



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**TOPOLOGIA MOLECULAR APLICADA AL DESARROLLO DE  
FÁRMACOS**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**Juan Jacobo Mora Cerecero**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**

**AÑO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dra. Elena Guadalupe Ramírez López.

VOCAL: Dr. Marco Antonio Talavera Rosales.

SECRETARIO: Dr. José Luis Medina Franco.

1<sup>er</sup>. SUPLENTE: Prof. Víctor Hugo Avilés Rosas.

2° SUPLENTE: Profa. María Eugenia Mendoza Jasso.

## SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Facultad de Química, Departamento de Farmacia, grupo DIFACQUIM, Edificio F.

### ASESOR DEL TEMA:

Dr. José Luis Medina-Franco

---

### SUSTENTANTE:

Juan Jacobo Mora Cerecero

---



# CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 Una breve mirada al QSAR	1
1.2 La Topología Molecular	2
<b>2. PROCEDIMIENTO</b>	<b>8</b>
2.1 Los índices de Kier y Hall, definición, casos de éxito en QSAR y el problema de la interpretación	8
2.2 Definición de los criterios de farmacomodulación y su significado estructural	10
2.3 Expresión matemática del significado estructural de los criterios de farmacomodulación mediante índices topológicos	14
<b>3. RESULTADOS</b>	<b>21</b>
3.1 Interpretabilidad de los índices propuestos comparada con la interpretabilidad de los índices de Kier y Hall.	21
<b>4. DISCUSIÓN</b>	<b>23</b>
4.1 La amplia aplicabilidad como criterio de utilidad de índices	23
4.2 La interpretabilidad como propiedad indispensable	24
4.3 Validación de modelos QSAR	24
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>26</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>27</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Una breve mirada al QSAR

La metodología QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships – Relaciones Cuantitativas Estructura Actividad*) relaciona numéricamente estructuras químicas, con sus actividades biológicas. QSAR abarca un conjunto de técnicas computacionales relacionadas con diseño y visualización espacial virtual de moléculas, cálculo de propiedades fisicoquímicas moleculares (Descriptores), bioinformática y estadística, con el fin último de predecir teóricamente la actividad biológica y permitir el diseño teórico de posibles nuevos fármacos sin pasar por el proceso de prueba y error de síntesis orgánica [11].

El nombre de QSAR, fue establecido por Corwin Hansch y Toshio Fujita en un artículo publicado en 1962 en el cual establecieron correlaciones de actividad biológica de ácidos fenoxiacéticos (reguladores del crecimiento de plantas) con constantes de Hammett y Coeficientes de Partición para diferentes sustituyentes de dichos compuestos [2]. Dicha metodología fue perfeccionada por Fujita, dando origen en 1990 a la metodología extratermodinámica, en la cual, se supone que el efecto de un fármaco puede descomponerse en una serie de procesos encadenados cuya energía libre total está dada por la ecuación:

$$\Delta G = -RT \ln K_G \text{ --- (Eq. 1)}$$

En la cual  $K_G$  es la constante de equilibrio para la formación del complejo fármaco-receptor. Uno de los postulados de la metodología extratermodinámica indica que la energía libre de interacción fármaco-receptor puede descomponerse en tres términos, cada uno de los cuáles, tiene en cuenta la contribución al cambio de energía libre que producen las interacciones de tipo hidrofóbico, electrónico y estérico entre el fármaco y receptor, quedando la ecuación 1 como:

$$-RT \ln K_G = \Delta G_h + \Delta G_e + \Delta G_s \text{ --- (Eq. 2)}$$

O bien:

$$\ln K_G = f_h(x_h) + f_e(x_e) + f_s(x_s) \text{ --- (Eq. 3)}$$

Por último, dado que  $\ln A = \ln K_G + cte$ , la ecuación 3 queda como:

$$\ln A = f_h(x_h) + f_e(x_e) + f_s(x_s) + cte. \text{ --- --- --- (Eq. 4)}$$

Donde las funciones  $f_h(x_h)$ ,  $f_e(x_e)$  y  $f_s(x_s)$  definen el modo en el que las características fisicoquímicas del fármaco, cuantificadas mediante los parámetros  $x_h$ ,  $x_e$  y  $x_s$  influyen en su interacción con el receptor [13]. Ésta ecuación establece la existencia de una relación entre la actividad biológica de un fármaco y sus características fisicoquímicas y es el fundamento del QSAR tradicional. Una de las asunciones fundamentales de la metodología extratermodinámica, es que la actividad biológica, es una función de la estructura del fármaco, sin embargo, como lo menciona Randic, estrictamente hablando los estudios QSAR tradicionales no ofrecen una relación estructura-propiedad(actividad) , relacionan descriptores y propiedades fisicoquímicas con la actividad biológica, pero a lo mucho representan una mezcla de relaciones propiedad-propiedad(actividad) y estructura-propiedad [14]. Por ello, es necesario obtener descriptores calculados directamente de la estructura, o de una representación de ella y una manera de hacerlo es mediante la Topología Molecular.

## 1.2 La Topología Molecular.

La topología puede definirse como aquella parte del álgebra que estudia las posiciones e interconexiones de los elementos dentro de un conjunto [4]. Las moléculas son conjuntos de átomos enlazados o conectados entre sí de maneras limitadas por el estado de oxidación de los mismos. Por lo tanto, es posible aplicar la topología para caracterizar a las moléculas, dando origen a la disciplina llamada Topología Molecular que analiza cuáles son las posiciones de los átomos dentro de las moléculas [4]. Los llamados índices topológicos permiten describir a las estructuras químicas.

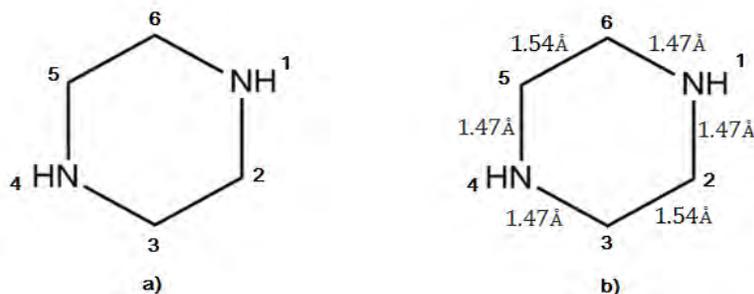
Los índices topológicos son descriptores univaluados que caracterizan a las estructuras de acuerdo con su tamaño, grado de ramificación y forma en general [9]. Los índices topológicos se calculan a partir de la representación gráfica bidimensional de una molécula. Dicha representación gráfica es llamada *grafo*

molecular ya que considera a los átomos como vértices y a los enlaces como aristas.

En Matemáticas un grafo no dirigido se define como: *un conjunto  $V$  de vértices (o nodos) y un conjunto  $E$  de aristas (o arcos) tal que cada arista  $e \in E$  se asocia con un par no ordenado de vértices  $u$  y  $w$* . Un grafo se suele denotar como  $G = (V, E)$  [6].

Sin embargo, las aristas o los vértices pueden contener alguna información de interés, normalmente en forma numérica, como la electronegatividad, densidad electrónica, radio atómico, etc. [12]. Se dice que un grafo de esta naturaleza es un grafo ponderado y se representa como  $G = (V, E, \varphi)$  donde  $V$  es el conjunto de vértices,  $E$  el conjunto de aristas y  $\varphi$  el conjunto de etiquetas numéricas de los vértices o las aristas llamadas “pesos” (de ahí el calificativo *ponderado*).

La Figura 1 ilustra dos posibles representaciones gráficas de la piperazina.



**Figura 1.** Grafos moleculares de piperazina, **a)**  $V = \{1,2,3,4,5,6\}$ ,  $E = \{(1,2), (2,3), (3,4), (4,5), (5,6), (6,1)\}$  **b)**  $V = \{1,2,3,4,5,6\}$ ,  $E = \{(1,2), (2,3), (3,4), (4,5), (5,6), (6,1)\}$  y  $\varphi = \{1.47, 1.54\}^*$ . Los números 1,2,...,6 se asignan arbitrariamente a los vértices para definir las aristas y para el cálculo de índices topológicos mediante representaciones matriciales. \*Los pesos 1.54 y 1.47 son las longitudes de enlace sencillo (en angstroms)  $C - C$  y  $C - N$  respectivamente.

A partir de dichas representaciones, mediante un algoritmo como el de Kier y Hall (pag. 8) o los propuestos en el presente trabajo (pag. 14, 18, 19 y 20), entre otros, se calcula un único número que captura propiedades estructurales de interés y éste es el llamado índice topológico. Por ejemplo, el “índice conectivo de excentricidad” [5] (elaborado más adelante) se calcula mediante la fórmula:

$$C^{\xi} = \sum_{i=1}^n \frac{V_i}{E_i} \text{----- Eq. (5)}$$

Donde  $V_i$  es el grado del  $i$ -ésimo vértice y  $E_i$  es la excentricidad del  $i$ -ésimo vértice, definida a su vez como la longitud de la trayectoria del vértice  $i$  al vértice  $j$  más lejano de  $i$ , en símbolos  $E_i = \max d(ij); j \in G$ .

Como ejemplo se muestra el cálculo del “índice conectivo de excentricidad” para la piperazina. Para encontrar el grado de los vértices se construye la **matriz de adyacencia** del grafo molecular de la piperazina (Figura 1-a). La matriz de adyacencia se define como:

$[A_{ij}] = \begin{cases} 1 & \text{si hay aristas entre los vértices } i \text{ y } j \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}$ . La matriz de adyacencia del grafo molecular de la piperazina es:

$$[A_{ij}]_{\text{piperazina}} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

El grado de cada vértice es la suma de la fila o columna correspondiente a cada vértice. En este ejemplo el grado de todos los vértices es 2.

Para calcular la excentricidad de los vértices se construye la **matriz de distancia** del grafo. La matriz de distancia se define como:  $[D_{ij}] = N^0$  de aristas entre los vértices  $i$  y  $j$ . La matriz de distancia del grafo molecular de la piperazina (Figura 1-a) es la siguiente:

$$[D_{ij}]_{\text{piperazina}} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 2 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 2 & 3 & 2 \\ 2 & 1 & 0 & 1 & 2 & 3 \\ 3 & 2 & 1 & 0 & 1 & 2 \\ 2 & 3 & 2 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 2 & 3 & 2 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Ya que la excentricidad del vértice es la distancia máxima entre dos vértices de un grafo mínimo que debe recorrerse para unirlos, en este ejemplo para cada vértice

la máxima distancia es 3. Aplicando la Eq. (5), el índice conectivo de excentricidad de la piperazina es:

$$C_{piperazina}^{\xi} = \frac{2}{3} + \frac{2}{3} + \frac{2}{3} + \frac{2}{3} + \frac{2}{3} + \frac{2}{3} = \frac{12}{3} = 4.0$$

Como se ilustra en este ejemplo, la representación matricial hace más fácil el manejo de la información aún de moléculas complejas. La Tabla 1, resume ejemplos de índices obtenidos siguiendo esta estrategia.

**Tabla 1.** Matrices obtenidas a partir de una representación gráfica correspondiente que permiten obtener diferentes índices topológicos. Tomada de Randic [14].

Matriz	Año	Autores
Propiedad de enlace	1940	Balandin
Conectividad de los átomos	1963	Spialter
Distancia	1969	Harary
Desvío	1969	Harary
Distancia expandida	1990	Tracht, Stankevitch y Zefirov
Electrotopológica	1990	Kier y Hall
Distancia reciproca	1992	Balaban, Filip e Ivanciuc
Wiener	1993	Randic
Hosoya	1994	Randic
Distancia/distancia (D/D)	1997	Randic, Kleiner, DeAlba
Camino	1997	Randic, Plavsic, Razinger
Szeged	1997	Diudea, Minailiuc, Katona y Gutman
Cluj	1997	Diudea
Vecindad excluida	2000	Randic y M. Basak
Vecindad mas cercana	2000	Randic

Desde el surgimiento del primer índice topológico (índice de Wiener) publicado en 1947 por Wiener en donde reporta la correlación de un índice topológico con puntos de ebullición de hidrocarburos saturados, hubo un gran interés en desarrollar nuevos índices topológicos que se correlacionaran con otras propiedades, entre ellas, actividad biológica. Varios índices topológicos se han publicado, sin embargo, solo algunos de ellos han mostrado utilidad para caracterizar grupos heterogéneos de moléculas y se han implementado en programas informáticos para análisis QSAR.

Gran parte de los índices topológicos publicados son construcciones *ad hoc*, es decir, se construyen para propósitos específicos. Un ejemplo es el “*índice conectivo de excentricidad*” desarrollado por Gupta, Singh y Madan (2000) [5]. Para predecir la actividad biológica de derivados del N-bencimidazol los autores

calcularon el valor de dicho índice para 81 moléculas y lo correlacionaron con su actividad antihipertensiva reportada. A diferencia de los índices mencionados en la Tabla 2 (discutida más adelante), el uso del “*índice conectivo de excentricidad*” muy posiblemente está limitado a la predicción de la actividad antihipertensiva de derivados de N-bencimidazol. Este es un problema de la topología molecular, en gran medida los índices no tienen un uso general. Otros dos problemas importantes advertidos por Randic [14] son:

- 1) Los índices topológicos son degenerados, es decir, que un mismo valor de un índice puede estar asociado a estructuras diferentes. Por ejemplo, el benceno y el ciclohexano, cuyas estructuras son diferentes, poseen exactamente el mismo valor para el índice de Randic  ${}^1\chi = 0.75$  (pag. 22), de hecho, cualquier compuesto cíclico de 6 miembros posee éste mismo valor para dicho índice.
- 2) Los índices carecen de una interpretación obvia en términos fisicoquímicos o estructurales, siendo la interpretabilidad una característica deseable pero no necesaria para la existencia y uso de los índices. Su interpretación más asequible es que son cantidades numéricas globales de una molécula que pueden descomponerse en “contribuciones de enlaces”.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión general de los índices topológicos más utilizados en diseño de fármacos y discutir sus aplicaciones. También se propone un nuevo conjunto de índices basados en estrategias de farmacomodulación que tengan una interpretación intuitiva y sean de cálculo sencillo para ser utilizados como variables independientes en estudios QSAR.

## 2. PROCEDIMIENTO

### 2.1 Los índices de Kier y Hall, definición, casos de éxito en QSAR y el problema de la interpretación

Los índices de Kier y Hall han demostrado ser útiles en la predicción de la actividad biológica de distintos tipos de moléculas [1, 4, 7]. Los índices más útiles, están basados en un formalismo que incluye propiedades electrónicas [7] pues parte del hecho de que el grado de un vértice es igual al número de electrones asignados a orbitales  $\sigma$  del átomo representado por dicho vértice Eq. (6):

$$v \rightarrow \delta = \sigma - h \text{ --- Eq. (6)}$$

Esta definición en la cual  $\delta$  está restringido a los electrones  $\sigma$  sirvió solo para la descripción de átomos de carbono  $sp^3$  por lo que los autores pronto desarrollaron un nuevo valor  $\delta^v$  que incluyera el recuento de todos los electrones de valencia Eq. (7), el cual permitió codificar diferentes elementos químicos y estados de valencia:

$$\delta^v = Z^v - h = \sigma + \pi + n - h \text{ --- Eq. (7)}$$

Dicha definición también resultó ser insuficiente al describir elementos de los periodos 3 en adelante pues en éstos, los electrones internos deben ser tomados en cuenta, Kier y Hall modificaron la Eq. (7) añadiendo un denominador que tomara en cuenta a los electrones internos quedando la definición de  $\delta^v$ :

$$\delta^v = \frac{Z^v - h}{Z - Z^v - h} = \frac{\sigma + \pi + n - h}{Z - Z^v - h} \text{ --- Eq. (8)}$$

La ecuación general para el cálculo de los índices de Kier y Hall es:

$${}^m\chi_t^v = \sum_1 \prod_i (\delta_i^v)^{-\frac{1}{2}} \text{ --- Eq. (9)}$$

Donde la suma corre sobre todos los tipos  $t$  de subgrafos con  $m$  aristas. Por ejemplo, en los índices de orden  $m = 0$  la suma corre sobre todos los átomos, para  $m = 1$  sobre todos los enlaces, para  $m = 2$  sobre secuencias de 2 enlaces y así sucesivamente [9].

La Tabla 2 resume algunos de los casos de éxito de los índices de Kier y Hall así como descriptores empleados en estudios QSAR/QSPR.

**Tabla 2.** Índices topológicos bidimensionales empleados como descriptores en QSAR.

Nombre del índice topológico	Descripción breve	Ejemplo de aplicación	Referencias
Índice de Randic ( $\chi^0$ o ${}^1\chi$ )	Índice que codifica en un número real el grado de ramificación de una molécula.	a) Correlaciona de manera lineal y positiva con el punto de ebullición de alcanos. b) Correlaciona negativamente con la potencia anestésica de anestésicos locales inespecíficos $\log(MBC) = -0.762 {}^1\chi + 3.55$ $r^2 = 0.97, s = 0.39, n = 36$	a) Kier, L. B., Hall, L. H. 2001. <i>J. Mol. Graphics Model.</i> 20, 4-18. b) 1. Kier, L. B., Hall, L. H. 2001. <i>J. Mol. Graphics Model.</i> 20, 4-18. 2. Amigó, J.M., Falcó, A., Gálvez, J., Villar, V. 2007. <i>Bol. Soc. Esp. Mat. Apl.</i> , 30, 135-149.
Índices de conectividad-estado de valencia de Kier y Hall ( ${}^m\chi^v$ )  $m$ = Orden del índice (número de vértices de los subgrafos sobre los cuales se realiza la suma)  $v$ = Indica que se están considerando los electrones sigma, pi y de pares libres en el cálculo.	Índices basados en un formalismo que incorpora las propiedades electrónicas de los átomos presentes en las moléculas. Se calcula a partir de una serie que produce como caso particular ( $m = 1$ ) al índice de Randic. La diferencia del índice de orden $m$ y su correspondiente índice de valencia enfatiza el efecto de los electrones pi y de pares solitarios: $\Delta {}^m\chi = {}^m\chi - {}^m\chi^v$ Así la diferencia para el orden $m = 0$ significa aproximadamente el potencial de ionización de los átomos de nitrógeno y oxígeno. Para el orden $m = 1$ la diferencia solo es mayor a cero cuando los enlaces son entre un átomo de carbono en posición $\alpha$ un heteroátomo. Para el orden $m = 2$ , la diferencia representa el efecto de los átomos de carbono en posición $\alpha$ y $\beta$ a heteroátomos de manera combinada por lo cual codifica la ramificación de porciones alquilo de las moléculas.	a) El índice de orden cero correlaciona negativamente con la potencia anestésica de anestésicos locales inespecíficos: $\log(MBC) = -0.5460 {}^0\chi^v + 3.66$ $r^2 = 0.97, s = 0.37, n = 36$ b) Los índices de orden 6 (no de valencia) y de orden 4 de valencia correlacionan con la actividad antiviral de bencimidazoles: $\log\left(\frac{1}{C}\right) = 1.89 {}^6\chi_p - 0.667 {}^4\chi_p^v + 1.04$ $r^2 = 0.93, s = 0.14,$ $F = 87, n = 15$ c) El índice de orden 3 de valencia con el índice de Randic (orden 1 no de valencia) correlaciona con la toxicidad de fenoles para los peces: $PLC_{50} = 0.205 {}^1\chi + 0.906 {}^3\chi_p^v + 1.786$ d) Los índices ${}^0\chi, {}^1\chi, {}^1\chi^v, {}^2\chi^v, {}^3\chi_p, {}^3\chi_c, {}^3\chi_p^v, {}^3\chi_c^v, {}^4\chi_p, {}^4\chi_c, {}^4\chi_{pc}$ Permitieron clasificar un conjunto de 17 moléculas con acción analgésica, algunas de acción conocida como ácido acetilsalicílico y pirazolonas, y otras inéditas. 10 de las moléculas presentaron acción analgésica siendo las más interesantes el 2-(1-propenil)fenol con un porcentaje de analgesia de casi el doble que el de ácido acetilsalicílico, y la 2', 4'-dimetilacetofenona de actividad similar al 2-(1-propenil)fenol. Ambas moléculas fueron patentadas (Patentes N° P.9101034 y P.9101134).	a) b) y c) Kier, L. B., Hall, L. H. 2001. <i>J. Mol. Graphics Model.</i> 20, 4-18. d) Amigó, J.M., Falcó, A., Gálvez, J., Villar, V. 2007. <i>Bol. Soc. Esp. Mat. Apl.</i> , 30, 135-149.

Sin embargo, a pesar de ser usados con éxito en varios estudios, el problema de la interpretación subsiste. La Tabla 3, muestra algunos índices de Kier y Hall para los cuales ha sido reportada una interpretación en términos estructurales.

**Tabla 3.** Interpretación estructural de índices representativos de Kier y Hall.

Índice	Interpretación
${}^1\chi$	Codifica el tamaño y el grado de ramificación de una molécula independientemente de los átomos que la forman. Su valor decrece conforme el grado de ramificación aumenta [7].
${}^3\chi_p$	Codifica la adyacencia de los puntos de ramificación en una molécula. Su valor decrece conforme crece la separación entre los puntos de ramificación [7].
${}^3\chi_p^v$	En un modelo QSAR sobre la toxicidad de fenoles sobre peces ${}^3\chi_p^v$ explicó el 60% de la toxicidad calculada. ${}^3\chi_p$ codifica la adyacencia de puntos de ramificación; ${}^3\chi_p^v$ fue mayor para derivados clorados que para derivados bromados [7].
$\Delta^m\chi = {}^m\chi - {}^m\chi^v$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para <math>m = 0</math> <math>\Delta^m\chi</math> se aproxima al potencial de ionización de los átomos de nitrógeno y oxígeno.</li> <li>• Para <math>m = 1</math> <math>\Delta^m\chi &gt; 0</math> solo cuando los enlaces están formados por un carbono y un heteroátomo. Representa el efecto electrónico de los átomos de carbono en posición <math>\alpha</math> a heteroátomos.</li> <li>• Para <math>m = 2</math> <math>\Delta^m\chi</math> representa el efecto electrónico combinado de los átomos de carbono en posición <math>\alpha</math> y <math>\beta</math> a heteroátomos [7].</li> </ul>

No hay más información sobre la interpretación de los índices de Kier y Hall o de otros índices topológicos en términos estructurales, fisicoquímicos o electrónicos. Los índices de Kier y Hall están basados en la equivalencia de ciertos conceptos electrónicos y conceptos de la teoría de grafos, sin embargo, no es fácil decir que representa uno de estos índices. Tampoco es trivial anticipar qué efecto tendrá un cambio en la estructura de una molécula sobre el valor de sus índices de Kier y Hall, salvo en los casos resumidos en la Tabla 3.

## 2.2 Definición de los criterios de farmacomodulación y su significado estructural

Para que un conjunto de índices sea de fácil interpretación y útil para describir un gran número de moléculas, cada uno de sus elementos debe expresar una

característica estructural que al ser modificada produzca un cambio en la actividad biológica. *A priori* cualquier modificación estructural producirá un cambio en la actividad biológica. Sin embargo, se han descubierto ciertos rasgos estructurales que son de vital importancia para la actividad biológica y son modificados rutinariamente por los químicos para producir análogos con mejores propiedades como: baja toxicidad, mayor solubilidad acuosa y otras propiedades farmacocinéticas y mejores propiedades farmacodinámicas como la selectividad y en años recientes, incluso la cascada de reacciones desencadenada por fármacos cuya diana son receptores acoplados a proteína G mediante la tecnología DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs – *Receptores de diseño exclusivamente activados por fármacos de diseño*) [17]. Dichas modificaciones son llamadas técnicas de farmacomodulación.

De acuerdo a Delgado, Minguillón y Joglar [3] hay tres tipos de estrategias de farmacomodulación:

- **Aproximaciones disyuntivas.** Se basan en la reducción de la estructura del modelo (cabeza de serie) hasta no conservar de ella más que el fragmento esencial para su acción, llamado *farmacóforo*. Normalmente se aplican a productos naturales de tipo policíclico.
- **Aproximaciones modulativas.** Es el grupo más numeroso y está formado por aquellas transformaciones que tienden a conservar los aspectos estructurales esenciales del modelo realizando una transformación limitada del mismo.
- **Aproximaciones conjuntivas.** Este grupo consiste en transformaciones basadas en la reunión de elementos estructurales de varios modelos con la idea de obtener un nuevo compuesto que presente propiedades farmacológicas comunes con las de los prototipos.

La Tabla 4 resume las diferentes estrategias de farmacomodulación y las propiedades estructurales fundamentales que modifican.

**Tabla 4.** Estrategias de farmacomodulación y propiedades estructurales que modifican a la molécula a que se le aplican.

Tipo de aproximación	Nombre	Propiedades gráficas/estructurales modificadas
Disyuntiva	Apertura de anillos	Grado de los vértices/átomos Número de ciclos
	Supresión de fragmentos	Tamaño del gráfico/molécula
Modulativa	Formación de anillos	Grado de los vértices/átomos Número de ciclos
	Variación del tamaño del anillo	Tamaño del gráfico/molécula
	Reorganización de anillos	Grado de los vértices/átomos Número de ciclos
	Homología	Tamaño del gráfico/molécula
	Vinilogía	Tamaño del gráfico/molécula Grado de los vértices/átomos Número de trayectorias/enlaces
	Isomerización	Conectividad de los vértices/átomos
Conjuntiva	Bioisostería	Todas las mencionadas anteriormente Intercambio de átomos y grupos de átomos
	Formación de profármacos	No evidentes*
	Formación de duplicados e híbridos no reversibles metabólicamente	Tamaño del gráfico/molécula

\*Las propiedades estructurales alteradas en éste caso no tienen efecto en la actividad biológica final, puesto que no es la molécula resultante de la aplicación de la estrategia de farmacomodulación la responsable de dicha actividad, sino los metabolitos de la misma.

Al final se tiene un conjunto de propiedades estructurales fundamentales que se modifican al aplicar estrategias de farmacomodulación a un cabeza de serie y son:

- a) Tamaño del gráfico.
- b) Número de ciclos.
- c) Grado de los vértices.
- d) **Número** de trayectorias.
- e) Conectividad de los vértices.
- f) Intercambio de átomos.



## 2.3 Expresión matemática del significado estructural de los criterios de farmacomodulación mediante índices topológicos

### Índice de extensión molecular.

Existen índices que cuantifican el “tamaño molecular”, sin embargo el término “tamaño molecular” no se ha definido en los artículos de Topología Molecular. De ésta manera, en primer lugar aquí se define el “tamaño molecular” como: *la esfera de radio R que describe una molécula al rotar libremente en el espacio*. Utilizando las longitudes promedio de enlaces C – C simple y C – C doble y trigonometría elemental, se calcula la distancia entre los carbonos más lejanos de n-hexano, ciclohexano y benceno (Figura 2). A partir de dicha distancia se calcula el volumen de la esfera mencionada anteriormente para cada hidrocarburo:

$$V_{Esfera/n-hexano} = \frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{\pi(4)(3.36\text{\AA})^3}{3} = 158.9\text{\AA}^3$$

$$V_{Esfera/ciclohexano} = \frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{\pi(4)(1.54\text{\AA})^3}{3} = 15.3\text{\AA}^3$$

$$V_{Esfera/Benceno} = \frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{\pi(4)(1.39\text{\AA})^3}{3} = 11.25\text{\AA}^3$$

Ya definida la propiedad que se desea cuantificar, se desarrolla una ecuación calculable a partir de un grafo molecular (de otra manera no se le podría llamar índice topológico).

La ecuación es:

$$IE = \sum_{i=1}^K \frac{\min(d_{ij})}{N} \text{----- Eq. (10)}$$

Donde  $\min(d_{ij})$  es la mínima distancia entre los vértices  $i$  y  $j$ ,  $N$  el número de vértices del grafo molecular y  $K$  el número de pares de vértices distintos en la molécula, con  $K = \binom{N}{2} = \frac{N!}{2!(N-2)!}$ . Así, el índice de extensión molecular cuantifica la dispersión en un plano de los átomos de una molécula.

El grafo ponderado para calcular dicho índice es  $G = (V, E, \varphi)$  donde  $\varphi$  que son los pesos de las aristas se calculan con la Eq. (11):

$$\varphi = \text{Longitud de enlace de multiplicidad } n \text{ --- Eq. (11)}$$

La multiplicidad de enlace se define de la siguiente manera:

$$\text{Multiplicidad } n = \begin{cases} 1 & \text{si el enlace es simple} \\ 2 & \text{si el enlace es doble} \\ 3 & \text{si el enlace es triple} \\ 4 & \text{si el enlace es aromático} \end{cases} \text{ --- Eq. (12)}$$

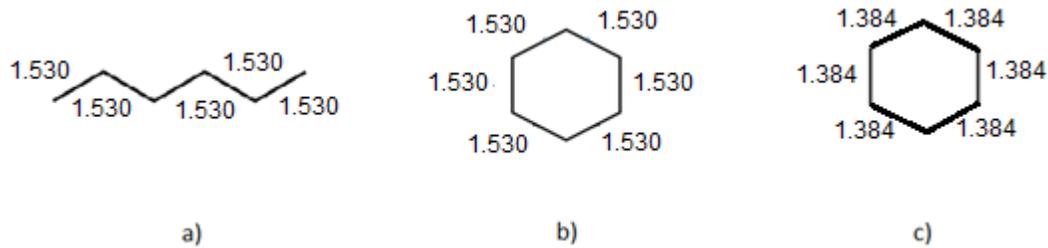
Y hace referencia a la Tabla 5.

**Tabla 5.** Longitudes promedio de enlaces covalentes más frecuentes en compuestos orgánicos [10].

Tipo de enlace	Multiplicidad			
	1	2	3	4
C – C	1.530*	1.316	1.183	1.384*
C – N	1.469*	1.279	1.136	1.336
C – O	1.426*	1.210		1.384
C – F	1.361**			
C – P	1.812**			
C – S	1.786**	1.683**		1.819
C – Cl	1.779**			
C – Br	1.907**			
C – I	2.129**			
N – N	1.425*	1.240*		1.336*
N – O	1.386**	1.219**		1.397**
N – F	1.406			
N – P	1.669**	1.585**		1.593**
N – S	1.658**	1.541		1.560
N – Cl	1.735**			
N – Br	1.843			
N – I	2.670**			
O – O	1.478**			
O – P	1.603**	1.479**		
O – S	1.575**	1.452**		

\*Valores de longitud general para el tipo de enlace (sencillo, doble, triple, aromático), \*\*Promedio de todos los enlaces sencillos, dobles, triples o aromáticos entre los átomos especificados.

Quedando sus representaciones gráficas ponderadas como se muestra en la Figura 3.



**Figura 3.** Representaciones de a) n-hexano, b) ciclohexano y c) benceno como grafos ponderados en las aristas con sus longitudes de enlace respectivas para el cálculo del índice de extensión molecular.

A partir de la representación gráfica de la Figura 2 y numerando arbitrariamente los vértices, se construye la **matriz de distancia** definida como:  $[D_{ij}] = \sum(\text{Número de aristas entre los átomos } i \text{ y } j)(\varphi)$ .

$$D(n - \text{Hexano}) = \begin{bmatrix} 0 & 1.530 & 3.06 & 4.59 & 6.12 & 7.65 \\ 1.530 & 0 & 1.530 & 3.06 & 4.59 & 6.12 \\ 3.06 & 1.530 & 0 & 1.530 & 3.06 & 4.59 \\ 4.59 & 3.06 & 1.530 & 0 & 1.530 & 3.06 \\ 6.12 & 4.59 & 3.06 & 1.530 & 0 & 1.54 \\ 7.65 & 6.12 & 4.59 & 3.06 & 1.530 & 0 \end{bmatrix}$$

$$D(\text{Ciclohexano}) = \begin{bmatrix} 0 & 1.530 & 3.06 & 4.59 & 3.06 & 1.530 \\ 1.530 & 0 & 1.530 & 3.06 & 4.59 & 3.06 \\ 3.06 & 1.530 & 0 & 1.530 & 3.06 & 4.59 \\ 4.59 & 3.06 & 1.530 & 0 & 1.530 & 3.06 \\ 3.06 & 4.59 & 3.06 & 1.530 & 0 & 1.530 \\ 1.530 & 3.06 & 4.59 & 3.06 & 1.530 & 0 \end{bmatrix}$$

$$D(\text{Benceno}) = \begin{bmatrix} 0 & 1.384 & 2.768 & 4.152 & 2.768 & 1.384 \\ 1.384 & 0 & 1.384 & 2.768 & 4.152 & 2.768 \\ 2.768 & 1.384 & 0 & 1.384 & 2.768 & 4.152 \\ 4.152 & 2.768 & 1.384 & 0 & 1.384 & 2.768 \\ 2.768 & 4.152 & 2.768 & 1.384 & 0 & 1.384 \\ 1.384 & 2.768 & 4.152 & 2.768 & 1.384 & 0 \end{bmatrix}$$

Para los 3 hidrocarburos considerados el valor de éste índice es:

$$IE_{n\text{-hexano}} = \frac{(5)(1.530) + (4)(3.06) + (3)(4.59) + (2)(6.12) + 7.65}{6} = 8.925$$

$$IE_{\text{ciclohex.}} = \frac{(6)(1.530) + (6)(3.06) + (3)(4.59)}{6} = 6.885$$

$$IE_{\text{benceno}} = \frac{(6)(1.384) + (6)(2.768) + (3)(4.152)}{6} = 6.228$$

Como se ve, el valor del índice varía de acuerdo a la cantidad que hemos definido como “tamaño molecular”. Moléculas de distinto tamaño molecular tal como lo hemos definido, tendrán distintos valores de índice de extensión molecular.

### Índice de peso cíclico

Éste índice cuantifica la importancia de los ciclos en una estructura química con respecto al total de trayectorias entre cada par de átomos. Se calcula a partir de un grafo químico de hidrógeno suprimido numerado en los vértices.

La matriz gráfica a proponer es la “matriz de trayectorias simples” y cada elemento  $c_{ij}$  se define de la siguiente manera:

$$c_{ij} = \text{Número de trayectorias simples } X - Y \text{ --- --- Eq. (13)}$$

X y Y pueden ser el mismo átomo en cuyo caso tenemos un ciclo o pueden ser distintos, y en ese caso solo tendremos una trayectoria simple.

La matriz de trayectorias simples posee la siguiente propiedad:

- 1)  $Tr(C) = 0$  para moléculas sin ciclos.
- 2)  $Tr(C) > 0$  para moléculas con al menos un ciclo.

Donde  $Tr(C)$  es la traza de la matriz de trayectorias simples. El índice de peso cíclico se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$PC = \begin{cases} 1 & \text{si la molécula es completamente cíclica} \\ \frac{2Tr(C)}{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N c_{ij}} & \text{en cualquier otro caso} \end{cases} \text{ --- --- Eq. (14)}$$

Obviamente el índice de peso cíclico es nulo para moléculas sin ciclos, lo cual no es frecuente en moléculas con actividad farmacológica.

## Índice de insaturación

Éste índice cuantifica que tantos enlaces se establecen entre un número determinado de átomos. Es una medida de la rigidez molecular.

Se calcula a partir de un grafo numerado en los vértices y las aristas, donde  $V = \{1,2, \dots, n\}$  donde  $n$  es número de átomos y  $E = \{1,2, \dots, m\}$  donde  $m$  es el número de aristas. Los pesos en ambos casos se asignan arbitrariamente. La información del grafo se compacta en la **matriz de incidencia** cuyos renglones corresponden a los vértices  $v$  y las columnas a las aristas  $e$  del grafo. Sus elementos  $i_{ij}$  valen 1 si la arista  $j$  es incidente en el vértice  $i$  y 0 de otra manera.

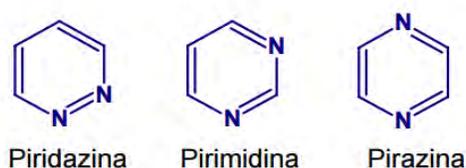
La suma de los elementos de cada renglón provee el grado del vértice  $\delta(v_i)$  identificado con dicho renglón. La fórmula para el índice de insaturación es:

$$IS = \frac{\sum_{i=1}^N \delta(v_i)}{N} \text{ --- Eq. (15)}$$

Matemáticamente  $IS$  es el “grado promedio” de los vértices.

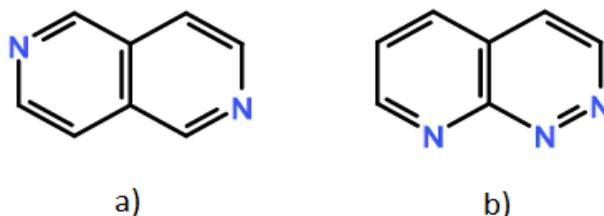
## Índice de distribución heteroatómica

Éste índice cuantifica el efecto de cambio de posición de los heteroátomos dentro de una molécula. Los heteroátomos dentro de una molécula pueden distribuirse de dos maneras: acercándose o alejándose entre sí. Considerando a los isómeros de posición de la Figura 4, ellos solo difieren en la posición que tienen entre sí los dos átomos de nitrógeno, sin embargo, sus propiedades fisicoquímicas son muy distintas.



**Figura 4.** Tres isómeros que estructuralmente difieren solo en la posición relativa de sus heteroátomos, pero con propiedades fisicoquímicas distintas.

Aun cuando una molécula A (Fig. 5-a) posea menos heteroátomos que una molécula B (Fig. 5-b), éstos pueden estar más separados entre sí, y éste hecho debe ser considerado para definir el índice de distribución heteroatómica.



**Figura 5.** Dos moléculas que no son isómeros de posición, pero que deben poder ser comparadas mediante el índice de distribución heteroatómica.

La fórmula para calcular el índice de distribución heteroatómica es:

$$DH = \sum_{i=1}^K \frac{(\min\{d(X, Y) : X, Y \text{ son heteroátomos}\})}{\binom{n}{2} (\text{diam}(G))} \text{ --- Eq. (16)}$$

Donde  $N$  es el número de átomos,  $n$  el número de heteroátomos y  $K$  el número de pares distintos de heteroátomos posibles, con  $K = \binom{n}{2} = \frac{n!}{2!(n-2)!}$ . Aquí se ha definido la distancia entre los heteroátomos por el camino más corto entre cada par de ellos,  $\text{diam}(G)$  es el diámetro de la gráfica y está definido como la mayor distancia de entre todos los pares de vértices por el camino más corto:

$$\text{diam}(G) = \max(D) \mid D = \{\min d(X, Y) \mid x, y \in V\} \text{ --- Eq. (17)}$$

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Interpretabilidad de los índices propuestos comparada con la interpretabilidad de los índices de Kier y Hall

Todos los índices de nuestro conjunto poseen una interpretación clara en términos estructurales; cada uno está diseñado para cuantificar un aspecto particular de la estructura molecular. En el apartado 2.1, mencionamos la interpretación estructural de algunos índices de Kier y Hall. Sin embargo, existen índices de mayor orden para los cuales no ha sido reportada una interpretación estructural clara. La interpretación estructural de nuestros índices está resumida en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Interpretación estructural de los índices propuestos y su importancia biológica.

Índice	Interpretación e importancia biológica
Índice de extensión molecular	Mide que tan dispersos en el plano están los vértices de un grafo molecular de hidrógeno suprimido, es decir, que tan separados están los átomos de una molécula entre sí.  El tamaño molecular es crítico para la actividad biológica ya que los sitios de unión de fármacos en las dianas biológicas tienen dimensiones sumamente específicas.
Índice de peso cíclico	Mide la fracción de una molécula que corresponde a estructuras cíclicas.  La ciclación de las moléculas con frecuencia ayuda a estabilizar una conformación específica de una molécula. Los sitios de unión de fármacos en las dianas biológicas son sensibles a la conformación.
Índice de insaturación	Mide la cantidad promedio de aristas que inciden en un vértice de un grafo molecular de hidrógeno suprimido, es decir, que tan insaturada o ramificada está una molécula. También la introducción de insaturaciones o ramificaciones interviene en la conformación de las moléculas, en el primer caso por la restricción rotacional de los átomos entorno a enlaces dobles o triples, en el segundo caso por la restricción rotacional debida al impedimento estérico.
Índice de distribución heteroatómica	Mide que tan cercanos o lejanos entre sí se encuentran los heteroátomos dentro de una molécula y que fracción de ella representan. Permite discriminar isómeros de posición. La posición de los heteroátomos interviene en la actividad biológica ya que son éstos quienes mayormente establecen interacciones de Van der Waals con los átomos del sitio de unión, una molécula que no se une a su sitio naturalmente será inactiva.

Se propone un conjunto de índices topológicos con una interpretación clara en términos estructurales. La interpretación estructural sencilla es por sí misma una ventaja de nuestros índices sobre los ya existentes. Ahora se comparan los valores de los índices propuestos en este trabajo con los índices de Kier y Hall mencionados en la Tabla 3. Esto se hace para los compuestos de las Figuras 1, 3 y 4. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Valores de los nuevos índices propuestos y su comparación con los índices de Kier y Hall para los cuales existe una interpretación estructural relativamente sencilla.

Molécula	$IE$	$PC$	$IS$	$DH$	${}^1\chi$	${}^3\chi_p$	${}^3\chi_p^v$	${}^0\Delta\chi$	${}^1\Delta\chi$	${}^2\Delta\chi$
Benceno	6.228	1	3	0	0.75	0.75	0.2222	0.5278	0.5278	0.5278
Ciclohexano	6.885	1	2	0	0.75	0.75	0.2222	0	0	0
Pirazina	6.092	1	3	1	0.75	0.75	0.2222	0.6167	0.6167	0.6167
Piridazina	6.004	1	3	0.33	0.75	0.75	0.2222	0.6167	0.6167	0.6167
Pirimidina	5.853	1	3	0.66	0.75	0.75	0.2222	0.6167	0.6167	0.6167
n-hexano	8.925	0	1.67	0	1.25	0.75	0.75	0	0	0

En la Tabla 7 se deduce que los nuevos índices propuestos no guardan una relación matemática con los índices de Kier y Hall, de manera que podemos suponer razonablemente que cuantifican propiedades estructurales distintas de éstos.

## 4. DISCUSIÓN

### 4.1 La amplia aplicabilidad como criterio de utilidad de los índices.

Uno de los puntos en que se ha enfatizado es que los índices topológicos son adecuados en la medida en que son útiles en la descripción de conjuntos diversos de moléculas. Un artículo publicado por Labute [8] hace referencia a este modo de pensar. En su opinión el hecho de que cada vez exista un mayor número de descriptores y los esfuerzos estén centrados en desarrollar métodos para seleccionar aquellos que son adecuados presenta el inconveniente de que la existencia de un gran número de descriptores incrementa la probabilidad de encontrar relaciones estructura-actividad azarosas.

La solución que propone es trabajar con un pequeño conjunto de descriptores bien pensados en situaciones diversas (Labute establece correlaciones entre sus descriptores y propiedades moleculares tan diversas como: energía libre de solvatación en agua, punto de ebullición, permeabilidad a la barrera hematoencefálica (característica fundamental para el tratamiento de enfermedades farmacorresistentes), solubilidad en agua, presión de vapor, actividad vs receptores de trombina, tripsina y factor Xa, etc.) ya que él afirma que "... mediante la fijación de un conjunto pequeño de descriptores para su uso en muchas (esperamos que todas) situaciones se pueden tal vez: a) reducir los problemas de selección de variables, b) producir constantemente modelos QSAR significativos".

Los descriptores desarrollados por Labute no son topológicos, sin embargo, las ideas que justifican su creación son compatibles con las que aquí se manifiestan:

- Nuestro conjunto de descriptores es pequeño (4 descriptores).
- Fueron creados sobre la base de transformaciones potencialmente aplicables a cualquier molécula ("bien pensados").

## **4.2 La interpretabilidad como propiedad indispensable.**

La interpretabilidad de los descriptores, aspecto central de este estudio, facilita el conocer qué rasgos estructurales influyen en la actividad biológica de una molécula y en qué medida lo hacen, lo cual es una propiedad deseable. Randić [14] afirma que los descriptores topológicos no necesariamente deben tener una interpretación fuera de la topología molecular. Sin embargo, varios autores concuerdan en que el uso de descriptores no interpretables puede llevar a perder de vista uno de los principales objetivos de un estudio QSAR, que es el conocimiento sobre el posible mecanismo de acción en estudio. De esta manera se establece que “los investigadores deben usar descriptores que sean razonablemente interpretables, sobre todo si el objetivo de un estudio es tener una idea de los mecanismos de acción implicados, o cuando tal asociación pueda mejorar la aceptación y uso del modelo” [2]. Tomando en cuenta éstas observaciones, podemos conjeturar de manera razonable que los índices propuestos en éste trabajo resultarán útiles en la elucidación de mecanismos de acción de nuevos fármacos mediante técnicas QSAR, ya que hemos demostrado que poseen una interpretación clara en términos estructurales.

## **4.3 Validación de modelos QSAR**

Se ha discutido que los nuevos índices que se proponen son interpretables en términos estructurales sencillos. También se ha discutido que la interpretabilidad es un criterio importante en la selección de descriptores QSAR para generar modelos que aporten información sobre el mecanismo de acción de los fármacos. Sin embargo, uno de los fines más importantes de un modelo QSAR es la predicción de la actividad biológica. Los modelos QSAR pueden asumir distintas formas, dependiendo de los métodos estadísticos empleados para establecer la relación entre los descriptores y la actividad biológica. Existen básicamente dos tipos de métodos. Los lineales, como los métodos de Regresión Lineal Múltiple, Análisis Discriminante Lineal y Análisis de Componentes Principales; y los no lineales como Redes Neuronales Artificiales o Máquinas de Soporte Vectorial. En el caso del QSAR con índices topológicos se ha encontrado que los métodos más

útiles para establecer el modelo son Regresión Lineal Múltiple y Análisis Discriminante Lineal [1]. Sin importar cuál sea el método estadístico empleado, los métodos estadísticos deben ser validados rigurosamente para asegurar que los modelos QSAR obtenidos no sean correlaciones aleatorias, lo cual puede suceder aun cuando los descriptores utilizados tienen o aparentan tener información mecanística o estructural relevante para la propiedad que se desea predecir (e.g., actividad biológica). Tropsha sugiere [15] que solo los modelos validados rigurosamente proveen efectivamente una interpretación mecanística significativa, especialmente en el contexto del diseño o descubrimiento de nuevos agentes químicos con propiedades deseadas.

La estrategia de validación desarrollada por Tropsha [15,16] y su equipo es compleja, y en su expresión más simple consta de las siguientes etapas:

- 1) Selección de un conjunto de estructuras químicas cuidadosamente curadas y si es posible sus actividades biológicas asociadas.
- 2) Selección aleatoria de 10 a 20% de las estructuras como conjunto para la validación externa (sirve para evaluar el poder predictivo) del modelo.
- 3) El conjunto restante (80 a 90% de las estructuras) se utiliza para la construcción del modelo.
- 4) Validación interna del modelo, que sirve para medir que tan robusto es el mismo (generalmente mediante el test de Y-aleatorización).
- 5) Definición del dominio de aplicabilidad del modelo. Sin importar cuan robusto sea el modelo o cuanto poder predictivo tenga, es imposible pensar que prediga de manera confiable la propiedad modelada para todo el universo de moléculas, por lo tanto antes de llevar a cabo un análisis QSAR, es necesario definir su dominio de aplicabilidad y entonces usar el modelo solo para las moléculas que caen dentro de este dominio ya que solo esas predicciones pueden considerarse fiables.

Al generar modelos QSAR con los índices propuestos en éste trabajo, se deberán someter a validación utilizando la estrategia de Tropsha, y de superar la validación, dichos modelos serán aptos para la predicción de actividad biológica

de nuevos fármacos y además, como hemos visto anteriormente, ricos en información mecanística significativa.

## **5. CONCLUSIONES**

Los índices topológicos propuestos en el presente trabajo representan un aporte en la comprensión y uso de la Topología Molecular como una herramienta útil en el desarrollo de nuevos fármacos. También se establece un paradigma alternativo en la definición de índices topológicos, en el cual, la primera pregunta es: ¿qué característica estructural relevante para la actividad biológica deseo medir? En base a la respuesta, proponer la representación molecular adecuada en forma de grafo y el índice topológico para medir la propiedad deseada, dotando al índice de una interpretación sencilla en términos estructurales. Hacia el futuro, nuestro trabajo puede sentar un precedente en el desarrollo de índices que midan de manera explícita propiedades estructurales que jueguen un papel importante en la actividad biológica de las moléculas tales como su estereoisomería o su simetría.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Amigó, J.M., Falcó, A., Gálvez, J., Villar, V. (2007). Topología Molecular. *Bol. Soc. Esp. Mat. Apl.*, 30, 135 – 149.
- [2] Cherkasov, A. (2014). QSAR modeling: where have you been? Where are you going to? *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 4977 – 5010.
- [3] Delgado, A., Minguillón, C., Joglar J. (2003). *Introducción a la Química Terapéutica*. (2ª ed.). Madrid: Ediciones Díaz de Santos.
- [4] Gálvez, J., García-Domenech, R. (1992). *Diseño de fármacos por conectividad molecular*. Recuperado de: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/341/1073>
- [5] Gupta, S., Singh, M., Madan, A. K. (2000). Connective eccentricity index: A novel topological descriptor for predicting biological activity. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 18, 18 – 25.
- [6] Johnsonbaugh, R. (2005). *Matemáticas Discretas*. (6ª ed.). México: Prentice Hall.
- [7] Kier, L. B., Hall, L. H. (2001). Issues in representation of molecular structure. The development of molecular connectivity. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 20, 4 – 18.
- [8] Labute, P. (2000). A widely applicable set of descriptors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 18, 464-477.
- [9] Leach, A. R., Gillet, V. J. (2007). *An introduction to Chemoinformatics*. Dordrecht, The Netherlands: Springer.
- [10] Lide, D. (ed). (2008). *CRC handbook of Chemistry and Physics*. (88<sup>th</sup> ed.). Boca Raton: Taylor & Francis group.
- [11] Lozano, J., Scior, T. (2012). ¿Qué sabe Ud. acerca de...QSAR? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43 (2), 82 – 84.
- [12] Marrero, Y. (2004). Total and local (atom and atom type) molecular quadratic indices: significance interpretation, comparison to other molecular descriptors, and QSPR/QSAR applications. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 6351-6369.
- [13] Pastor, M., Álvarez, J. (1992). Técnicas QSAR en diseño de fármacos. Recuperado de: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/334/353>
- [14] Randic, M. (2001). The connectivity index 25 years after. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 20, 19 – 35.
- [15] Tropsha, A. (2010). Best practices for QSAR model development, validation and exploitation. *Molecular Informatics*, 29, 476 – 488.

[16] Tropsha, A., Gramatica, P., Gombar, V. (2003). The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. *QSAR Comb. Sci.*, 22, 69 – 77.

[17] Urban, D., Roth, B. (2015). DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs): chemogenetic tools with therapeutic utility. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 55, 399 – 417.