



PIRROL COMO PLATAFORMA DE MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA: DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE SUS DERIVADOS CON POSIBLE ACTIVIDAD BACTERICIDA

Claudia R. García Palma^a, Luis A. Pérez-González^b, Alejandra Vilches-Cruz^a, Eduardo Peña Cabrera^b, Yolanda Alcaraz-Contreras^a, Miguel Á. Vázquez^{b*}

^aDepartamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto. cr.garciapalma@ugto.mx; a.vilchescruz@ugto.mx; yolaalca@ugto.mx

^bDepartamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto. la.perezgonzalez@ugto.mx; eduardop@ugto.mx; mvazquez@ugto.mx

Resumen

La resistencia a fármacos que desarrollan muchos microorganismos es uno de los grandes problemas que enfrenta la humanidad. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), es un agente infeccioso que tiene la capacidad de sobrevivir en el huésped causando estados de enfermedad activa y latente, así como de evadir las defensas del sistema inmunológico. Se ha documentado que las “proteínas de membrana micobacteriana mayor” (MmpL), cuya función central es el traslado de componentes lipídicos a la pared celular, están asociadas a la virulencia y sideróforos a través de la membrana interna. Se ha reportado, que la inhibición de este tipo de proteínas tiene relación con la actividad de Mtb, por lo que, esta diana terapéutica ha sido utilizada como una plataforma para el diseño de nuevos fármacos. En este proyecto se planteó la síntesis y funcionalización del núcleo de pirrol. El diseño contempló la activación de las posiciones C5, C3 y N. Por ejemplo, con el grupo trifluorometilo (-CF₃) en C5, del cual se ha descrito que sus propiedades electrónicas incrementan su biodisponibilidad y estabilidad a la hidrólisis en compuestos farmacéuticos. Los resultados obtenidos hasta el momento ha sido la optimización de las condiciones de reacción para construir materias primas y el pirrol, asimismo, su funcionalización a través de una aminación reductiva. Actualmente se encuentra en proceso la evaluación farmacológica de su actividad mediante el software PASS-Online.

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis, Pirrol, Proteínas MmpL, PASS-Online.



PYRROLE AS A PLATFORM FOR BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES: DESIGN, SYNTHESIS, AND EVALUATION OF ITS DERIVATIVES WITH POTENTIAL BACTERICIDAL ACTIVITY.

Abstract

Drug resistance developed by many microorganisms is one of the major problems facing humanity. For example, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) is one of the most studied worldwide. This infectious agent could survive in the host, causing active and latent disease states, as well as evading the immune system's defenses. It has been documented that "Major Mycobacterial Membrane Proteins" (MmpL), whose central function is the transport of lipid components to the cell wall, are associated with virulence and siderophores through the inner membrane. Inhibition of this type of protein has been shown to be related to Mtb activity, making it a therapeutic target used as a platform for designing new drugs. This project aimed to synthesize and functionalize the pyrrole core. The design included activation of positions C5, C3, and N. For example, the trifluoromethyl group (CF₃-) at C₅, with its electronic characteristics, has been observed to enhance its activity in pharmaceutical compounds. The results obtained so far have optimized reaction conditions for pyrrole construction, as well as its functionalization through reductive amination. Currently, pharmacological evaluation of its activity is underway using the PASS-Online software.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis, Pyrrole, Protein MmpL, PASS-Online.

1. Introducción

El núcleo de pirrol es una estructura de gran importancia que ha sido considerada como "molécula privilegiada"; esta designación se debe a su presencia en estructuras químicas vitales para los seres vivos, así como en diversos productos farmacéuticos (Bhardwaj, V y colab., 2015; Gholap, S. S y colab., 2016). El compuesto BM212, reportado como antituberculoso, contiene un núcleo pirrol sustituido con diferentes grupos funcionales (Figura 1). (Biava, M. y colab., 2003, 2007). Sin

embargo, su toxicidad y baja selectividad han dado pauta para que se investigue el efecto de diferentes grupos funcionales en las posiciones C5, C3 y N (Biava, M. y colab., 2003) Con estos datos, aquí se postula la adición de grupos funcionales como el trifluorometil (-CF₃) (Liu, X. y colab., 2015) en el C5, el cual ha demostrado ser un grupo muy versátil en compuestos farmacéuticos, (Zhou, Y. y colab., 2016; Campbell, M. G. y colab., 2014) en adición, a grupo carbonil sobre el nitrógeno.

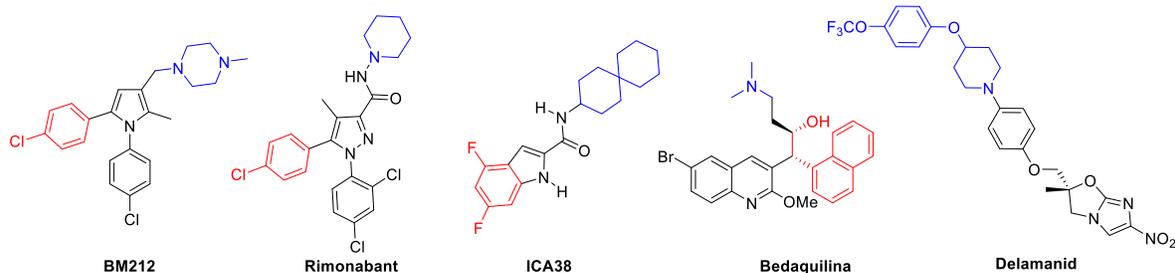


Figura 1. Estructuras de diferentes inhibidores de MmLp3

Uno de los grandes problemas que enfrenta la humanidad es la resistencia que desarrollan muchos microorganismos hacia medicamentos. Los términos de resistencia a multi-fármacos (MDR), ampliamente resistente a fármacos (XDR) y resistencia a todos los fármacos (pandrug-resistant; del prefijo griego “pan”- todos-; PDR), han sido empleados para caracterizar los diferentes patrones de resistencia de antimicrobianos asociados en el tratamiento de las enfermedades. Microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (*Salmonella* y *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., son los asociados y ampliamente estudiados en este tema. (Bonomo y colab., 2006; Falagas y colab., 2006) De esta manera, el término MDR está definido como la no-susceptibilidad adquirida al menos a un agente en tres o más categorías de antimicrobianos, por otro lado, el término XDR ha sido descrito como la no-susceptibilidad al menos a un agente en todos menos dos o una categoría de antimicrobianos (es decir, los aislados bacterianos siguen siendo susceptibles a solo una o dos categorías); finalmente el

término PDR asociado a la no-susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos. (Magiorakos y colab., 2012) En este sentido, una de las infecciones que actualmente está considerada en las categorías de MDR y XDR, es la tuberculosis. En esta última década el tratamiento estándar para dicho padecimiento es la combinación de cuatro fármacos antimicrobianos durante 6 meses, sin embargo, en algunas ocasiones los pacientes no presentan mejoría generando un serio problema de salud a nivel mundial. (Tuberculosis, S.f) Por otro lado, el estudio para el desarrollo de nuevos fármacos ha cobrado impulso empleando herramientas computacionales para hacer un diseño racional de fármacos, (Duffy y colab., 2012; Saldívar-González y colab., 2017; Vogt y colab., 2012) permitiendo ahorro sintético y selectividad hacia la diana terapéutica. La tuberculosis (TB) es una enfermedad que impacta a nivel mundial, sus principales síntomas son tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, por mencionar algunos. Las personas infectadas tienen a lo largo de su vida un riesgo de padecer esta enfermedad del 10%. Sin embargo, en personas con



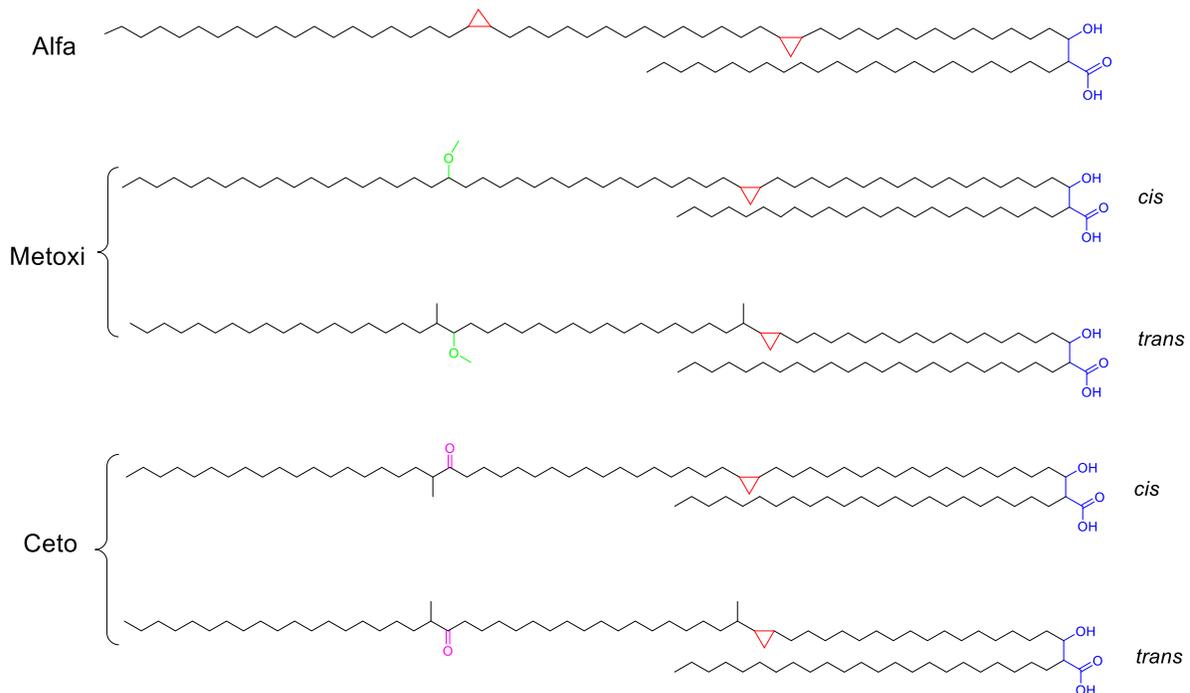
sistemas inmunes dañados (VIH, diabetes, desnutrición) el riesgo de padecerla es mayor. En el año del 2014, cerca de 9.3 millones de personas la padecieron y de los cuales 1.5 millones fueron decesos. (Tuberculosis, S.f) El agente infeccioso es el Mtb, el cual tiene la capacidad de sobrevivir en el huésped causando estados de enfermedad activa y latente, así como evadir las defensas del sistema inmunológico. El medio de contaminación es el aire, una vez al interior de los pulmones, este genera una respuesta inmune y una infección primaria, (Davis y colab., 2009) en un intento de eliminar esta amenaza, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y monocitos son reclutados, sin embargo, las bacterias también son incorporadas. Mtb tiene la capacidad de sobrevivir a este ambiente mediante la manipulación de su huésped celular y la prevención de la fusión entre los fagosomas y los lisosomas. (Chackerian y colab., 2002) Cuando está adentro de los leucocitos, la micobacteria comienza a proliferar, lo que lleva a la muerte necrótica, (Davis y colab., 2009) entonces es fagocitado e inicia un nuevo ciclo. Este microorganismo tiene la capacidad de inhibir la apoptosis de la célula huésped asegurando su supervivencia y generando la acumulación de una cantidad suficiente de microorganismos antes de su liberación (Tuberculosis latente), lo cual no genera síntomas en los pacientes, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) una tercera parte de la población mundial padece tuberculosis latente. La quimioterapia estándar y recomendada

actualmente para la TB, es llamada DOTS (tratamiento de observación directa, curso corto) tiene una tasa de curación de hasta el 95% y está recomendada por la OMS. Una de las principales dificultades para el control global de la TB es la reactivación de la enfermedad en pacientes que portan una infección latente, en la cual se cree que las bacterias están en un estado de lento crecimiento, (Parrish y colab., 1998) y son difíciles al tratamiento con medicamentos convencionales contra la TB. En los últimos años, esto ha generado una resistencia a fármacos que va en aumento. (Mitnick y colab., 2008) De ahí la importancia en continuar los estudios sobre el diseño, síntesis y evaluación de con potencial actividad antituberculosa. Por otro lado, se ha demostrado que existe una familia de proteínas conocidas como “proteínas de membrana micobacteriana mayor” (MmpL) compuesta de 13 diferentes proteínas, las cuales forman parte de una superfamilia de transportadores de resistencia, nodulación y división celular (RND). Su función central es el traslado de componentes lipídicos a la pared celular, es decir, translocar lípidos de la envoltura los cuales están asociados a la virulencia y sideróforos a través de la membrana interna. (Ma, S. y colab., 2020) Para la biosíntesis de la membrana celular se han identificado que las MmpL3, 4, 5, 7, 8, 10 y 11 están involucradas, (Pilar, D. y colab., 2005) por su parte, las MmpL5 y 7 están involucradas en el eflujo de fármacos antituberculosos. (C., H. R. y colab., 2014) De esta familia, la MmpL3 está relacionada

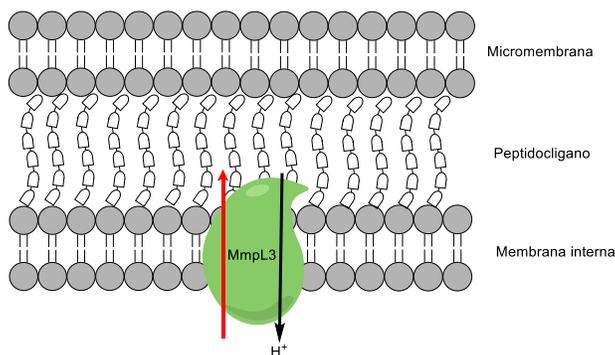


para Mtb, por lo que, esta diana terapéutica ha sido utilizada como una plataforma para el diseño de fármacos contra este microorganismo (Figura 1). (Valentina L. R. y colab., 2012) Hablando exclusivamente de esta proteína, se ha descrito que es la responsable de transportar los ácidos micólicos (Esquema 1) en forma de trehalosa monocelular (TMM), que junto con trehalosa dimicolato (TDM) y micolatos unidos a arabinogalactan generan la micomembrana

(Esquema 2). (Valera y colab., 2012, Chiaradia L. y colab., 2017) Cuando el MmpL3 se agota permite la acumulación de TMMs así como la reducción de los niveles de TDM, este decremento en la disponibilidad de lípidos detiene la división celular generando la muerte, este efecto fue observado en una micobacteria homóloga, la *M. smegmatis*. (Grzegorzewicz, A. E. y colab., 2016)



Esquema 1. Ácidos micólicos



Esquema 2. Representación de la membrana celular de Mtb

En este sentido, desde hace cerca de 2 décadas el pirrol BM212 fue desarrollado y aplicado como potente agente antibacterial inhibiendo la proteína MmpL3. (Biava, M. y colab., 2006) Otro tipo de fármacos antituberculosos han sido ampliamente estudiados y utilizados, como la bedaquilina que es un inhibidor específico de la adenosina trifosfato (ATP) sintasa para Mtb (Figura 1), fármaco inhibidor de las síntesis de la pared celular al impedir la producción de los ácidos metoxi-micólico y cetomicólico (Esquema 1), (Mitnick y colab., 2008) estos han sido recién aprobados por la EMA (European Medicines Agency). La resistencia de microorganismos a diferentes fármacos ha direccionado a diferentes áreas a trabajar sobre el tema. En esta investigación se plantea el diseño y síntesis de moléculas derivadas de pirrol con posible actividad antituberculosa, la presencia de grupo fuertemente electronegativos y lipofílicos como el $-CF_3$ y N-carbonylo permitirá una buena interacción con la diana terapéutica (MmpL3).

2. Discusión y Resultados

La síntesis del núcleo de pirrol se diseñó a través de la reacción de cicloadición (3+2) y su post-funcionalización por una aminación reductiva para la generación de análogos al BM212 (Esquema 3). Para ello, se sintetizaron las materias primas. La oxazolona (**3a-e**) se obtuvo empleando el procedimiento reportado por el grupo de investigación con ligeras modificaciones. Se hizo reaccionar el aminoácido respectivo, y anhídrido trifluoroacético durante 4 horas, al finalizar el tiempo de reacción se realizaron tres lavados a la fase orgánica, el exceso de agua se eliminó mediante Na_2SO_3 para concentrar el producto deseado. Con esta materia prima, el paso siguiente fue realizar las pruebas de reactividad para la formación del pirrol (**5a-e**). Un primer acercamiento fue emplear 1.3 mmol de oxazolona, 0.4 mol de α -bromocinamaldehído, TEA en MeCN a reflujo por 3 horas. Cuando se analizó la placa de cromatografía (ccf) se observaron 4 productos que fueron purificados en una columna de sílice (230-400), empleando un sistema de solventes 9:1 (Hexano: AcOEt). Finalmente, para las pruebas de aminación reductiva se siguió la metodología

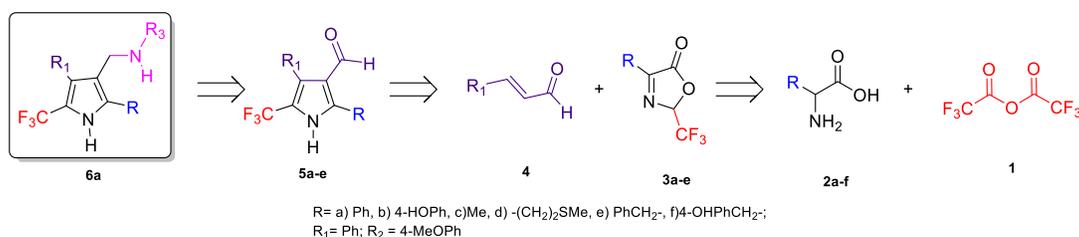


reportada previamente donde se emplearon el 3-formilpirrol, *p*-anisidina, ácido bórico y NaBH₄. (López, F. I. y colab., 2017)

2.1 Síntesis de oxazolonas

De acuerdo con lo establecido en el protocolo se lograron aislar seis oxazolonas como se muestra en la Tabla 1, además se logró caracterizar por medio de técnicas espectroscópicas como RMN. La señal característica de la formación de la oxazolona por RMN ¹H fue la señal con

multiplicidad de cuarteto y constante de acoplamiento de 5 Hz en 6.18 ppm que integra para 1, esta señal fue asignada al protón base del grupo trifluorometilo (típico acoplamiento H-F) y comprobada por la RMN ¹⁹F (-78.8 ppm). Las oxazolonas resultaron estables por varios días en este caso las 2 primeras (Tabla 1), mientras que las otras fueron inestables en cuestión de días. El proceso de purificación es fundamental para la obtención del producto y se refleja en el rendimiento.



Esquema 3. Análisis retro sintético para la síntesis de derivados de BM212

Tabla 1. Oxazolonas sintetizadas con datos de rendimiento

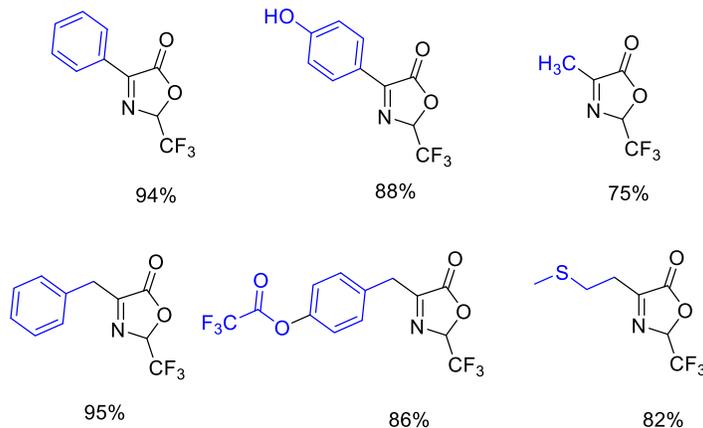
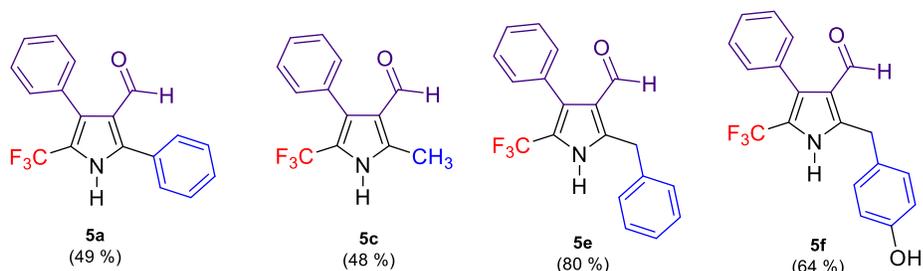




Tabla 2. Pirroles sintetizados con datos de rendimiento



2.2 Síntesis de anillo de pirrol

Se logró obtener los derivados de pirrol siguiendo lo establecido en el protocolo descrito anteriormente, se hicieron modificaciones en el tiempo de reacción monitoreado por ccf (Tabla 2). Por otro lado, el seguimiento de la reacción fue por RMN ^1H , asimismo, se realizó su caracterización una vez purificados. Existen señales características como la del aldehído localizada como un singulete en 9.71 ppm. Otra señal amplia fue localizada en 11.37 ppm la cual fue atribuida al protón unido al nitrógeno del anillo de pirrol. Finalmente, por RMN ^{19}F se observó el cambio de desplazamiento químico a -56.95 ppm del flúor perteneciente al anillo de pirrol que cuando se compara con el del anillo de oxazolona (-78.56 ppm) es marcada la diferencia. Esto permitió comprobar la transformación de la materia de partida.

2.3 Síntesis de aminación reductiva sobre aldehído adyacente al anillo de pirrol.

De acuerdo con lo establecido por el artículo mencionado anteriormente se procedió a trabajar la reacción de aminación reductiva. De esta etapa solo se logró generar algunas reacciones en las

cuales se tienen los experimentos pendientes por agregar y caracterizar los productos esperados.

2.4 Uso de PASS Online

PASS-Online es un software que evalúa el potencial biológico de estructuras químicas basadas en la estructura del compuesto orgánico similares a fármacos, éste, puede predecir simultáneamente tipos de actividades biológicas como: acción farmacológica, mecanismo de acción, toxicidad, efectos secundarios, interacciones con enzimas metabólicas, transportadores, y efectos sobre la expresión genética. En este proyecto, este software fue empleado con el objetivo de analizar teóricamente el potencial biológico de las moléculas, por lo que, es necesario complementar con pruebas biológicas adecuadas, así como otros estudios teóricos para comprobar su actividad.

En la Tabla 3, se muestran las posibles actividades que presentan algunas de las moléculas propuestas emitidas por el PASS-Online. Como se muestra en la Tabla 3, para las posibles moléculas finales, existe una variación de actividades entre las que destacan: como inhibidor de la quinasa del



receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas siendo una actividad mostrada en todas las moléculas analizadas.

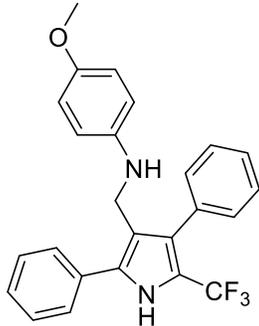
3. Conclusión

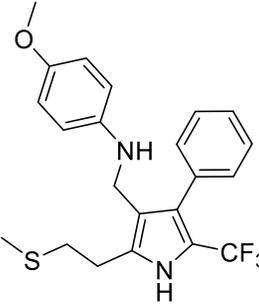
Se logró obtener las materias primas (oxazolonas) con un alto rendimiento, el cual, es una parte fundamental para etapas posteriores. Por otro lado, a pesar de que se sintetizaron los derivados de pirrol, falta

optimizar las condiciones de reacción ya que hasta la fecha el rendimiento es considerado bajo. En la última etapa de reacción (aminación reductiva) se tienen resultados, pero la caracterización no se completó. Finalmente, el uso del PASS Online nos permitió tener un conocimiento sobre la posible actividad que pueden tener estas moléculas.



Tabla 3. Predicción de actividad de moléculas finales por Pass online.

	Pa	Pi	Activity
		0,617	0,092
	0,515	0,015	CYP2D15 substrate
	0,517	0,027	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
	0,569	0,145	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,500	0,079	Calcium channel (voltage-sensitive) activator
	0,365	0,011	Age-related macular degeneration treatment
	0,373	0,035	CYP1A inhibitor
	0,367	0,036	CYP1A2 inhibitor
	0,378	0,064	Cytochrome P450 stimulant
	0,336	0,025	Interleukin antagonist

	Pa	Pi	Activity
		0,477	0,037
	0,388	0,070	Fibroblast growth factor agonist
	0,319	0,026	Dopamine release stimulant
	0,402	0,150	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
	0,294	0,051	Hepatic disorders treatment
	0,353	0,125	Antianginal
	0,301	0,076	Antihypertensive
	0,282	0,068	Fibroblast growth factor 1 agonist
	0,219	0,015	Homocysteine S-methyltransferase inhibitor
	0,251	0,090	Acidifying agent non gastric

BM 212. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (4), 515–520.

Referencias

Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S. Pyrrole: A Resourceful Small Molecule in Key Medicinal Hetero-Aromatics. *RSC Adv.* **2015**, *5* (5), 14266–15233.

Biava, M.; Cesare Porretta, G.; Deidda, D.; Pompei, R.; Tafi, A.; Manetti, F. Importance of the Thiomorpholine Introduction in New Pyrrole Derivatives as Antimycobacterial Agents Analogues of

Biava, M.; Manetti, G. C. P. and F. New Derivatives of BM212: A Class of Antimycobacterial Compounds Based on the Pyrrole Ring as a Scaffold. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* **2007**, pp 65–78.

Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; Supino, S.; Deidda, D.; Pompei, R.; Molicotti, P.; Manetti, F.; Botta, M. Antimycobacterial Agents. Novel Diarylpyrrole Derivatives of BM212 Endowed with High Activity toward



Mycobacterium Tuberculosis and Low Cytotoxicity. *J. Med. Chem.* 2006, 49 (16), 4946–4952.

Bonomo, R. A.; Szabo, D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas Aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 43 (Supplement_2), S49–S56.

C., H. R.; Swapna, U.; T., C. S. Cross-Resistance between Clofazimine and Bedaquiline through Upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium Tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58 (5), 2979–2981.

Campbell, M. G.; Ritter, T. Late-Stage Fluorination: From Fundamentals to Application. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18 (4), 474–480.

Chackerian, A. A.; Alt, J. M.; Perera, T. V.; Dascher, C. C.; Behar, S. M. Dissemination of *Mycobacterium Tuberculosis* Is Influenced by Host Factors and Precedes the Initiation of T-Cell Immunity. *Infect. Immun.* **2002**, 70 (8), 4501 LP – 4509.

Chiaradia, L.; Lefebvre, C.; Parra, J.; Marcoux, J.; Bulet-Schiltz, O.; Etienne, G.; Tropis, M.; Daffé, M. Dissecting the Mycobacterial Cell Envelope and Defining the Composition of the Native Mycomembrane. *Sci. Rep.* 2017, 7 (1), 12807.

Davis, J. M.; Ramakrishnan, L. The Role of the Granuloma in Expansion and

Dissemination of Early Tuberculous Infection. *Cell* 2009, 136 (1), 37–49.

Duffy, B. C.; Zhu, L.; Decornez, H.; Kitchen, B. Early Phase Drug Discovery: Cheminformatics and Computational Techniques in Identifying Lead Series. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20 (18), 5324–5342.

Falagas, M. E.; Koletsis, P. K.; Bliziotis, I. A. The Diversity of Definitions of Multidrug-Resistant (MDR) and Pandrug-Resistant (PDR) *Acinetobacter Baumannii* and *Pseudomonas Aeruginosa*. *J. Med. Microbiol.* 2006, 55 (12), 1619–1629. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46747-0>.

Gholap, S. S. Pyrrole: An Emerging Scaffold for Construction of Valuable Therapeutic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 110, 13–31.

Grzegorzewicz, A. E.; Pham, H.; Gundi, V. A. K. B.; Scherman, M. S.; North, E. J.; Hess, T.; Jones, V.; Grupp, V.; Born, S. E. M.; Korduláková, J.; et al. Inhibition of Mycolic Acid Transport across the *Mycobacterium Tuberculosis* Plasma Membrane. *Nat. Chem. Biol.* 2012, 8 (4), 334–341.

Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (2), 683–730.

López, F. I., de la Cruz, F. N., López, J., Martínez, J. M., Alcaraz, Y., Delgado, F., ...



& Vázquez, M. A. (2017). A simple method for the synthesis of 1, 3-diaminopropan-2-ols derivatives and their ex vivo relaxant activity on isolated rat tracheal rings. *Medicinal Chemistry Research*, 26, 1325-1335

Ma, S.; Huang, Y.; Xie, F.; Gong, Z.; Zhang, Y.; Stojkoska, A.; Xie, J. Transport Mechanism of Mycobacterium Tuberculosis MmpL/S Family Proteins and Implications in Pharmaceutical Targeting. *Biol. Chem.* **2020**, 401 (3), 331–348.

Magiorakos, A.-P.; Srinivasan, A.; Carey, R. B.; Carmeli, Y.; Falagas, M. E.; Giske, C. G.; Harbarth, S.; Hindler, J. F.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; et al. Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, 18 (3), 268–281.

Mitnick, C. D.; Shin, S. S.; Seung, K. J.; Rich, M. L.; Atwood, S. S.; Furin, J. J.; Fitzmaurice, G. M.; Alcantara Viru, F. A.; Appleton, S. C.; Bayona, J. N.; et al. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359 (6), 563–574.

Parrish, N. M.; Dick, J. D.; Bishai, W. R. Mechanisms of Latency in *Mycobacterium Tuberculosis*. *Trends Microbiol.* **1998**, 6 (3), 107–112.

Pilar, D.; B., R. M.; E., B. C. Contribution of the Mycobacterium Tuberculosis MmpL Protein Family to Virulence and Drug Resistance. *Infect. Immun.* 2005, 73 (6), 3492–3501.

Saldívar-González, F.; Prieto-Martínez, F. D.; Medina-Franco, J. L. Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos: Un Enfoque Computacional. *Educ. Química* 2017, 28 (1), 51–58.

Tuberculosis. 2023. Organización Mundial de la Salud (OMS). Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.

Valentina, L. R.; Giovanna, P.; Ortiz, C. J.; Silvia, B.; Rosalia, P. M.; Mariangela, B.; M., R. R.; Cesare, P. G.; Salvatore, A.; Claudio, B.; et al. MmpL3 Is the Cellular Target of the Antitubercular Pyrrole Derivative BM212. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56 (1), 324–331.

Varela, C.; Rittmann, D.; Singh, A.; Krumbach, K.; Bhatt, K.; Eggeling, L.; Besra, G. S.; Bhatt, A. MmpL Genes Are Associated with Mycolic Acid Metabolism in Mycobacteria and Corynebacteria. *Chem. Biol.* 2012, 19 (4), 498–506.

Vogt, M.; Bajorath, J. Chemoinformatics: A View of the Field and Current Trends in Method Development. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20 (18), 5317–5323.

Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acenã, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa,



Naturaleza y Tecnología 10º Encuentro Anual de
Número especial Estudiantes
ISSN 2007-672X 25 al 27 de octubre de
Universidad de Guanajuato 2023



K.; Liu, H. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II-III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 422–518.