



Desde la quinolina hasta el Alzheimer. Diseño computacional de fármacos multifuncionales usando cómputo de alto desempeño

Luis Felipe Hernández Ayala

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química,
Departamento de Química Inorgánica, Ciudad de México, México.
ORCID: 0000-0002-3387-763X

Eduardo Gabriel López Guzmán

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento
de Química, Ciudad de México, México.
ORCID: 0000-0003-1443-4136

Mario Prejanò

Universidad de Calabria, Departamento de Química y Tecnologías
Químicas, Arcavacata de Rende, Italia.
ORCID: 0000-0002-9140-6246

Tiziana Marino

Universidad de Calabria, Departamento de Química y Tecnologías
Químicas, Arcavacata de Rende, Italia.
ORCID: 0009-0008-5856-0664

Annia Galano

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento
de Química, Ciudad de México, México.
ORCID: 0000-0002-1470-3060

Recepción: 26 de febrero de 2026.

Aceptación: 16 de abril de 2026.

Mayo 2026 • número de revista 15 • DOI: 10.22201/dgtic.26832968e.2026.15.147

Desde la quinolina hasta el Alzheimer. Diseño computacional de fármacos multifuncionales usando cómputo de alto desempeño

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío biomédico actual debido a su naturaleza multifactorial y a la ausencia de terapias efectivas. Frente a este escenario, el diseño de fármacos multifuncionales surge como una estrategia prometedora, impulsada por el desarrollo tecnológico. En este trabajo, se describe la implementación del protocolo CADMA-Chem en infraestructuras de supercómputo (HPC) para la exploración masiva de un espacio químico de 8356 derivados de la quinolina en los clústeres Miztli y Yoltla (LANCAD-UNAM). Mediante el uso de quimioinformática y simulaciones de acoplamiento molecular, se priorizaron cinco candidatos con actividad antioxidante y afinidad por la acetilcolinesterasa (AChE), diana clave en la EA. Simulaciones de dinámica molecular y estimaciones energéticas MM/GBSA, permitieron identificar al derivado dQ1368 como el candidato más prometedor. Finalmente, la integración de inteligencia artificial para el análisis retrosintético permite sentar las bases para el trabajo experimental, demostrando cómo la sinergia entre el HPC universitario y la IA acelera la investigación de frontera.

Palabras Clave: diseño de fármacos, fármacos multifuncionales, Alzheimer, HPC, quimioinformática.

From quinoline to Alzheimer's: Computational design of multifunctional drugs using high-performance computing

Abstract

Alzheimer's disease (AD) represents one of the most significant current biomedical challenges due to its multifactorial nature and the lack of effective therapies. In this scenario, the design of multifunctional drugs (MFDs) emerges as a promising strategy, driven by technological development. This work describes the implementation of the CADMA-Chem protocol on High-Performance Computing (HPC) infrastructures for the massive exploration of a chemical space comprising 8,356 quinoline derivatives using the Miztli and Yoltla clusters (LANCAD-UNAM). Through chemoinformatics and molecular docking simulations, five candidates were prioritized based on their antioxidant activity and affinity for acetylcholinesterase (AChE), a key target in AD. Advanced molecular dynamics simulations and MM/GBSA energy estimations identified the derivative dQ1368 as the most promising candidate due to its stability and energetic profile. Finally, the integration of artificial intelligence for retrosynthetic analysis lays the groundwork for experimental work, demonstrating how the synergy between university-based HPC and AI accelerates frontier research.

Keywords: drug design, multifunctional drugs, Alzheimer, HPC, chemoinformatics.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye uno de los principales retos de salud pública. La ausencia de terapias efectivas y la progresión irreversible evidencian la necesidad de estrategias innovadoras que superen los enfoques terapéuticos tradicionales. La EA se caracteriza por una compleja red de mecanismos patológicos interconectados. La acumulación de proteínas mal plegadas, el desequilibrio en la homeostasis de metales, el incremento del estrés oxidativo y la alteración de la neurotransmisión actúan de manera simultánea, empujando a la neurona hacia el colapso [1]. Este carácter multifactorial limita la eficacia de fármacos dirigidos, cuyos efectos son paliativos y de alcance moderado.

Ante este escenario, los fármacos multifuncionales (FMF) surgen como una estrategia prometedora que integra, en una sola molécula, propiedades complementarias, tales como capacidad antioxidante, actividad quelante, inhibición enzimática y actividad reparadora con efectos sinérgicos, menor polifarmacia y reducción de reacciones adversas. Sin embargo, el diseño de FMF requiere la exploración sistemática de espacios químicos masivos y la estimación temprana de propiedades ADME (Administración, Distribución, Metabolismo y Excreción), toxicidad y, en función de la diana terapéutica, actividad antioxidante u otras propiedades específicas. Todas estas tareas demandan una alta capacidad computacional. La integración de infraestructuras de supercómputo (HPC), IA y quimioinformática dentro del entorno universitario permite realizar cribados masivos y simulaciones avanzadas a una escala sin precedentes. La disponibilidad de clústeres como Miztli y Yoltla permite realizar simulaciones moleculares con niveles de detalle que, hace unas décadas, eran inalcanzables. Lejos de sustituir la validación experimental, estas tecnologías permiten formular hipótesis mejor fundamentadas, optimizar recursos y reducir drásticamente los tiempos de investigación.

El diseño de fármacos ha evolucionado hacia el uso de modelos de aprendizaje profundo para explorar la diversidad química. Estos enfoques incluyen el uso de SMILES y redes neuronales para generar estructuras con propiedades biológicas específicas [2], [3], así como algoritmos evolutivos integrados con dinámica molecular para el diseño automatizado de inhibidores [4]. A diferencia de estas estrategias, enfocadas en un solo blanco o en la generación estocástica, el protocolo CADMA-Chem permite priorizar sistemáticamente moléculas multifuncionales. Al integrar simultáneamente actividad antioxidante, inhibición enzimática y viabilidad farmacocinética, junto con retrosíntesis asistida por IA, este protocolo de diseño establece un puente eficiente hacia la validación experimental.

Por todo lo anterior, el presente trabajo busca explorar cómo la combinación de HPC, quimioinformática e IA puede transformar la manera en que diseñamos fármacos multifuncionales, tomando como ejemplo la identificación y priorización de derivados quinolínicos (dQu) con potencial neuroprotector mediante el protocolo CADMA-Chem.

En este contexto, se describe una aproximación integral que combina infraestructura HPC, IA y quimioinformática para el diseño de potenciales FMF derivados de la quinolina

(dQu). Se destaca el papel de estos candidatos como antioxidantes y como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), diana terapéutica por excelencia en la EA [5], demostrando cómo el ecosistema tecnológico potencia la investigación académica hacia soluciones con impacto social.

Infraestructura de supercómputo e integración tecnológica en instituciones de educación superior

El diseño de fármacos asistido por computadora ha evolucionado en las últimas décadas. Lo que antes se limitaba a estudios de acoplamiento (*docking*) con bibliotecas pequeñas, hoy implica la exploración masiva de espacios químicos de hasta incluso millones de estructuras virtuales. Esta expansión ha sido posible gracias al desarrollo de arquitecturas HPC, incorporación de unidades de procesamiento gráfico (GPU) y el desarrollo de software especializado.

Dichas tecnologías permiten ejecutar cálculos intensivos, tales como los basados en la teoría de los funcionales de la densidad (DFT), cribados virtuales masivos (*High-Throughput Virtual Screening*), simulaciones de dinámica molecular (MD) y estimaciones energéticas con métodos eficientes como MM/GBSA (mecánica molecular / área superficial de Born generalizada). La integración de estos recursos ha incrementado la velocidad de cálculo en varios órdenes de magnitud, reduciendo tiempos de ejecución de semanas o días a sólo unas horas o incluso minutos. No obstante, es vital reconocer que el incremento en potencia computacional no sustituye la evidencia biológica. El valor del supercómputo reside en la capacidad de priorizar candidatos de manera más inteligente y acelerada, disminuyendo la incertidumbre antes de la validación experimental que continúa siendo indispensable.

Para las instituciones de educación superior, la disponibilidad de centros con capacidades HPC constituye un activo estratégico. Además de acelerar proyectos específicos, estas plataformas promueven la formación de recursos humanos en áreas interdisciplinarias y fortalecen la autonomía tecnológica que es necesaria para sostener la investigación de frontera. En este trabajo, el uso de infraestructura de Miztli y Yoltla (LANCAD-UNAM) fue determinante para implementar el protocolo CADMA-Chem a escala, procesando más de ocho mil estructuras y ejecutando simulaciones de dinámica molecular que habrían sido

inviabiles sin dicha infraestructura. Los recursos computacionales ascendieron a aproximadamente 13,500 h-CPU y 1,300 h-GPU, excluyendo aquellas ejecuciones que no convergieron o presentaron problemas técnicos.

Protocolo CADMA-Chem para el diseño racional de quinolinas multifuncionales

Con el objetivo de diseñar compuestos con potencial actividad multifuncional frente a la EA, se implementó el protocolo computacional CADMA-Chem [6], que permite trasladarse de una molécula progenitora, hacia derivados priorizados de manera sistemática y reproducible.

El punto de partida es la selección de un marco molecular con actividad biológica conocida, en este caso, la quinolina (Fig. 1). Este marco posee gran versatilidad biológica y rutas sintéticas establecidas, lo que lo convierte en un candidato ideal para la generación de derivados con potencial farmacológico [7]. A partir de este núcleo, se realizaron sustituciones sistemáticas con grupos funcionales de interés químico (-OH, -CHO, -COCH₃, -COOCH₃, -SH, -NH₂), utilizando el software SmileIt desarrollado en el grupo de investigación [8]. Este proceso generó un espacio químico estructuralmente diverso, pero controlado, de poco más de 8000 derivados.

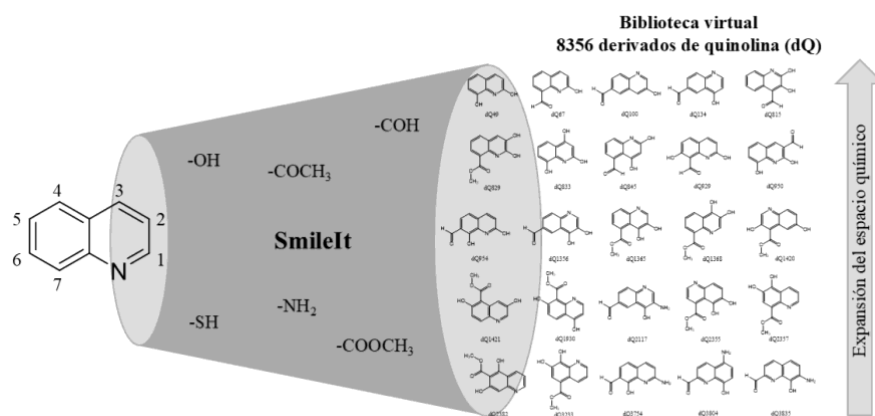


Fig. 1. Generación de la biblioteca virtual de dQu.

El protocolo contempla una primera etapa de filtrado basada en propiedades farmacocinéticas, toxicológicas y de factibilidad sintética. Se estimaron parámetros ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), toxicidad (dosis letal media, mutagenicidad y toxicidad del desarrollo) y accesibilidad sintética con herramientas quimioinformáticas como RDKit, T.E.S.T., Ambit-SA, entre otros [9]-[11]. Estos criterios permiten descartar compuestos con bajo potencial de desarrollo. La elección de los candidatos con las propiedades farmacológicas más prometedoras se realizó mediante índices de selección y eliminación, que combinan los descriptores mencionados en una métrica cuantitativa que compara cada derivado contra un conjunto de referencia de fármacos neuroprotectores comerciales, descartando automáticamente aquellos con perfil farmacocinético inadecuado o con valores de toxicidad inaceptables.

En una segunda etapa, se evaluaron la energía de ionización (IP) y la energía de disociación de enlace mediante cálculos DFT implementados en Gaussian 16 [12]. Estos parámetros están relacionados con mecanismos de donación de electrones (SET) o de transferencias de átomo de hidrógeno (HAT), procesos que, a su vez, dan cuenta de su actividad antioxidante. Los resultados se presentan en la Fig. 2, en un mapa conocido como eH-DAMA (*electron and hydrogen donating ability maps*), una herramienta visual que permite identificar de forma intuitiva qué candidatos superan en eficacia a antioxidantes estándar como la vitamina E, vitamina C o al Trolox frente a especies oxidantes (como el radical hidroperoxilo, OOH^{*}).

Posteriormente, se incorporó la evaluación de actividad poligénica frente a enzimas relevantes en la neurotransmisión (Catecol-o-metiltransferasa, "COMT", Monoaminoxidasa-B "MAO-B" y AChE) y en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como EA y Parkinson mediante simulaciones de *docking* molecular de los 20 mejores candidatos implementados con el software Autodock Vina [13]. Se utilizaron las estructuras de origen humano de COMT (PDB Id: 3S68 en complejo con Mg²⁺, S-adenosilmetionina y tolcapone), MAO-B (PDB Id: 2V5Z en complejo con flavin-adenin dinucleótido y safinamida) y AChE (PDB Id: 4EY7 en complejo con donepezilo).

Finalmente, tras la priorización de candidatos, se encontró que los compuestos diseñados tienen mayor potencial para inhibir a la AChE en comparación con las otras enzimas.

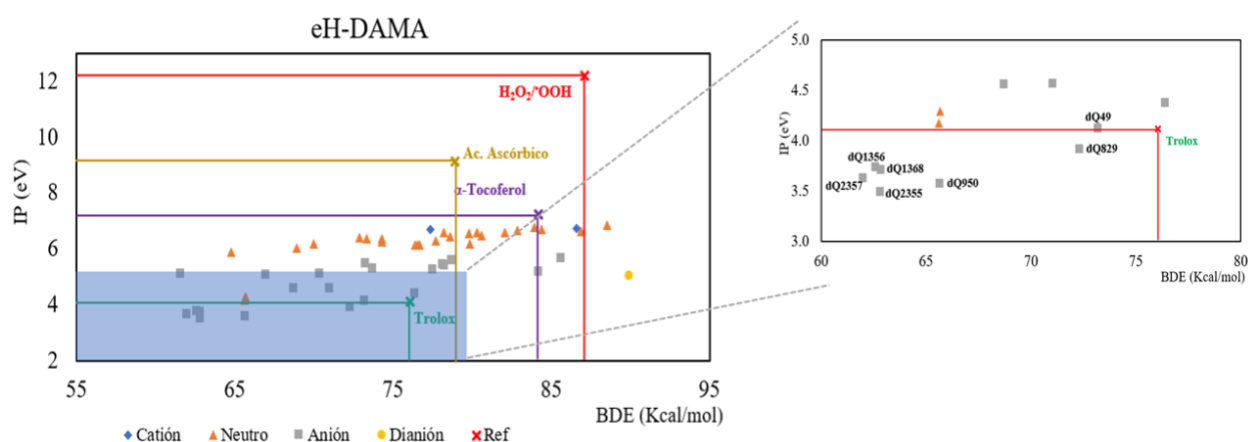


Fig. 2. Mapa eH-DAMA de los mejores 20 candidatos. Los ejes representan los potenciales de ionización (IP) y las energías de disociación de enlace (BDE). El recuadro destaca los derivados con un perfil antioxidante superior a los estándares comerciales.

La integración secuencial de estas etapas logra reducir el conjunto de 8356 derivados a 5 compuestos que equilibran viabilidad farmacocinética, potencial antioxidante y actividad inhibitoria de AChE, lo que los convierte en candidatos a FMF contra la EA [14].

Validación dinámica en HPC: simulaciones de dinámica molecular y análisis MM/GBSA

Utilizando la suite Schroedinger®, se realizaron simulaciones MD de los complejos quinolina-AChE seleccionados para evaluar su estabilidad, conformación e interacciones a lo largo del tiempo (200 ns). Las simulaciones de estos sistemas de miles de átomos implican una alta demanda computacional. La infraestructura HPC, en particular el uso de GPU, permite ejecutarlas, optimizando tiempos de procesamiento y posibilitando el análisis de múltiples sistemas bajo condiciones comparables. La incorporación de GPU fue determinante para alcanzar los tiempos de simulación sin comprometer el tamaño del sistema ni la calidad del muestreo conformacional. Esta etapa resulta crítica, ya que la dinámica molecular permite analizar el sistema en condiciones más cercanas al entorno fisiológico.

El análisis se centró en la entrada y la región de “la garganta” del sitio activo de la AChE, regiones que controlan el acceso al centro catalítico [15]. Algunos de los derivados

mantuvieron interacciones persistentes mediante enlaces de hidrógeno, apilamientos aromáticos y distintos contactos hidrofóbicos, sugiriendo una posible oclusión funcional similar a la observada en inhibidores de referencia como el donepezilo (Fig. 3) [15].

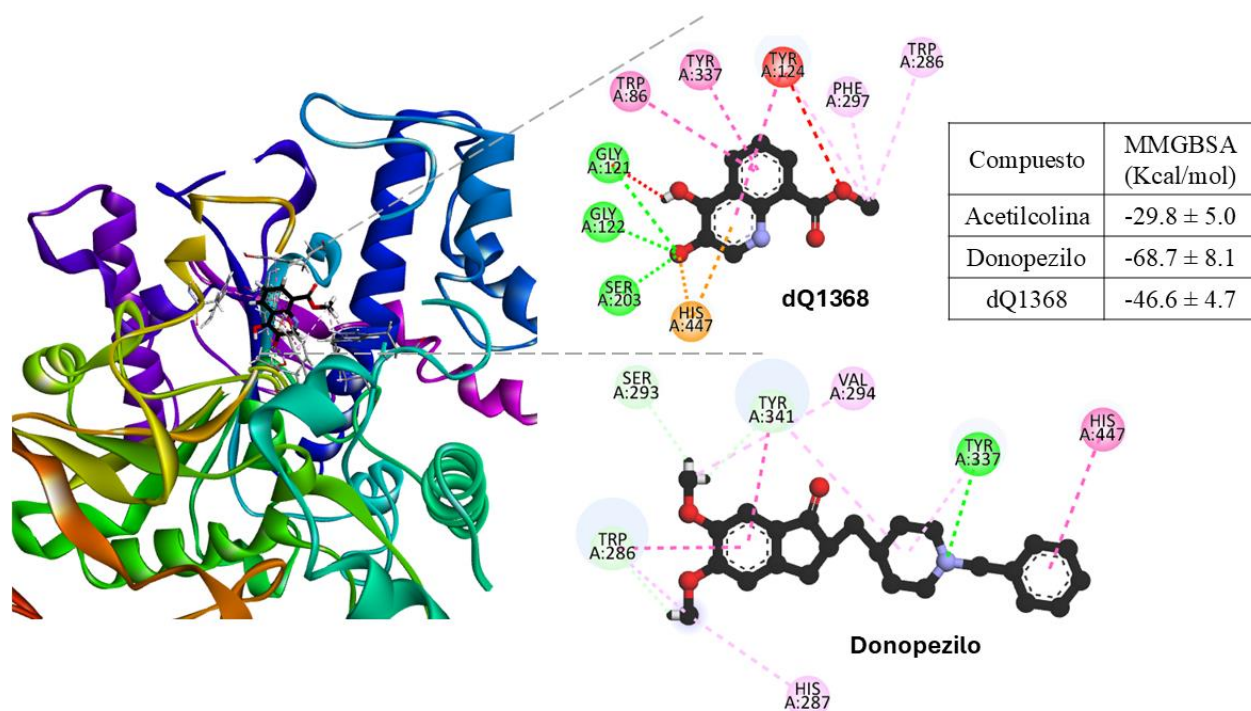


Fig. 3. Diagramas 3D (izquierda) y 2D (centro arriba) de la AChE ocluida con dQ1368. Diagrama de 2D donepezilo (centro abajo) y tabla con energías MMGBSA (derecha).

Para complementar el análisis, se estimaron energías libres de unión mediante el método MM/GBSA. Las afinidades calculadas mostraron correlación con los puntajes obtenidos en el docking del protocolo, validando la aplicabilidad y consistencia interna del flujo computacional. Entre los compuestos evaluados, dQ1368 evidenció mayor estabilidad posicional y mejor perfil energético, permaneciendo cercano a su configuración inicial durante la mayor parte de la trayectoria simulada y respaldando su potencial actividad como inhibidor de la AChE [16]. Este derivado es el candidato más prometedor debido a su notable estabilidad en el sitio activo de la AChE. Destaca su mimetismo con donepezilo, estableciendo interacciones aromáticas con residuos clave de la enzima (Trp86 y Tyr337), permitiendo una oclusión efectiva del sitio activo. Además, su capacidad para formar enlaces de hidrógeno

cerca de la tríada catalítica y su diseño como ligando multifuncional lo posicionan como un potencial FMF contra la EA.

Aunque la MD aporta un nivel de precisión superior al *docking*, los resultados continúan siendo predicciones. El valor del supercómputo radica en permitir la priorización con más información de los candidatos, disminuyendo la incertidumbre antes de la validación experimental. En un entorno académico, esta capacidad permite optimizar recursos, enfocar esfuerzos sintéticos y fortalecer la toma de decisiones.

Evaluación de viabilidad sintética y análisis de retrosíntesis asistida por IA

El diseño racional de compuestos con propiedades farmacológicas favorables posee poca utilidad si no se acompaña de un análisis de factibilidad sintética. El protocolo incorpora la evaluación de accesibilidad sintética como criterio estructural de priorización y fue estimada con descriptores que consideran complejidad estructural, fragmentos reactivos y disponibilidad comercial de los reactivos. Este análisis permite descartar estructuras con alta dificultad sintética, favoreciendo derivados compatibles con rutas orgánicas convencionales y disminuyendo los costos experimentales.

Para los 5 candidatos elegidos, se realizó un análisis de retrosíntesis asistida por IA con la plataforma IBM RXN for Chemistry [17], la cual emplea modelos de aprendizaje profundo entrenados en grandes bases de datos de reacciones químicas. Se identificaron rutas sintéticas cortas, del orden de cuatro etapas, que emplearon reactivos, disolventes y catalizadores de uso comercial, incluyendo alternativas compatibles con procedimientos tradicionales y con esquemas automatizables. La incorporación de retrosíntesis representa un puente entre el diseño virtual y la química experimental. A modo de ejemplo, se presenta la retrosíntesis de dQ1368 (Fig. 4). En un entorno académico, esta integración permite cerrar el ciclo “diseño-evaluación-síntesis” de manera coherente, reduciendo la brecha entre modelado molecular y validación en laboratorio. Este ciclo permitirá la síntesis y evaluación biológica de los 5 mejores candidatos.

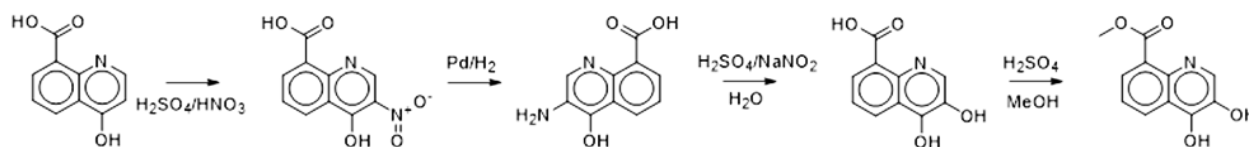


Fig. 4. Retrosíntesis del compuesto dQ1368.

Impacto del supercómputo y retos de validación

La integración de HPC, IA, quimioinformática y modelado molecular en el diseño de FMF permite explorar espacios químicos extensos, evaluar múltiples propiedades simultáneamente y analizar sistemas complejos con mayor profundidad y eficiencia. En el entorno académico, esta aproximación fomenta la multidisciplinariedad, ya que requiere la convergencia de química orgánica, química teórica, bioquímica, modelado molecular, ciencia de datos e inteligencia artificial, fortaleciendo la formación de recursos humanos capaces de integrar el entorno computacional y la validación experimental.

Por otro lado, es indispensable reconocer los límites inherentes a los modelos computacionales. Las predicciones de *docking*, MD y MM/GBSA, aunque robustas, siguen siendo estimaciones: dependen de supuestos fisicoquímicos y simplificaciones del entorno biológico. Por ello, y en el contexto de este trabajo, el supercómputo debe concebirse como una herramienta de priorización y de generación de hipótesis, no como sustituto de la validación experimental. El reto inmediato es trasladar los candidatos seleccionados, como el dQ1368, a etapas experimentales que incluyan síntesis y evaluación biológica. De esta manera, se consolida en las universidades un entorno donde infraestructura tecnológica, investigación interdisciplinaria y formación académica converjan para enfrentar problemas de salud pública.

Conclusiones

La combinación de quimioinformática, evaluación farmacológica temprana, modelado molecular y simulaciones MD permitió estructurar un flujo de trabajo coherente para la priorización de derivados quinolínicos con potencial como FMF.

El protocolo CADMA-Chem demostró su utilidad para reducir un espacio químico de 8356 derivados a 5 candidatos con un perfil equilibrado de viabilidad farmacocinética, accesibilidad sintética, actividad antioxidante y potencial inhibitorio contra la AChE.

La validación mediante MD y estimaciones MM/GBSA refinó y respaldó los resultados del *docking*, permitiendo la identificación del derivado dQ1368 como el candidato más prometedor a FMF contra la EA.

El análisis retrosintético posibilita enlazar los resultados computacionales con el ámbito experimental al proponer rutas de síntesis plausibles mediante el uso de herramientas asistidas por IA.

En conjunto, la integración de supercómputo, inteligencia artificial y diseño racional de fármacos demuestra que las IES mexicanas cuentan con las capacidades tecnológicas y humanas para producir ciencia de frontera con impacto social, formación de recursos humanos y desarrollo de soluciones terapéuticas innovadoras.

Agradecimientos

Al proyecto SECIHTI CBF2023-2024-1141, por el financiamiento, y al proyecto LANCAD-DGTIC-UNAM-352, por los recursos de supercómputo. LFHA (CVU:385666) agradece a la SECIHTI por la beca de Estancias Posdoctorales por México 2022(1). A EGGL (CVU 649128), por la beca de posgrado 762905.

Referencias

- [1] M. C. Carreiras, E. Mendes, M. J. Perry, A. P. Francisco, and J. Marco-Contelles, "The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics," *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 13, no. 15, pp. 1745-1770, 2013, doi: 10.2174/15680266113139990135.
- [2] R. Özçelik, H. Brinkmann, E. Criscuolo, and F. Grisoni, "Generative deep learning for de novo drug design—A chemical space odyssey," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 65, no. 14, pp. 7352-7372, 2025, doi: 10.1021/acs.jcim.5c00641.
- [3] F. Frausto-Parada, I. Vargas-Rodríguez, I. Mercado-Sánchez, A. Bazán-Jiménez, E. Díaz-Cervantes, M. A. Sotelo-Figueroa, and M. A. García-Revilla, "Grammatical evolution-based design of SARS-CoV-2 main protease inhibitors," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 24, pp. 5233-5245, 2022, doi: 10.1039/d1cp04159b.
- [4] W. Kong, Y. Hu, J. Zhang, and Q. Tan, "Application of SMILES-based molecular generative model in new drug design," *Front. Pharmacol.*, vol. 13, Art. no. 1046524, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.1046524.
- [5] H. Hampel, M. M. Mesulam, A. C. Cuello, M. R. Farlow, E. Giacobini, G. T. Grossberg, A. S. Khachaturian, A. Vergallo, E. Cavedo, P. J. Snyder, and Z. S. Khachaturian, "The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease," *Brain*, vol. 141, no. 7, pp. 1917-1933, 2018, doi: 10.1093/brain/awy132.
- [6] E. G. Guzmán-López, M. Reina, A. Pérez-González, M. Francisco-Márquez, L. F. Hernández-Ayala, R. Castañeda-Arriaga, and A. Galano, "CADMA-Chem: A Computational Protocol Based on Chemical Properties Aimed to Design Multifunctional Antioxidants," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 21, Art. no. 13246, 2022, doi: 10.3390/ijms232113246.
- [7] L. F. E. Moor, T. R. A. Vasconcelos, R. da R. Reis, L. S. S. Pinto, and T. M. da Costa, "Quinoline: An Attractive Scaffold in Drug Design," *Mini Rev. Med. Chem.*, vol. 21, no. 16, pp. 2209-2226, 2021, doi: 10.2174/1389557521666210210155908.

- [8] A. Galano, "SmileIt 1.0 JAVA." [Online]. Available: <https://agalano.com/smile-it/> [Accessed: Mar. 2024].
- [9] G. Landrum, "RDKit: Open-source cheminformatics software." [Online]. Available: <https://www.rdkit.org/> [Accessed: Mar. 2024].
- [10] T. Martin, Toxicity Estimation Software Tool (TEST). Washington, DC, USA: U.S. Environmental Protection Agency, 2016.
- [11] N. Kochev, S. Avramova, P. Angelov, and N. Jeliaskova, "Computational Prediction of Synthetic Accessibility of Organic Molecules with Ambit-Synthetic Accessibility Tool," *Org. Chem. Ind. J.*, vol. 12, no. 2, Art. no. 123, 2018.
- [12] M. J. Frisch et al., Gaussian 16, Revision C.01. Wallingford, CT, USA: Gaussian, Inc., 2016.
- [13] Eberhardt, D. Santos-Martins, A. F. Tillack, and S. Forli, "AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 61, pp. 3891-3898, 2021, doi: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
- [14] L. F. Hernández-Ayala, E. G. Guzmán-López, and A. Galano, "Quinoline Derivatives: Promising Antioxidants with Neuroprotective Potential," *Antioxidants (Basel)*, vol. 12, no. 10, Art. no. 1853, 2023, doi: 10.3390/antiox12101853.
- [15] M. A. Silva, A. S. Kiametis, and W. Treptow, "Donepezil inhibits acetylcholinesterase via multiple binding modes at room temperature," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 60, no. 7, pp. 3463-3471, 2020, doi: 10.1021/acs.jcim.9b01073.
- [16] M. Prejanò, I. Romeo, L. F. Hernández-Ayala, G. E. Guzmán-López, S. Alcaro, A. Galano, and T. Marino, "Evaluating Quinolines: Molecular Dynamics Approach to Assess Their Potential as Acetylcholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease," *ChemPhysChem.*, vol. 26, no. 1, Art. no. e202400653, 2025, doi: 10.1002/cphc.202400653.
- [17] IBM RXN for Chemistry [Online]. Available: <https://rxn.app.accelerate.science/rxn/> [Accessed: Nov. 8, 2024].