía) del acoplamiento flexible-rígido, y se realizó el flexible-flexible, considerando solo los aminoácidos a una distancia de 6 \AA^3 con respecto a la risperidona y con un número igual o mayor de torsiones de tres a cinco. Las condiciones para el acoplamiento flexible-flexible se dejaron con los valores predeterminados por el programa, usando la función de puntaje MoldockScore GRID y el algoritmo de búsqueda MolDock Optimizer. Para determinar el mejor método se compararon las energías de las mejores poses obtenidas con la de la risperidona en complejo con el receptor. Estos experimentos se realizaron por triplicado.

Una vez establecido el método, se realizaron los experimentos de acoplamiento molecular con las 42 moléculas antipsicóticas (construidas en formato 3D en el programa SPARTAN18) y se determinaron sus energías de interacción con las estructuras cristalográficas PDB:6CM4 y PDB:6LUQ y se compararon las variaciones energéticas entre ambos.

Además, se realizaron dos aproximaciones haciendo uso de plantados, que nos permitió elegir características específicas sobre la risperidona y el haloperidol. Debido a que la risperidona en el cristal PDB: 6CM4 forma una cavidad extendida (debido a su tamaño), se propuso un plantado que contemple el centro aromático más interno de la risperidona (**Plantado a, Figura 11**), la cual también se observa en el haloperidol (**Plantado a, Figura 12**).

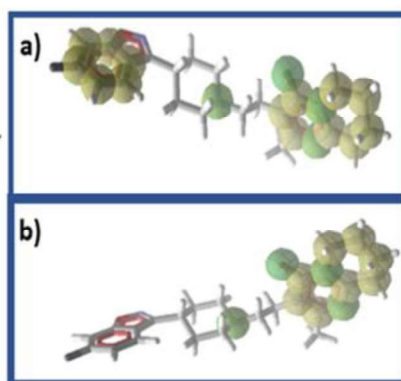
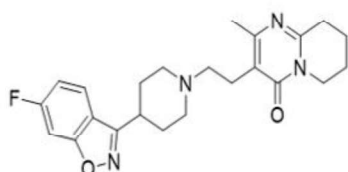


Fig. 11. Templados de la risperidona. a) Templado 1; b) Templado 2

El otro templado utilizado contiene el modelo farmacofórico que se obtuvo del análisis de similitud molecular realizado sobre la risperidona (**Templado 2**).

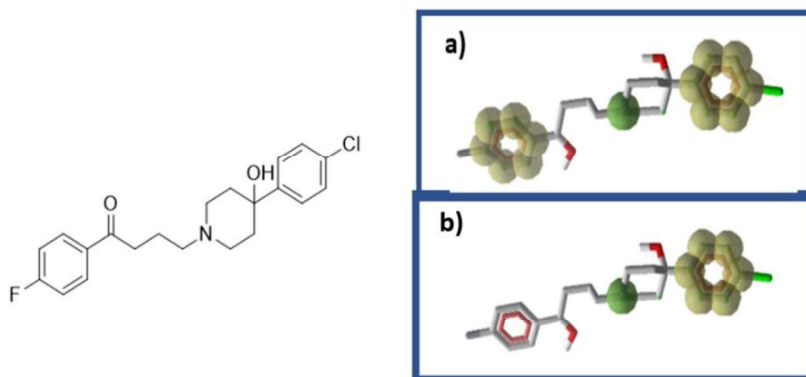
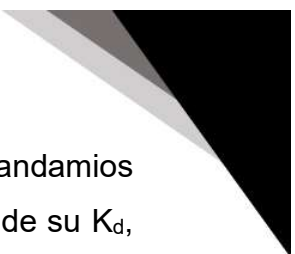


Fig. 12. Templados del haloperidol. a) Templado 1; b) Templado 2

4.4 QSAR 3D. Predicción de la constante de disociación (K_d)

La constante de disociación (K_d) es un parámetro termodinámico que nos permite conocer que tan afín es un ligando con su receptor. Experimentalmente se determina por medio del cociente de la concentración del complejo en equilibrio y la concentración del ligando y el receptor. Debido a que en este trabajo era de especial interés predecir no sólo que los compuestos logran atravesar la BHE, sino que también pudieran tener afinidad hacia los receptores dopaminérgicos D_2 de una manera muy similar a la risperidona. Para predecir esta afinidad, se realizó un modelo QSAR 3D, en donde se utilizaron los datos de energía de puntaje MoldockScore, la energía interna y la energía de interacción, como descriptores para obtener una relación matemática lineal, y se adicionaron tres descriptores partiendo de la información de la energía con los átomos pesados del ligando, las torsiones y el peso molecular de cada ligando.

Posteriormente, se realizó la búsqueda del modelo a través de la técnica de algoritmos genéticos en MOBYDIGS. Se validó el modelo matemático y su poder predictivo por medio diversos parámetros estadísticos.



Finalmente, el modelo fue aplicado a las moléculas candidatas a andamios moleculares, para predecir su afinidad al receptor D₂ por medio del valor de su K_d, y proponerlas como posibles antagonistas de dicho receptor.



5. Resultados y discusión

5.1 Modelo QSPR para la predicción del logBB

La ecuación 1 fue el mejor modelo matemático obtenido del programa MobyDigs de acuerdo con los parámetros estadísticos de validación matemática y a su poder predictivo, formado de los cuatro tipos de familias de descriptores: los topológicos, los grupos funcionales, los constitucionales y los fragmentos centrados en un átomo.

$$\begin{aligned} \log BB = & -0.28 [nCIR] - 0.1611 [nN] - 0.359 [MAXDN] + 15.06 [PW2] \\ & + 0.0082 [T(N..S)] + 0.449 [nArCOOR] + 0.24 [nArX] \\ & + 0.219 [C003] + 2.006 [C013] - 0.343 [C034] - 0.307 [C040] \\ & - 0.927 [O057] - 7.16 \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} R^2_{fitting} = 81.97 & \quad Q^2_{loo} = 77.94 & \quad F = 31.5 \\ \Delta K = 0.034(0.0) & \quad \Delta Q = 0.020(-0.005) & \quad R^p = 0.027(0.1) & \quad R^N = 0.037(-0.06) \end{aligned}$$

Se usó el método “*Leave one out*” (LOO, por sus siglas en inglés) y el método “*Leave many out*” para poder probar el poder predictivo del modelo de log BB. Se escoge una molécula al azar para predecir su valor experimental, al dejarla afuera del conjunto de entrenamiento para el método LOO. Para el otro método se escoge al azar un porcentaje de la población, en este caso, el 20% y se predice su valor experimental, este experimento se efectuó cinco veces. (Figura 13).

De manera general, el modelo de QSPR presentó una $Q^2_{loo} = 77.94$ y una $R^2_{fitting} = 81.97$, los cuales son valores aceptables. Se establece que un buen modelo de QSPR tiene un valor de Q^2 mayor a 70. El valor de R^2 nos habla de una buena correlación entre las Y calculadas y las Y experimentales, siendo que debe ser mayor a 80 (generalmente el valor de R^2 es mayor que el de Q^2). La desviación estándar del modelo es de 0.32 ($s=0.32$). A pesar de que este valor se encuentra dentro del límite inferior para que sea permeable a la BHE, logra ajustar un buen modelo para las moléculas que se estudiaron y se ve reflejado en los valores que son obtenidos al aplicarlo a las moléculas obtenidos del cribado molecular, que será descrito más adelante.

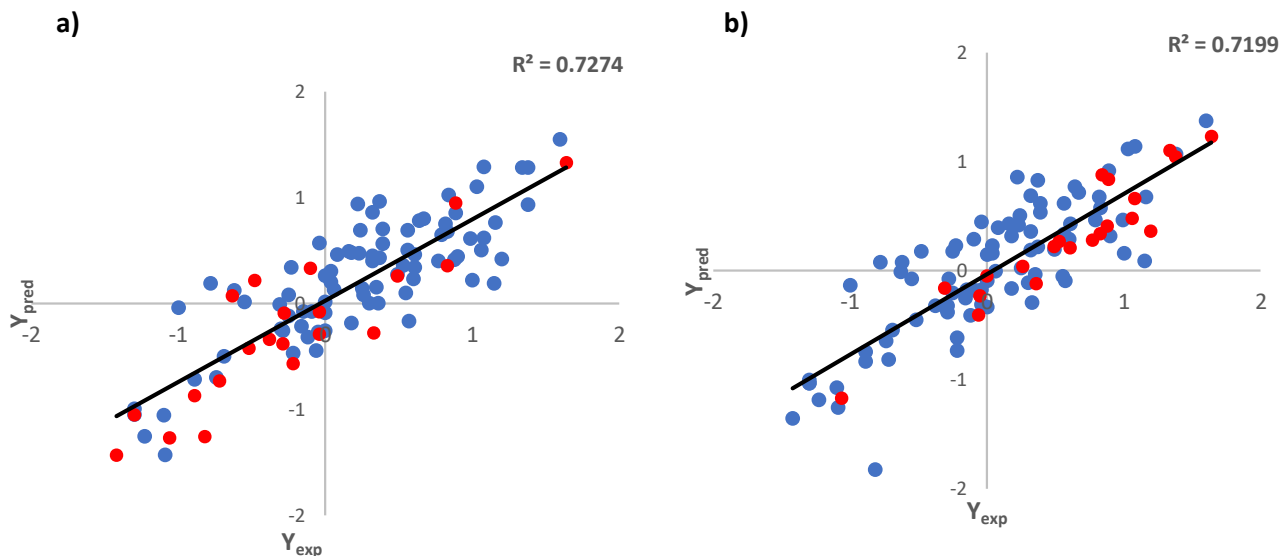


Fig. 13. Evaluación predictiva del modelo log BB. Gráficas de correlación lineal de Y_{pred} vs Y_{exp} . a) Experimento 1; b) Experimento 2

Los resultados obtenidos son comparables con los obtenidos en el trabajo de investigación de Romero y colaboradores, en dónde se realizó un modelo QSPR tomando en cuenta solo 2 descriptores moleculares ($\log P$ y TopoPSA), y se obtuvieron resultados de su validación interna con una Q_{LOO}^2 de 0.79 y R_{int}^2 de 0.80.⁶² Cabe mencionar que, durante las evaluaciones, había algunas estructuras que se salían de las condiciones lineales del modelo, por lo cual se consideraban compuestos fuera de rango cuya estructura molecular los hace muy diferentes al resto de las moléculas y por lo cual no pueden ser predichos por el modelo QSPR. En la **Figura 14**, se muestran los compuestos *outliers*, determinados durante las evaluaciones para la obtención del modelo final. En gran medida, se puede encontrar que estos compuestos no podían entrar en el modelo debido a su tamaño, cuando se comparan con las otras estructuras moleculares, como el tricloroetano (molécula pequeña) y el Cefotetan (38) (molécula grande).

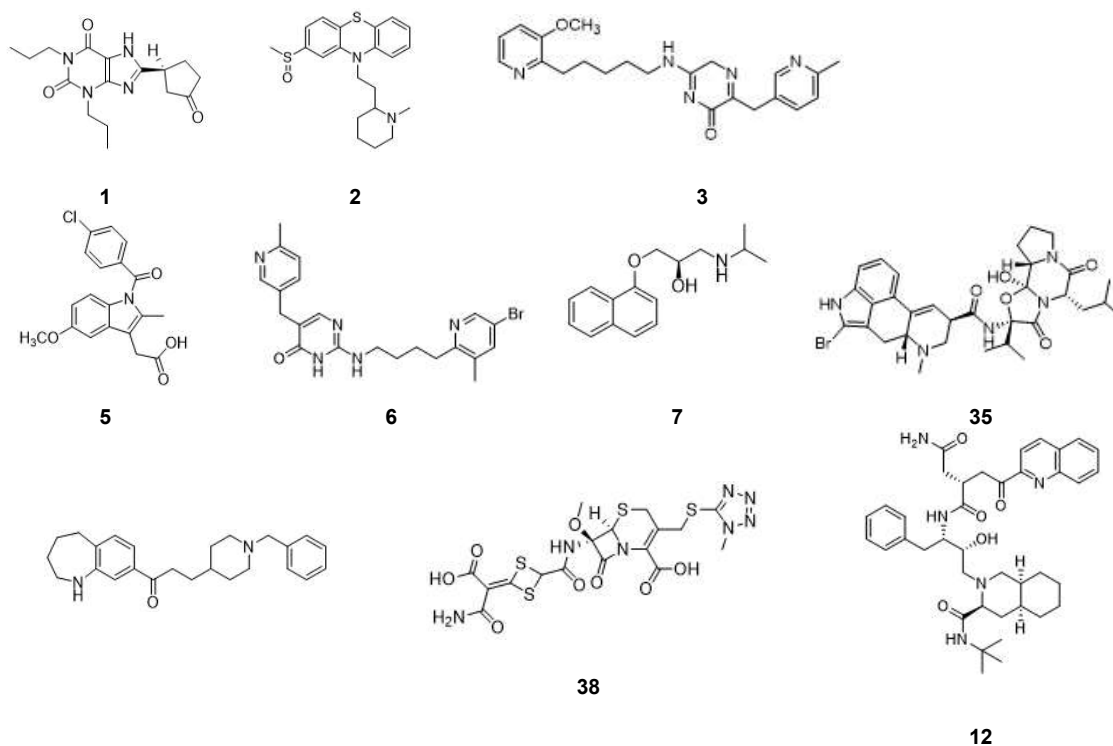


Fig. 14. Compuestos fuera de rango del modelo matemático.

En la **Tabla 2** se muestran los descriptores moleculares del modelo final. Los descriptores constitucionales y los de fragmento centrados en átomo nos permiten conocer el tipo de átomos y grupos funcionales presentes en la molécula. Los descriptores topológicos, en tanto, proveen información sobre la forma en que se encuentran conectados los átomos presentes en las moléculas, y de esta forma obtener información sobre la forma molecular.

Tabla 2. Descriptores moleculares presentes en el modelo QSPR.

Descriptor	Tipo	Descripción
<i>nCIR</i>	Topológico	Número de circuitos
<i>MAXDN</i>	Topológico	Variaciones electronegativas máximas
<i>PW2</i>	Topológico	Índice de forma de Randic
<i>T(N..S)</i>	Topológico	Suma de las distancias topológicas entre Nitrógeno y Azufre
<i>nArCOOR</i>	Grupos funcionales	Número de ésteres
<i>nArX</i>	Grupos funcionales	Número de sustituyentes en el anillo aromático
<i>nN</i>	Constitucional	número de átomos de Nitrógeno
<i>C – 003</i>	Fragmentos centrados en átomos	grupos CHR3
<i>C – 013</i>	Fragmentos centrados en átomos	grupos CRX3
<i>C – 034</i>	Fragmentos centrados en átomos	grupos R-CR..X
<i>C – 040</i>	Fragmentos centrados en átomos	grupos R-C(=X)-X / R-C#X / X=C=X
<i>O – 057</i>	Fragmentos centrados en átomos	grupos fenol/enol/OH carboxílico

Una de las contribuciones importantes del modelo matemático es que toma en consideración descriptores moleculares que podemos relacionar con la solvatación de los compuestos, especialmente, *O057* y *nN*. *O057* es un descriptor que tiene una contribución negativa al valor de logBB, en el modelo QSPR, y permite conocer el número de grupos fenol, enol o ácido carboxílico que están presentes en una molécula. Sabemos que esta característica está relacionada con la solvatación debido a que los grupos -OH, por ejemplo, de un ácido carboxílico, interactúan muy bien con el agua del medio. Además, es importante recordar que el pH es un factor que influye en las características de un compuesto, por ejemplo, que se comporte como aceptor o un donador de enlace de hidrógeno. Cuanto mayor sea su interacción de la molécula con el agua, habrá una ganancia entálpica y las moléculas preferirán mantenerse solvatadas. Esto quiere decir que, entre más grupos con estas características, el coeficiente de permeabilidad disminuirá. Dos

ejemplos muy claros dentro de las moléculas que se encuentran dentro del conjunto de estudio es la morfina, con un O_{057} de 1, la cual tiene un $\log BB$ de -0.16 y, por otro lado, el Bromoperidol que es un antipsicótico con un $\log BB$ de 1.38. Algunos otros ejemplos se muestran en la **Figura 15**.

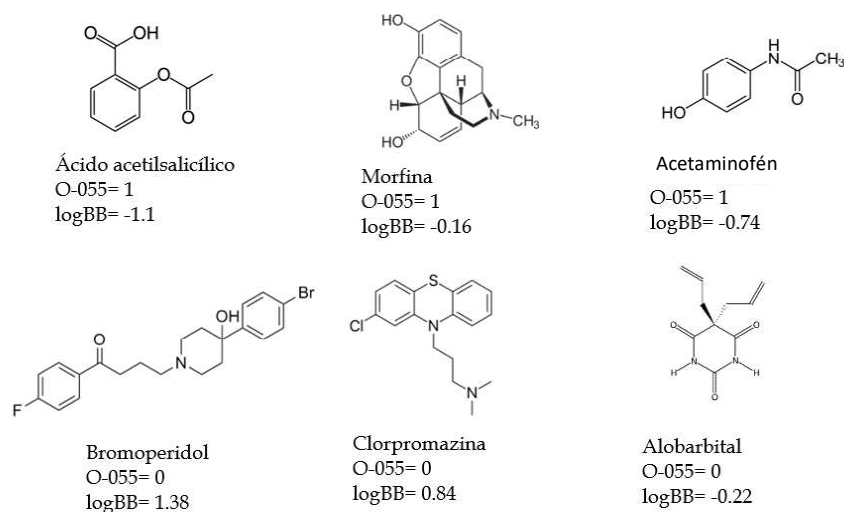


Fig. 15. Comparación entre moléculas para el descriptor $O - 057$

También se observa que el descriptor nN tiene un coeficiente negativo, lo cual podemos relacionar con una de las características que se observaron en los antipsicóticos la cual es la presencia de un grupo amino que se protona a pH fisiológico e interactúa con el aminoácido ASP114. Sin embargo, se sabe que los átomos de nitrógeno en un medio acuoso son muy bien solvatados (dependiendo del tipo de grupo funcional en el que se encuentren), lo cual afecta su permeabilidad a la BHE. En la **Figura 16** se observan algunos ejemplos asociados a este descriptor. La tiotidina, cefatotetan y saquinivir tienen un nN de 8, 7 y 6, mientras que sus coeficientes de permeabilidad a la BHE tienen valores de -0.82, -1.89 y -0.86 respectivamente. Por otro lado, tenemos a la morfina, el cual es un poderoso analgésico de tipo opioide, tiene un nN de 1 y su $\log BB$ es de -0.16, mientras que el diazepam, uno de los ansiolíticos más recurrentes en la terapéutica, tiene un nN de 2 y su $\log BB$ es de 0.56 y el primer antipsicótico utilizado para el tratamiento

de la esquizofrenia, la clorpromazina, tiene un valor de nN de 2 y su $\log BB$ es de 0.84.

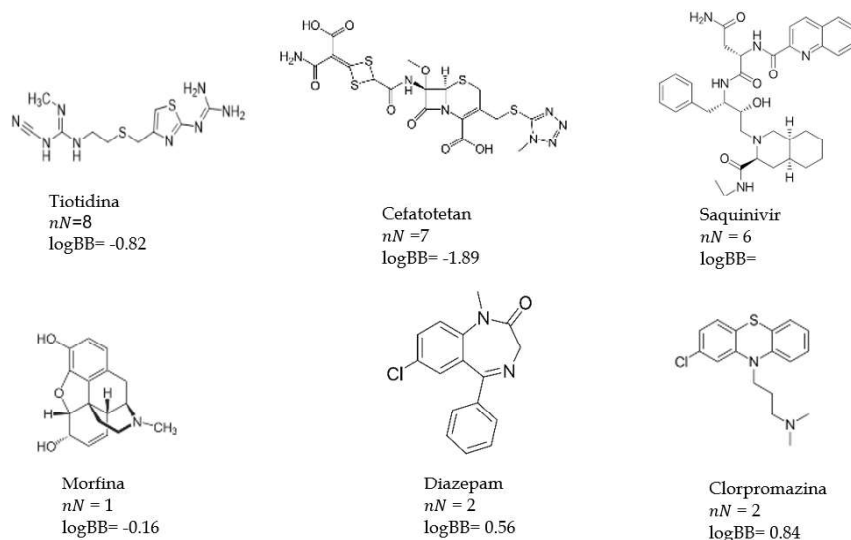


Fig. 16. Comparación entre moléculas para el descriptor nN

El descriptor $C003$ nos permite conocer cuántos carbonos de tipo terciario existen en la molécula, es decir, que a un carbono estén conectados tres sustituyentes alquílicos diferentes y un hidrógeno. Curiosamente, se encuentran 16 moléculas que tienen un carbono terciario y tres moléculas (Asenapina, Donepezilo, Quinidina) con esta característica. Como se observa, de los descriptores de fragmentos centro de átomo, $C003$ tiene una contribución positiva. Un carbono terciario va a ser alifático, con área más grande e hidrofóbica (voluminoso). A continuación, se muestran algunos ejemplos asociados a este descriptor (**Figura 17**).

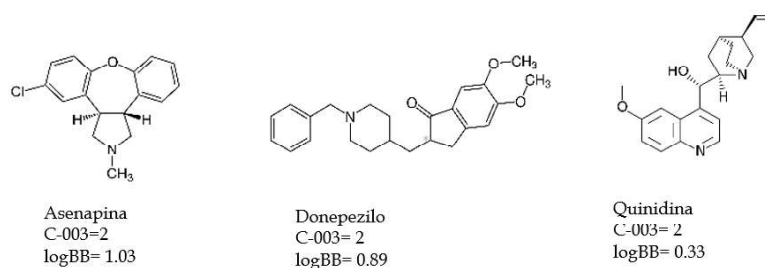


Fig.17. Comparación entre moléculas para el descriptor $C - 003$

El descriptor C034 hace referencia a los carbonos asociados a un heterociclo, donde el heteroátomo puede fungir como donador de enlace de hidrógeno y complica la entrada a la BHE. Se colocan algunos ejemplos en la **Figura 18**.

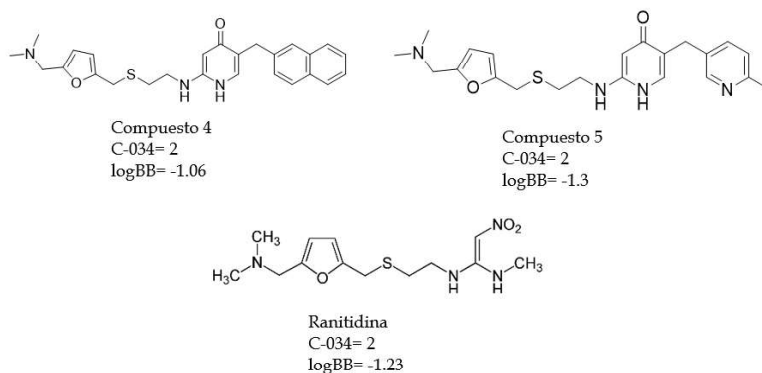


Fig. 18. Comparación entre moléculas para descriptor *C* – 034

Por otro lado, el descriptor C040 nos permite encontrar otra forma de conectarse en un heterociclo, y es donde se tiene un heteroátomo unido a dos carbonos conectados, como se muestra en la **Figura 19**. A su vez, se muestran algunos ejemplos de los valores de este descriptor,

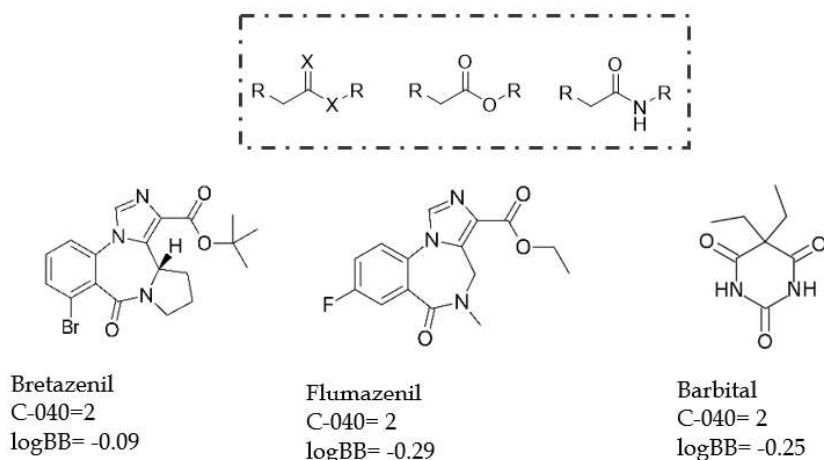


Fig. 19. Comparación entre moléculas para el descriptor *C* – 034

Los descriptores de grupos funcionales presentes en el modelo QSPR, son el número de ésteres ($nArCOOR$) y el número de sustituyentes en el anillo aromático ($nArX$). Estos descriptores señalan la importancia de la presencia de anillos aromáticos sustituidos, que son una de las características hidrofóbicas que hacen más fácil el transporte de las moléculas a través de la BBB. Se puede observar que ambos descriptores tienen una aportación positiva en el modelo. En cuanto al descriptor $nArCOOR$, de las moléculas utilizadas para generar el modelo matemático solo cuatro presentan esta característica: el betrazenil (ansiolítico), cocaetileno (metabolito de cocaína), flumazenil (antagonista a GABA) y RO19-4603 (ansiolítico) y sus coeficientes de permeabilidad a la barrera hematoencefálica son: -0.09, 0.6, -0.29 y -0.25, respectivamente (**Figura 20**).

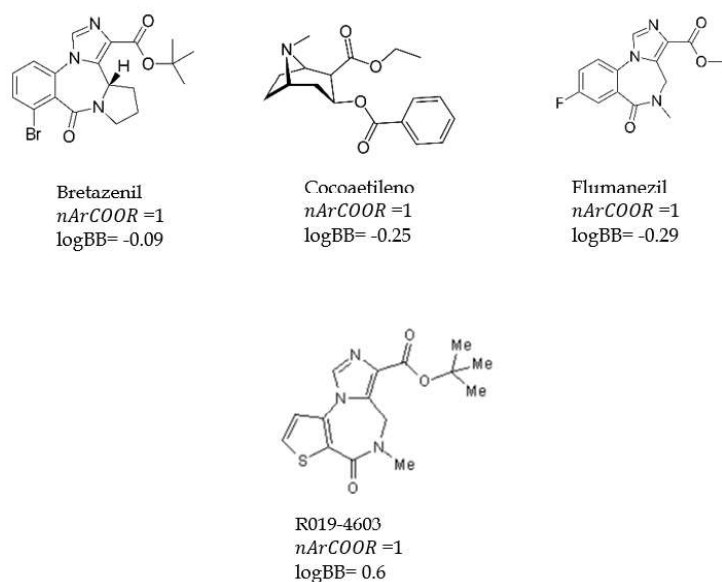


Fig. 20. Comparación entre moléculas para descriptor el $nArCOOR$

Por otro lado, podemos ver que para el caso del descriptor $nArX$. Bromoperidol (antipsicótico), Haloperidol (antipsicótico), Sertalina (antidepresivo) son las moléculas en las que se encontró un $nArX$ cuyo valor es de 2 (**Figura 21**).

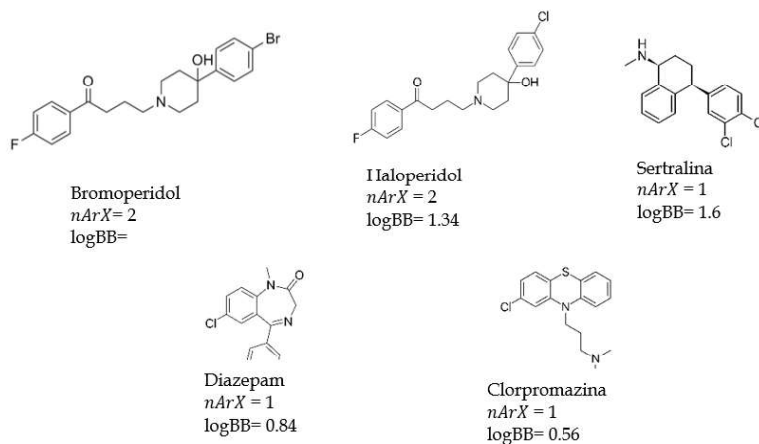


Fig. 21. Comparación entre moléculas para descriptor $nArX$

Por el contrario, Diazepam y Clorpromazina tienen un valor de 1 para este descriptor y sus valores de log BB son 0.84 y 0.56, respectivamente. Tenemos el caso de estos antidepresivos y antipsicóticos que solo difieren en un sustituyente aromático halogenado. Si bien no disminuye drásticamente los coeficientes de permeabilidad a la BHE, podemos encontrar que si hay una diferencia a pesar de tener características similares. Esto pudiera deberse a que los compuestos con un mayor número de sustituyentes en el anillo aromático disminuyen su densidad electrónica y generan un carácter más lipofílico facilitando su transporte en barreras biológicas.

La máxima variación electropológica negativa ($MAXDN$), el índice de forma de Randic ($PW2$) y la suma de las distancias topológicas entre el Nitrógeno y Azufre ($T [N..S]$) son descriptores topológicos, los cuales nos permiten identificar similitud molecular entre compuestos.

$PW2$ es un descriptor que está relacionado a la forma de la molécula y tiene una contribución positiva al valor de log BB. El descriptor de índice de forma de Randic está asociado al número de caminos y caminatas que se pueden hacer en una molécula al recorrer sus vértices, algunos ejemplos se muestran en la **Figura 22**.

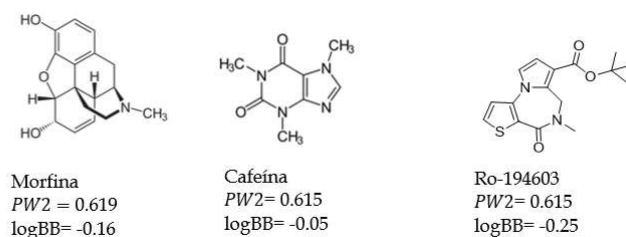


Fig. 22. Comparación entre moléculas para descriptor $PW2$

En cuanto al descriptor de distancias topológicas entre el Nitrógeno y Azufre ($T [N..S]$), este tiene una alta relación con las moléculas estudiadas para este modelo. En la **Figura 23** se muestran algunos ejemplos y cómo se comparan sus valores de coeficiente de $\log BB$ con esta distancia.

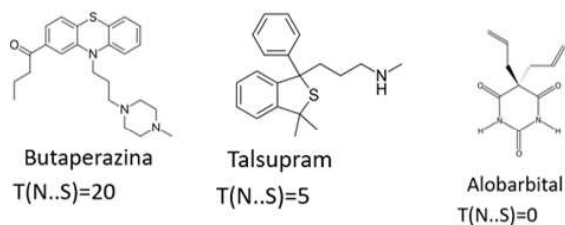


Fig. 23. Comparación entre moléculas para el descriptor $T(N \dots S)$

Otro descriptor topológico que nos muestra la importancia de la lipofilicidad en las moléculas que atraviesan la BHE es el $nCIR$, que nos permite conocer el número de ciclos presentes en la molécula, relacionándolo con el volumen de los compuestos y su planaridad. En la **Figura 24** se muestran algunos ejemplos.

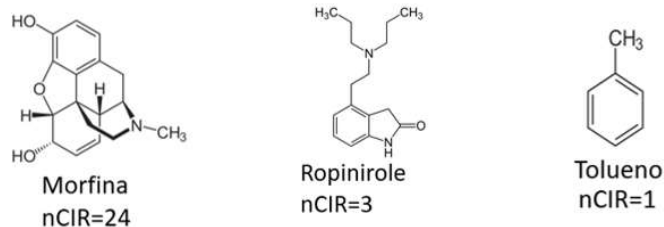


Fig. 24. Comparación entre moléculas para el descriptor *nCIR*

Por último, el descriptor *MAXDN* nos muestra la distribución de carga negativa a través de la molécula. Lo cual está correlacionado con las interacciones intermoleculares que podrían presentarse en estas moléculas (dipolo molecular). Se muestran algunos ejemplos en la **Figura 25**.

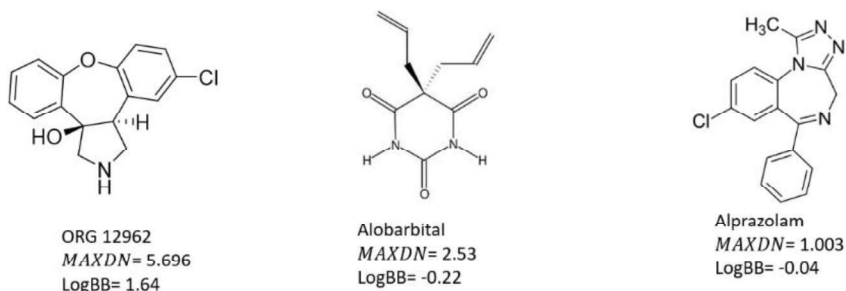


Fig. 25. Comparación entre moléculas para el descriptor *MAXDN*

5.2 Cribado molecular en bases de datos

5.2.1 Búsqueda en ZINC12

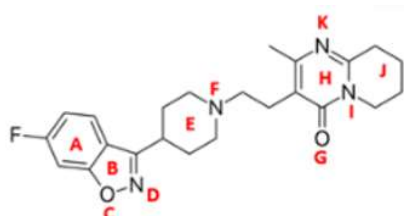
Como resultado del cribado molecular por medio de la búsqueda en el servidor ZINC12 se obtuvieron 2824 moléculas.

5.2.2 Análisis de similitud molecular

Los resultados obtenidos para la aproximación por similitud molecular se concentran en la **Tabla 3**. Usando esta aproximación se observa que muy pocas librerías de moléculas antipsicóticas tuvieron una alineación con la risperidona, con

un puntaje de 0.8 a 1 en los diferentes modelos probados para éste análisis; el puntaje más alto es el de 1.

Tabla 3. Aproximación por “similitud molecular”



Modelo	CFDs seleccionados	No. de moléculas alineadas	Rango puntaje
1	C,D,E	141	0.69-0.60
2	B,D,H	0	-----
3	B,D,I	135	0.42-1.00
4	D, L, F	137	0.60-0.85
5	A, B, D, I	144	0.50-0.75
6	D, E, F, K	127	0.55-0.75

De los modelos evaluados, se encontró que el número 6 fue en el que se observaron los más altos puntajes en las alineaciones de los antipsicóticos evaluados con la risperidona-

Finalmente, se determinó que el modelo farmacofórico tiene los siguientes descriptores químicos (**Figura 26**),

- Anillo aromático (**H**)
- Donador de enlace de hidrógeno (protonado, considerando el pH fisiológico) (**F**)
- Hidrófobo (**J**)
- Centro aceptor de enlace de hidrógeno (**G**)

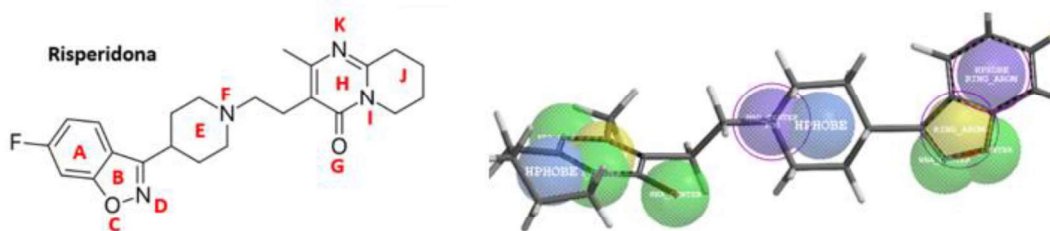


Fig. 26. Modelo farmacofórico para la risperidona

Derivado de este análisis se pudo encontrar que, a pesar de la gran variabilidad estructural entre los antipsicóticos, éstos comparten características que pudiesen ser clave para el anclaje con el receptor.

5.2.3 Búsqueda en PHARMIT

PHARMIT utiliza bases de datos como ZINC15, PubChem, Chemspace, entre otros. Debido a que en la búsqueda previa se realizó haciendo uso del servidor ZINC12, se decidió seleccionar la base de datos ZINC15, la cual le da continuidad a nuestra búsqueda.

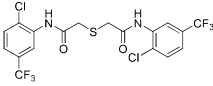
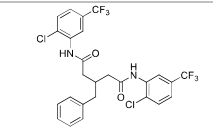
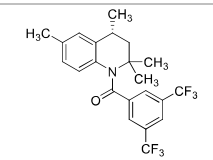
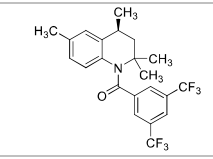
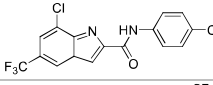
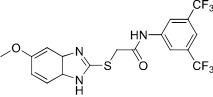
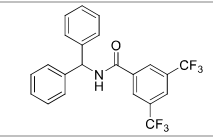
Del modelo 1, se obtuvieron 10,000 hits posibles con las características estructurales deseadas. Por otra parte, con el modelo 2, se obtuvieron 6,969 hits posibles, lo cual nos permitió observar que esta aproximación nos daba elementos más selectivos y con características similares a las que buscábamos a los antagonistas. Por lo cual, se decidió quedarse con los resultados del modelo 2 para poder predecirles su coeficiente de permeabilidad a la BHE.

En cuanto al modelo con risperidona y el modelo farmacofórico, de esta aproximación se obtuvieron 2,717 hits. Puede observarse que PHARMIT permite realizar búsquedas finas y que contemplen la conformación del ligando dentro del receptor. Estos compuestos también fueron utilizados para realizar su predicción de la permeabilidad a la BHE.

5.2.4 Aplicación del modelo QSPR

Al aplicar el modelo matemático obtenido en el QSPR a las moléculas obtenidas del cribado molecular, se encontró que 33 moléculas tenían valores altos de logBB, considerando que la desviación estándar es igual al límite para que una molécula atraviese la BHE (0.3), es por ello por lo que se consideraron como posibles andamios aquellas moléculas cuyo valor fuera por arriba de 0.6. En la **Tabla 5** se encuentran algunos de los resultados obtenidos.

Tabla 4. Resultados de aplicación del modelo QSPR

Base de datos	Nombre	Estructura química	logBB pred
ZINC 12	ZINC02063579		2.90 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170769		2.74 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170668		2.74 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170670		2.74 ±0.323
ZINC 12	ZINC05728874		2.39 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170611		2.32 ±0.323
ZINC 12	ZINC00652390		1.77 ±0.323

Estos tienen una alta probabilidad de atravesar la BHE, de acuerdo con el criterio estudiado sobre la permeabilidad. Por otro lado, 682 moléculas tuvieron log BB entre 0.2 y -0.99, los cuales se sabe que tienen una menor posibilidad de

atravesar la BHE en comparación con las otras moléculas. Se obtuvieron 2101 moléculas con valores menores a -1.

La tabla de resultados completos se encuentra en **Anexos: Tabla A-3**.

5.2.5. Análisis de similitud molecular para moléculas propuestas

Se realizó el análisis de similitud molecular de las 33 moléculas con mejores logBB con la risperidona. De este análisis se obtuvo que 32 moléculas presentan similitud con la risperidona (**Figura 26**)

Puede observarse que las moléculas obtenidas no sólo presentaban buenos coeficientes de permeabilidad, sino que también presentaban la extensión adecuada, similar a la risperidona, para poder interactuar en el receptor.

5.3 Estudio de acoplamiento molecular

5.3.1 Validación estructural del acoplamiento molecular

En la **Tabla 6** se encuentran los parámetros empleados en el acoplamiento molecular que mostró una validación estructural. Se encontró que las cargas parciales del tipo electrostáticas dieron mejores resultados en comparación con las otras que fueron evaluadas (**Figura 27**).

Tabla 5. Método para validación estructural

Acoplamiento rígido	
Método	Características
Función de puntaje	MoldockScore (GRID)
Algoritmo de búsqueda	Moldock SE
No. de iteraciones	3000
Población	200
Corridas	10
Acoplamiento flexible	
Función de búsqueda	MoldockScore (GRID)
Algoritmo de búsqueda	Moldock SE
No. iteraciones	3000
Población	200
Corridas	10

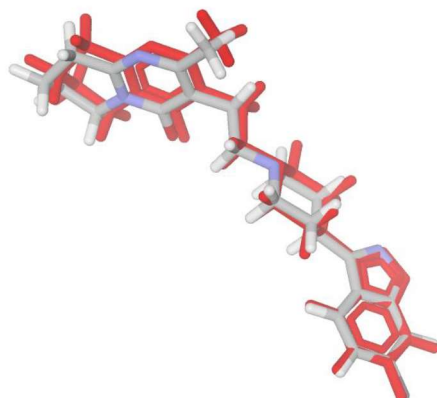


Fig. 27. Validación estructural del método de acoplamiento molecular por computadora. En color rojo se muestra la estructura de la risperidona en el cristal y en diversos colores la estructura obtenida después del docking.

5.3.2. Acoplamiento molecular con moléculas antipsicóticas.

Se muestran algunos de los resultados obtenidos del acoplamiento molecular con los cristales del receptor D₂. Como se puede observar en la **Figura 28**, la mayoría de los antagonistas se acomodan en el receptor D₂ de tal manera que los residuos aromáticos llegan a interactuar con los aminoácidos más internos de la cavidad (a.a. Phe382, Ile122, Thr119, Ser197, Phe498, Cys118). La **Tabla 6** muestra los resultados completos (ver Anexo IV, Tabla A-4).

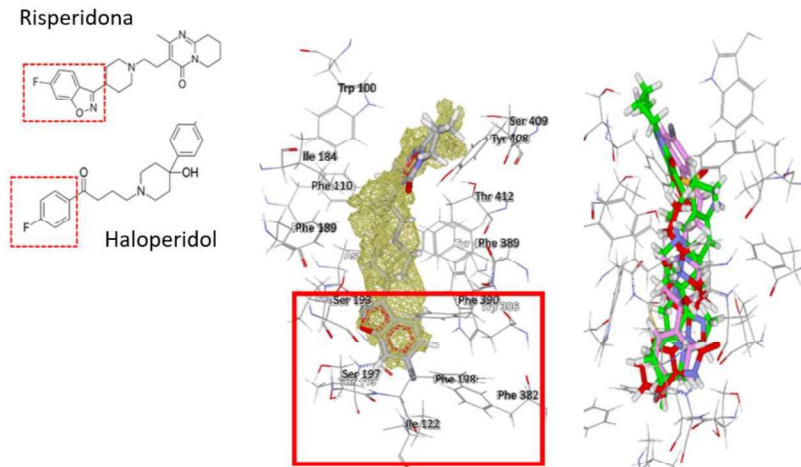


Fig. 28. Haloperidol y Risperidona en el sitio de unión en la estructura cristalográfica PDB: 6CM4

Una de las peculiaridades que resaltan de estos experimentos es que, a pesar de tener en esencia la misma estructura del receptor, se observó que hubo una mayor dispersión entre los resultados obtenidos en la estructura cristalográfica PDB: 6LUQ, a diferencia del PDB: 6CM4.

Tabla 6. Aproximación sin templado

Antipsicótico	K_d	6LUQ	6CM4
		E_{prom} (Kcal/mol)	E_{prom} (Kcal/mol)
Asenapina	1.3	-116.44±1.2	-106.76±0.0
Benperidol	0.027	-166.53±2.0	-159.94±3.6
Clorpromazina	0.9	-115.63±8.2	-112.42±3.3
Droperidol	0.54	-165.15±3.2	-165.63±5.0
Espiperona	0.04	-161.25±1.8	-159.71±0.5
Flupentixol	0.38	-150.67±12.4	-146.9±1.1
Flufenazina	0.55	-157.88±15.5	-154.98±3.4
Haloperidol	0.74	-144.08±1.2	-142.97±1.2
Tioridozina	1.1	-132.20±6.7	-123.25±1.4

Esta misma observación se encontró en los resultados obtenidos para los estudios con templado (**Tabla 7**). La tabla de resultados completos se encuentra en Anexo V, Tabla A-5

En el primer procedimiento que se utilizó en las aproximaciones por templados es que se partió de un acoplamiento flexible-flexible, sin embargo, se observaron grandes desviaciones estándar y energías positivas, lo cual ayudó a corroborar la importancia que tiene iniciar de una estructura rígida en el acoplamiento molecular y utilizar las poses con un mejor valor energético para realizar la segunda parte del acoplamiento, con la estructura flexible del receptor. De esta manera, se obtiene una mejoría en cuanto a las energías y sus desviaciones estándar en los experimentos realizados.

Se encontró que con el templado 2 se obtuvieron mejores poses energéticas.

Tabla 7. Aproximación por templado

Antipsicótico	K _d	6LUQ T1	6LUQ T2	6CM4 T1	6CM4 T2
		E _{prom} (Kcal/mol)	E _{prom} (Kcal/mol)	E _{prom} (Kcal/mol)	E _{prom} (Kcal/mol)
Asenapina	1.3	-84.01±5.3	-71.81±9.4	-90.01±0.1	-90.02±0.0
Benperidol	0.027	-156.25±2.3	-109.64±47.6	-148.65±6.4	-131.58±6.3
Clorpromazina	0.9	-117.91±19.6	-85.15±33.9	-98.40±2.4	-97.68±3.4
Droperidol	0.54	-140.38±24.7	-88.03±43.4	-153.03±2.9	-148.65±3.7
Espiperona	0.04	-156.11±2.6	-164.26±4.5	-148.84±9.6	-141.35±1.6
Flupentixol	0.38	-144.67±7.1	-104.43±36.5	-136.26±3.2	-116.64±1.4
Flufenazine	0.55	-145.40±4.9	-148.76±18.3	-144.62±6.2	-134.89±0.9
Haloperidol	0.74	-135.65±24.5	-102.52±52.4	-138.05±2.1	-114.94±6.6
Thioridazine	1.1	-119.85±2.5	-126.02±6.9	-108.15±3.2	-109.01±1.1

En la siguiente imagen se puede observar cómo para la aproximación del templado (T2) con el PDB:6CM4, algunos antipsicóticos tienen el tamaño adecuado y pueden adoptar una conformación similar a la risperidona (**Figura 29**).

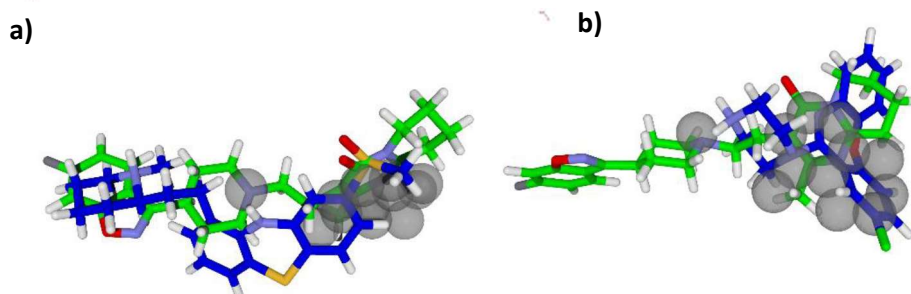


Fig. 29 Comparación entre antagonistas con risperidona a) Ligando azul: clorpromazina, b) ligando azul: ORG12962

5.2. 3. QSAR 3D

Las mejores correlaciones se obtuvieron usando los valores de los descriptores moleculares obtenidos del acoplamiento molecular de los modelos con templado en el PDB:6LUQ. Sin embargo, como se había planteado previamente, hay una gran dispersión entre los datos obtenidos, por lo cual, se eligieron las energías obtenidas de los procedimientos sin templado para poder realizar la generación del modelo matemático predictivo de la K_d .

Para la generación del modelo se utilizaron los datos de energía de interacción con el receptor, la energía interna y la energía de interacción como descriptores, buscando obtener una relación matemática lineal, y se adicionaron tres descriptores partiendo de la información de la energía de interacción: el cociente de ésta con los átomos pesados del ligando (eficiencia de ligando), el cociente con las torsiones ($E_{inter}/torsiones$) y el peso molecular de cada ligando.

Como se mencionó anteriormente, se eligió una muestra de la población de antipsicóticos, encontrando una correlación entre la energía de interacción (E_{inter}) y su K_d experimental, dado que se obtuvieron valores de R^2 de 0.7 para ambos cristales (Gráfico 2). Sin embargo, como se había comentado previamente, la resolución del PDB: 6CM4 es mejor que la de PDB: 6LUQ, por lo cual se eligió ese modelo.

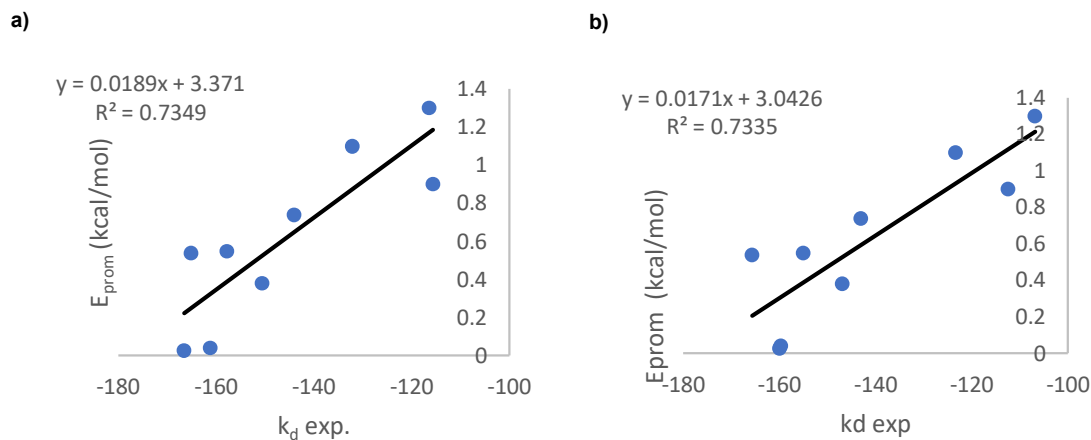


Gráfico 1. Correlación lineal de la E_{inter} vs K_d . a) PDB:6LUQ sin templado; b) PDB:6CM4 sin templado.

Por otra parte, se buscó un mejor modelo matemático utilizando más de una variable para correlacionar su K_d . Para esto, se utilizó el programa MOBYDIGS y se emplearon a la E_{inter} , las torsiones y peso molecular como descriptores moleculares. Finalmente, se encontró un buen modelo con valores aceptables de sus parámetros estadísticos, específicamente R^2 y Q^2 (muy importante para el aspecto de predicción de K_d), que correlaciona a la E_{inter} y las torsiones de los ligandos (Ecuación 3).

$$Kd = -0.02247[E_{inter}] - 3.82212 [torsiones] + 0.29949 [torsiones^2] + 9.1393 \quad (3)$$

$$R^2 = 94.73 \quad Q_{loo}^2 = 87.63 \quad R^2_{fitting} = 93.15 \quad F = 59.89$$

$$\Delta K = -0.094 \quad \Delta Q = -0.094 \quad R^p = 0.087 \quad R^N = -0.022$$

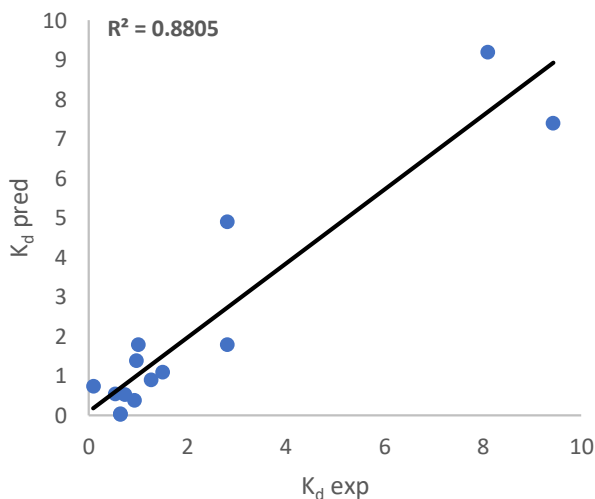
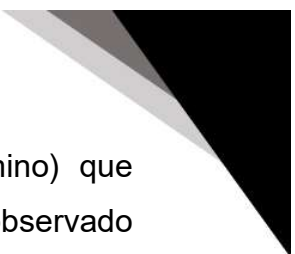


Gráfico 2. Correlación lineal de K_d experimental vs K_d predicha.

Este modelo QSAR 3D nos permitió englobar a la mayoría de los compuestos, a pesar de que el conjunto de datos pareciera que no ajusta en la correlación. Además, nos permitió observar como la flexibilidad (torsiones) en los ligandos es un factor importante y que está altamente relacionado con su interacción con el receptor. Una molécula con un alto número de torsiones tendrá una mayor posibilidad de tener un número alto de conformaciones y, por tanto, hay una mayor probabilidad de que tenga un costo energético elevado al momento de que éste interaccione con el receptor y se mantenga unido, debido a la pérdida entrópica. Por el contrario, una molécula con menor número de torsiones se encontrará más rígida, lo que impide el movimiento constante de los enlaces y, por tanto, sufrirá una menor pérdida entrópica.

5.2.4 Predicción K_d para andamios moleculares

En esta parte del trabajo se calcularon los valores de K_d de los compuestos candidatos finales, aquellos que resaltaron después del QSPR y del análisis de similitud molecular. Con los resultados obtenidos de la predicción de k_d , se encontró que las moléculas con los valores más pequeños de K_d (valores negativos) son ZINC08440167 y ZINC08440170 (**tabla 9**), cuyos valores de log BB predicha son 0.40 y 0.41 respectivamente. Sin embargo, estas moléculas no poseen una de las características importantes para la unión, que se estudiaron a lo largo de este

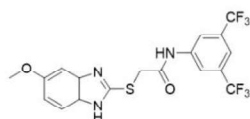


trabajo: el átomo cargado positivamente (comúnmente un grupo amino) que interactúa con ASP114 del receptor D₂. Por otro lado, como se había observado previamente, las moléculas obtenidas del modelo tienen grupos de tipo amida, y se puede observar que algunas de ellas podrían tener una interacción fuerte con el receptor por el valor predicho de su K_d como es el caso de las moléculas ZINC08442136, ZINC02170396, ZINC00652390 y PubChem-8933173. Resulta bastante interesante observar que, al igual que las otras moléculas, poseen un tamaño similar a los antipsicóticos analizados.

Para el caso de la molécula ZINC00652390 con K_d predicha de 0.65, en la **Figura 30** se observa como interactúa con el receptor D₂ y como se acomoda de tal forma que el grupo -NH de la amida se sitúa cercano a ASP114 y permite un anclaje en la cavidad. Para las interacciones se utilizó el servidor Protein Plus (<https://proteins.plus/>). Se puede observar la interacción de tipo enlace de hidrógeno entre el grupo amida y ASP114.

Tabla 8. K_d predicha de las moléculas obtenidas del modelo QSPR.

Ligando	Estructura	K_d pred.	Ligando	Estructura	K_d pred.
ZINC08440167		-0.55	ZINC02062435		0.40
ZINC08440170		-0.39	ZINC00652390		0.65
ZINC02170611		-0.26	PubChem-8933173		0.91
ZINC08442136		0.04			
ZINC02170396		0.33			



ZINC00652390

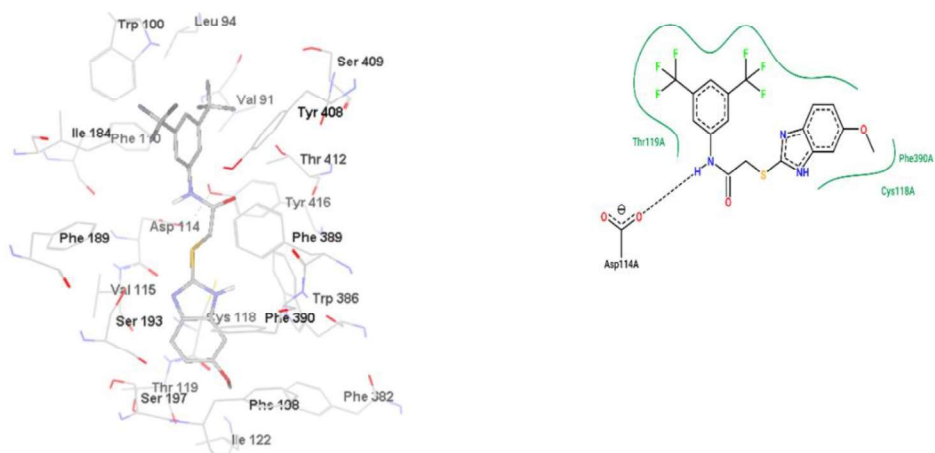


Fig. 30. Acoplamiento molecular de ZINC00652390 en el receptor dopaminérgico D_2 .

Además, se observa una interacción importante del grupo aromático, con el grupo $-CF_3$, en la parte más profunda de la cavidad, tal como se observa para la risperidona en la estructura cristalográfica PDB:6CM4.

Esta misma interacción se puede observar para el haloperidol en el receptor 6LUQ. Lo anterior ayuda a determinar que, a pesar de no tener un grupo cargado positivamente, el ligando ZINC00652390 pudiera comportarse de una manera similar a los antagonistas analizados. Por otra parte, vemos al otro ligando con un comportamiento similar, el cual es el compuesto PubChem-8933173. Su K_d predicha fue mayor a la del ligando anterior, 0.91. Se puede observar que en su interacción con el receptor se une de una manera similar (**Figura 31**)

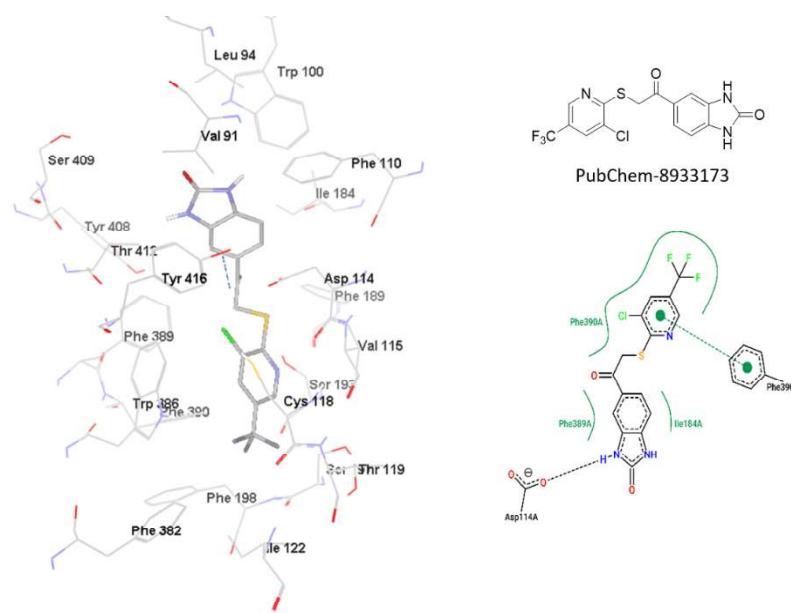


Fig. 31. Acoplamiento molecular de PubChem-8933173 en el receptor D₂

Podemos observar cómo ambos andamios moleculares cumplen con las características de las moléculas antagónicas, en cuanto a tamaño, a la forma molecular y a los grupos de unión.



6. Conclusiones



De este proyecto puede concluirse que:


- El modelo QSPR nos asocia la forma molecular, tamaño y solvatación con la capacidad para atravesar la BHE de fármacos que actúan en el cerebro.
- Un buen modelo farmacológico para la risperidona debe tomar en cuenta la parte más externa de la risperidona (anillo hidrofóbico, anillo aromático y un aceptor de enlace de hidrógeno) y el grupo amino (centro con carga positiva y donador de enlace de hidrógeno).
- Los andamios moleculares tienen una gran posibilidad de ser antagonistas al receptor D₂ debido a que su lipofilicidad, forma y grupos de unión son muy similares a los que tienen los antagonistas.
- Los grupos amidas en los andamios moleculares propuestos interaccionan con el aminoácido ASP114 sustituyendo al grupo amina de los antagonistas.
- El modelo QSAR 3D está formado por dos elementos directamente relacionados con la energía libre del sistema: la E_{inter} (entalpía) y el número de torsiones del ligando (entropía).
- El modelo QSAR 3D nos permite el cálculo de la afinidad de los compuestos de interés, siempre que mantengan una similitud estructural con los antagonistas comerciales.

Como perspectivas se tiene

- Realizar los estudios de acoplamiento molecular con otros programas como Vina y Autodock4 para poder comparar y evaluar la reproducibilidad de los resultados con MVD
- Diseño con base en el receptor
- Probar la unión con los otros receptores



7. Bibliografía

- 
1. Dearden, J. C. In silico prediction of drug toxicity. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **17**, 119–127 (2003).
 2. M, S.-K. & III, W. A. G. in *Molecular Docking at a Glance* (2016).
 3. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R. & Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 935–949 (2004).
 4. G.M., M. & M., L.-W. *Molecular Modeling of Proteins*. (Methods Molecular Biology, 2008).
 5. Ross, C. A. The neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 139–153 (2006). doi:10.1177/107839039600200510
 6. Deniker, P. The neuroleptics: a historical survey. *Acta Psychiatr. Scand.* **82**, 83–87 (1990).
 7. Narayanan, R. & Gunturi, S. B. In silico ADME modelling: Prediction models for blood-brain barrier permeation using a systematic variable selection method. *Bioorganic Med. Chem.* **13**, 3017–3028 (2005).
 8. Fatemi, M. H. & Dorostkar, F. European Journal of Medicinal Chemistry Original article QSAR prediction of D 2 receptor antagonistic activity of 6-methoxy benzamides. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 4856–4862 (2010).
 9. Samanta, S., Debnath, B., Gayen, S., Ghosh, B. & Basu, A. QSAR modeling on dopamine D2 receptor binding affinity of 6-methoxy benzamides. *Farm.* **60**, 818–825 (2005).
 10. Oloff, S., Mailman, R. B. & Tropsha, A. Application of Validated QSAR Models of D1 Dopaminergic Antagonists for Database Mining Scott. *J. Med. Chem.* **48**, 7322–7332 (2005).
 11. Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. (Oxford University Press, 2013).
 12. Xiang, M., Cao, Y., Fan, W., Chen, L. & Mo, Y. Computer-Aided Drug Design: lead discovery and optimization. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **15**, 328–337 (2012).
 13. Surabhi, S. & Singh, B. Computer Aided Drug Design: an overview. *J. Drug Deliv. Ther.* **8**, 504–509 (2018).
 14. Hung, C. L. & Chen, C. C. Computational approaches for drug discovery.

- Drug Dev. Res.* **75**, 412–418 (2014).
15. Pouplana, R., Barril, X. & Luque, F. J. Química computacional en diseño de fármacos. *Liife Sci. Lab* **2**, 28–31 (4) (2014).
 16. Honer, W. G. *et al.* Conceptual and methodological issues in the design of clinical trials of antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* **21**, 699–714 (2007).
 17. Jablensky, A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin. Neurosci.* **12**, 271–87 (2010).
 18. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A. & Hudspeth, A. J. *Principles of neural science*. (McGraw Hill Medical, 2013).
 19. Kirkpatrick, B., Miller, B., García-Rizo, C. & Fernandez-Egea, E. Schizophrenia: A systemic disorder. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* **8**, 73–79 (2014).
 20. Murray, R. M. Neurodevelopmental schizophrenia: The rediscovery of dementia praecox. *Br. J. Psychiatry* **165**, 6–12 (1994).
 21. American Psychiatric Association. *DSM V. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. (American Psychiatric Association, 2014).
 22. Breedlove, S. M. & Watson, N. V. *Behavioral Neuroscience*. (Sinauer Associates, Inc., 2017).
 23. Yap, B. K., Buckle, M. J. C. & Doughty, S. W. Homology modeling of the human 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D₁, and D₂ receptors: Model refinement with molecular dynamics simulations and Docking evaluation. *J. Mol. Model.* **18**, 3639–3655 (2012).
 24. Carlsson, A. & Lindqvist, M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh)*. **20**, 140–144 (1963).
 25. Zhang, J.-P. & Malhotra, A. K. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **7**, 9–37 (2011).
 26. Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L. F., Fleischhacker, W. W. & Lieberman, J. A. Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol. Psychiatry* **17**, 1206–1227 (2012).
 27. Durstewitz, D. & Seamans, J. K. The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol-O-Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **64**, 739–749 (2008).
 28. Jean-Martin Beaulieu; Raul R. Gainetdinov. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev* **63**, 182–217 (2008).

29. Bird, E. D. *et al.* Brain norepinephrine and dopamine in schizophrenia. *Science* (80-.). **204**, 93–94 (1979).
30. Ricardo, B.-T., Flores, G. & Arias-Montaña, J. A. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev. Biomédica* **11**, 39–60 (2000).
31. Jean-Martin, B. & Gainnetdinov, R. R. The physiology, signaling and pharmacology of dopamine receptors. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* **63**, 182–217 (2011).
32. Rios, M. Y. in *Drug Discovery Research in Pharmacognosy* (eds. Omboon, V. & Olimat, S.) 107–144 (InTech, 2012).
33. Meltzer, H. Y., Matsubara, S. & Lee, J. C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pK(i) values. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**, 238–246 (1989).
34. Hjerde, E., Dahl, S. G. & Sylte, I. Atypical and typical antipsychotic drug interactions with the dopamine D2 receptor. *Eur. J. Med. Chem.* **40**, 185–194 (2005).
35. Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M. P., Bouthenet, M. L. & Schwartz, J. C. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* **347**, 146–151 (1990).
36. Barbato, A. *Schizophrenia and public health. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse* (1996).
37. Masri, B. *et al.* Antagonism of dopamine D2 receptor/ β -arrestin 2 interaction is a common property of clinically effective antipsychotics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 13656–13661 (2008).
38. Yang, R. *et al.* Chemical mixture toxicology: from descriptive to mechanistic, and going on to in silico toxicology. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **18**, 65–81 (2004).
39. Reynolds, G. P. & Kirk, S. L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. *Pharmacol. Ther.* **125**, 169–179 (2010).
40. Mailman, R. & Murthy, V. Third Generation Antipsychotic Drugs: Partial Agonism or Receptor Functional Selectivity? *Curr. Pharm. Des.* **16**, 488–501 (2010).
41. Christopher P Ford. The Role of D2-Autoreceptors in Regulating Dopamine Neuron Activity and Transmission. *Neuroscience* **282**, 13–22 (2014).
42. Meller, E., Bohmaker, K., Namba, Y., Friedhoff, A. J. & Goldstein, M. Relationship between receptor occupancy and response at striatal dopamine autoreceptors. *Mol. Pharmacol.* **31**, 592–598 (1987).
43. Klein, M. O. *et al.* Dopamine: Functions, Signaling, and Association with

- Neurological Diseases. *Cell. Mol. Neurobiol.* **39**, 31–59 (2019).
44. Siegel, G. J. *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).
 45. Vallone, D., Picetti, R. & Borrelli, E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **24**, 125–132 (2000).
 46. Missale, C., Russel Nash, S., Robinson, S. W., Jaber, M. & Caron, M. G. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol. Rev.* **78**, 189–225 (1998).
 47. Wang, S. *et al.* D4 dopamine receptor high-resolution structures enable the discovery of selective agonists. *Science (80-.)*. **358**, 381–386 (2017).
 48. Wang, S. *et al.* Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone. *Nature* **555**, 269–273 (2018).
 49. Fan, L. *et al.* Haloperidol bound D2 dopamine receptor structure inspired the discovery of subtype selective ligands. *Nat. Commun.* **11**, 1–11 (2020).
 50. Parashar, A., Kumar, R., Correspondence, A. & Parashar, K. A Review on Novel Techniques for Drug Delivery to the Brain. *Curr. Res. Pharm. Sci.* **3**, 134–141 (2012).
 51. Alfonso, E. & González Beatriz, G. Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. *Rev. Mex. Neurocienc.* **9(5)**, 395–405 (2008).
 52. Pardridge, W. M. Blood-brain barrier delivery. *Drug Discov. Today* **12**, 54–61 (2007).
 53. Vilar, S., Chakrabarti, M. & Costanzi, S. Prediction of passive blood-brain partitioning: straightforward and effective classification models based on in silico derived physicochemical descriptors. *J Mol Graph Model* **28**, 899–903 (2010).
 54. Mente, S. R. & Lombardo, F. A recursive-partitioning model for blood-brain barrier permeation. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **19**, 465–481 (2005).
 55. Young, R. C. *et al.* Development of a new physicochemical model for brain penetration and its application to the design of centrally acting H2 receptor histamine antagonists. *J. Med. Chem.* **31**, 656–671 (1988).
 56. Pardridge, W. M. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* **2**, 3–14 (2005).
 57. Young, R. C. *et al.* Development of a New Physicochemical Model for Brain Penetration and Its Application to the Design of Centrally Acting H2receptor Histamine Antagonists. *J. Med. Chem.* **31**, 656–671 (1988).
 58. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D. & Poroikov, V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. 241–250 (2011).

doi:10.1002/minf.201000151

59. Saxena, Deeksha; Sharma, Anju; Siddiqui, Mohammed H.; Kumar, R. Blood Brain Barrier Permeability Prediction Using Machine Learning Techniques: An Update. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **20**, 1163–1171(9) (2019).
60. Toodeschini, R., Consonni, V., Mauri, A., Pavan, M. & Leardi, R. MobyDigs: software for regression and classification models by genetic algorithms. *Data Handl. Sci. Technol.* **23**, 141–67 (2003).
61. G., B.-F. & W.F., A. in *Methods in Molecular Biology* (Humana, 2019). doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10
62. Muehlbacher, M., Spitzer, G. M., Liedl, K. R. & Kornhuber, J. Qualitative prediction of blood-brain barrier permeability on a large and refined dataset. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **25**, 1095–1106 (2011).

8. Anexos

I. **Tabla A-1.** LogBB de moléculas antipsicóticas

No. de molécula	Compuesto	logBB
1	Asenapina	1.03
2	Bromoperidol	1.38
3	Butaperazina	0.83
4	Clorpromazina	0.84
5	Desmonometil- promazina	1.06
6	Haloperidol	1.34
7	Mesoridazina	-0.01
8	ORG 12962	1.64
9	Org 13011	0.16
10	ORG 30526	0.39
11	ORG 34617	0
12	ORG 4428	0.82
13	Promazina	0.67
14	Sulforidazina	0.18
15	Sulfóxido de promazina	-0.48
16	Tioridazina	0.24
17	Trifluorofenazolo	1.53
18	Trifluoroperazina	1.38

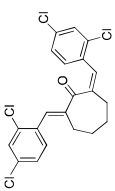
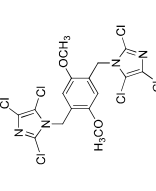
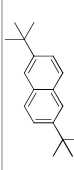
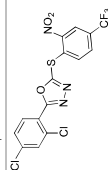
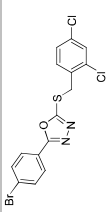
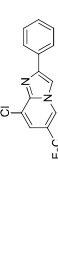
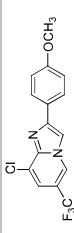
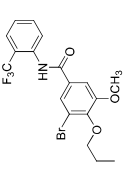
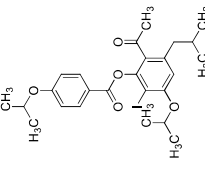
II. Tabla A-2. LogBB de fármacos

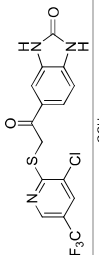
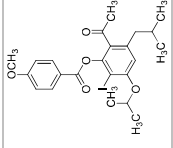
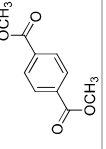
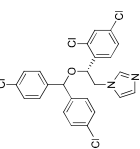
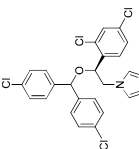
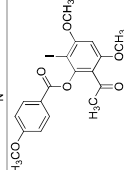
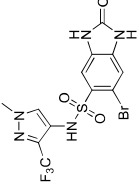
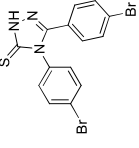
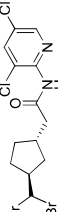
No.	Fármaco	LogBB	No.	Fármaco	LogBB	No.	Fármaco	LogBB
19	Acetaminofén	-0.74	53	Desipramina	1.2	87	N-desmetil-Diazepam	0.61
20	Acetanilida	-0.31	54	Diazepam	0.56	88	Nevirapina	0
21	Acetobutolol	-0.15	55	Domperidona	-0.78	89	Nicotina	0.56
22	Alobarbitol	-0.22	56	Donepezilo	0.89	90	Nornicotina	0.32
23	alprazolam	-0.04	57	Enflurano	0.24	91	Norpromazina	1.06
24	Alprenolol	-0.23	58	Escopolamina	0.23	92	Oxazepam	0.55
25	Aminofenazona	0.04	59	Espiperona	0.26	93	Paraxantina	0.57
26	Amitriptilina	0.89	60	Fenazona	-0.097	94	practolol	-0.55
27	Amobarbitol	0	61	Fenilbutazona	-0.52	95	Propilhexedrina	1.08
28	Apaxifilina	-1.4	62	Fenitoina	-0.035	96	Propranolol	1.58
29	aspirina	-1.1	63	Fenobarbital	-0.12	97	Quinidina	0.33
30	Atenolol	-1	64	Fenserina	1	98	Ranitidina	-1.23
31	Barbital	-0.25	65	Fisostigmina	0.079	99	Rapinivole	0.25
32	Benceno	0.37	66	Fluconazol	-0.22	100	Rivastigmina	0.88
33	Betaxolol	0.39	67	Flumazenil	-0.29	101	RO19-4603	-0.25
34	Bretazenil	-0.09	68	Flunitrazepam	0.06	102	Rollipram	0.61
35	Bromocriptina	-1.1	69	Fluoxetina	1.08	103	Saquinavir	-0.86
36	Cafeina	-0.05	70	Fluvoxamina	0.79	104	SB 222200	0.3
37	Carbamazepina	0	71	Galantamina	0.32	105	Sertralina	1.6
38	Cefotetan	-1.89	72	Granisetron	-0.687	106	SFK-89124	-1.3
39	Cetirizina	-1.3	73	Hidroxicina	0.18	107	SK8F93319	-2
40	Ciclobarbitol	-0.301	74	Imipramina	0.83	108	Sutalol	-0.28
41	Cimetidina	-1.42	75	Inclinavir	-0.72	109	Tacrina	1.16
42	Cisteina	-1.09	76	Indometacina	-1.26	110	talsupram	0.22

43	Clobazam	0.35	77	Ketoconazol	-0.63	111	Temelastina	1.87
44	Clorpromazina	0.84	78	Loperamida	0.77	112	Teobromina	-0.29
45	Cocaeitileno	0.6	79	Mepiramina	0.49	113	Teofilina	-0.38
46	Compuesto 2	-0.04	80	Metohexital	-0.06	114	Terfenadina	0.64
47	Compuesto 3	-1.06	81	Metoprolol	1.15	115	Tiotidina	-0.82
48	Compuesto 4	0.49	82	Mianserina	0.99	116	Tolueno	0.37
49	Compuesto 5	-1.3	83	Midazolam	0.32	117	Zanezapil	1.14
50	Compuesto A muscarínico	-0.89	84	Mirtazapina	0.53	118	Zidovudina	-0.886
51	Cotina	0.04	85	Morfina	-0.16			
52	Darifenacina	-0.62	86	N-desmetil clobazam	0.36			

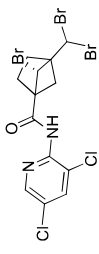
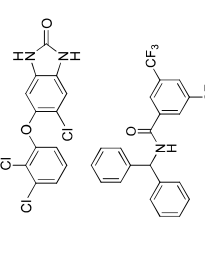
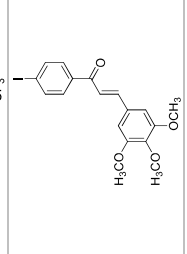
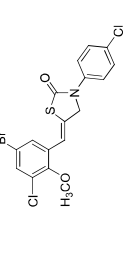
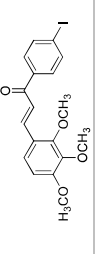
III. **Tabla A-3.** Moléculas obtenidas del cribado molecular y modelo QSPR.

Base de datos	Nombre	Estructura química	Índice de Permeabilidad
ZINC 12	ZINC02063579		2.90 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170769		2.74 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170668		2.74 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170670		2.74 ±0.323
ZINC 12	ZINC05728874		2.39 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170611		2.32 ±0.323
ZINC 12	ZINC00652390		1.77 ±0.323
ZINC 12	ZINC08439978		1.52 ±0.323

ZINC 12	ZINC08441186		1.22 ±0.323
ZINC 12	ZINC02062435		1.22 ±0.323
ZINC 12	ZINC01592372		1.07 ±0.323
ZINC 12	ZINC02063498		1.03 ±0.323
ZINC 12	ZINC02061238		0.80 ±0.323
ZINC 12	ZINC00074217		0.70 ±0.323
ZINC 12	ZINC04002657		0.69 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170396		0.69 ±0.323
ZINC 12	ZINC02170469		0.66 ±0.323

PHARMIT	PubChem-8933173		0.64±0.323
ZINC 12	ZINC00643196		0.62±0.323
ZINC 12	ZINC00061509		0.57±0.323
ZINC 12	ZINC08442136		0.51±0.323
ZINC 12	ZINC08442137		0.51±0.323
ZINC 12	ZINC00643194		0.51±0.323
PHARMIT	PubChem-75456682		0.49±0.323
ZINC 12	ZINC13108926		0.46±0.323
ZINC 12	ZINC08440315		0.45±0.323



ZINC 12	ZINC08440319		0.45±0.323
PHARMIT	PubChem-97182216		0.41±0.323
ZINC 12	ZINC08440170		0.41±0.323
ZINC 12	ZINC02165100		0.41±0.323
ZINC 12	ZINC08440167		0.40±0.323

IV. **Tabla A-4.** Resultados de acoplamiento molecular de los cristales sin templado

Antipsicótico	Torsiones	Átomos pesados	Peso Molecular	6LUQ		6CM4	
				Eprom (Kcal/mol)	Eprom (Kcal/mol)	Eprom (Kcal/mol)	Eprom (Kcal/mol)
Amisulprida	7	25	370.487	-202.69±45.9	-224.77±2.6	-202.69±45.9	-224.77±2.6
Amoxapina	1	22	314.789	-127.99±2.7	-123.41±1.1	-127.99±2.7	-123.41±1.1
Aripipazole	7	30	449.393	-170.16±15.5	-183±3.4	-170.16±15.5	-183±3.4
Asenapina	0	20	286.776	-116.44±1.2	-106.76±0.0	-116.44±1.2	-106.76±0.0
Benperidol	6	28	382.451	-166.53±2.0	-159.94±3.6	-166.53±2.0	-159.94±3.6
Bromoperidol	6	26	421.323	-143.25±1.4	-140.8±1.2	-143.25±1.4	-140.8±1.2
Butaperizina	7	29	410.595	-136.59±7.0	-139.3±2.3	-136.59±7.0	-139.3±2.3
Clopentixol	5	26	367.528	-148.33±7.6	-151.97±0.8	-148.33±7.6	-151.97±0.8
Clorpromazina	4	21	319.872	-115.63±8.2	-112.42±3.3	-115.63±8.2	-112.42±3.3
Clozapina	1	23	327.831	-117.76±15.7	-127.21±0.1	-117.76±15.7	-127.21±0.1
Desmetil-promazina	4	19	271.4	-111.17±3.4	-109.43±4.4	-111.17±3.4	-109.43±4.4
Droperidol	6	28	380.435	-165.15±3.2	-165.63±5.1	-165.15±3.2	-165.63±5.1
Espiperona	5	26	367.528	-161.25±1.8	-159.71±0.5	-161.25±1.8	-159.71±0.5
Flupentixol	7	30	438.529	-150.67±12.8	-146.92±1.0	-150.67±12.8	-146.92±1.0
Flufenazina	7	35	476.581	-157.88±15.5	-154.98±3.4	-157.88±15.5	-154.98±3.4
Fluspirileno	6	26	376.872	-160.49±28.7	-167.39±1.0	-160.49±28.7	-167.39±1.0
Haloperidol	8	29	395.471	-144.08±1-2	-142.97±1.2	-144.08±1-2	-142.97±1.2
lloperidona	1	23	328.816	-168.04±0.6	-177.49±3.8	-168.04±0.6	-177.49±3.8
Loxapina	4	26	387.582	-131.13±10.5	-134.15±0.2	-131.13±10.5	-134.15±0.2
Mesoridazina	3	20	277.382	-132.36±1.8	-133.44±0.4	-132.36±1.8	-133.44±0.4
Molindona	1	22	313.44	-139.33±0.1	-133.08±1.9	-139.33±0.1	-133.08±1.9
Olanzapina	2	17	266.671	-119.47±10.5	-125.68±0.6	-119.47±10.5	-125.68±0.6
ORG 1296	7	26	371.42	-110.67±14.3	-112.37±0.0	-110.67±14.3	-112.37±0.0
ORG 13011	0	20	268.33	-163.38±18.7	-166.15±1.7	-163.38±18.7	-166.15±1.7

ORG 30526	4	20	267.346	-114.07±0.0	-106.49±0.0
ORG 34617	0	21	282.357	-140.23±1.2	-137.2±1.5
ORG 4428	4	31	427.492	-115.27±6.1	-115.04±0.0
Paliperidona	8	36	524.973	-196.51±3.2	-199.98±0.2
Pentfluridol	4	24	340.506	-167.42±4.4	-159.5±2.0
Perazina	1	22	292.398	-141.65±1.1	-135.11±5.2
Perlapina	7	34	462.554	-126.3±0.0	-115.62±0.0
Pimozida	4	25	374.951	-176.17±0.8	-177.94±0.1
Proclorpromazina	4	20	285.427	-145.55±1.9	-139.44±1.6
Promazina	4	21	301.426	-109.84±0.5	-107.99±1.2
Sulfoxido de promazina	6	27	384.515	-124.79±1.6	-119.51±1.9
Risperidona	4	30	410.484	-159.17±3.8	-143.46±3.0
Quetiapina	5	17	232.321	-154.10±3.4	-204.9±0.3
SFK-89124	6	29	396.478	-120.27±3.7	-116.85±0.7
Sulfondazina	4	27	403.581	-118.94±4.8	-120.02±0.9
Sulprida	6	23	342.434	-197.68±3.5	-200.14±3.8
Tioridazina	4	24	357.556	-132.20±6.7	-123.25±1.4
Trifluorofenazil	7	30	438.529	-153.06±5.3	-146.85±0.5

V. **Tabla A-5.** Resultados de acoplamiento molecular con templado en ambos cristales

Antipsicótico	6LUQ T1	6LUQ T2	Antipsicótico	6CM4 T1	6CM4 T2
Amisulprida	-228.49±2.0	- 169.37±26.78	Amisulprida	-222.97±2.4	-192.23±2.2
Amoxapina	-101.46±6.1	-129.69±0.2	Amoxapina	-101.79±0.1	-102.24±6.1
Aripipazol	-166.49±2.8	-117.76±56.0	Aripipazol	-168.74±3.3	- 162.13±13.4
Asenapina	-84.01±5.3	-71.81±9.4	Asenapina	-90.01±0.0	-90.02±0.0
Benperidol	-156.25±2.3	-109.64±47.6	Benperidol	-148.65±6.4	-131.58±6.3
Bromoperidol	-142.24±12.1	-104.02±43.8	Bromoperidol	-136.28±3.7	-116.88±2.9
Clopentixol	-133.47±14.2	-81.12±47.5	Clopentixol	-144.53±2.0	-120.57±0.9
Clorpromazina	-117.91±19.6	-85.15±33.9	Clorpromazina	-98.40±2.4	-97.68±3.4
Clozapina	-109.46±6.7	-72.13±35.9	Clozapina	-116.31±0.3	-113.29±1.5
Desmetil- promazina	-112.02±7.4	-73.98±35.4	Desmetil- promazina	-87.97±1.3	-87.88±2.3
Droperidol	-140.38±24.7	-88.03±43.4	Droperidol	-153.03±2.9	-148.65±3.7
Espiperona	-156.11±2.6	-164.26±4.5	Espiperona	-148.84±9.6	-141.35±1.6
Flufenazina	-145.40±4.9	-148.76±18.3	Flufenazina	-144.62±6.2	-134.89±0.9
Flupentixol	-144.67±7.1	-104.43±36.5	Flupentixol	-136.26±3.2	-116.64±1.4
Fluspirileno	-162.57±4.5	-122.36±48.8	Fluspirileno	-165.40±2.2	-169.50±4.2
Haloperidol	-128.47±10.2	-130.67±7.6	Haloperidol	-138.05±2.1	-114.94±6.6
Haloperidol co- cristalizado	-135.65±24.5	-102.52±52.4	lloperidona	-161.95±4.1	-142.51±3.0
Iloperidona	-149.34±16.0	-122.20±69.5	Loxapina	-109.08±0.0	-106.83±3.7
Loxapina	-111.01±1.5	-79.96±23.1	Melperona	-117.36±6.3	-86.39±2.04
Melperona	-118.75±2.8	-87.44±45.5	Mesoridazina	-123.81±6.3	-120.28±1.8
Mesoridazina	-123.81±5.9	-116.59±14.2	Molindona	-96.53±3.4	-98.86±0.1
Molindona	-131.02±4.6	-98.36±41.3	Olanzapina	-112.25±0.0	-111.24±1.2
Olanzapina	-116.63±18.9	-128.07±19.3	ORG 1296	-82.88±3.0	-81.53±3.6
ORG 1296	-109.73±3.9	-80.47±27.7	ORG 13011	-159.01±6.4	-128.33±0.5

ORG 13011	-142.16±25.4	-74.03±59.0	ORG 30526	-80.36±5.8	-84.15±0.2
ORG 30526	- 110.1506±48.2	-118.52±21.8	ORG 34617	-133.82±5.3	-107.30±1.5
ORG 34617	-121.52±28.3	-122.79±15.1	ORG 4428	-92.4262±0.2	-90.91±0.2
ORG 4428	-99.11±32.32	-117.81±36.8	Paliperidona	-177.93±24.5	-175.01±4.1
Paliperidona	-153.42±55.8	-93.11±96.5	Penfluridol	-155.42±10.5	-133.45±8.1
Penfluridol	-165.31±14.2	-187.12±13.9	Perazina	-127.90±4.2	- 117.23±1.09
Perazina	-140.27±5.8	-131.87±15.7	Perlapina	-90.79±9.9	-94.08±0.5
Perlapina	-113.12±0.1	-126.31±0.0	Pimozida	-169.44±1.2	- 156.62±20.3
Pimozida	-169.05±11.0	-182.88±0.7	Proclorpromazina	-127.02±4.3	-117.67±6.1
Proclorpromazina	-143.66±9.2	-144.58±0.1	Promazina	-97.21±17.5	-85.21±3.1
Promazina	-112.14±2.4	-113.08±1.6	Quetiapina	-108.16±3.4	-107.01±0.3
Quetiapina	-131.45±10.1	-155.56±2.8	Risperidona	-198.22±7.0	- 191.37±12.9
SKF	-115.99±4.8	-119.95±2.4	Risperidona co- cristalizada	-154.31±1.7	-153.09±0.8
Sulforidazina	-108.55±1.9	-117.28±4.1	SKF	-114.40±3.2	-75.67±4.4
Sulfoxido de promazina	-114.22±3.2	-124.07±1.3	Sulforidazina	-111.21±2.7	-105.62±4.5
Sulpirida	-200.39±3.01	-199.74±1.3	Sulfoxido de promazina	-100.40±6.6	-96.82±4.2
Tioridazina	-119.85±2.5	-126.02±6.9	Sulpirida	- 168.37±39.45	-164.11±2.0
Trifluorofenazil	-142.09±9.4	-155.94±4.3	Tioridazina	-108.15±3.2	-109.01±1.1
			Trifluorofenazil	-141.21±7.8	-128.33±1.1