

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

TESIS DE MAESTRÍA

**Diseño computacional de antioxidantes multifuncionales.
Caso de estudio: derivados de Edaravone**

Autor:

Q. Eduardo Gabriel

GUZMÁN-LÓPEZ

Asesora:

Dra. Annia GALANO

JIMÉNEZ

Tesis presentada como requisito

para la obtención del grado de Maestro en ciencias (Química)

Trabajo realizado en el área de:

Química Analítica
Departamento de Química

9 de septiembre de 2019



Declaración de autoría

Yo, Q. Eduardo Gabriel GUZMÁN-LÓPEZ, declaro que la tesis presentada en el presente trabajo titulado, «Diseño computacional de antioxidantes multifuncionales.» así como todos los resultados presentados son resultado de mi propio trabajo. Además declaro que:

- El trabajo fue realizado dentro del **Área de Química Analítica** bajo la dirección de la Dra. Annia GALANO JIMÉNEZ.
- El presente trabajo fue propuesto y desarrollado con el fin de obtener el grado de Maestro en ciencias (Química) dentro de la **Universidad Autónoma Metropolitana**.
- Se ha hecho una investigación bibliográfica buscando información relacionada y actual sobre el tema de investigación.
- Toda fuente de información que fue empleada de manera parcial o total ha sido citada evitando conductas plagiarias.

Firma:

Fecha:

«La teoría (Química) es un sustituto filosóficamente aceptable de la realidad.»

Davis Baird.

Filosofía de la Química.

«Los paradigmas son logros científicos universalmente aceptados que durante algún tiempo suministran modelos de problemas y soluciones a una comunidad de profesionales.»

Thomas S. Kuhn.

La estructura de las revoluciones científicas.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Resumen

Ciencias básicas e ingeniería

Departamento de Química

Maestro en ciencias (Química)

Diseño computacional de antioxidantes multifuncionales.

Caso de estudio: derivados de Edaravone

por Q. Eduardo Gabriel GUZMÁN-LÓPEZ

Se diseñó una metodología para la creación de nuevos compuestos químicos basados en el precepto: estructuras químicas semejantes implican reactividad química semejante. Para el desarrollo de tal metodología se construyó software especializado que permitiera el diseño y generación sistemática de nuevos derivados. La metodología fue aplicada con énfasis en la obtención de antioxidantes multifuncionales que pudieran funcionar como neuroprotectores aunque el alcance de la metodología no se encuentra restringido.

Para el presente trabajo se tomó como punto de partida al conjunto de los fármacos neuroprotectores más comunes del mercado además de moléculas con posibilidades estructurales de ser buenos antioxidantes. Se trabajó con un conjunto total de 25 moléculas generando 9128 compuestos derivados y mediante nuestra metodología se lograron seleccionar los potencialmente mejores para cada molécula. Presentamos en esta tesis un resumen de las moléculas estudiadas y se muestra explícitamente la metodología aplicada al caso de Edaravone y sus 164 derivados.

Agradecimientos

A todos los profesores que me han servido de guía durante estos años dentro de la UAM, pero principalmente a la Dra. Annia Galano por su infinita paciencia al ser mi asesora, por su calidez y por guiarme durante todo el camino de la maestría. Al Dr. Rodolfo Esquivel por tantas pláticas y momentos divertidos, gracias por su apoyo incondicional y por brindarme su amistad. Al "súper doctor", Dr. José Luis del Río Correa, mi mayor ejemplo y el tipo de científico al que aspiro convertirme, durante sus cursos me enamoré de la ciencia.

A mis amigos entrañables: Madrid, Omar, Juan, Marcos, Julio e Iván que durante años hemos compartido sueños, aventuras y risas.

A Adriana, Romina y Miguel por ser excelentes y siempre ayudarme a avanzar.

Por supuesto a ti Andrea, durante estos años has sido mi compañera perfecta en todo y nunca nos faltaron momentos increíbles estando juntos.

A la UAM-I por ser mi segundo hogar y por haberme permitido ser su estudiante durante todos estos años.

Al Conacyt por el apoyo económico recibido durante mis estudios de maestría.

A mi familia, sin ustedes no habría podido llegar a ningún lugar. Todo mi trabajo es para ustedes pero sobre todo para ti madre hermosa, tú eres la persona más importante en mi vida, me has dado todo y para ti no tengo suficientes palabras de agradecimiento.

Índice general

Capítulos	Página
1. Motivación	1
2. Introducción	3
3. Objetivos	7
4. Marco teórico	9
4.1. Estrés oxidativo	9
4.2. Antioxidantes	11
4.3. Enfermedades multifactoriales y fármacos multifuncionales	12
4.3.1. Desordenes neurodegenerativos	13
4.3.2. Edaravone como antioxidante	16
4.4. Propiedades fisicoquímicas	17
4.4.1. Reglas de Lipinski	18
4.4.2. Reglas de Ghose	19
4.4.3. Criterios de Veber	19
4.5. Metodologías QSAR	19
4.6. Accesibilidad de síntesis	21
4.7. Química computacional	23
4.8. Mecánica cuántica	25
4.8.1. Indistinguibilidad	26
4.8.2. Simetría	27

4.8.3. Principio de Pauli	28
4.9. Métodos de función de onda	28
4.9.1. Método de Hartree-Fock	28
4.9.2. Métodos post-HF	32
4.9.3. Teoría del propagador del electrón	32
Formulación EPT	32
Aproximación P3	33
4.10. Teoría de funcionales de la densidad	34
4.11. Índices de reactividad	34
4.12. Estudio conformacional	37
4.13. Estudio tautomérico	39
4.14. Métodos de solvente	40
Modelos de solvente continuo	42
Modelo SMD	43
4.15. Estimación de pK_a	44
5. Procedimiento metodológico	47
5.1. Propiedades fisicoquímicas	47
5.2. Propiedades toxicológicas	47
5.3. Accesibilidad sintética	47
5.4. Búsqueda conformacional asistida	47
5.5. Cálculos electrónicos	48
5.6. Estimaciones de pK_a	48
6. Resultados / Diseño de la metodología	49
6.1. Nomenclatura SMILE	49
6.2. Promedio de fármacos neuroprotectores	50
6.3. Modificaciones a la estructura base	50

6.4. Ponderación de propiedades y selección de candidatos	53
6.4.1. Propiedades fisicoquímicas Molinspiration y DruLiTo	53
6.4.2. Propiedades toxicológicas T.E.S.T.	54
6.4.3. Estimación de la accesibilidad sintética de compuestos orgánicos (SILVIA)	54
6.4.4. Puntaje global para las propiedades (scores)	55
6.5. Puntaje de exclusión	55
6.6. Estudio conformacional y tautomérico	58
6.6.1. El factor de Boltzmann	58
6.7. Índices de reactividad	59
6.8. Estimación de pKa	60
6.9. Energías de ruptura de enlace	61
6.10. Diagramas ω vs I y ω^- vs I	63
6.11. Mecanismo de donación de hidrógeno	63
6.12. Diagrama de flujo	64
7. Resultados / Caso de estudio: Edaravone	65
7.1. Modificaciones a la estructura base	65
7.2. Estudio conformacional y equilibrios tautoméricos	68
7.3. Determinación de las constantes de desprotonación pKa's	69
7.4. Índices de reactividad	71
7.5. Energías de ruptura de enlace	74
7.6. Selección de los mejores candidatos	78
8. Resultados / Familias adicionales estudiadas	81
9. Conclusiones	83
10. Perspectivas	85
Bibliografía	87

Apéndices	98
A. Códigos desarrollados	99
A.1. Código combinatorio para generar SMILES.	99
A.2. Código para obtener las puntuaciones de los derivados	101
A.3. Código para formatos de entrada y su visualización empleando babel	106
B. Propiedades y puntajes de selección para todos los derivados de EDA	109
B.1. Mejores 12 derivados de EDA	109
B.2. Propiedades fisicoquímicas	110
B.3. Propiedades de toxicidad y síntesis	113
B.4. Puntajes de selección	116
C. Equilibrios ácido-base	119
C.1. Desprotonaciones y equilibrios tautoméricos	119
C.2. Diagramas de distribución de especies.	126
D. Índices de reactividad OVGf	129
E. Publicación de Melatonina	133

Índice de figuras

4.1. 3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one	17
4.2. Equilibrio amino-ceto-enolico	40
6.1. Aplicación Java desarrollada para generar las estructuras de los derivados de la molécula de estudio.	52
6.2. Representación esquemática del diagrama FEDAM	60
6.3. Diagrama eH-DAMA ω^- vs I	62
6.4. Diagrama eH-DAMA ω vs I	62
7.1. Esquema de sustitución	65
7.2. Puntaje de selección (S^S) para los derivados de EDA.	66
7.3. Primer subconjunto de candidatos a CMDE derivados de EDA	67
7.4. Puntajes de eliminación para los candidatos a CMDE del primer subconjunto elegido	68
7.5. Diagrama de zonas de predominio para EDA y los 12 derivados propuestos.	70
7.6. Diagrama FEDAM para derivados de EDA	74
7.7. Diagrama eH-DAMA para derivados de EDA	75
7.8. Diagrama eH-DAMA para derivados de EDA	76
7.9. Electrofilicidad contra energía de ionización para especies ácido base derivados de EDA	77
7.10. Potencia electrodonadora contra energía de ionización para especies ácido base derivados de EDA	77

7.11. Subconjunto final de candidatos a CMDE.	79
C.1. Edaravone	119
C.2. Compuesto 25-EDA	120
C.3. Compuesto 43-EDA	120
C.4. Compuesto 52-EDA	121
C.5. Compuesto 65-EDA	121
C.6. Compuesto 68-EDA	122
C.7. Compuesto 71-EDA	122
C.8. Compuesto 86-EDA	123
C.9. Compuesto 109-EDA	123
C.10. Compuesto 112-EDA	124
C.11. Compuesto 128-EDA	124
C.12. Compuesto 135-EDA	125
C.13. Compuesto 136-EDA	125
D.1. Diagrama FEDAM para derivados de EDA, OVGf	131

Índice de tablas

4.1. Estrés oxidativo generado por la presencia de algunos radicales libres.	10
4.2. Ejemplos de función de los ligandos en enzimas dados por IUBMB	12
4.4. Principales fármacos empleados en las principales enfermedades neurodegenerativas	14
4.3. Principales enfermedades neurodegenerativas	14
4.5. Compuestos neuroprotectores	15
4.6. Descriptores químicos	36
6.1. Promedio de neuroprotectores	51
6.2. Parámetros m y C_0 empíricos	60
7.1. Valores de pK_a para las especies ácido-base en medio acuoso con sus respectivas fracciones molares a $pH=7.4$	69
7.2. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados catiónicos de EDA	71
7.3. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados neutros de EDA	72
7.4. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados aniónicos de EDA	72
7.5. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados dianiónicos de EDA	73

7.6. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados trianiónicos de EDA	73
7.7. BDE para las especies catiónicas en eV	74
7.8. BDE para las especies neutras en eV	74
7.9. BDE para las especies aniónicas en eV	75
7.10. BDE para las especies dianiónicas en eV	75
7.11. BDE para las especies trianiónicas en eV	75
8.1. Compuestos adicionales estudiados	81
8.2. Cafeatos estudiados	81
B.1. Valores para las propiedades de toxicidad, fisicoquímicas y de síntesis para los mejores derivados de EDA.	109
B.2. Propiedades fisicoquímicas de EDA.	110
B.3. Propiedades de toxicidad y síntesis de EDA.	113
D.1. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados catiónicos de EDA	129
D.2. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados neutros de EDA	129
D.3. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados dianiónicos de EDA	130
D.4. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados dianiónicos de EDA	130
D.5. Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados trianiónicos de EDA	130

Lista de abreviaturas

ADME	A dsorción, D istribución, M etabolismo y E xcreción
ADN	Ácido D esoxirribo N ucléico
AS	A ccesibilidad S intética
ATP	A denosine T ri P hosphate [Adenosina trifosfato]
BDE	B ond D isociation E nergy [Energía de disociación de enlace]
COMT	C atecol- O - M etil T ransferasa
DFT	D ensity F unctional T heory [Teoría de funcionales de la densidad]
Ec	E cua c ión
E_{el}	E nergía E lectrónica
FEDAM	F ull E lectron D onor- A ceptor M ap
FHAT	F ormal H ydrogen T ransfer
HF	H artree- F ock
HOMO	H ighest O ccupied M olecular O rbital
IUBMB	I nternational U ion of B iochemistry and M olecular B iology
LD50	D osis L etal que mata al 50 de las ratas
LUMO	L owest U noccupied M olecular O rbital
MW	M olecular W eight [Masa molar]
NAD⁺	N icotinamide A denine D inucleotide

OOPD	Office of Orphan Products Development [Oficina para el desarrollo de productos huérfanos]
PCM	Polarizable Continuum Model [Modelo polarizable continuo]
PS	Pole Strenght
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships [Relaciones cuantitativas de estructura-actividad]
RNS	Reactive Nitrogen Species [Especies reactivas de nitrógeno]
ROS	Reactive Oxygen Species [Especies reactivas de oxígeno]
RSS	Reactive Sulfur Species [Especies reactivas de azufre]
SCF	Self Consistent Field [Campo autoconsistente]
SMD	Solvation Model based on Density
S^S	Selection Score [Puntaje de Selección]
TEST	Toxity Estimation Software Tool

Capítulo 1

Motivación

Las enfermedades neurodegenerativas pertenecen al grupo de las enfermedades multifactoriales [1-8], las cuales están relacionadas con el estrés oxidativo y con las causas que lo generan [9, 10]. Son hasta ahora incurables y producen degeneración progresiva provocando muerte neuronal. Se estima que existen más de 100 tipos de estas enfermedades entre las que destacan: Alzheimer, enfermedad de Parkinson, de Huntington, demencia senil y esclerosis lateral amiotrófica.

La organización mundial de la salud estima que existen alrededor de 36 millones de pacientes afectados con Alzheimer, cifra que se ve duplicada cada cinco años [11]. Estas enfermedades son consideradas actualmente como una prioridad de salud pública y en este sentido es que surge el presente trabajo, con el que nos sumamos a los esfuerzos científicos actuales dirigidos a generar alternativas adecuadas para los tratamientos farmacológicos que se emplean para estas afecciones.

En la actualidad las metodologías *In silico* se han transformado en una parte crucial para el descubrimiento de nuevos fármacos pues estas metodologías representan una disminución en el costo y tiempo de investigación; además, el diseño guiado por computadora permite obtener fármacos más seguros, reduce el uso de animales empleados en los ensayos clínicos y apoya la labor del químico durante el diseño, descubrimiento, desarrollo y alta optimización[12-14].

Capítulo 2

Introducción

A lo largo de esta tesis se presenta una propuesta de metodología para la modificación sistemática de los principales fármacos neuroprotectores en el mercado. Estas modificaciones tienen como objetivo generar compuestos multifuncionales que preserven las propiedades útiles de cada farmacóforo además de conferirles propiedades antioxidantes. Adicionalmente se espera que al consumir estos fármacos, ahora antioxidantes, se disminuya la necesidad de administrar fármacos adicionales que actualmente son requeridos para el tratamiento de efectos secundarios[15-17] tales como dolor de cabeza, inflamación, hipersensibilidad, etc.

Los posibles factores detonantes del estrés oxidativo, y por ende acentuadores de las enfermedades neurodegenerativas son difíciles de enlistar, pues aún es una área de investigación abierta; sin embargo, las causas de mayor interés para este trabajo son:

- I) Altas concentraciones de oxidantes y en especial de radicales libres.
- II) Altas concentraciones de iones metálicos en los sistemas biológicos; principalmente de Cu^{2+} .
- III) Daño a moléculas biológicas (especialmente ADN) y muerte neuronal.
- IV) Bajas concentraciones de neurotransmisores.

Para contrarrestar el primero de los factores detonantes de estrés oxidativo es necesario diseñar moléculas que atrapen o que reaccionen de manera directa con las especies altamente

oxidantes; definición de un antioxidante primario o de tipo I. Este tipo de compuestos interrumpen las reacciones de oxidación de los blancos con interés biológico mediante su propio sacrificio.

La segunda de estas causas está relacionada con la producción de radicales libres mediante iones metálicos [18], lo que vuelve trascendental que las moléculas diseñadas puedan funcionar como capturadores de estos iones e impedir así la producción de radicales por esta vía. Lo anterior es precisamente la definición de capacidad antioxidante secundaria o antioxidantes de tipo II los cuales previenen la producción de radicales libres inhibiendo las reacciones de los iones metálicos. Es deseable que los compuestos diseñados presenten capacidad antioxidante secundaria mediante la quelación de Cu^{2+} inhibiendo su reducción.

Para la tercera de estas causas se debe reconocer que no es posible evitar que exista daño a los blancos biológicos, al menos en algún porcentaje, por lo que se debe tener en cuenta durante el diseño metodológico los mecanismos asociados a la reparación de biomoléculas dañadas, ya sean lípidos, proteínas o ADN. Es deseable entonces que nuestros derivados presenten actividad reparadora de moléculas dañadas; es decir, que presenten capacidad antioxidante de tipo III.

Por último, la concentración de neurotransmisores está relacionada directamente con la presencia y sobreexpresión de la COMT, catecol-o-metil-transferasa, una de las principales enzimas que degrada neurotransmisores mediante la metilación del grupo catecol, grupo que a su vez es característico de los neurotransmisores catecolaminérgicos. Se prevé que la presencia del grupo catecol en los fármacos modificados tendrá un papel fundamental para que estos fármacos puedan funcionar como moléculas de sacrificio frente a la COMT e impedir que algunos de los neurotransmisores sean degradados.

Se ha elegido a Edaravone como estructura de muestra para ejemplificar, diseñar y aplicar la metodología aquí propuesta. Edaravone es la primer molécula en el mundo que fue diseñada expresamente como depurador de radicales libres; es empleada para tratar el ataque cardiovascular isquémico agudo y es administrada en los tratamientos pre- y post-operatorios pues se

sabe que en estas situaciones se exagera la producción de radicales libres en nuestros organismos.

Capítulo 3

Objetivos

Objetivo general

Diseñar una metodología para el diseño de compuestos multifuncionales que se encuentre enfocada a la generación de neuroprotectores con alta capacidad antioxidante; considerando propiedades de biodisponibilidad, toxicidad, accesibilidad sintética y termoquímicas. Se tomará a Edaravone como estructura de referencia para el desarrollo de la metodología y se espera de esta manera obtener compuestos multifuncionales derivados de Edaravone (CMDE).

Objetivos específicos

- 1) Diseñar herramientas informáticas para la generación automática de compuestos mediante la adición de grupos funcionales de interés.
- 2) Construir un conjunto de referencia de fármacos neuroprotectores.
- 3) Seleccionar propiedades fisicoquímicas adecuadas para la selección de compuestos.
- 4) Seleccionar propiedades toxicológicas de referencia para la selección de compuestos.
- 5) Tomar en cuenta la complejidad de síntesis de los compuestos propuestos.
- 6) Proponer un algoritmo que de manera cuantitativa permita la selección y discriminación entre los candidatos diseñados.
- 7) Elegir un primer subconjunto de derivados.

- 8) Seleccionar índices de reactividad intrínsecos que permitan estimar la capacidad que posean los derivados para comportarse como antioxidantes.
- 9) Establecer criterios para realizar un refinamiento del primer conjunto seleccionado y para determinar su capacidad antioxidante en una segunda etapa.
- 10) Diseñar estructuras derivadas de Edaravone.
- 11) Estimar las propiedades fisicoquímicas de los derivados de Edaravone.
- 12) Estimar las propiedades de toxicidad para los derivados de Edaravone.
- 13) Estimar la accesibilidad sintética para los derivados de Edaravone.
- 14) Identificar grupos funcionales y sitios de sustitución que mejoran las propiedades fisicoquímicas respecto a la molécula original de Edaravone.
- 15) Elegir un primer subconjunto de estructuras basados únicamente en los descriptores fisicoquímicos, toxicológicos y de síntesis.
- 16) Realizar la búsqueda conformacional y tautomérica del primer subconjunto seleccionado.
- 17) Tomar en cuenta los equilibrios ácido-base a pH biológico de los derivados de Edaravone.
- 18) Analizar los índices de reactividad para las estructuras de Edaravone.
- 19) Seleccionar un segundo subconjunto de los mejores candidatos a antioxidantes.
- 20) Aplicar la metodología diseñada a otras moléculas para obtener una base de datos con los mejores derivados y así poder emplearlos como propuestas en estudios posteriores.

Capítulo 4

Marco teórico

4.1. Estrés oxidativo

El concepto de estrés oxidativo fue introducido originalmente por investigadores en biología redox y medicina[9], se define como la “alteración en el equilibrio prooxidante-antioxidante a favor del primero”. Esta definición se actualizó en el 2007[10] entendiéndolo ahora como: “desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, lo que lleva a una interrupción del control y señalización redox con la posibilidad de daño molecular”.

En un sentido más natural para los químicos el estrés oxidativo puede entenderse como un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), nitrógeno (RNS) y azufre (RSS) y la capacidad de un sistema biológico para degradar a estas especies reactivas o reparar el daño resultante. El estrés oxidativo es ocasionado frecuentemente por un exceso de radicales libres y ha sido asociado con una amplia variedad de enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares[1-8] y diversos desórdenes neurológicos como el mal de Parkinson, el mal de Alzheimer, esclerosis múltiple[19-23], esclerosis lateral amiotrófica[24-26], síndrome de fatiga crónica[27, 28], mutación de genes[29, 30] y el cáncer[31-34].

Encontrar estrategias para degradar o inactivar a los radicales libres se ha convertido en una importante área de investigación. Químicamente los radicales libres son moléculas que contienen uno o más electrones no apareados que las vuelve especies altamente reactivas; de ser producidas desmedidamente dentro de nuestro cuerpo dan lugar a daños en los componentes celulares como ADN, proteínas y lípidos. Sin embargo, dependiendo de la concentración, los radicales libres pueden tener un efecto benéfico para el cuerpo y sirven para degradar agentes

patógenos o microbios invasores; así queda establecida la importancia en los organismos vivos de mantener un balance adecuado en su producción. Algunas especies oxidantes conocidas, así como una breve descripción de sus mecanismos de acción[35] se presentan en la Tabla 4.1.

TABLA 4.1: Estrés oxidativo generado por la presencia de algunos radicales libres.

Anión super- óxido $O_2^{\bullet-}$	Estado reducido de 3O_2 ocasionado por la ganancia de un electrón. Es formado principalmente por reacciones de auto-oxidación y por la cadena de transporte de electrones. A pesar de ser poco reactivo puede liberar Fe^{2+} de proteínas azufre-hierro ^a y de la ferritina ^b
Peróxido de Hidrógeno H_2O_2	Estado reducido formado por la pérdida de dos electrones debido a la dismutación de $O_2^{\bullet-}$ o por reducción directa de 3O_2 . Es soluble en medio lipídico y por lo tanto es capaz de difundirse a través de las membranas.
Radical hidroperoxilo $\bullet OH$	Estado reducido formado por reacciones de Fenton y por la descomposición de peroxinitrito $ONOO^-$. Es extremadamente reactivo y ataca a la mayor parte de los componentes celulares
Hidroperóxido orgánico $ROOH$	Formado por reacciones radicalarias con los componentes celulares tales como lípidos y nucleobases
Alcoxi $RO^{\bullet-}$ y peroxi $ROO^{\bullet-}$	Radicales orgánicos basados en oxígeno. Producidos en presencia de oxígeno por adición radicalaria a dobles enlaces o abstracciones de hidrógeno.
Ácido hipocloroso $HOCl$	Formado a partir de H_2O_2 por la mieloperoxidasa ^c . Soluble en medio lipídico y altamente reactivo. Oxidará fácilmente los constituyentes proteicos incluidos los grupos tiol, amino y a la metionina.
Peroxinitrito $ONOO^-$	Formado en una reacción rápida entre $O_2^{\bullet-}$ y NO^{\bullet} . Soluble en medio lipídico y similar en reactividad al ácido hipocloroso. La protonación forma ácido peroxinitroso que puede experimentar escisión homolítica para formar un radical hidroxilo y dióxido de nitrógeno.

^aProteínas caracterizadas por la presencia de agregados de contienen sulfuro (S^{2-}) ligados a 2, 3 y 4 centros de hierro en estados de oxidación variables.

^bProteína universal dentro de las células que almacena hierro y lo libera de forma controlada.

^cLa mieloperoxidasa (MPO) es una enzima peroxidasa que se expresa de forma más abundante en los granulocitos neutrófilos (un subtipo de glóbulos blancos) y produce ácidos hipohalosos para llevar a cabo su actividad antimicrobiana.

4.2. Antioxidantes

Un antioxidante es una molécula que tiene la capacidad de prevenir la oxidación de otra molécula; la cual puede ser llamada molécula de referencia o blanco de oxidación. Así, un antioxidante es una molécula cuya capacidad de donar electrones es mayor a la capacidad de donación de carga del blanco de oxidación. Esta definición deja de manifiesto que el ser antioxidante es una propiedad relativa y depende de la estructura con la cual se este comparando.

La oxidación es un proceso por el cual una molécula transfiere electrones a un agente oxidante y suele tener como consecuencia la generación de radicales libres que eventualmente comienzan reacciones en cadena que dañan a las biomoléculas. Los antioxidantes pueden ayudar a terminar estas reacciones al oxidarse ellos mismos y generar productos de reacción menos reactivos.

Desde el punto de vista de la cinética química los antioxidantes son moléculas cuyas constantes cinéticas, en presencia de especies oxidantes, son mayores a las constantes de velocidad asociadas de las reacciones entre biomoléculas y especies oxidantes. Como consecuencia, al poseer constantes de velocidades más grandes los antioxidantes reaccionarán primero contra las especies oxidantes evitando así que las biomoléculas sean degradadas, es decir, los antioxidantes evitan la oxidación de las biomoléculas.

En particular, los antioxidantes pueden terminar las cadenas de reacción que son generadas de manera violenta por los radicales libres, permitiendo detener el daño celular que ocasionan estas especies radicalarias. Los antioxidantes se clasifican en cuatro tipos diferentes: Tipo I o antioxidantes primarios; Tipo II o antioxidantes secundarios, Tipo III o de reparación molecular y de Tipo IV o multifuncionales.

Los antioxidantes primarios previenen algunos procesos oxidativos mediante reacciones directas con radicales transformándose en especies significativamente menos reactivas o terminando definitivamente la cadena degenerativa; esto es, actúan como depuradores de radicales libres. Los antioxidantes secundarios frenan los procesos de oxidación de manera indirecta; entre sus principales mecanismos de acción se encuentran la quelación de metales, la regeneración de antioxidantes primarios mediante donación de electrones o de hidrógenos, desactivando oxígenos singuletes, absorbiendo la radiación ultravioleta, o actuando como depuradores de

TABLA 4.2: Ejemplos de función de los ligandos en enzimas dados por IUBMB

Ligando	Ejemplo de enzima	Función del ligando
Fe	Citocromo oxidasa	Oxidación-Reducción
Cu	Ácido ascórbico oxidasa	Oxidación-Reducción
Zn	Alcohol deshidrogenasa	Facilita la unión de NAD+
Mn	Histidina amoníaco liasa	Facilita la catálisis mediante la extracción de electrones
Co	Glutamato mutasa	Forma parte de la coenzima cobalamina
Ni	Ureasa	Lugar catalítico
Mo	Xantina oxidasa	Oxidación-Reducción
V	Nitrato reductasa	Oxidación-Reducción
Se	Glutación peroxidasa	Sustituye al S en una cisteína del lugar activo
Mg	Muchas quinasas	Ayuda a unir ATP

(IUBMB: International Union of Biochemistry and Molecular Biology)

oxígeno. Los antioxidantes de reparación molecular o antioxidantes de tipo III revierten el daño realizado por los radicales libres mediante la donación de electrones o de átomos de hidrógeno a los sitios dañados, devolviendo la funcionalidad a la biomolécula.

Muchas de las reacciones redox que suceden en los organismos son catalizadas o provocadas por metales tal como se muestra en la Tabla 4.2. Las funciones de estos iones metálicos son diversas pero en especial, Fe y Cu son esenciales para la activación de $^3\text{O}_2$ y para que las metaloproteínas puedan transportar $^3\text{O}_2$ a través del sistema circulatorio¹.

4.3. Enfermedades multifactoriales y fármacos multifuncionales

Las enfermedades multifactoriales también son llamadas poligénicas y son aquellas que se producen por la combinación de múltiples factores ambientales y por las mutaciones en diferentes genes que generalmente pertenecen a diferentes cromosomas. Son las enfermedades más frecuentes en adultos y responsables de muchas de las malformaciones en recién nacidos. Entre los ejemplos más representativos encontramos a las enfermedades neurodegenerativas como esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Huntington y esclerosis lateral

¹Caso por antonomasia la Hemoglobina, proteína encargada de transportar 4 moléculas de $^3\text{O}_2$ desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, expulsar el CO_2 de tejidos a pulmones y auxiliar en la regulación del pH.

amiotrófica; además de otros problemas como cataratas, hipertensión arterial, arterioesclerosis, asma, diabetes mellitus, varios tipos de cáncer e incluso obesidad[36].

Es común que el tratamiento de estas enfermedades conlleve a la administración de diferentes combinaciones de fármacos que van dirigidos al tratamiento de varias de las condiciones secundarias o adyacentes que se presentan en los pacientes. Algunas de las condiciones involucran espasmos, mareos, migrañas, depresión, ansiedad, etc. Sin embargo, este tipo de tratamientos “cócteles” no es propio sólo de las enfermedades multifactoriales, sino que se presenta como una práctica común en la mayoría de los tratamientos actuales para casi cualquier tipo de enfermedades llevando muchas veces a problemas de biocompatibilidad o de reacciones secundarias adversas.

Una de las alternativas que se ha desarrollado en la industria farmacéutica es el desarrollo de los llamados fármacos multifuncionales[37]; cuyo objetivo es diseñar compuestos que tengan más de una diana biológica y así optimizar los tratamientos y disminuir las contraindicaciones por la mezcla de fármacos. Existen al menos dos alternativas para el desarrollo de estos compuestos multifuncionales, la primera se basa en la unión química entre dos farmacóforos diferentes preservando la actividad farmacológica de cada uno de ellos [38] mientras que la segunda alternativa, y la empleada en el presente trabajo, consiste en modificaciones directas sobre un farmacóforo, añadiendo grupos funcionales para conferirle propiedades adicionales.

4.3.1. Desordenes neurodegenerativos

La mayoría de los desórdenes neurodegenerativos son de una etiología desconocida o a lo más ideopática, los efectos son progresivos y el daño es realizado sobre poblaciones neuronales o regiones específicas del cerebro. En algunos casos las enfermedades son hereditarias o por lo menos existe algún grado de predisposición genética catalizada por factores ambientales y envejecimiento. Los principales desórdenes neurodegenerativos se describen en la Tabla 4.3.

Los fármacos más empleados [39-42] para combatir estos desordenes neurodegenerativos se presentan en la Tabla 4.4 y sus estructuras se muestran en la Tabla 4.5. El uso generalizado de estos fármacos conduce a su elección como conjunto de referencia y/o como puntos de partida para la creación de nuevos compuestos.

TABLA 4.4: Principales fármacos empleados en las principales enfermedades neurodegenerativas

Parkinson		Esclerosis múltiple	Alzheimer
Trihexyphenidyl	Ropinirole	Baclofen	Ladostigil
Procyclidine	Cabergoline	Tizanidine	Melatonin
Selegiline	L-DOPA	Masitinib	Curcumin
Ladostigil	Remacemide	Dantrolene	Acetylcarnitine
Tolcapone	Carbidopa		Masitinib
Lisuride	Benserazide	Huntington	Tacrine
Bromocriptine	Pramipexole	Tetrabenazine	Benzatropine
Amantadine	Entacapone	Remacemide	Memantine
Piribedil	Biperiden		Galantamine
Apomorphine			Donepezil
			Rivastigmine

TABLA 4.3: Principales enfermedades neurodegenerativas

Alzheimer	Es la causa más común de demencia senil en la cual el daño neuronal está principalmente en el hipocampo y en la corteza cerebral.
Mal de Parkinson:	Afecta predominantemente la producción de dopamina en la sustantia nigra.
Esclerosis múltiple:	Enfermedad de tipo neuromuscular originada cuando las neuronas motoras disminuyen gradualmente su funcionamiento y mueren.
Enfermedad de Huntington:	Desorden hereditario que resulta en la muerte de células cerebrales.

TABLA 4.5: Compuestos neuroprotectores

Compuesto (CAS)	Estructura	Ref*	Compuesto (CAS)	Estructura	Ref*
Acetylcarnitine (3040-38-8)		[43, 44]	Masitinib (790299-79-5)		[45, 46]
Amantadine (768-94-5)		[47-49]	Melatonin (73-31-4)		[50, 51]
Apomorphine (58-00-4)		[52, 53]	Memantine (19982-08-2)		[54]
Baclofen (1134-47-0)		[49, 55, 56]	Modafinil (68693-11-8)		[57, 58]
Benserazide (14919-77-8)		[59, 60]	Piribedil (3605-01-4)		[48, 61]
Benztropine (86-13-5)		[62, 63]	Pramipexole (104632-26-0)		[48, 59, 64]
Biperiden (514-65-8)		[47, 63, 65]	Procyclidine (77-37-2)		[63]
Bromocriptine (25614-03-3)		[48, 66]	Remacemide (128298-28-2)		[67]
Cabergoline (81409-90-7)		[48, 68, 69]	Riluzole (1744-22-5)		[70]
Carbidopa (28860-95-9)		[152, 71]	Rivastigmine (123441-03-2)		[61, 72]
Curcumin (458-37-7)		[155, 73]	Ropinirole (91374-21-9)		[48, 59, 64]

*Referencias donde se muestran sus utilidad como neuroprotectores.

Continuacion...

Compuesto (CAS)	Estructura	Ref*	Compuesto (CAS)	Estructura	Ref*
Dantrolene (7261-97-4)		[157, 74, 75]	Selegiline (14611-51-9)		[47, 48, 64, 66, 76]
Donepezil (120014-06-4)		[61, 72, 77]	Tacrine (321-64-2)		[78, 79]
Entacapone (130929-57-6)		[59, 71, 80, 81]	Tetrabenazine (58-46-8)		[49, 82]
Galantamine (357-70-0)		[167, 72, 83, 84]	Tizanidine (51322-75-9)		[85]
Ladostigil (209349-27-4)		[86, 87]	Tolcapone (134308-13-7)		[59]
L-DOPA (59-92-7)		[152, 59, 60, 66, 68, 71]	Trihexyphenidyl (144-11-6)		[49, 63, 64]
Lisuride (18016-80-3)		[88, 89]			

*Referencias donde se muestran sus utilidad como neuroprotectores.

4.3.2. Edaravone como antioxidante

A finales de los 80's se sintetizó la primera molécula diseñada expresamente como antioxidante "Edaravone", Figura 4.1. Actualmente es vendida bajo el nombre de Radicava y Radicut, es empleada para tratar ataques cardiovasculares isquémicos agudos además de ser administrada en tratamientos pre- y post- operatorios pues se sabe que en estas situaciones se exagera la producción de radicales libres en nuestros organismos. El mecanismo de reacción que proporciona al Edaravone su eficacia no es del todo conocido, aunque dada su naturaleza antioxidante

y debido a que el estrés oxidativo ha sido relacionado como parte del proceso neurodegenerativo, se cree que la principal virtud del fármaco es evitar los procesos oxidativos.

Recientemente Edaravone fue aprobada en EUA por la FDA² bajo la denominación de medicamento huérfano³ por la OOPD⁴ para tratar a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y a personas que han sufrido derrames cerebrales [19-23, 90, 91].

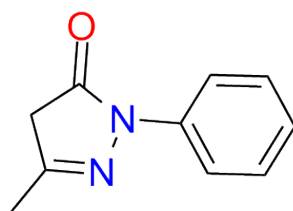


FIGURA 4.1: 3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one
Edaravone

4.4. Propiedades fisicoquímicas

Para alcanzar una eficacia terapéutica óptima en las moléculas candidatas a ser fármacos, hay que tomar en cuenta todos y cada uno de los procesos constituyentes de la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de las moléculas, propiedades ADME. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco determinan tales procesos lo que vuelve de vital importancia tomarlas en cuenta para conocer la biodisponibilidad del fármaco. Así, por ejemplo, dependiendo de la solubilidad en medio acuoso⁵ y en medio lipídico de un fármaco, se determinará su grado de absorción a través de membranas celulares, su acumulación en depósitos grasos y la posterior velocidad de eliminación en el organismo. Adicionalmente, es indispensable tener en cuenta los equilibrios ácido-base pues estos determinan el grado de ionización de un fármaco que se encuentra relacionado a su vez con la absorción a través de las membranas; pues solamente la fracción de fármaco no ionizado (la más liposoluble) es capaz de difundir a

²FDA: Food and Drug Agency

³La designación de medicamentos huérfanos se proporciona a los medicamentos y productos biológicos que se definen como los destinados al tratamiento, diagnóstico o prevención segura y eficaz de enfermedades/trastornos raros que afectan a menos de 200 mil personas en EUA.

⁴OOPD: The FDA Office of Orphan Products Development.

⁵Para efectos prácticos se considera que un compuesto es soluble en agua cuando puede alcanzar concentraciones del 3-5% a pH neutro.

través de la membrana. Así, la absorción de ácidos y bases depende de su constante de disociación (expresada como pKa) y del pH del medio.

Existe una gran cantidad de propiedades de interés adicionales tales como el grado de fijación a proteínas plasmáticas⁶ o la magnitud molecular, las cuales pueden influir sobre la distribución del fármaco o sobre su eliminación, pero también existe una imposibilidad práctica para tomar en cuenta todos y cada uno de los parámetros, por lo que se debe elegir un subconjunto de estos que describan de forma adecuada las principales propiedades y características para asegurar la eficacia de un fármaco. Una elección de parámetros que ha mostrado ser adecuada es la dada por las reglas de Lipinski, las de Ghose y los criterios de Veber.

4.4.1. Reglas de Lipinski

La regla de los 5 de Lipinski, también conocida como la regla de los 5 de Pfizer, describe las propiedades moleculares que tienen importancia farmacocinética en el cuerpo humano. Es una regla general y empírica que sirve para evaluar la semejanza entre fármacos y determinar si un componente químico posee propiedades adecuadas de absorción, distribución, metabolismo y excreción que le permitan ser empleado de manera segura como fármaco de vía oral.

Esta regla fué formulada por Christopher A. Lipinski en 1997 basado en la observación de que la mayoría de las drogas administradas por vía oral son relativamente pequeñas y moderadamente lipofílicas[92, 93]. Esta regla consiste de cuatro parámetros: masa molar, coeficiente de reparto octanol-agua (Log P), número de enlaces donadores de H y número de enlaces aceptores de H; los cuales se piensa están asociados con la solubilidad y la permeabilidad.

La regla de los 5 establece que una alta absorción o permeación es más probable cuando[93]:

- I) Masa molar (MW) menor a 500g/mol
- II) Log P por debajo de 5
- III) Número de donadores en interacciones de puente de H ≤ 5
- IV) Número de aceptores en interacciones de puente de H ≤ 10

La regla de los 5 toma precisamente ese nombre debido a que las cotas para cada uno de los parámetros es cercano a 5 o un múltiplo de 5.

⁶La albúmina sérica es una proteína que representa alrededor del 60 % del total de proteínas plasmáticas y los fármacos se se suelen unir a ella ella ya sea de forma no específica o de forma estereoselectiva.

4.4.2. Reglas de Ghose

La regla de Lipinski fue complementada por Ghose [94] y en general la violación a estas reglas se traduce en una pobre permeación o absorción.

- I) El coeficiente de partición log P debe encontrarse entre -0.4 y +5.6.
- II) La refractividad molar debe situarse entre 40 y 130.
- III) La masa molecular debe ser mayor de 160 y menor de 480.
- IV) El número de átomos debe estar entre 20 y 70

4.4.3. Criterios de Veber

Otra contribución importante es la dada por Veber [95] en la cual se establece que los fármacos con alta probabilidad de buena disponibilidad deben tener

- I) Número de enlaces rotables ≤ 10
- II) Área superficial polar $\leq 140 \text{ \AA}$

4.5. Metodologías QSAR

Los relaciones cuantitativas de actividad estructural QSAR (por sus siglas en inglés: Quantitative Structure-Activity Relationships) son modelos matemáticos que consisten de regresiones y clasificaciones ampliamente usados en las ciencias químicas y biológicas. Como cualquier modelo de regresión permite encontrar relaciones entre variables de entrada o alimentación y variables de salida o respuesta.

En los modelos QSAR las variables de entrada consisten en descriptores moleculares o propiedades fisicoquímicas que representan a una familia o grupos de familias en los que se tiene interés por conocer su actividad biológica. Así, los modelos QSAR tienen como objetivo en una primera etapa resumir o encontrar relaciones entre estructuras químicas y actividades biológicas, para después predecir las actividades biológicas de nuevos compuestos de interés para los cuales no se tenga esa información.

Un ejemplo ilustrativo es el tratar de predecir la toxicidad de los compuestos usando funciones lineales simples de descriptores moleculares:

$$\text{Absorción} = ax_1 + bx_2 + c \quad (4.1)$$

donde los coeficientes a , b , c son parámetros ajustados y x_1 , x_2 son los descriptores que pueden ser desde el peso molecular o el coeficiente de partición octanol-agua hasta energías de disociación, frecuencias IR, momentos dipolares o calores de reacción.

De las teorías físicas y químicas que se disponen hasta el momento parece evidente la conexión que debiera de existir entre la estructura de un compuesto y sus propiedades de interés; sin embargo, también es comprensible la complejidad de tales relaciones y deja al descubierto que si bien los modelos en principio son cuantitativos no deben confundirse con que los modelos sean exactos, pues existen demasiadas aproximaciones intermedias.

En el presente trabajo se tiene un interés particular por la predicción de la toxicidad de los compuestos diseñados y se han encontrado en la literatura algunas alternativas para poder calcularla así como una comparación entre su calidad y precisión[96]:

- ACD/Tox
- T.E.S.T.
- Toxtree
- SARpy
- ADMET
- TOPKAT
- CEASAR

Resultando ser la mejor opción T.E.S.T. (Toxity Estimation Software Tool)[96] el cual permite estimar la toxicidad usando diferentes metodologías QSAR y llega a predecir hasta con un 85 % de confianza resultados de toxicidad. Algunas de las metodologías empleadas por este software se presentan a continuación:

Método Jerárquico: La toxicidad del compuesto de interés es estimada usando el promedio pesado de las predicciones de muchos modelos diferentes; tales modelos son obtenidos usando el método de Ward para dividir el conjunto de prueba en una serie de agregados estructuralmente similares. Una técnica basada en un algoritmo genético es usado para generar modelos para cada uno de los agregados formados.

Método FDA: La predicción para cada compuesto de prueba es hecha usando un nuevo modelo que es ajustado a la estructuras químicas que son más similares a nuestro compuesto de prueba.

Método del modelo simple: Las predicciones son hechas usando un modelo de regresión multilíneal que es ajustada al conjunto de prueba (usando descriptores moleculares como variables independientes) usando una aproximación basada en un algoritmo genético.

Método de contribución de grupo: Las predicciones son hechas usando una regresión multilíneal que es ajustada al conjunto de prueba (usando los fragmentos moleculares como variables independientes)

Método del vecino más cercano: La toxicidad predicha es estimada tomando un promedio de 3 especies químicas dentro del conjunto de prueba que sean las más similares a nuestro compuesto de interés.

Método del consenso: La toxicidad predicha es estimada tomando un promedio de las toxicidades predichas de los anteriores métodos.

Método de bosque aleatorio: La toxicidad es estimada usando un árbol de decisiones el cual asigna un determinado valor de toxicidad.

T.E.S.T. calcula la toxicidad para una pluralidad de organismos tratando de englobar especies con diferentes niveles de complejidad que además son importantes en pruebas toxicológicas y ecotoxicológicas:

Se toman en cuenta peces del genero Pimephales también conocidos como carpita cabeza, una subespecie de los crustáceos planctónicos llamado Daphnia Magna y vulgarmente conocidos como pulgas de agua, también reportan la toxicidad de una especie importante de los protozoarios del orden Cladocera "Tetrahymena pyriformis"[97], la mutagenicidad de Ames y la toxicidad en ratas:

Carpita cabeza 96 hrs LC_{50} : Concentración de la especie química en agua en mg/mL que causa el 50 % de las muertes del carpita cabeza después de 96hrs

Daphnia magna 48 hrs LC_{50} : Concentración de la especie química en agua en mg/mL que causa el 50 % de las muertes del Daphnia magna después de 48hrs

Tetrahymena pyriformis 48 hrs IGC_{50} : Concentración de la especie química en agua en mg/mL que causa el 50 % de inhibición del crecimiento del Tetrahymena pyriformis después de 48hrs

Dosis letal en ratas LD_{50} : Cantidad de la especie química en mg/Kg de peso corporal que causa la muerte del 50 % de ratas después de su ingestión oral

Mutagenicidad de Ames: Un componente es positivo para mutagenicidad si induce el crecimiento de cualquier cepa de Salmonella typhimurium con una mutación reversa

4.6. Accesibilidad de síntesis

Si bien la principal intención en un diseño racional es encontrar un farmacóforo o una molécula con una actividad específica, esta no puede poseer características de complejidad estructural elevada pues podría entorpecer la síntesis del compuesto. La accesibilidad sintética (AS) para los compuestos diseñados es un punto primordial en la selección de candidatos para transformarse en compuestos comerciales. Desde un punto de vista pragmático una AS alta

permitirá que sea atractivo para su uso comercial pues de otra manera los costos podrían depreciar los posibles beneficios de la molécula en cuestión y deberemos prescindir de ella.

Reconociendo la importancia de la AS como parámetro y concepto central en el desarrollo de compuestos farmacológicos ¿qué es lo que se entiende por AS? La respuesta no es única y no existe un acuerdo generalizado de como es que debe medirse[98].

La generalidad en las diferentes métricas establecidas hasta el momento se mantiene situada tomando en cuenta descriptores fisicoquímicos y topológicos[98], la dificultad de síntesis basándose en un análisis retrosintético, en bancos de datos de reacciones y en la disponibilidad de los compuestos de partida[99]; algunas otras metodologías adicionalmente toman en cuenta el número de átomos simétricos, la complejidad del diagrama molecular y el número de centros quirales. Actualmente existen también modelos basados en inteligencia artificial y en sistemas de redes neuronales que son muy prometedores como el SCScore entrenado con 12 millones de reacciones[100].

Para la estimación de AS se propone el uso del software SILVIA: Estimation of the Synthetic Accessibility of Organic Compounds. – > [SILVIA Program Manual and Description](#) < – Este software ha sido validado para la clasificación y selección de potenciales nuevos fármacos durante los procesos de descubrimiento y síntesis [101]. Este software asigna una puntuación a compuestos orgánicos entre 1 (síntesis directa) y 10 (síntesis compleja y desafiante) basada en cinco componentes. Los primeros tres componentes están basados en las características estructurales únicamente de la estructura objetivo y los últimos dos son comparaciones contra una base de datos.

I) Componentes base de la estructura

a) Complejidad del diagrama molecular

- Se basa en el diagrama y teorías de la información tomando en cuenta el tamaño, simetría, derivación, anillos, enlaces múltiples y heteroátomos de la molécula objetivo.

b) Complejidad de anillos

- Esta puntuación penaliza los sistemas con anillos fusionados o con puentes los cuales podrían ser más difíciles de ser sintetizados incrementando así su puntuación de accesibilidad sintética.

c) Complejidad Estereoquímica

- Esta puntuación es un simple contador de estereocentros en la molécula objetivo lo cual podría hacer la síntesis más difícil.

II) Comparación contra base de datos

a) Similitud del material inicial.

- Las estructuras con sitios estructurales complejos se pueden sintetizar fácilmente si estos están contenidos en otros compuestos disponibles. Por lo tanto, se buscan similitudes entre los componentes en una base de datos preprocesada. Los componentes más similares se identifican y cuanto mayor sea la cobertura de la molécula objetivo, más fácil será sintetizar el compuesto objetivo.

b) Subestructura del centro de reacción

- Los programas de diseño de síntesis realizan análisis retrosintéticos exhaustivos con el fin de transformar la estructura diana sintética en una secuencia de estructuras progresivamente más simples a lo largo de una vía retrosintética, que finalmente conduce a materiales de partida simples o disponibles en el mercado. En consecuencia, la accesibilidad sintética se puede aproximar mediante el análisis de sitios estructurales donde la molécula objetivo se puede descomponer en componentes más pequeños.

La puntuación global de accesibilidad sintética se determina mediante la suma ponderada de los cinco componentes individuales. SILVIA asigna pesos específicos a cada contribución tomando de referencia a 100 estructuras que aparecen reportadas en el Journal of Medicinal Chemistry las cuales varían en tamaño y complejidad. Una vez asignada la puntuación SILVIA considera los siguientes rangos predefinidos para la clasificación de la complejidad de síntesis:

Síntesis de complejidad baja: Puntuaciones menores a 3.

Síntesis de complejidad intermedia: Puntuaciones entre 3 y 6.

Síntesis de complejidad alta: Puntuaciones mayores a 6.

4.7. Química computacional

Actualmente los equipos de cómputo son instrumentos indispensables para la investigación en Química y su nivel de exactitud es comparable en general a las técnicas experimentales. Los métodos computacionales brindan información tan valiosa como la obtenida mediante un espectrofotómetro, el cual sirve para cuantificar la absorción de luz de las moléculas; con un difractómetro de rayos X, el cual permite elucidar las estructuras de compuestos cristalinos;

con un fluorímetro, que permite estudiar transiciones electrónicas durante los procesos de absorción y emisión de luz; o con una resonancia magnética nuclear, que permite elucidar estructuras químicas de manera precisa.

El desarrollo y auge de la química computacional se debe en gran medida al aumento exponencial que se dio en las capacidades de computo en el último siglo, el abaratamiento de los mismos, la posibilidad del trabajo en paralelo, incremento en la capacidad de almacenamiento de información, desarrollo de herramientas estadísticas para el tratamiento de grandes cantidades de datos, aprendizaje de máquinas y el desarrollo e implementación de algoritmos eficientes para optimizar los cálculos.

"En la actualidad la vinculación entre la Química computacional, la Química teórica y la Química experimental es un hecho, debido a que las moléculas estudiadas experimentalmente ya son calculables a niveles elevados y confiables de teoría. Esto es importante, pues puede preverse que en breve será necesario apoyar las racionalizaciones e hipótesis emanadas de los experimentos con resultados de tipo teórico para evitar caer, como es frecuente, en especulaciones que poco ayudan al desarrollo de la Química, por lo que es indispensable formar grupos de investigación que trabajen de manera interdisciplinaria."[102]

Los primeros cálculos en Química teórica fueron realizados en 1927 por London y Heitler[103], apenas un año después de que Schrödinger publicara su mecánica ondulatoria[104, 105] y que Heisenberg publicara su mecánica matricial[106], pero es hasta los años setentas que surge la química computacional con los trabajos e implementaciones de John Pople[102]. Al inicio, la química computacional surgió exclusivamente como una herramienta para el diseño de moléculas y fue impulsada en gran medida por empresas farmacéuticas; sin embargo, el desarrollo de los sistemas computacionales permitió la introducción masiva de programas y rutinas computacionales con un interés puramente químico dando inicio a la gran revolución química-tecnológica.

El gran avance en la precisión de los cálculos computacionales abrió el camino y dictó las bases para dar por terminado el paradigma donde la Química era una ciencia netamente experimental y se estableció la naturaleza complementaria entre los resultados computacionales y la experimentación.

La Química teórica se ha encargado de desarrollar conceptos y ecuaciones que le permiten a la Química computacional calcular propiedades de forma precisa tales como:

- I Arreglos geométricos estables de moléculas y estados de transición.
- II Las energías relativas de varias moléculas.
- III Propiedades eléctricas: momentos de la densidad, polarizabilidad, etc.
- IV Propiedades espectroscópicas.
- V Propiedades termoquímicas.
- VI Propiedades cinéticas.

4.8. Mecánica cuántica

El problema fundamental de la Química cuántica se centra principalmente en resolver la ecuación de Schrödinger no relativista independiente del tiempo:

$$\hat{H} |\Psi\rangle = E |\Psi\rangle \quad (4.2)$$

donde $|\Psi\rangle$ es la función de onda de nuestro sistema molecular y \hat{H} es el operador hamiltoniano. Para un sistema de M núcleos y N electrones el hamiltoniano viene dado por:

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4.3)$$

donde Z es el número atómico de cada núcleo y r_{iA} , r_{ij} , R_{AB} son las distancias entre cada electrón-núcleo, electrón-electrón y núcleo-núcleo, respectivamente[107]. El primer término de esta ecuación hace referencia a la energía cinética de los electrones, el segundo a la energía cinética de los núcleos, el tercero a la interacción repulsiva entre pares de electrones, el siguiente a la interacción atractiva entre núcleos y electrones, y el último a la interacción repulsiva entre núcleos.

Debido a que los núcleos son mucho más pesados que los electrones estos se mueven mucho más lento, de tal manera que podemos imaginar en buena aproximación que los electrones

se mueven en un campo de núcleos fijo y podemos despreciar el segundo término del hamiltoniano; además, el último término se puede considerar como una constante y, dado que una constante agregada a un operador no cambia las funciones propias (la función de onda), se puede escribir el hamiltoniano electrónico en la aproximación de Born-Openheimer:

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (4.4)$$

Una vez conocido este hamiltoniano existen algunas otras preguntas en dirección a resolver la ecuación de Schrödinger: ¿cuál es la función de onda asociada al sistema?, ¿cómo se obtiene la función de onda?, ¿qué características debe poseer?

4.8.1. Indistinguibilidad

Para poder estudiar la naturaleza de la función de onda y sus características debemos recurrir a la interpretación probabilística de la función de onda dada por Bohm[108]. En ésta, los sistemas cuánticos se encuentran en estados de energía y posición definidos mediante funciones de probabilidad que de forma implícita llevan al principio de incertidumbre de Heisenberg.

El principio de incertidumbre, también conocido como el primer principio jerárquico de la mecánica cuántica, establece que existen variables canónicas conjugadas que no pueden ser conocidas simultáneamente de manera exacta; es decir, existe una incertidumbre inherente a los sistemas físicos que no depende de los aparatos de medición. Ejemplos de variables canónicas conjugadas son la posición y momento así como energía y tiempo; es decir, no se puede conocer la posición de un sistema y su velocidad de manera simultánea o el tiempo al cuál un sistema tiene una energía específica.

Ante la imposibilidad de poder conocer con exactitud la posición y momento de un sistema de muchos cuerpos se abandona la idea de una descripción exacta de las trayectorias en el espacio fase pues carece de sentido el etiquetado de las partículas; es decir, *en mecánica cuántica se trabaja con partículas indistinguibles como consecuencia del principio de incertidumbre, o dicho de otro modo, se trabaja con un sistema de partículas idénticas.*

Consideremos un sistema de N partículas idénticas con coordenadas χ_1, \dots, χ_N ⁷, si las partículas descritas son electrones cada coordenada χ_i se conoce como función espín-orbital. La función de onda de este sistema se propone como: $|\chi_1, \dots, \chi_i, \chi_j, \dots, \chi_N\rangle$ ⁸ y sea \hat{P}_{ij} un operador de permutación que actúa sobre las partículas i y j :

$$\hat{P}_{ij} |\chi_1, \dots, \chi_i, \chi_j, \dots, \chi_N\rangle = |\chi_1, \dots, \chi_j, \chi_i, \dots, \chi_N\rangle$$

Como las partículas son idénticas la función de onda debe permanecer invariante ante la acción de este operador; es decir, en un sistema de partículas indistinguibles la función de onda no se ve afectada ante el intercambio de las coordenadas de las partículas.

$$\hat{P}_{ij} |\chi_1, \dots, \chi_i, \chi_j, \dots, \chi_N\rangle = |\chi_1, \dots, \chi_j, \chi_i, \dots, \chi_N\rangle = |\chi_1, \dots, \chi_i, \chi_j, \dots, \chi_N\rangle$$

4.8.2. Simetría

El hecho de que la función de onda se mantenga invariante ante la acción de un operador impone un cierto tipo de simetría; tal simetría es de utilidad en física y en química dando lugar a los llamados teoremas de conservación en los cuales se establece que cada simetría en un sistema físico que sea conservada en el tiempo implica la conservación de una magnitud física. Este hecho fue generalizado por la matemática Emmy Noether[110, 111] y dada la importancia e implicación de la simetría en la función de onda esta es considerada como el segundo principio jerárquico de la mecánica cuántica. Al aplicar dos veces consecutivas el operador de permutación \hat{P}_{ij} sobre la función de onda esta queda invariante; es decir, el valor propio del operador \hat{P}_{ij}^2 es 1, Ec. 4.6, y por lo tanto \hat{P}_{ij} posee dos valores propios, ± 1 , Ec.4.7.

$$\hat{P}_{ij}^2 |\chi_1, \dots, \chi_i, \chi_j, \dots, \chi_N\rangle = |\chi_1, \dots, \chi_i, \chi_j, \dots, \chi_N\rangle \quad (4.5)$$

$$\hat{P}_{ij}^2 = 1 \quad (4.6)$$

$$\hat{P}_{ij} = \pm 1 \quad (4.7)$$

⁷En el caso de los electrones cada χ_i representa coordenadas espaciales y de espín, consideración necesaria para reproducir resultados espectroscópicos tales como el efecto Zeeman [109]

⁸Tal vez esta sea una de las aproximaciones más profundas en mecánica cuántica; aceptar que un sistema puede describirse en función de "las partes" que lo componen

El hecho de que existan dos posibles valores propios para este operador de permutación permite hablar de funciones de onda simétricas cuando el valor propio es +1 y de funciones de onda antisimétricas cuando el valor propio es -1.

4.8.3. Principio de Pauli

Se debe enfatizar que la posibilidad de la antisimetría surge como consecuencia de la simetría que a su vez surge como consecuencia de la indistinguibilidad. La asignación de funciones simétricas o antisimétricas para los sistemas solo puede ser hecha mediante resultados experimentales; los cuales llevan a la conclusión de que las partículas con espín entero, bosones, deben ser descritos con funciones de onda simétricas y las partículas con espín semientero, fermiones, mediante funciones de onda antisimétricas.

Los electrones son el ejemplo más común de fermiones por lo cual deben describirse mediante una función de onda de partículas indistinguibles y antisimétrica. La condición de antisimetría conlleva a uno de los principios más profundos para la química; el principio de exclusión de Pauli, el cual da origen a las propiedades recurrentes en los elementos o mejor conocidas como propiedades periódicas de los elementos. El principio de exclusión de Pauli puede considerarse como el tercer principio jerárquico de la Química cuántica.

4.9. Métodos de función de onda

4.9.1. Método de Hartree-Fock

Al inicio de esta sección se mencionó que el objetivo fundamental de la Química cuántica está centrado en resolver la ecuación de Schrödinger, Ec. 4.2, y esto a su vez significa obtener $|\Psi\rangle$ y la energía asociada a esa función.

En la química teórica se construyen funciones de onda $|\Psi\rangle$ representadas mediante funciones monoeléctricas que cumplen con los principios jerárquicos: incertidumbre, indistinguibilidad y antisimetría [Ver sección 4.8]. Una función de onda con tales propiedades puede ser construida en términos de orbitales moleculares mediante el uso del antisimetrizador \hat{A} como se muestra en la Ec. 4.8 [109]. Las funciones de onda representadas mediante el antisimetrizador

se conocen como funciones de tipo Slater.

$$|\Psi\rangle = \hat{A} |\chi_1, \dots, \chi_N\rangle \equiv \frac{1}{N!} \sum_P (-)^p P |\chi_1, \dots, \chi_N\rangle \quad (4.8)$$

El hamiltoniano electrónico de la Ec. 4.4 puede ser reescrito si empleamos al operador mono-electrónico \hat{h} , Ec 4.9, y al operador bielectrónico $v(i, j)$, dado por la Ec 4.10.

$$h(i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (4.9)$$

$$v(i, j) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (4.10)$$

Con lo cual el hamiltoniano electrónico vendrá dado por:

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^N h(i) + \sum_{j>i}^N v(i, j) \quad (4.11)$$

Usando esta expresión del hamiltoniano electrónico la energía electrónica de un sistema viene dada por la Ec. 4.12 y los orbitales moleculares χ_i , en los que se representó la función de onda $|\Psi\rangle$, serán aquellos que minimicen esta energía electrónica.

$$E_{el} = \langle \Psi | \hat{H}_{el} | \Psi \rangle \quad (4.12)$$

Para minimizar la E_{el} se puede emplear el método variacional, también conocido como método de variación de parámetros sobre la función tipo Slater. Esta forma de resolver la ecuación de Schrödinger se conoce método de Hartree-Fock (HF). La teoría de HF es fundamental en muchos aspectos pues establece la primer aproximación que resuelve de manera razonable sistemas moleculares multi-electrónicos.

La determinación de los orbitales moleculares se puede hacer de forma numérica mediante mallas de integración o representando cada uno de los orbitales moleculares como una combinación de orbitales atómicos que usualmente son funciones gaussianas centradas en los átomos.

La energía electrónica de HF, E_{HF} , se escribe en términos de operadores mono- y bi-electrónicos:

$$E_{HF} = \sum_{i=1} \langle i|h|i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ij} \langle ij||ij \rangle \quad (4.13)$$

En general esta energía es un funcional de los orbitales y puede ser minimizada mediante el método de multiplicadores de Lagrange bajo la restricción de ortonormalidad de los orbitales. Sea F el funcional con la restricción de ortonormalidad dado por la ecuación 4.14, donde λ_{ij} son los multiplicadores indeterminados de Lagrange. La minimización de este funcional tiene asociada una ecuación de Euler-Lagrange dada por la Ec. 4.15.

$$F[\{\chi_i\}] = E_{HF}[\{\chi_i\}] - \lambda_{ij}(\langle i|j \rangle - \delta_{ij}) \quad (4.14)$$

$$\delta\{F[\{\chi_i\}]\} = \delta\{E_{HF}[\{\chi_i\}] - \lambda_{ij}(\langle i|j \rangle - \delta_{ij})\} = F[\{\chi_i + \delta\chi_i\}] - F[\{\chi_i\}] = 0 \quad (4.15)$$

Tomando la primer variación del funcional y resolviendo las derivadas asociadas se obtienen las ecuación de Hartree-Fock que determinan los orbitales, donde los autovalores λ_i representan las energía de cada orbital.

$$h(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) + \sum_{j \neq i} \left[\int d\mathbf{x}_2 |\chi_j(\mathbf{x}_2)|^2 r_{12}^{-1} \right] \chi_i(\mathbf{x}_1) + \sum_{j \neq i} \left[\int d\mathbf{x}_2 \chi_j^*(\mathbf{x}_2) \chi_i(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \right] \chi_j(\mathbf{x}_1) = \lambda_i \chi_i(\mathbf{x}_1) \quad (4.16)$$

La integral del segundo término de la Ec. 4.16 se conoce como operador de Coulomb, $J_j(\mathbf{x}_1)$, mientras que la integral del tercer término puede ser usada para definir el llamado operador de intercambio, $K_j(\mathbf{x}_1)$:

$$\text{Operador de Coulomb:} \quad \hat{J}_j(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \left[\int d\mathbf{x}_2 |\chi_j(\mathbf{x}_2)|^2 r_{12}^{-1} \right] \chi_i(\mathbf{x}_1) \quad (4.17)$$

$$\text{Operador de intercambio:} \quad \hat{K}_j(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \left[\int d\mathbf{x}_2 \chi_j^*(\mathbf{x}_2) \chi_i(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \right] \chi_j(\mathbf{x}_1) \quad (4.18)$$

Se pueden emplear los operadores de Coulomb e intercambio para reescribir las ecuaciones de la forma:

$$\left[\hat{h}(\mathbf{x}_1) + \sum_{j \neq i} \hat{J}_j(\mathbf{x}_1) - \sum_{j \neq i} \hat{K}_j(\mathbf{x}_1) \right] \chi_i(\mathbf{x}_1) = \lambda_i \chi_i(\mathbf{x}_1) \quad (4.19)$$

$$\left[\hat{h}(\mathbf{x}_1) + \sum_{j \neq i} \left(\hat{J}_j(\mathbf{x}_1) - \hat{K}_j(\mathbf{x}_1) \right) \right] \chi_i(\mathbf{x}_1) = \lambda_i \chi_i(\mathbf{x}_1) \quad (4.20)$$

Por último se define el operador de Fock, \hat{f} , como un operador monoeléctrico que viene dado por $\hat{f} = \hat{h}(\mathbf{x}_1) + \sum_j \left(\hat{J}_j(\mathbf{x}_1) - \hat{K}_j(\mathbf{x}_1) \right)$ y sirve para escribir de manera condensada las ecuaciones de Hartree-Fock, Ec. 4.21.

$$\boxed{\hat{f}\chi_i = \lambda_i \chi_i \quad i = 1, \dots, N} \quad (4.21)$$

Cada orbital χ_i puede ser representado mediante una proyección a un espacio vectorial finito de k funciones base $\chi_i = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} g_{\mu}(\mathbf{x}_1)$; sustituyendo este resultado en la Ec. 4.21 obtenemos

$$\hat{f} \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} g_{\mu}(\mathbf{x}_1) = \lambda_i \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} g_{\mu}(\mathbf{x}_1) \quad (4.22)$$

Multiplicando por el conjugado de la función base $g_{\nu}^*(\mathbf{x}_1)$ e integrado ambos extremos obtenemos se deduce la ecuación 4.23 que puede ser simplificada introduciendo las formas matriciales $S_{\nu\mu}$ y $F_{\nu\mu}$ que vienen dadas por las ecuaciones 4.24 y 4.25 respectivamente.

$$\sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} \int d\mathbf{x}_1 g_{\nu}^*(\mathbf{x}_1) \hat{f} g_{\mu}(\mathbf{x}_1) = \lambda_i \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} \int d\mathbf{x}_1 g_{\nu}^*(\mathbf{x}_1) g_{\mu}(\mathbf{x}_1) \quad (4.23)$$

$$S_{\nu\mu} = \int d\mathbf{x}_1 g_{\nu}^*(\mathbf{x}_1) g_{\mu}(\mathbf{x}_1) \quad (4.24)$$

$$F_{\nu\mu} = \int d\mathbf{x}_1 g_{\nu}^*(\mathbf{x}_1) \hat{f} g_{\mu}(\mathbf{x}_1) \quad (4.25)$$

Este esquema de solución matricial se conoce como ecuaciones de Hartree-Fock-Roothan las cuales de manera simplificada vienen dadas por la Ec. 4.26. El método de Roothan está implementado en la mayoría de los códigos computacionales de estructura electrónica y es resuelto mediante un método iterativo hasta la convergencia; proceso denominado método de campo autoconsistente.

$$\boxed{\mathbf{HC} = \mathbf{SC}\epsilon} \quad (4.26)$$

4.9.2. Métodos post-HF

Con el fin de obtener la función de onda es posible emplear diferentes aproximaciones que van desde el método HF hasta los métodos post-HF; y que en conjunto son conocidos como métodos de función de onda. Entre los métodos más usuales se encuentran los métodos de interacción de configuraciones (CI), teorías de pares de electrones independientes (IEPA), teoría de cúmulos acoplados (CC) y teoría de perturbaciones[107, 109, 112]. Si bien el poder de computo ha aumentado de manera vertiginosa en los últimos años, aún resolver esta ecuación para sistemas grandes⁹ puede ser una tarea inviable pues los tiempos de computo aumentan de manera exponencial.

4.9.3. Teoría del propagador del electrón

Entre las metodologías adicionales para el calculo de la I y la A [Ver sección 6.7], es destacable la teoría del propagador del electrón (EPT por sus siglas en inglés). Esta teoría y algunas otras variantes se basan en la función de green mono-electrónica la cual permite obtener los valores de las energías orbitales como los polos de la función de Green.

Formulación EPT

Los orbitales de Dyson se definen en términos de la integral de traslape entre la función de onda del estado de referencia y las funciones de onda finales con N-1 o N+1 electrones. La energía de un desprendimiento electrónico que involucra a un estado de referencia electrónico Ψ_N con N electrones y al i-ésimo estado final $\Psi_{i,N-1}$ con N-1 electrones viene dada en términos del orbital de Dyson de la Ec. 4.27 mientras que si el electrón es ligado al i-ésimo estado final $\Psi_{i,N+1}$ con N+1 electrones el orbital de Dyson toma la forma de la Ec. 4.28.

$$\phi_i^{Dyson}(x_1) = \sqrt{N} \int \Psi_N(x_1, x_2, \dots, x_N) \Psi_{i,N-1}^*(x_2, x_3, \dots, x_N) dx_2 \dots dx_N \quad (4.27)$$

$$\phi_i^{Dyson}(x_1) = \sqrt{N+1} \int \Psi_N^*(x_2, \dots, x_N, x_{N+1}) \Psi_{i,N+1}(x_1, \dots, x_{N+1}) dx_2 \dots dx_{N+1} \quad (4.28)$$

⁹En este contexto grande puede significar decenas o centenas de átomos dependiendo del tipo de núcleos estudiados

Los orbitales de Dyson no se encuentran necesariamente normalizados; de hecho, la norma de estos orbitales recibe el nombre de “*Pole Strength (PS)*” y está relacionada con las probabilidades de transición de los espectros de emisión electrónica. El PS viene dado por la ecuación 4.29 y los valores de PS deben tener un valor por arriba de 0.8-0.85 para confiar en las energías asociadas.

$$PS_i = \int \left| \phi_i^{Dyson}(\mathbf{x}) \right|^2 d\mathbf{x} \quad (4.29)$$

La ecuación inversa de Dyson que relaciona las energías orbitales para cada orbital de Dyson viene dada por la Ec. 4.30 donde \hat{f} es el operador de Fock de la Ec 4.21, ϵ_i es la energía del i -ésimo orbital de Dyson y $\hat{\Sigma}(E)$ es el operador de auto-energía el cual es un operador no local que depende de la energía y contiene los efectos de relajación orbital así como efectos de la correlación electrónica[107, 113]. Los polos de la función de Green ocurren cuando $E=\epsilon_i$ y pueden ser hallado mediante la diagonalización de la forma matricial $\hat{f} + \hat{\Sigma}(E)$.

$$\left[\hat{f} + \hat{\Sigma}(E) \right] \phi_i^{Dyson} = \epsilon_i \phi_i^{Dyson} \quad (4.30)$$

Aproximación P3

Para simplificar el problema impuesto por la Ec. 4.30 se pueden desprestigiar los elementos no diagonales del operador en su forma matricial representado en la base de los orbitales canónicos HF (orbitales ortonormales HF); lo cual permite expresar a la energía como $E = \epsilon_k^{HF} + \Sigma_{kk}(E)$ en donde k es el orbital canónico con energía ϵ_k [113]. En esta simplificación el PS se evalúa por la expresión $PS_k = \left(1 - \frac{d\Sigma_{kk}(E)}{dE} \right)^{-1}$ y los orbitales de Dyson vienen dados por la Ec. 4.31, donde ϕ_k^{HF} es el k -ésimo orbital HF canónico.

$$\phi_k^{Dyson} = \sqrt{PS_k} \phi_k^{HF} \quad (4.31)$$

Los efectos de correlación electrónica y de relajación orbital son tomados en cuenta por los elementos diagonales $\Sigma_{kk}(E)$. Este operador puede ser expandido en una serie perturbativa y el método P3 consiste en tomar en cuenta todas las perturbaciones de segundo orden y algunas de las perturbaciones de tercer orden, en tanto que la llamada aproximación OVGf (Outer Valance Green Function) toma en cuenta todas las posibles perturbaciones de tercer orden. Para los

aniones se llegan a tomar en cuenta algunas perturbaciones de orden superior para una mejor descripción en la aproximación P3+ y en la versión B de OVGF.

4.10. Teoría de funcionales de la densidad

Como alternativa a los métodos de función de onda existe la teoría de funcionales de la densidad (DFT), la cuál fue y ha sido por mucho tiempo el pilar en la física del estado sólido y en los años 90's se volvió muy popular en la química cuántica pues los funcionales aproximados mostraron tener un compromiso entre precisión y costo computacional.

La teoría de funcionales de la densidad no es solo otra manera de resolver la ecuación de Schrödinger o simplemente un método para parametrizar resultados empíricos. La teoría de funcionales de la densidad es un método que permite aproximar de manera formal y rigurosa cualquier problema de partículas interactuantes mediante las ecuaciones de Euler-Lagrange asociadas.

Probablemente el uso más común para la teoría de funcionales de la densidad es el dado por los químicos para resolver problemas de estructura electrónica donde existen interacciones entre todos los núcleos y electrones de las moléculas[114].

La DFT no intenta calcular la función de onda molecular sino que se enfoca en calcular la densidad de probabilidad ρ y calcula la energía electrónica molecular como un funcional de ρ , $E[\rho]$. Lo anterior se basa en los resultado de Pierre Hohenberg y Walter Kohn que en 1964 probaron que para un sistema basal no degenerado la energía de tal estado y todas las propiedades electrónicas son determinadas de manera única por la densidad de probabilidad electrónica del estado basal [115].

4.11. Índices de reactividad

Existen varios descriptores químicos que han mostrado ser útiles para predecir la reactividad tanto de átomos como de sistemas moleculares y se dividen en dos grupos, los descriptores globales y los descriptores locales. Los primeros son especialmente útiles para analizar la reactividad de una molécula como un todo mientras que los descriptores locales permiten analizar

regiones específicas dentro de una especie molecular. La energía de ionización (I) y la afinidad electrónica (A) son probablemente los descriptores más empleados:

Energía de ionización (I): Formalmente se llama potencial de ionización y es la energía mínima necesaria para retirar un electrón de un átomo o molécula neutra en su estado fundamental.

Afinidad electrónica (A): Es la energía requerida para quitar un electrón de una molécula en su forma aniónica o; de manera equivalente, la energía liberada cuando un electrón se liga a un átomo o molécula neutra $X^- \longrightarrow X + e^{-10}$.

Estos descriptores a su vez se dividen en adiabáticos y verticales:

Energía adiabática: Energía necesaria para la formación de un ion molecular en su estado vibracional fundamental.

Energía vertical: Energía necesaria para la transición al ion molecular sin cambios en su geometría inicial.

Además de la I y la A existen una plétora de descriptores adicionales de relevancia para la reactividad química; una breve descripción de algunos de ellos se muestra en la Tabla 4.6 y, a excepción de la energía de disociación de enlace, los descriptores ahí presentados se basan en funciones que dependen solamente de los valores de I y A; es decir, son funciones F tales que $F = F(I,A)$. Para la determinación de la I y la A en las metodologías de función de onda [Ver sección 4.8] es usual emplear el teorema de Koopmans mientras que en el marco de la teoría de funcionales de la densidad se tiene el análogo conocido como aproximación de Perdew-Levy [Ver sección 4.10].

En las aproximaciones de Koopmans y de Perdew-Levy la energía de ionización es igual a la energía del orbital ocupado de máxima energía (HOMO por sus siglas en inglés) mientras que la afinidad electrónica se encuentra determinada por la energía del orbital desocupado de mínima energía (LUMO por sus siglas en inglés); sin embargo, entre las características más importantes de estas aproximaciones está la de "orbitales congelados" que asume que los espín-orbitales correspondientes a los estados con $N \pm 1$ electrones son idénticos a los espín-orbitales de la

¹⁰Afinidades electrónicas negativas significan que la especie difícilmente aceptará electrones

especie con N electrones despreciando así los efectos de la relajación electrónica y conllevando a errores en la determinación de la I y la A .

TABLA 4.6: Descriptores químicos

Descriptor	Acrónimo	Cálculo	Interpretación
Electrofilicidad	ω	$\frac{(I+A)^2}{8(I-A)}$	En una reacción química bimolecular la molécula con mayor ω se espera que actúe como electrófilo mientras que la otra actúe como nucleófilo.
Potencia electrodonadora	$\bar{\omega}^-$	$\frac{(3I+A)^2}{16(I-A)}$	Mide la capacidad de un sistema para donar una cantidad fraccionaria de carga. Valores menores de $\bar{\omega}^-$ implican una mayor probabilidad para actuar como donadores de carga en interacciones débiles.
Potencia electroaceptora	$\bar{\omega}^+$	$\frac{(I+3A)^2}{16(I-A)}$	Mide la capacidad de un sistema para aceptar una cantidad fraccionaria de carga. A valores más grandes de $\bar{\omega}^+$ será más probable que la especie actúe como un aceptor de carga durante las interacciones débiles con otras especies.
Potencial Químico	μ	$-\frac{I+A}{2}$	Los electrones fluyen de regiones de alto potencial a regiones de bajo potencial.
Dureza química	η	$\frac{I-A}{2}$	Mide la resistencia al cambio de electrones o a la deformación de la densidad electrónica.
Energía de disociación de enlace	BDE	$E(D) + E(H) - E(DH)$	En las moléculas donadoras de hidrógeno cuantifica la energía necesaria para romper el enlace entre el hidrógeno y el átomo donador.

La representación mono-determinantal de la función de onda da origen al error de correlación, error que toma mayor relevancia a medida que aumenta el número de electrones. Las correcciones para el error de correlación en general suelen cancelar los errores por relajación

electrónica y conlleva a aceptables aproximaciones de la energía de ionización pero aumentan el error en la determinación de la afinidad electrónica[107].

4.12. Estudio conformacional

La geometría de una molécula y la naturaleza de sus átomos define su energía y sus propiedades químicas; por lo cual es indispensable, una vez elegidas las moléculas de estudio, encontrar las geometrías moleculares óptimas que se utilizarán como puntos de partida para los cálculos subsecuentes.

Los valores de la energía de la molécula a diferentes geometrías constituyen lo que se conoce como superficie de energía potencial y, como cualquier función, es de utilidad conocer los mínimos, máximos y puntos silla de esta superficie. Para la búsqueda de estos puntos es necesario evaluar para cada núcleo:

$$\nabla_{X_i} E = \frac{\partial E}{\partial X_i} + \frac{\partial E}{\partial Y_i} + \frac{\partial E}{\partial Z_i} = \frac{\partial E}{\partial \vec{X}_i} \quad (4.32)$$

Donde (X_i, Y_i, Z_i) representan las coordenadas del núcleo i -ésimo y en general para una molécula que contiene M átomos estaremos en un punto crítico si y solo si $\nabla_{X_i} E = 0$ para cada i -ésimo núcleo[112]. Merece la pena aclarar que las optimizaciones de geometría deben ser llevadas a cabo en solución debido a que las geometrías optimizadas pueden ser significativamente diferentes a las optimizadas en fase gas dependiendo de la cantidad de sitios polares en las moléculas de estudio.

Una vez que la optimización ha sido completada apropiadamente debemos asegurarnos que la estructura que se predice sea de hecho un mínimo del potencial; pues generalmente los métodos de optimización buscan los puntos donde la derivada de la energía con respecto a las posiciones de los núcleos sea igual a cero, lo cual asegura únicamente que son críticos de la superficie mas no asegura que sean mínimos; por lo cual es necesario el cálculo de las frecuencias de vibración de la molécula para poder caracterizarlos.

Los cálculos de frecuencias de vibración se basan en escribir la ecuación de Schrödinger para los núcleos atómicos Ec. 4.33 y hacer una expansión del potencial en series de Taylor alrededor de los puntos de equilibrio de los núcleos.

$$\left(- \sum_{i=1}^M \frac{\hbar^2}{2M_i} \nabla_i^2 + V(\{\vec{\mathbf{X}}_i\}) \right) \Psi(\{\vec{\mathbf{X}}_i\}) = E \Psi(\{\vec{\mathbf{X}}_i\}) \quad (4.33)$$

La aproximación a segundo orden alrededor del punto crítico del potencial viene dada por la Ec. 4.34:

$$V(\{\vec{\mathbf{X}}_i\}) = V(\{\vec{\mathbf{X}}_i^{(0)}\}) + \sum_{i=1}^M \nabla_{\mathbf{X}_i} V(\vec{\mathbf{X}}_i - \vec{\mathbf{X}}_i^{(0)}) + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^M \frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j} (\vec{\mathbf{X}}_i - \vec{\mathbf{X}}_i^{(0)}) (\vec{\mathbf{X}}_j - \vec{\mathbf{X}}_j^{(0)}) \quad (4.34)$$

Dado que estamos en un punto crítico la Ec. 4.32 establece que el gradiente del potencial respecto a la posición de los núcleos es cero; además, si escribimos los términos de segundo orden en forma de la llamada matriz Hessiana (H) [112] y reescribimos la posición de los núcleos de forma relativa a los puntos de equilibrio de cada núcleo por el vector $\Delta \vec{\mathbf{X}} = \begin{bmatrix} \vec{\mathbf{X}}_1 - \vec{\mathbf{X}}_1^{(0)} \\ \vdots \\ \vec{\mathbf{X}}_M - \vec{\mathbf{X}}_M^{(0)} \end{bmatrix}$ la

Ec. 4.33 se puede expresar como:

$$\left(- \sum_{i=1}^M \frac{\hbar^2}{2M_i} \nabla_i^2 + V(\{\vec{\mathbf{X}}_i^{(0)}\}) + \frac{1}{2} \Delta \vec{\mathbf{X}}^T H \Delta \vec{\mathbf{X}} \right) \Psi(\{\vec{\mathbf{X}}_i\}) = E \Psi(\{\vec{\mathbf{X}}_i\}) \quad (4.35)$$

El término $V(\{\vec{\mathbf{X}}_i^{(0)}\})$ es una constante así que es posible definir una nueva constante λ tal que $\lambda = E - V(\{\vec{\mathbf{X}}_i^{(0)}\})$. Además, la matriz H es simétrica y real; por lo tanto, sus eigenvectores son reales y pueden ser usados para construir una matriz unitaria para diagonalizar la matriz H; posteriormente mediante una transformación unitaria se puede reescribir todo en términos de un sistema de coordenadas Q's llamadas coordenadas normales de vibración [112] y el problema toma la forma de la Ec.

$$\left(\sum_{i=1}^M \left(\nabla_{Q_i}^2 + \frac{1}{2} \beta_i Q_i^2 \right) \right) \Psi(\{\vec{\mathbf{Q}}_i\}) = \lambda \Psi(\{\vec{\mathbf{Q}}_i\}) \quad (4.36)$$

Los valores propios del hessiano β_i representan las constantes de fuerza y deberán ser mayor a cero para cada i-ésimo modo normal de vibración Q_i para asegurar que la estructura se encuentra en un mínimo de la superficie de energía potencial. En caso de que exista una β_i menor a cero significa que en ese modo normal de vibración hay un máximo en la constante

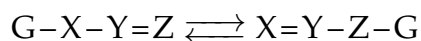
de fuerza y dado que las frecuencias de vibración se relacionan con la raíz cuadrada de las constantes de fuerza, se dice que existe una frecuencia imaginaria.

La existencia de frecuencias imaginarias en Química está asociada con la existencia de estados de transición; objetivo no buscado en una optimización inicial de geometrías, por lo cual, para asegurar que se está partiendo de una estructura realmente optimizada en un mínimo del potencial se debe verificar que no exista ninguna frecuencia imaginaria en cada geometría propuesta.

A cada uno de los esteroisómeros¹¹ que son mínimos de la superficie potencial se les conoce como conformeros y es necesaria una búsqueda exhaustiva de todos estos conformeros con la intención de poder asegurar, en la medida de lo posible, encontraron en un mínimo global de la energía potencial.

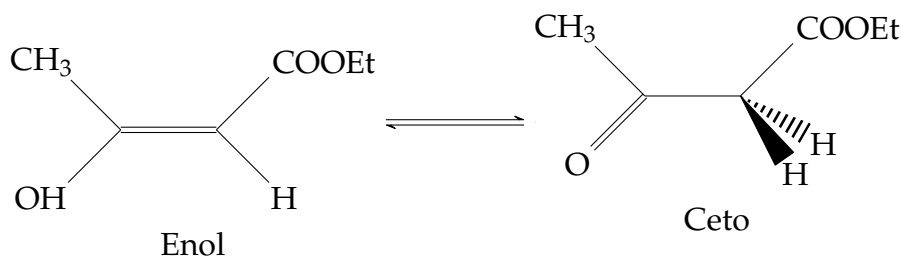
4.13. Estudio tautomérico

Los isómeros de forma general



que son directamente interconvertibles son llamados tautómeros. Los átomos que conectan con X, Y y Z son típicamente C, O, S o H, y G es un grupo saliente que puede o no llevarse el par de electrones de enlace. El caso más común cuando el grupo saliente es H⁺ se conoce también como prototropía[116].

El ejemplo más común es el tautomerismo ceto-enólico



El mecanismo de la enolización implica dos pasos separados para la transferencia del protón, el cual es relativamente lento en solución neutra pero puede ser catalizado por la presencia

¹¹Isómeros que poseen constitución idéntica pero que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio

de un medio ácido o básico. En medio básico o en presencia de especies nucleofílicas el protón del carbono α al carbonilo es eliminado formando el enolato, cuya carga se comparte entre el carbono α y el oxígeno. En medio ácido el primer paso es la protonación del oxígeno carbonílico por el catalizador ácido, aumentando la acidez del hidrógeno α y permitiendo que sea eliminado por una molécula de disolvente neutro o ligeramente básico. En el presente trabajo Los equilibrios tautomérico de interes son los amino-ceto-enolico mostrados en la figura 4.2:

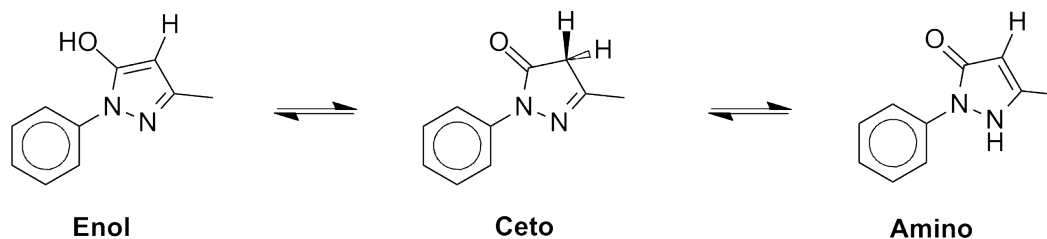


FIGURA 4.2: Equilibrio amino-ceto-enolico

4.14. Métodos de solvente

Un aspecto importante en la Química computacional es evaluar los efectos del entorno sobre nuestro sistema y el principal factor de entorno en una reacción química es el solvente. La inmensa mayoría de las reacciones químicas se llevan a cabo inmersas en un solvente, ya sea en nuestro organismo o en el laboratorio, y de hecho, son las únicas de interés farmacológico.

Los métodos de solvente permiten emular el comportamiento de moléculas como si estuvieran en el seno de una fase condensada, lo anterior es de suma importancia ya que la naturaleza de estos solventes y la cantidad de interacciones débiles que potencialmente pueden surgir determinan en gran medida el comportamiento de nuestros sistemas. De no tomar en cuenta el efecto del solvente se puede llegar a subestimar o sobreestimar la estabilidad molecular, incurrir en una errónea predicción de geometrías y hacer estimaciones termodinámicas poco adecuadas.

Existe una amplia variedad de modelos que han sido extensivamente probados en la literatura, todos con distintas ventajas y desventajas. Tenemos básicamente tres tipos de modelos de solvente[117]:

- Modelos implícitos / continuos

- Modelos explícitos
- Modelos mixtos

Los modelos de solvente implícito o solvente continuo, son modelos en los que se asume que las moléculas de solvente pueden ser reemplazadas por un medio homogéneamente polarizable siempre que este medio, en alguna aproximación, proporcione propiedades equivalentes. Estos métodos son en general los más eficientes computacionalmente entre todos los métodos y pueden dar descripciones razonables; sin embargo, fallan para tomar en cuenta las fluctuaciones locales en la densidad de solvente que surgen alrededor de una molécula de soluto; el comportamiento de las fluctuaciones de densidad son consecuencia del ordenamiento del solvente alrededor de un soluto y es particularmente importante cuando se considera al agua como solvente.

Los modelos explícitos son computacionalmente más caros, pero pueden proporcionar una descripción física adecuada del disolvente, aquí se introducen dependencias explícitas en las coordenadas y en los grados de libertad de las moléculas de solvente. Muchos de estos modelos a pesar de ser computacionalmente más demandantes no aseguran una mejor descripción del sistema ya que en algunos casos no pueden reproducir de manera adecuada los resultados experimentales, estos errores son consecuencias de diversos métodos de ajustes que poseen y de las parametrizaciones con las que se construyeron.

Por último, las metodologías híbridas incorporan aspectos de los otros dos modelos, disminuyendo el costo computacional pero conservando una parte de la resolución espacial del solvente. Existen muchas metodologías para realizar esto; por ejemplo, considerando explícitamente la primera capa de solvatación y tratando el resto con un modelo continuo.

Cada uno de estos puede ser a su vez subdividido de acuerdo a la descripción empleada, la cual puede estar basada en los fundamentos de la mecánica clásica o en los de la mecánica cuántica. Por mucho el solvente más importante y difícil de modelar es el agua por lo cual la mayoría de los métodos se enfocan en su descripción.

Los efectos de solvatación pueden ser particionados en dos grupos principales:

1. Solvatación no específica (Largo alcance)
 - a) Polarización
 - b) Orientación dipolar

2. Solvatación específica (Corto alcance)

- a) Enlaces de Hidrógeno
- b) Interacciones de van der Waals
- c) Estructura de las capas de solvatación
- d) Dinámica de solvente-soluto
- e) Efectos de transferencia de carga
- f) Efectos hidrofóbicos (efectos entrópicos)

Modelos de solvente continuo

Los modelos de solvente continuo[118], consideran al solvente como un medio polarizable con una constante dieléctrica ϵ y consideran que el soluto se encuentra colocado dentro de una cavidad de forma adecuada en el medio[119]. La creación de una cavidad en el medio cuesta energía; es decir una desestabilización, en tanto que las interacciones de dispersión entre el solvente y el soluto añaden una estabilización. El término de dispersión algunas veces es denotado como dispersión/repulsión para tomar en cuenta ambos efectos. La distribución de carga del soluto polariza el medio induciendo momentos de carga los cuales son devueltos por el medio produciendo una estabilización electrostática; a esto se le conoce como modelo de campo de reacción. La energía libre de solvatación puede ser escrita como

$$\Delta G_{\text{solvatación}} = \Delta G_{\text{cavidad}} + \Delta G_{\text{dispersión}} + \Delta G_{\text{electrónico}} \quad (4.37)$$

Los modelos de campo de reacción pueden diferir en cinco aspectos:

1. Cómo se define el tamaño y forma de la cavidad.
2. Cómo se calcula la contribución de la cavidad/dispersión.
3. Cómo es representada la distribución de carga del soluto.
4. Cómo es descrito el soluto, ya sea con campos de fuerza o con cálculos cuánticos.
5. Cómo se describe el medio dieléctrico.

La forma más simple para la cavidad es una esfera o una elipsoide ya que tiene la ventaja de que la interacción electrostática entre el soluto y el medio dieléctrico puede ser calculada analíticamente. Los modelos más realistas emplean cavidades con la forma específica de la molécula y generada por el acoplamiento de esferas centradas en cada núcleo.

Para los modelos de solvente donde la interacción entre la cavidad y la dispersión es parametrizada con resultados de energías de solvatación experimentales, no se recomienda emplear moléculas de solvente explícitas para la primera esfera de solvatación, ya que la parametrización representa el mejor ajuste a los datos experimentales sin la presencia de algún solvente explícito.

En el caso de la componente electrónica en la ecuación 4.37 esta puede ser descrita en muchos niveles diferentes de aproximación:

1. Métodos de Poission-Boltzmann
2. Modelos de Born/Onsager/Kirkwood
3. Modelos de campo de reacción autoconsistente.

Modelo SMD

El modelo SMD (Solvation Model based on solute electron Density)[120] es un modelo implícito en el que la parte electrónica es tratada mediante un modelo de campo de reacción autoconsistente. Para el modelo de campo de reacción de SMD es necesario señalar que la cavidad se modela como una superposición de esferas centradas en el núcleo y define la contribución electrostática a la energía de solvatación, Ec. 4.37; SMD optimiza los radios en las especies iónicas y toma estos parámetros como punto de partida para ajustarlos a las especies neutras, estos radios reciben el nombre de radios de Coulomb y son optimizados sistemáticamente en el proceso de autoconsistencia.

Para definir la cavidad del soluto el modelo SMD toma en cuenta la geometría y los números atómicos de los núcleos además de descriptores semiempíricos como la constante dieléctrica; índice de refracción; tensión superficial y efectos electrostáticos de corto alcance como cavitación, dispersión y estructura local del solvente.

A diferencia de otros modelos de solvente continuos donde la molécula de soluto es representada por un conjunto de cargas atómicas parciales en una cavidad, el modelo SMD esta basado en la densidad de carga del soluto obtenida por cálculos de estructura electrónica y la contribución neta a la energía de solvatación se obtiene mediante un campo autoconsistente lo cual quita la ambigua necesidad de elegir un esquema de partición de cargas y aumenta su

aplicabilidad a cualquier método de estructura electrónica para el cuál el algoritmo PCM este disponible.

El modelo SMD está parametrizado con un conjunto de entrenamiento de 2821 energías de solvatación experimentales de moléculas compuestas por H, C, N, O, O, F, Si, P, S, Cl y Br. Entre estos compuestos hay 274 datos para solutos neutros en agua, 2072 datos para solutos neutros en 90 solventes orgánicos y 332 datos para cationes y aniones en agua, acetonitrilo, dimetilsulfoxido y metanol.

Este modelo emplea parámetros optimizados en seis métodos de estructura electrónica, M05-2X/MIDI!6D, M05-2X/6-31G*, M05-2X/6-31+G**, M05-2X/cc-pVTZ, B3LYP/6-31G* y HF/6-31G* obteniendo errores para le energía de solvatación de 0.6-1.0 kcal/mol para moléculas neutras y de 4 kcal /mol para iones.

4.15. Estimación de pK_a

Aparentemente las principales contribuciones a los errores para la estimación teórica de los valores del pK_a surgen principalmente por dos aspectos de los protocolos computacionales. El primero de ellos es consecuencia de los equilibrios ácido-base, debido a que estos suelen involucrar productos de reacción con carga. Las especies cargadas llevan a errores más significativos que las especies sin carga especialmente en solución.

En el caso particular de equilibrios donde hay especies cargadas tanto en reactivos como en productos, los errores asociados a las metodologías pueden llegar a ser cancelados (al menos en parte) cuando se determinan las energías de reacción; caso contrario a lo que ocurre en los equilibrios ácido-base donde usualmente las especies cargadas se hallán solamente a un lado de la reacción y estos errores no se cancelan[121].

El segundo problema para la determinación de los pK_a se relaciona con la forma en la que el solvente es modelado[121]. La estrategia común para este fin es usando un modelo continuo dieléctrico¹², el cual puede no modelar de forma adecuada las interacciones de corto alcance que son particularmente importantes para iones en solución acuosa por lo que la calidad de los resultados depende ampliamente de la elección del modelo.

¹²Una breve discusión sobre los métodos de solvente se da en la página 42

Una forma de paliar estos problemas es empleando el método de ajustes de parámetros que ha sido propuesto por Galano y colaboradores [121]; en este método se proponen dos parámetros (m y C_0) ajustados empíricamente a 74 niveles de teoría permitiendo hacer estimaciones de pK_a 's empleando únicamente las diferencias de energía libre de Gibbs entre un ácido y su respectiva base conjugada en solución acuosa $\Delta G_{s(AB)}$.

Los parámetros son obtenidos por un ajuste de mínimos cuadrados entre $\Delta G_{s(AB)}$ contra los valores experimentales de pK_a para ácidos carboxílicos, aminas, fenoles y tioles[122]. Dentro de este método las predicciones del pK_a se calculan de manera elemental:

$$pK_a = m\Delta G_{s(AB)} + C_0 \quad (4.38)$$

Capítulo 5

Procedimiento metodológico

5.1. Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas son calculadas para todos los derivados diseñados empleando el software en línea Molinspiration Property Calculation Service www.molinspiration.com con excepción de la refractividad molar la cual se calcula empleando [DruLiTo](#) pues es el único software libre que se encontró disponible para calcular esta propiedad.

5.2. Propiedades toxicológicas

Para el cálculo de las propiedades referentes a toxicidad como Carpita cabeza 96 hrs LC_{50} , Daphnia magna 48 hrs LC_{50} , Tetrahymena pyriformis 48 hrs IGC_{50} , Mutagenicidad de Ames se empleó el software T.E.S.T. (Toxity Estimation Software Tool)[96].

5.3. Accesibilidad sintética

La viabilidad de síntesis se estima empleando el Software SILVIA [Ver sección: 6.4.3]

5.4. Búsqueda conformacional asistida

El estudio conformacional se realiza empleando [CONFLEX](#) y [AVOGADRO](#) cuyos algoritmos de búsqueda devuelven en general los conformeros de menor energía que logran identificar

empleando algoritmos de distribución de especies por volumen atómico y campos de fuerza para estimaciones energéticas.

5.5. Cálculos electrónicos

La optimización de las geometrías, cálculos de frecuencias y determinación de energías electrónicas se realizan empleando el funcional M05-2X [123] empleando el conjunto de funciones base 6-311+G(d,p) usando el modelo de solvente universal SMD con H₂O para emular el medio acuoso[120]; por otro lado los cálculos de EPT se realizan con la misma base 6-311+G(d,p) pero sin la presencia de solvente.

La elección del funcional M05-2X y solvente SMD se justifica por ser recomendado para cálculos de cinética por sus desarrolladores[123] siendo este uno de los principales objetivos para la siguiente etapa de este trabajo. Este funcional ha sido empleado y verificado satisfactoriamente para cálculos de cinética por diferentes grupos de investigación[124-127]; además, este funcional se encuentra entre los de mejor desempeño para los cálculos de energías en especies radicalarias [128]. El modelo de solvente SMD fue elegido pues permite modelar especies con y sin carga, lo cual es una característica importante para estudiar mecanismos de transferencia electrónica; además este modelo ha sido parametrizado empleando el funcional M05-2X con lo cual esperamos un efecto sinérgico en la minimización de errores.

5.6. Estimaciones de pKa

Para la determinación de los valores de pKa se emplea el método de ajustes de parámetros[121] empleando los parámetros que corresponden al funcional M05-2X y la base 6-311G(d,p) [Ver sección 6.8].

Capítulo 6

Resultados / Diseño de la metodología

6.1. Nomenclatura SMILE

Para esta metodología es necesaria la elección de alguno de los métodos estandarizados para la escritura de las estructuras químicas que se generan y que puedan ser fácilmente manipulables en los softwares que empleamos en este trabajo; existen al menos dos formatos adecuados: InChI y SMILES.

InChI: “IUPAC International Chemical Identifier” es un identificador de sustancias químicas diseñado inicialmente por la IUPAC ¹ y el NIST² para facilitar la búsqueda de información en base de datos y en la web; sin embargo, su estructuración no es fácilmente identificable.

SMILE: “Simplified Molecular Input Line Entry Specification” es una notación para describir unívocamente la estructura de una molécula usando cadenas ASCII. Es una alternativa adecuada para el tratamiento en base de datos y esta parcialmente sustentada en teoría de grafos; las cadenas SMILES pueden ser importadas por la mayoría de editores moleculares para su conversión en dibujos bidimensionales o tridimensionales y es más comprensible.

En este trabajo elegimos los SMILES como formato estándar debido a que el resto de los softwares que usamos son compatibles con este formato, además de la gran versatilidad de las cadenas de SMILES para representar de forma adecuada la estereoisomería, aromaticidad, ramificaciones e isótopos de las estructuras.

¹International Union of Pure and Applied Chemistry

²National Institute of Standards and Technology

6.2. Promedio de fármacos neuroprotectores

Se calcularon los valores promedio para la toxicidad en ratas, mutagenicidad y accesibilidad sintética de todos los fármacos neuroprotectores más comunes además de sus propiedades fisicoquímicas; en la Tabla 6.1 se presentan los valores para cada compuesto así como el valor promedio y desviación estándar para cada propiedad. El valor promedio de cada propiedad se toma como referencia para la asignación del puntaje a cada compuesto modificado como se explicó en la Sección 6.4.

6.3. Modificaciones a la estructura base

Se toma la estructura base de la molécula de estudio y se realizan sustituciones sistemáticas empleando 4 grupos funcionales: -OH, -SH, -NH₂ y -COOH. Se eligen estos grupos debido a que se encuentran involucrados en la mayor parte de las reacciones por radicales libres. Se deben realizar las mono-sustituciones cambiando un átomo de H por alguno de los 4 grupos funcionales propuestos en cada uno de los sitios de interés de la molécula original. A continuación se realizan las homo-disustituciones en las que se sustituyen dos posiciones diferentes de la estructura de manera simultánea por el mismo grupo funcional y posteriormente las hetero-disustituciones en las que se emplean dos grupos diferentes en dos posiciones diferentes al mismo tiempo.

Las anteriores modificaciones se pueden realizar de manera directa a la estructura original de estudio, a algún fragmento en el que se retiren grupos considerados muy tóxicos, empleando metabolitos conocidos de la estructura original o empleando alguna sub-estructura que se considere adecuada.

De presentarse el caso en que las propiedades de la molécula vayan mejorando se prosigue con las tri-sustituciones empleando como grupo funcional al -OH, ya que este permite la formación de posibles "frameworks", o regiones adecuadas de reactividad, aumentando la posible capacidad antioxidante de nuestros candidatos.

¿Cuántas estructuras modificadas existen? Para realizar las modificaciones a la estructura base suponiendo k sitios distintos de sustitución, N grupos funcionales y tomando en cuenta

TABLA 6.1: Promedio de neuroprotectores

	Compuesto	LD ₅₀	M	Log P	TPSA	^x At	MW	HB(a)	HB(d)	Rot	AMR	AS
1	Tetrabenazine	922.71	0.12	2.56	55.12	20	268.36	3	3	5	88.49	4.17
2	Trihexyphenidyl	500.94	0.38	4.83	23.47	22	301.47	2	1	5	83.73	4.21
3	Procyclidine	442.97	0.16	4.33	23.47	21	287.45	2	1	5	80.81	4.14
4	Selegiline	403.04	0.50	2.64	3.24	14	187.29	1	0	4	64.97	3.75
5	Ladostigil	251.93	0.27	2.08	41.57	20	272.35	4	1	5	79.27	4.66
6	Tolcapone	2742.17	0.47	2.99	103.35	20	273.24	6	2	3	75.53	3.28
7	Lisuride	2358.41	0.45	1.22	60.16	19	273.36	3	2	5	84.04	3.41
8	Ropinirole	916.27	0.39	3.03	32.34	19	260.38	3	1	7	78.94	3.62
9	Cabergoline	695.14	0.11	1.55	50.73	23	312.37	6	0	3	93.08	3.52
10	Baclofen	391.53	0.09	-0.42	63.32	14	213.66	3	3	4	57.96	2.85
11	L-DOPA	3205.31	0.31	-2.20	103.78	14	197.19	5	5	3	52.58	2.83
12	Melatonin	1298.11	0.05	1.45	54.12	17	232.28	4	2	4	69.38	2.46
13	Remacemide	1018.97	0.16	1.09	16.13	12	162.24	2	0	1	48.77	2.96
14	Curcumin	1144.30	0.05	3.05	96.22	27	368.38	6	3	7	113.73	3.98
15	Tizanidine	386.25	0.26	2.03	62.2	16	254.72	5	2	2	66.04	4.01
16	Acetylcarnitine	3082.83	NA	-5.33	66.43	14	203.24	5	0	6	46.41	3.31
17	Carbidopa	1917.02	0.59	-2.81	115.81	16	226.23	6	6	4	61.54	3.68
18	Benserazide	1787.30	0.77	-2.22	148.06	18	257.25	8	8	5	64.83	4.09
19	Pramipexole	1739.75	0.60	2.09	50.94	14	211.33	3	3	3	57.50	4.75
20	Masitinib	1393.72	0.57	4.55	73.39	36	498.66	7	2	7	156.45	4.03
21	Entacapone	1168.63	0.95	1.64	130.38	22	305.29	8	2	5	78.88	3.77
22	Tacrine	1060.16	0.89	3.05	38.91	15	198.27	2	2	0	63.38	2.55
23	Dantrolene	680.21	0.72	1.75	120.73	23	314.26	9	1	4	80.86	3.78
24	Modafinil	564.23	0.11	2.77	26.02	13	179.31	1	2	0	54.06	5.30
25	Benzatropine	551.15	0.21	4.27	12.47	23	307.44	2	0	4	94.92	4.66
26	Memantine	526.51	0.33	2.86	38.78	23	317.43	4	0	4	94.62	4.11
27	Biperiden	523.61	0.00	4.43	23.47	23	311.47	2	1	5	91.74	5.63
28	Galantamine	471.43	0.42	1.54	41.93	21	287.36	4	1	1	83.79	5.76
29	Amantadine	437.53	0.29	2.65	26.02	11	151.25	1	2	0	44.13	2.81
30	Piribedil	405.21	0.95	2.18	43.69	20	269.34	3	2	0	82.00	5.69
31	Donepezil	390.45	0.28	4.10	38.78	28	379.50	4	0	6	115.79	5.02
32	Rivastigmine	287.67	0.66	2.28	32.78	18	250.34	4	0	5	77.13	4.26
33	Apomorphine	227.35	0.75	3.16	51.37	25	338.45	5	2	3	103.47	5.98
34	Riluzole	218.42	0.81	2.92	48.15	15	234.20	3	2	2	53.86	3.43
35	Bromocriptine	44.98	-0.01	3.60	118.21	43	654.61	10	3	5	163.32	6.96
	PROMEDIO	960.77	0.41	2.09	59.75	21	286.64	4	2	4	82.25	4.16
	MÁXIMO	3205.31	1.03	4.83	148.06	43	654.61	10	8	8	163.32	6.96
	MÍNIMO	44.98	-0.10	-5.33	3.24	11	151.25	1	0	0	44.13	2.46
	DESV. ESTÁNDAR	836.37	0.30	2.23	36.14	6.74	96.57	2.3	1.7	2.1	27.71	1.09

LD₅₀ Concentración letal en ratas, Log P logaritmo de la constante de reparto octanol-agua, TPSA área superficial polar, ^xAt número de átomos diferentes de H, MW masa molar, HB(a) aceptores de protón, HB(d) donadores de protón, Rot número de enlaces rotables, AMR refractividad molar, AS accesibilidad sintética.

las p -sustituciones se dedujo que la cantidad de estructuras que existen y que en principio deberán ser construidas son:

$$Estructuras_{necesarias(paraconstruir)} = \sum_{i=1}^p \frac{N^r k!}{p(k-i)!}$$

Para lograr sistematizar el proceso de creación de derivados se escribió una rutina en Python "smiles.py" la cual se anexa en el Apéndice A.1 y posteriormente se construyó una interfaz gráfica en Java para la visualización del proceso de creación de derivados; este programa fue nombrado: "Smiles Creator 2.0" y su interfaz se muestra en la Figura 6.1.

Con este programa se espera que las estrategias de diseño propuestas puedan ser aplicadas por un mayor número de científicos que tengan proyectos de diseño y búsqueda de nuevos compuestos.

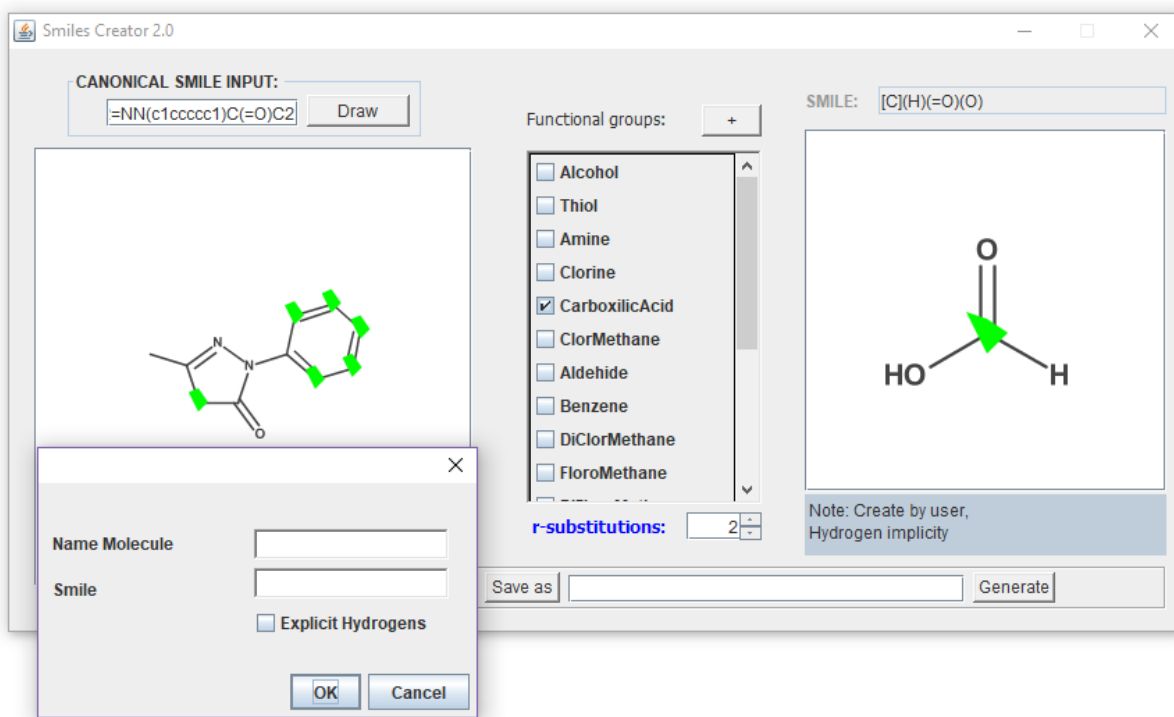


FIGURA 6.1: Aplicación Java desarrollada para generar las estructuras de los derivados de la molécula de estudio.

El programa permite especificar los k sitios de sustitución que se desean modificar, elegir o agregar N grupos funcionales con los que cuales se desean hacer las sustituciones y además

permite especificar el número p de sustituciones simultáneas hasta las que se deseen explorar.

6.4. Ponderación de propiedades y selección de candidatos

Para hacer la ponderación cuantitativa y la posterior clasificación de los compuestos y sus derivados fue necesario construir puntajes para cada una de las propiedades estudiadas.

6.4.1. Propiedades fisicoquímicas Molinspiration y DruLiTo

Para cada uno de los derivados diseñados se tienen 8 descriptores fisicoquímicos [Ver sección 4.4] los cuales deben ser verificados y comparados entre todos los candidatos; debido a esta comparación fue necesario desarrollar un descriptor cuantitativo global que diera cuenta de las propiedades fisicoquímicas o propiedades ADME [Ver Sección 4.4] de un compuesto. Este descriptor recibe el nombre de puntaje ADME, S^{ADME} , y se propone como:

$$S^{ADME} = \frac{S^{\log P} + S^{HB^D} + S^{HB^A} + S^{MW} + S^{MR} + S^{XA} + S^{RB} + S^{PSA}}{8} \quad (6.1)$$

donde cada uno de los puntajes $S^{propiedad}$ son funciones tipo Heavside que asignan 1 si el valor de tal propiedad cumple las propiedades de Lipinski, Ghose y Veber o 0 en caso contrario:

$$S^{\log P} = \begin{cases} 1 & \log P \in [-0.4, 5.0] \\ 0 & \log P \notin [-0.4, 5.0] \end{cases} \quad S^{HB^D} = \begin{cases} 1 & HB^D \in [0, 5] \\ 0 & HB^D \notin [0, 5] \end{cases} \quad S^{HB^A} = \begin{cases} 1 & HB^A \in [0, 10] \\ 0 & HB^A \notin [0, 10] \end{cases}$$

$$S^{MW} = \begin{cases} 1 & MW \in [160, 480] \\ 0 & MW \notin [160, 480] \end{cases} \quad S^{MR} = \begin{cases} 1 & MR \in [40, 130] \\ 0 & MR \notin [40, 130] \end{cases} \quad S^{XA} = \begin{cases} 1 & XA \in [0, 70] \\ 0 & XA \notin [0, 70] \end{cases}$$

$$S^{RB} = \begin{cases} 1 & RB \in [0, 100] \\ 0 & RB \notin [0, 10] \end{cases} \quad S^{PSA} = \begin{cases} 1 & PSA \in [0, 140] \\ 0 & PSA \notin [0, 140] \end{cases}$$

6.4.2. Propiedades toxicológicas T.E.S.T.

Los parámetros de toxicidad que son tomados en cuenta mediante TEST son la dosis letal en ratas LD_{50} y la mutagenicidad de Ames M , debido a que son las únicas propiedades que de manera sistemática logran ser obtenidas para la mayoría de para las especies analizadas y sus respectivos derivados diseñados a diferencia del resto de propiedades que no logran ser calculadas para casi la mitad de los derivados.

Para tomar en cuenta los dos parámetros elegidos en iguales proporciones y debido a que llega a haber diferencias de hasta tres ordenes de magnitud, se propone una forma para renormalizar cada una de estas cantidades mediante las funciones $S^{LD_{50}}$ y S^M :

$$S^{LD_{50}} = 1 + \log \frac{LD_{50}^{dM}}{LD_{50}^{ref}} \quad (6.2)$$

$$S^M = 1 + \log \frac{M^{dM}}{M^{ref}} \quad (6.3)$$

donde LD_{50}^{ref} es el promedio de la toxicidad en ratas para los fármacos con actividad neuroprotectora más empleados en el mercado y LD_{50}^{dM} es el valor predicho por T.E.S.T. para cada molécula de estudio, de manera análoga M^{ref} es la mutagenicidad promedio de los fármacos con actividad neuroprotectora más empleados y M^{dM} es la mutagenicidad predicha para cada molécula estudiada. Los valores de referencia promedio para LD_{50} , AS y M se muestran en la sección de resultados de Edaravone 6.2.

El puntaje global asignado para la toxicidad viene dada como un promedio simple de las ecuaciones 6.2 y 6.3:

$$S^T = \frac{S^{LD_{50}} + S^M}{2} \quad (6.4)$$

6.4.3. Estimación de la accesibilidad sintética de compuestos orgánicos (SILVIA)

Una vez obtenida la puntuación que SILVIA asigna para la accesibilidad sintética proponemos una ponderación relativa para cada molécula derivada con respecto a la facilidad de

síntesis promedio de los fármacos neuroprotectores; el puntaje propuesto es S^{AS} y viene dada por la ecuación 6.5

$$S^{AS} = 1 + \log \frac{AS^{ref}}{AS^{dM}} \quad (6.5)$$

donde AS^{ref} es la AS del promedio de los fármacos neuroprotectores y AS^{dM} es la AS de la molécula de estudio.

6.4.4. Puntaje global para las propiedades (scores)

De manera global se asigna un puntaje total, S^S , a cada uno de los candidatos la cual está dada por la suma de S^{ADME} , S^T y S^{AS} .

$$S^S = S^{ADME} + S^T + S^{AS} \quad (6.6)$$

Es prudente enfatizar que la comparación se realiza tomando como referencia los valores de los compuestos neuroprotectores y por ello ese conjunto promedio por definición tendrá un puntaje global $S_S = 3$.

COMENTARIO: La propuesta presentada para estas puntuajes de selección se establecen de manera general para abarcar posibles nuevos objetivos pues bastaría con cambiar el conjunto de referencia para cambiar el universo de estudio y mediante las funciones logaritmo propuestas es posible modificar la forma en la que elegimos a los "mejores candidatos". Por ejemplo, en el caso de diseñar anti-cancerígenos podríamos modificar el signo de la Ec. 6.3 para calificar de manera positiva a todos los compuestos que sean mutagénicos y descartar desde un inicio a los compuestos que no se espera tengan esta propiedad.

6.5. Puntaje de exclusión

Los puntajes de selección promedian las propiedades estudiadas, sin embargo, estas propiedades no alcanzan a detectar posibles casos en los que altos puntajes de selección, como

consecuencia de alguna propiedad particular, encubran el fallo de alguna propiedad que pueda no ser ignorada. Adicionalmente no es posible no tomar en cuenta situaciones en las que puedan encontrarse compuestos con excelentes S^S pero que sean estructuralmente o químicamente muy diferentes al promedio del conjunto de referencia.

Esta última condición puede ser debatible; es cierto que podríamos diseñar compuestos radicalmente diferentes a los compuestos que actualmente se usan con cualquiera que sea el fin específico del conjunto de referencia, en este trabajo neuroprotectores, pero no existe garantía alguna que asegure que un compuesto con buenas propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y de síntesis deba tener la propiedad buscada, propiedades neuroprotectoras y antioxidantes; de hecho eso es un absurdo, pues de ser el caso algunos compuestos como el agua podrían tener todos las propiedades deseadas gracias a su inocuidad.

Este trabajo se basa en el precepto ya mencionado anteriormente: "*Estructuras semejantes tienen reactividad semejante*", por lo cual también se propone para la presente metodología un puntaje de eliminación S^E de falsos positivos, o visto de otra manera, un puntaje de similitud química entre compuestos. Esta doble verificación ha sido mencionada ya en la literatura [129, 130] y en este trabajo se proponen cuatro puntajes de eliminación $S^{E,ADME2}$, $S^{E,ADME8}$, $S^{E,ADMET}$, $S^{E,ADMETS}$.

El puntaje $S^{E,ADME2}$ es idéntico al empleado en [129, 130], el cual solamente toma en cuenta dos de las propiedades ADME, $\log P$ y MW. Cada término de este puntaje mide las diferencias entre la propiedad calculada para la molécula y el valor promedio de esa propiedad en el conjunto de referencia, esta diferencia se divide por la desviación estándar de cada propiedad $SD_{Propiedad}$ como se muestra en la Ec 6.7.

$$S^{E,ADME2} = \left| \frac{\log P_{RefSet} - \log P_{dM}}{SD_{\log P}} \right| + \left| \frac{MW_{RefSet} - MW_{dM}}{SD_{MW}} \right| \quad (6.7)$$

El segundo puntaje $S^{E,ADME8}$ toma en cuenta las 8 propiedades bajo la misma estructura algebraica, Ec. 6.8:

$$S^{E,ADME8} = S^{E,ADME2} + \left| \frac{PSA_{RefSet} - PSA_{dM}}{SD_{PSA}} \right| + \left| \frac{^X A_{RefSet} - ^X A_{dM}}{SD_{^X A}} \right| + \left| \frac{HB_{RefSet}^A - HB_{dM}^A}{SD_{HB^A}} \right| + \left| \frac{HB_{RefSet}^D - HB_{dM}^D}{SD_{HB^D}} \right| + \left| \frac{RB_{RefSet} - RB_{dM}}{SD_{RM}} \right| + \left| \frac{^M R_{RefSet} - ^M R_{dM}}{SD_{^M R}} \right| \quad (6.8)$$

Para el puntaje $S^{E,ADMET}$ se toma en cuenta el puntaje de eliminación $S^{E,ADME8}$ más los dos puntajes asociados a la toxicidad, LD_{50} y M , Ec. 6.9:

$$S^{E,ADMET} = S^{E,ADME8} + \left| \frac{LD_{50RefSet} - LD_{50dM}}{SD_{LD_{50}}} \right| + \left| \frac{M_{RefSet} - M_{dM}}{SD_M} \right| \quad (6.9)$$

Por último el puntaje $S^{E,ADMETS A}$ es la suma del puntaje $S^{E,ADMET}$ y del puntaje de eliminación asociado a la accesibilidad sintética que vuelve a tener la misma forma algebraica que el resto de puntajes; el puntaje $S^{E,ADMETS A}$ se muestra en la Ec. 6.10.

$$S^{E,ADMETS A} = S^{E,ADMET} + \left| \frac{SA_{RefSet} - SA_{dM}}{SD_{SA}} \right| \quad (6.10)$$

Con la estructura de este puntaje de eliminación se espera tener una medida de la semejanza o varianza para cada una de las propiedades y tener así un seguimiento y control de cada una de las características que sean funcionalizadas logrando así clasificar vía por la cual se espera obtener mejoras de cada compuesto.

Obtener valores altos para uno o varios de los puntajes de eliminación representará advertencias sobre propiedades que están sufriendo variaciones importantes respecto al conjunto de referencia y por tanto serán derivados para los cuales se deba valorar si tales variaciones son perjudiciales o benéficas. Otra bondad de esta separación de puntajes de eliminación es que permite un análisis preciso sobre cada propiedad; por ejemplo, si se está diseñando algún tipo de fármaco y se obtiene un puntaje de desviación $S^{E,ADMET}$ alto, esto podrá significar que una

de las propiedades de interés como la toxicidad tiene un valor muy alejado de los compuestos de referencia; característica altamente deseable si la toxicidad ha disminuido.

COMENTARIOS: Al igual que el puntaje de selección, el puntaje de eliminación tiene un objetivo más general y puede ser empleado para medir variaciones de cualquier propiedad con valores promedio de algún conjunto de referencia establecido a priori.

6.6. Estudio conformacional y tautomérico

A partir de estas estructuras generadas se toman cinco de los conformeros más estables como propuestas iniciales a la geometría molecular y posteriormente son optimizadas empleando *Gaussian 09* con el solvente, base y método descrito al inicio de esta sección. Una vez elegido el conformero más estable debemos de tomar en cuenta la existencia de posibles equilibrios tautoméricos y; de ser el caso, calcular las abundancias relativas para las especies tautoméricas en el solvente deseado. La búsqueda de posibles tautómeros es trascendente para un adecuado modelado de los mecanismos de reacción tanto termodinámicos como cinéticos pues la reactividad puede diferir de manera importante entre tautómeros de la misma especie. En caso de la existencia de poblaciones no despreciables para diferentes tautómeros todos tendrán que ser tomados en cuenta.

6.6.1. El factor de Boltzmann

Una vez optimizada la geometría de un sistema podemos suponer que éste se encontrará en tal conformación; sin embargo, basados en los conceptos de la física estadística, y en particular de la termodinámica estadística, sabemos que esta afirmación es a lo más una aproximación pues en la mayor parte de los casos existirán conformeros adicionales que posean poblaciones no despreciables a las del conformero más estable. De la misma manera, cuando existen tautómeros es posible que las especies tautoméricas involucradas posean abundancias relativas no despreciables y deban ser estudiadas de manera independiente.

Las poblaciones relativas vienen dadas por la Ec. 6.11:

$$P_i = \frac{e^{-\Delta U_{rel}/RT}}{\sum_{i=1}^N e^{-\Delta U_{rel}/RT}} \quad (6.11)$$

donde N es el número de conformeros entre los que se está realizando la comparación, $\Delta U_{rel} = U_i - U_{min}$ con U_i la energía electrónica del conformero/tautómero estudiado y U_{min} es la energía mínima de todos los conformeros/tautómeros entre los que se está haciendo la comparación.

6.7. Índices de reactividad

Para los equilibrios tautoméricos se propone que la energía de ionización y la afinidad electrónica estén pesadas por las poblaciones relativas P_i obtenidas de la distribución de Maxwell-Boltzmann para todos los tautómeros existentes a pH biológico. En general vendrán dados por la Ec. 6.12 y la Ec. 6.13 respectivamente.

$$I = \sum_{i=1}^{\#Tautómeros} P_i I_i \quad (6.12)$$

$$A = \sum_{i=1}^{\#Tautómeros} P_i A_i \quad (6.13)$$

Y para el caso específico de Edaravone las Ecs 6.12 y 6.13 toman la siguiente forma:

$$I = P_{amino} I_{amino} + P_{ceto} I_{ceto} + P_{enol} I_{enol} \quad (6.14)$$

$$A = P_{amino} A_{amino} + P_{ceto} A_{ceto} + P_{enol} A_{enol} \quad (6.15)$$

Con estos índices de reactividad es posible dar una primera idea sobre el comportamiento antioxidante por la vía de depuración de radicales libres, la cual involucra mecanismos de transferencia electrónica simple (SET) y/o mecanismos de transferencia formal de átomos de hidrógeno.

Para facilitar el análisis de este comportamiento es útil emplear mapas de donadores y aceptores de electrones, *full electron donator acceptor map* (FEDAM) [131, 132]; estos diagramas, como el de la Imagen 6.2, brindan una manera gráfica de localizar la dirección del flujo de electrones

en reacciones de tipo SET y se construyen graficando la energía de ionización contra la afinidad electrónica; este comportamiento está en correspondencia a la idea de potencial químico pues de hecho existe una dependencia lineal entre el potencial químico y la energía de ionización [133].

Al tomar como punto central la molécula original podemos dividir este gráfico en cuatro regiones donde las especies con menor energía de ionización y menor afinidad electrónica (regiones abajo y a la izquierda) tendrán mayor capacidad de donar electrones y por ende de comportarse como compuestos antioxidantes vía SET.

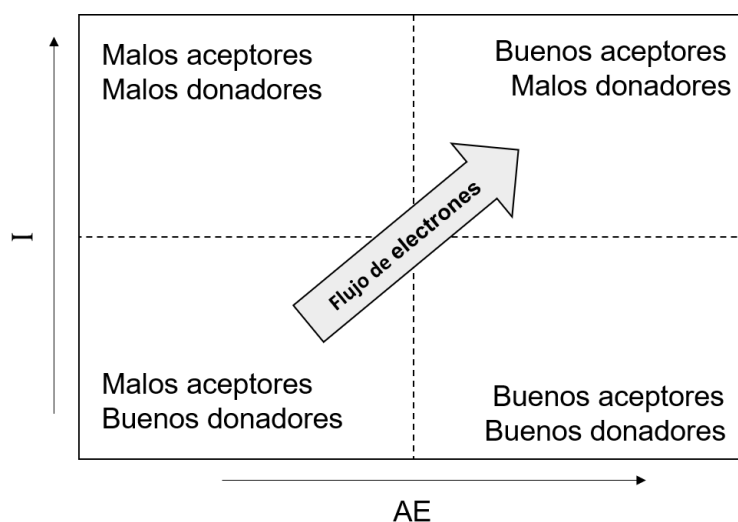


FIGURA 6.2: Representación esquemática del diagrama FEDAM
FEDAM: Full Electron Donor-Acceptor Map

6.8. Estimación de pKa

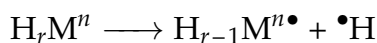
TABLA 6.2: Parámetros m y C_0 empíricos

M052X/6-311G(d,p)	m	C_0
Ácidos carboxílicos	0.356	-94.38
Aminas	0.464	-121
Fenoles	0.316	-81.497
Tioles	0.357	-94.639

Para esta propuesta metodológica se propone el método de ajustes de parámetros como la alternativa más adecuada para el cálculo de las constantes de acidez pues los valores obtenidos con este nivel de teoría son comparables a la precisión experimental actual además de involucrar un costo computacional razonable. Los valores de m y C_0 necesarios para la estimación del pK_a y que corresponden a la combinación entre el funcional M05-2X y la base 6-311G(d,p) se muestran en la Tabla 6.2.

6.9. Energías de ruptura de enlace

La fortaleza de los enlaces de hidrógeno dan cuenta de la capacidad de un sistema para llevar a cabo reacciones formales de transferencia de hidrógeno (FHAT Formal Hydrogen Transfer), por lo cual toma relevancia cuantificarlas. Uno de los métodos para poder hacerlo es mediante la energía de disociación de enlace (BDE por sus siglas en inglés) la cual mide la cantidad de energía necesaria para llevar a cabo la ruptura homolítica de una especie molecular que usualmente da lugar a la formación de dos fragmentos radicalarios:



La energía BDE se calcula como la diferencia de las energías libres de Gibbs entre productos y reactivos, Ec. 6.16. Esta forma de calcular la BDE difiere de la definición IUPAC ya que esa definición esta establecida en términos de la entalpía molar.

$$BDE = G(H_{r-1} M^{n\bullet}) + G(\bullet H) - G(H_r M^n) \quad (6.16)$$

Para un sistema en el que haya varios hidrógenos deberán ser modeladas todas las posibles rupturas homolíticas, con el fin de identificar el hidrógeno que involucre el menor costo energético pues será ese donde pueda llevarse a cabo con más probabilidad la ruptura. En caso de existir equilibrios tautoméricos se propone una estrategia similar a la empleada para la A y la I [Ver sección 6.7], donde el BDE para cada especie se calcula considerando las respectivas poblaciones relativas para cada tautómero que exista al pH de trabajo, Ec. 6.17.

$$BDE = \sum_{i=1}^{\#Tautómeros} P_i(BDE_i) \quad (6.17)$$

Para el caso de Edaravone la Ec. 6.17 toma la forma de la Ec. 6.18:

$$BDE = P_{amino}(BDE_{amino}) + P_{ceto}(BDE_{ceto}) + P_{enol}(BDE_{enol}) \quad (6.18)$$

Para visualizar la capacidad de un compuesto para donar de manera simultánea electrones e hidrógenos se diseñaron una segunda herramienta grafica, los diagramas eH-DAMA *electron and hydrogen donating ability map for antioxidants*; en estos diagramas se grafica la potencia electrodonadora ω^- contra BDE; Figura 6.3, y la electrofiliidad ω contra BDE; Figura 6.4.

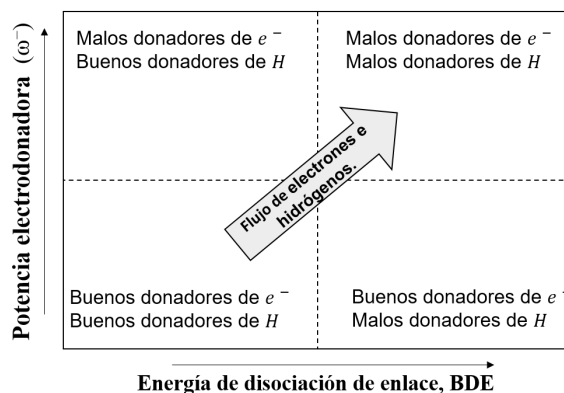


FIGURA 6.3: Diagrama eH-DAMA ω^- vs I

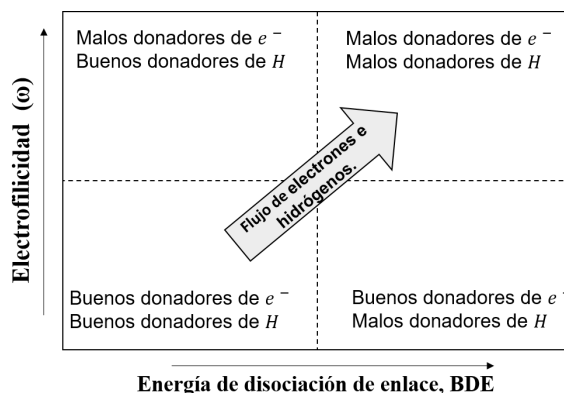


FIGURA 6.4: Diagrama eH-DAMA ω vs I

Ambas propiedades, ω y ω^- , se seleccionan pues describen la capacidad de donar una cantidad de carga ya sea entera o fraccionaria [Ver sección 6.7] y valores más bajos de ambos descriptores implican mayor capacidad para comportarse como donadores de carga; además, a valores más bajos de BDE mayor la probabilidad de ser buenos donadores de hidrógeno pues la energía de enlace entre H y la molécula propuesta es es más pequeña. Tomando en cuenta

estos comportamientos es posible usar nuevamente la mnemotecnía de: "entre más abajo y a la izquierda mejor capacidad para ser buenos antioxidantes".

6.10. Diagramas ω vs I y ω^- vs I

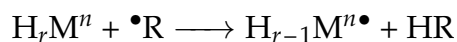
Una consideración importante es que no todas las especies con valores bajos de ω o ω^- se espera que sean necesariamente buenos para reacciones de tipo SET [133]; para ello es útil emplear los diagramas de ω y ω^- graficados contra la energía de ionización pues se estima que tienen un significado parecido a las parábolas de Marcus en cinética química.

Los diagramas de Marcus indican que para energías libres de Gibbs mucho más bajas que las energías de reorganización las barreras de reacción incrementan conforme el valor de la energía libre de Gibbs se hace más negativa; comportamiento que podría parecer contraintuitivo con el concepto de espontaneidad.

De esta misma manera se piensa que las regiones invertidas de los diagramas de ω vs I y de ω^- vs I pueden tener un significado equivalente y que las especies en esta región no se comporten como buenos donadores de densidad electrónica vía SET.

6.11. Mecanismo de donación de hidrógeno

Para analizar la reactividad de las moléculas frente a especies radicalarias R^\bullet se modela la reacción dada por:

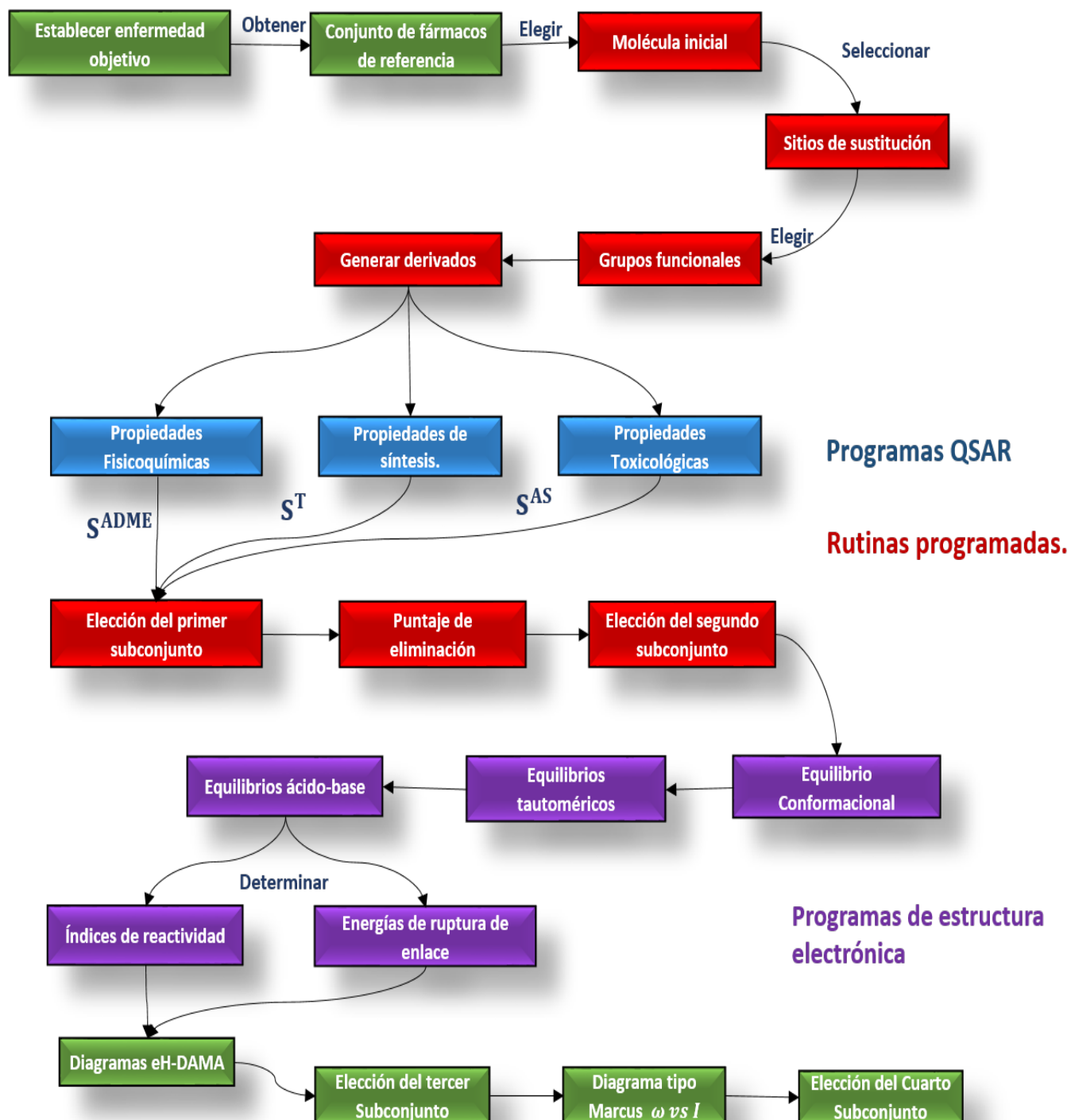


En donde en general la especie M posee r -hidrógenos (no necesariamente ácidos) que pueden reaccionar con la especie radicalaria y mediante una ruptura homolítica el protón es transferido a la especie originalmente radicalaria. Se debe notar que la carga de las especies después de la reacción quedan inalteradas; es decir, si la especie inicial tenía una carga n después de la reacción sigue conservando la misma carga pero en forma radicalaria.

$$\Delta G_r = [G(H_{r-1}M^{n\bullet}) + G(HR)] - [G(H_rM^n) + G(\bullet R)] \quad (6.19)$$

6.12. Diagrama de flujo

La metodología se presenta de manera resumida mediante el siguiente diagrama de flujo:



Capítulo 7

Resultados / Caso de estudio: Edaravone

7.1. Modificaciones a la estructura base

Para la molécula de Edaravone se proponen $k=6$ sitios de modificación con $N=4$ grupos funcionales: grupo alcohol OH, tiol SH, amino NH_2 y ácido carboxílico COOH, realizando hasta $p=2$ sustituciones simultáneas, Figura 7.1. El software desarrollado generó un total de 164 derivados y en adelante dEDA-X denota al derivado de Edaravone número X, con $X \in \{1 \dots 164\}$.

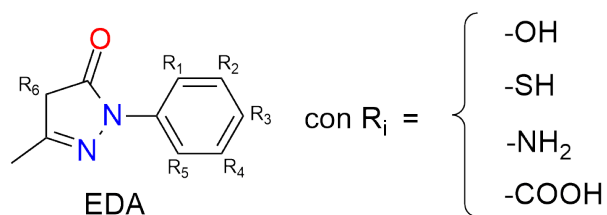


FIGURA 7.1: Esquema de sustitución

Para todas las estructuras generadas y Edaravone se calculan los puntajes de selección (Selection Score S^S) empleando la estrategia descrita en la metodología [Ver sección 6.4]; la distribución de S^S para todos los derivados de EDA se muestra en la Figura 7.2 y los valores desglosados de propiedades y puntajes se anexan en el Apéndice B. En la Figura 7.2 se muestra con una línea de color rojo el valor de referencia de los neuroprotectores $S^S = 3$ y en color verde el valor S^S que corresponde a la estructura original; en este caso corresponde a Edaravone con un valor $S^S = 3.994$.

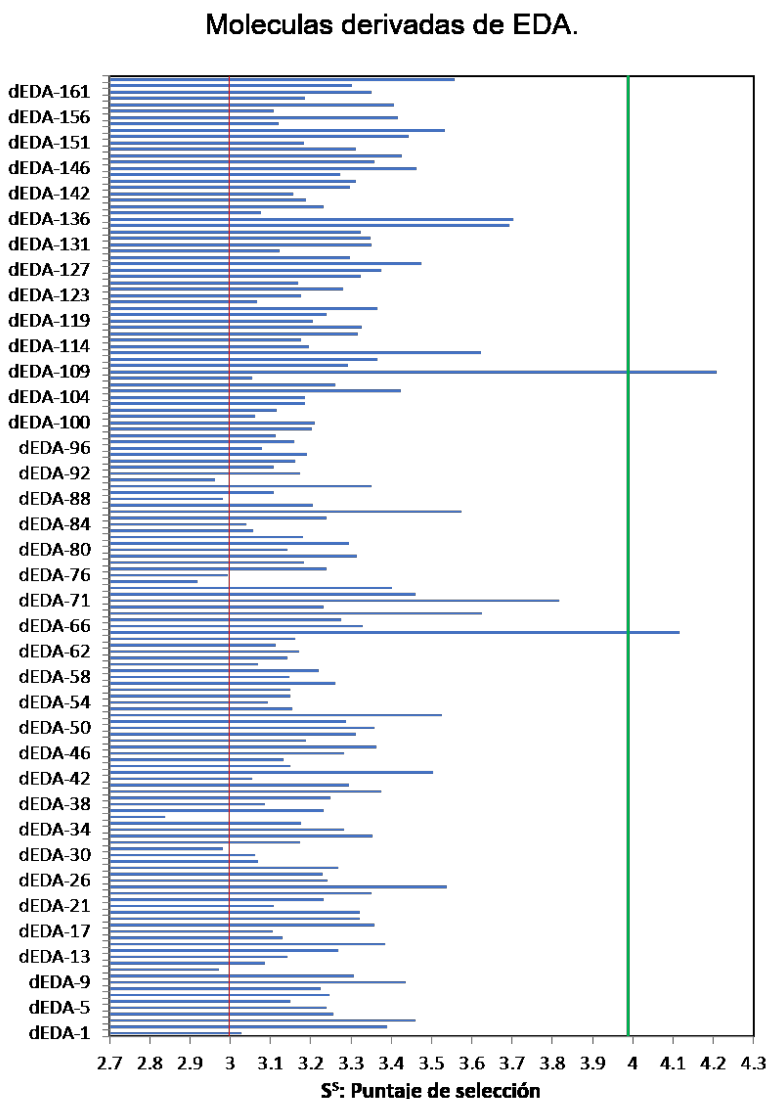


FIGURA 7.2: Puntaje de selección (S^S) para los derivados de EDA.

La línea roja corresponde al puntaje de referencia de los neuroprotectores y la línea verde al puntaje de EDA.

Se lograron obtener dos derivados que superan el puntaje de selección de EDA pero es necesario hacer énfasis en que la mayoría de los derivados tienen valores S^S por encima del promedio de los neuroprotectores; es decir, aunque muchos de los derivados están por detrás del valor original S^S de EDA estos aún podrían ser considerados como candidatos superiores al promedio de neuroprotectores en caso de presentar propiedades de reactividad adecuadas para ser buenos antioxidantes.

Fundamentados en el anterior razonamiento se tomaron a los mejores 12 derivados como

primer subconjunto de candidatos a CMDE; los cuales son mostrados en la Figura 7.3 y sus propiedades específicas se presentan desglosadas en la Tabla B.1 del Apéndice B.

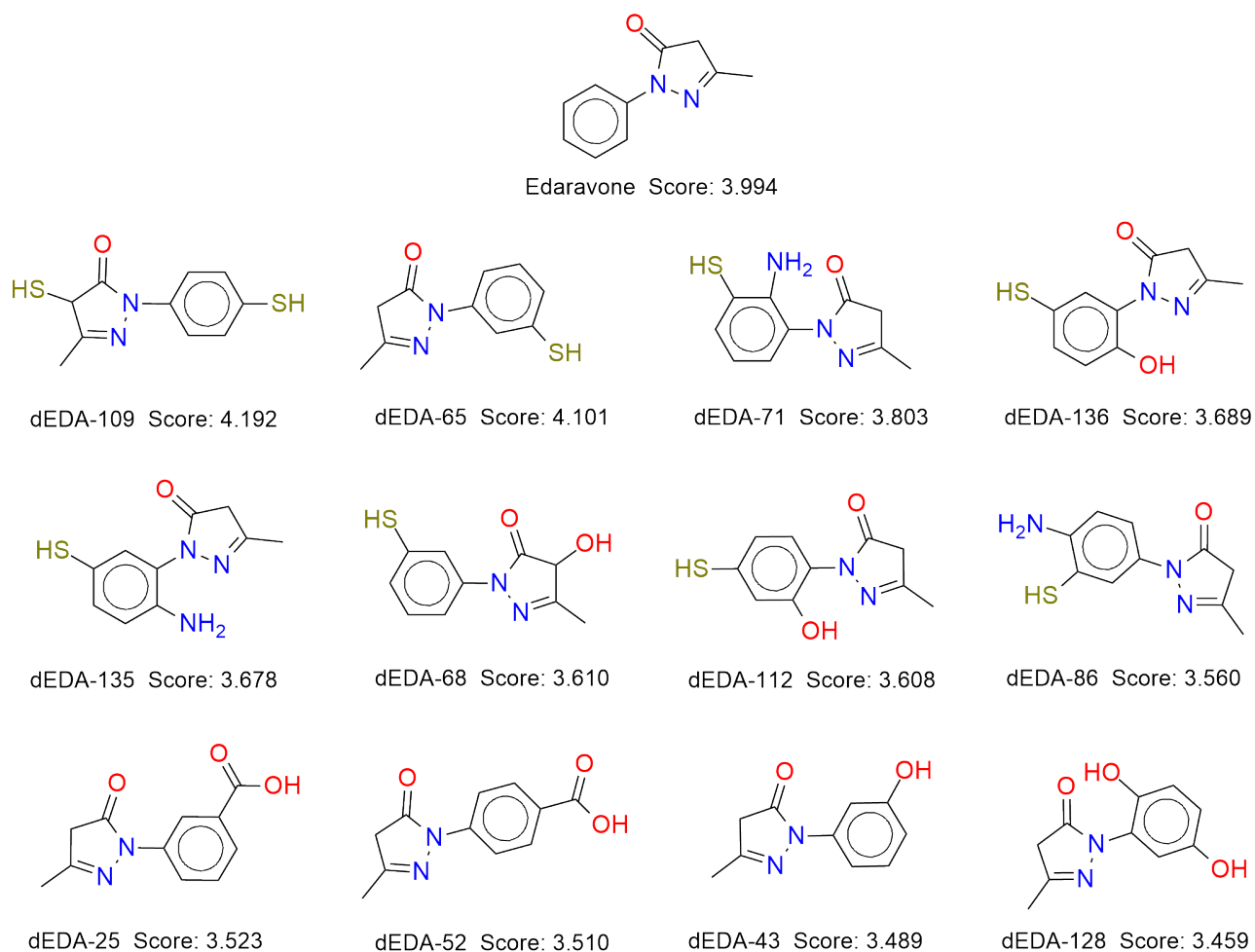


FIGURA 7.3: Primer subconjunto de candidatos a CMDE derivados de EDA

Se debe mencionar que los derivados propuestos cumplen en general con las Reglas de Lipinski y Veber pero existe una violación a la regla de Ghose, debido a que el número de átomos diferentes a H debería estar entre 20 y 70 [Ver Sección 4.4]; sin embargo, debido a que la mayoría de las moléculas iniciales de referencia presentan esta violación se considera razonable que sus derivados, y por tanto los compuestos aquí propuestos, también puedan violarla; por lo cual no es penalizado el incumplimiento a esta regla.

Posterior a la elección de este conjunto fue necesario verificar el puntaje de eliminación para cada uno de estos 12 derivados para que en ningún caso estemos tomando algún falso positivo [Ver sección 6.5]; los resultados se muestran en la Figura 7.4

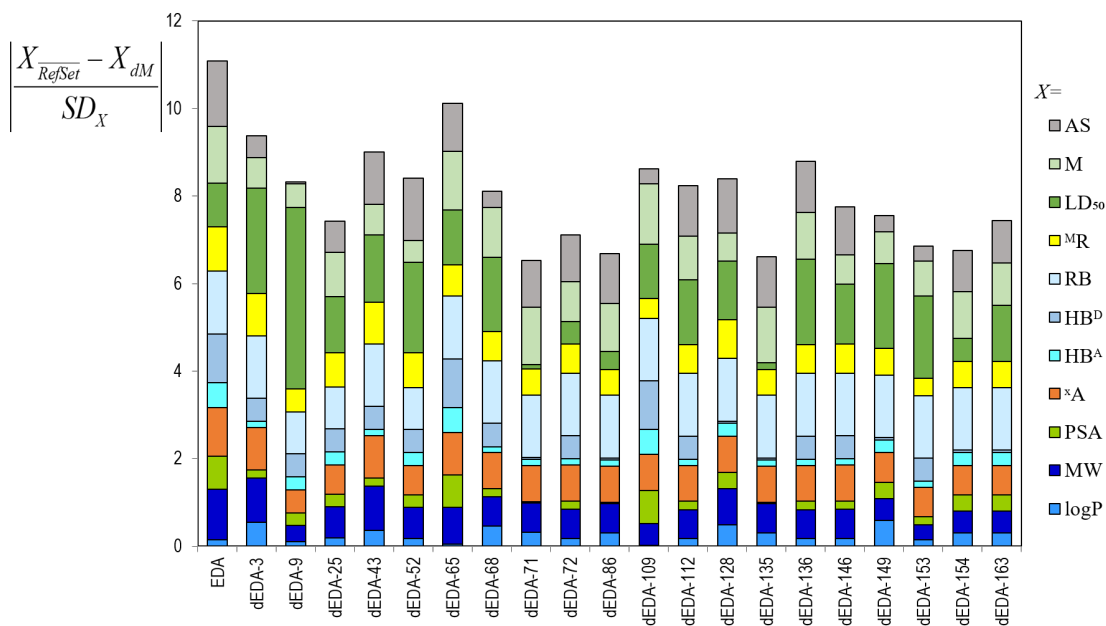


FIGURA 7.4: Puntajes de eliminación para los candidatos a CMDE del primer subconjunto elegido

A partir del gráfico es posible identificar que las desviaciones más importantes se deben al número de átomos donadores de hidrógeno pues Edaravone originalmente no poseía ningún grupo donador mientras que sus derivados sí, la siguiente diferencia importante es debido al área polar superficial que nuevamente es consecuencia de la adición de grupos polares a Edaravone, por último la diferencia más importante es debido a la toxicidad ya que los compuestos propuestos fluctúan lejos del valor promedio de los neuroprotectores; sin embargo esta fluctuación es para bien pues los compuestos propuestos son mucho menos tóxicos por lo tanto los 12 compuestos seleccionados pueden seguir a la etapa del estudio conformacional y de reactividad química.

7.2. Estudio conformacional y equilibrios tautoméricos

Para cada una de las estructuras mostradas en la Figura 7.3 se realizó una búsqueda conformacional en CONFLEX y se seleccionaron las 5 mejores; es decir, las 5 conformeros de menor energía. A cada una de estas estructuras se les efectuó una optimización de geometría y cálculo de frecuencias empleando el software *Gaussian 09*, para más detalles consultar la metodología

Sección 6.6. Una vez elegido el confórmero más estable se emplea esta estructura para modelar los equilibrios tautoméricos de cada candidato y se obtienen sus abundancias relativas; las abundancias relativas para cada compuesto son reportadas como anexo en el Apéndice C.1.

7.3. Determinación de las constantes de desprotonación pKa's

Para cada uno de los confórmeros y sus equilibrios tautoméricos se modelaron las posibles rutas de desprotonación mostradas en el Apéndice C.1 y se determinaron los valores de pKa's sucesivos empleando la metodología de ajustes de parámetros descrita en la Sección 6.8. Los valores de los pka's se reportan en la Tabla 7.1 y, de manera adicional, se muestran también en el diagrama de zonas de predominio de la Figura 7.5 para una lectura más natural. En estos diagramas está señalado el valor del pH fisiológico 7.4; con el fin de identificar las especies que predominan en estas condiciones.

A partir de los valores de pka calculados se construyeron los diagramas de distribución de especies que se anexan en el Apéndice C.2 y de estos diagramas se obtienen posteriormente las fracciones molares de las especies ácido-base a pH=7.4 de todos los derivados propuestos; esta información se resume en la Tabla 7.1.

TABLA 7.1: Valores de pKa para las especies ácido-base en medio acuoso con sus respectivas fracciones molares a pH=7.4

#ID	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	f _{E1}	f _{E2}	f _{E3}	f _{E4}
EDA	4.5	6.9	-	H ₂ EDA ⁺	HEDA	EDA ⁻	-	0.000	0.240	0.760	-
dEDA-25	3.7	6.9	-	H ₂ EDA	HEDA-	EDA ²⁻	-	0.000	0.240	0.760	-
dEDA-43	6.9	9.9	-	H ₂ EDA	HEDA-	EDA ²⁻	-	0.240	0.758	0.002	-
dEDA-52	3.7	7	-	H ₂ EDA	HEDA-	EDA ²⁻	-	0.000	0.285	0.715	-
dEDA-65	6.2	7.3	-	H ₂ EDA	HEDA-	EDA ²⁻	-	0.027	0.431	0.542	-
dEDA-68	6.3	7.3	12.8	H ₃ EDA	H ₂ EDA ⁻	HEDA ²⁻	EDA ³⁻	0.034	0.428	0.538	0.000
dEDA-71	1.7	6.1	7.8	H ₃ EDA ⁺	H ₂ EDA	HEDA-	EDA ²⁻	0.000	0.035	0.690	0.275
dEDA-86	1.7	7.1	7.7	H ₃ EDA ⁺	H ₂ EDA	HEDA-	EDA ²⁻	0.000	0.250	0.499	0.250
dEDA-109	6.4	6.6	10.1	H ₃ EDA	H ₂ EDA ⁻	HEDA ²⁻	EDA ³⁻	0.013	0.135	0.850	0.002
dEDA-112	4.7	7.1	12.1	H ₃ EDA	H ₂ EDA ⁻	HEDA ²⁻	EDA ³⁻	0.001	0.334	0.666	0.000
dEDA-128	4.9	10.6	13.2	H ₃ EDA	H ₂ EDA ⁻	HEDA ²⁻	EDA ³⁻	0.003	0.996	0.001	0.000
dEDA-135	2.6	7	7.5	H ₃ EDA ⁺	H ₂ EDA	HEDA-	EDA ²⁻	0.000	0.182	0.456	0.362
dEDA-136	4.4	7.3	12.9	H ₃ EDA	H ₂ EDA ⁻	HEDA ²⁻	EDA ³⁻	0.000	0.442	0.557	0.000

E_i representa a la i-ésima especie ácido-base del derivado correspondiente y f_{E_i} representa su fracción molar a pH=7.4.

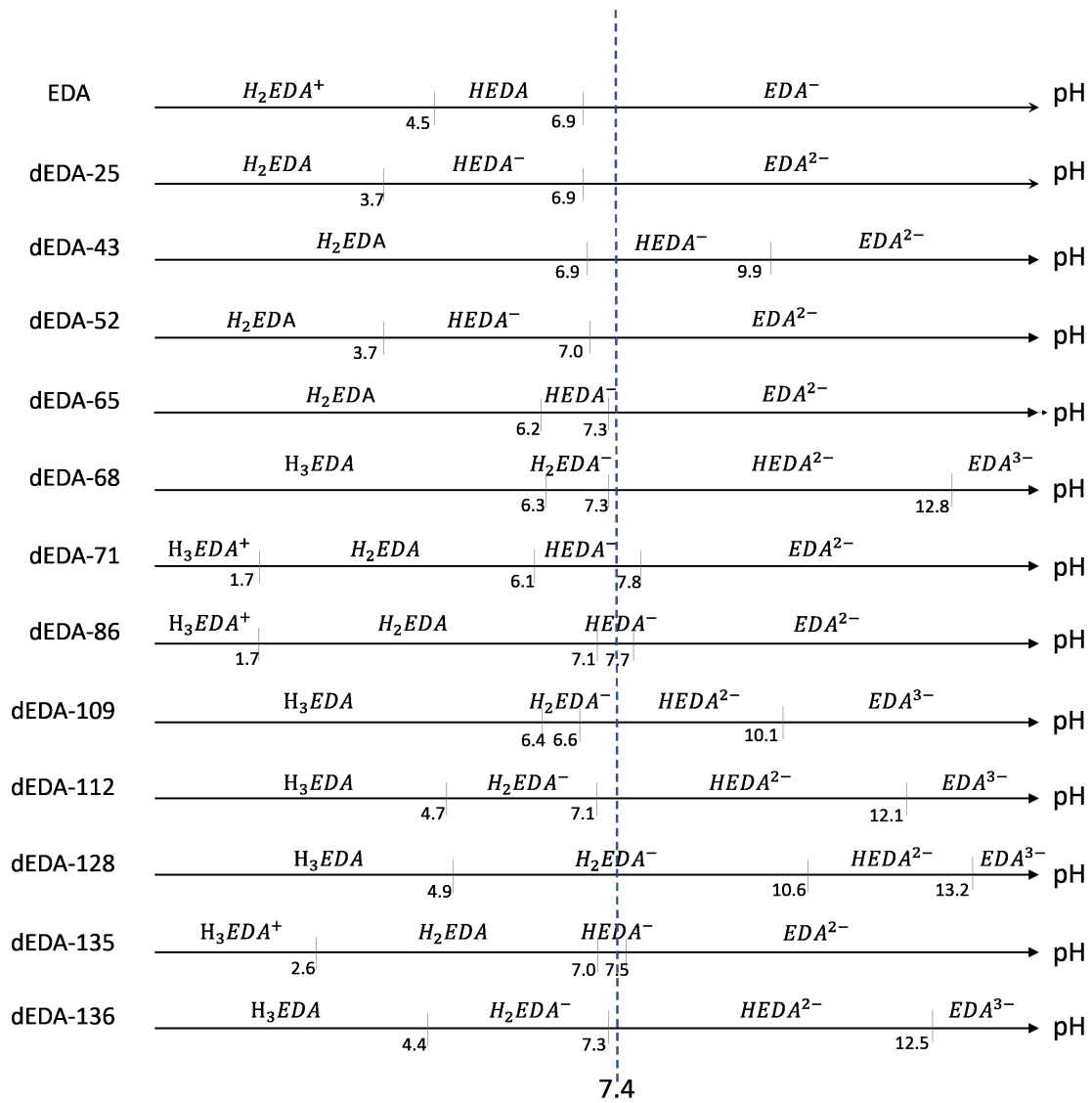


FIGURA 7.5: Diagrama de zonas de predominio para EDA y los 12 derivados propuestos.

7.4. Índices de reactividad

Empleando la teoría del propagador del electrón se calcularon las energías de ionización y las afinidades electrónicas empleando las aproximaciones OVGF y P3 , generando de igual manera algunos de los índices de reactividad globales más útiles con los cuales podemos ir dando una predicción sobre las características reactivas de nuestros candidatos respecto a la molécula de referencia.

Se reportan cinco índices de reactividad para cada una de las especies; electrofilicidad ω , poder electrodonador ω^- , poder electroatractor ω^+ , potencial químico μ y dureza η .

En las Tablas 7.2 a 7.6 se muestran los resultados para todos los descriptores de reactividad química en la aproximación P3 del propagador del electrón; en el Apéndice D se muestran los resultados correspondientes cuando se emplea la teoría OVGF y los resultados no muestran ningún cambio en las tendencias.

Las tablas siguientes se clasifican por la carga neta de cada uno de los derivados de Edaravone que tienen fracciones molares mayores a 10^{-4} En la Tabla 7.2 se reportan los únicos tres compuestos catiónicos que existen a estas condiciones de pH, en la Tabla 7.3 se muestran los compuestos neutros, los catiónicos en la Tabla 7.2, los dianiónicos en la Tabla 7.5 y los cinco compuestos trianiónicos que son abundantes a este pH se muestran en la Tabla 7.6.

TABLA 7.2: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados catiónicos de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
EDA	12.65	2.32	2.71	9.82	2.33	-7.49	5.16
dEDA-71	12.22	3.03	3.16	10.71	3.09	-7.62	4.59
dEDA-86	11.50	3.31	3.35	10.91	3.51	-7.40	4.09
dEDA-135	11.61	2.92	3.04	10.25	2.99	-7.26	4.34

TABLA 7.5: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados dianiónicos de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
dEDA-25	0.12	-5.63	0.66	0.30	3.06	2.76	2.88
dEDA-43	-0.73	-5.90	1.06	0.79	4.10	3.31	2.58
dEDA-52	0.40	-5.56	0.56	0.20	2.78	2.58	2.98
dEDA-65	-0.68	-5.75	1.02	0.75	3.96	3.22	2.53
dEDA-68	-0.55	-5.81	0.96	0.66	3.84	3.18	2.63
dEDA-71	-0.62	-5.80	0.99	0.71	3.91	3.21	2.59
dEDA-86	-0.61	-5.80	0.99	0.70	3.90	3.20	2.60
dEDA-109	-0.02	-5.52	0.70	0.35	3.12	2.77	2.75
dEDA-112	-0.69	-5.56	1.00	0.74	3.87	3.12	2.44
dEDA-128	0.32	-1.10	0.05	0.00	0.39	0.39	0.71
dEDA-135	-0.85	-5.84	1.12	0.88	4.22	3.34	2.50
dEDA-136	-0.84	-5.71	1.10	0.87	4.14	3.28	2.44

TABLA 7.6: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados trianiónicos de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
dEDA-68	-5.51	-8.30	8.57	13.85	20.76	6.91	1.39
dEDA-109	-4.57	-8.18	5.62	8.27	14.65	6.37	1.81
dEDA-112	-4.17	-7.63	5.03	7.32	13.23	5.90	1.73
dEDA-136	-4.75	-7.73	6.53	10.12	16.36	6.24	1.49

Como era esperable a medida que la carga neta se hace más negativa la energía de ionización disminuye haciendo más probable que estas especies se transformen en buenos donadores de densidad electrónica, por otro lado la afinidad electrónica también se hace más negativa conforme la carga eléctrica neta disminuye por lo que es esperable que estas especies difícilmente acepten más electrones.

En la Figura 7.6 se muestra el diagrama FEDAM para los compuestos derivados de EDA y de tres radicales libres de referencia, radical hidroxilo, hidroperoxilo y metoxilo. Empleando esta herramienta gráfica es posible identificar que las especies con mayor carga negativa en general están en una mejor zona para donar densidad electrónica; sin embargo, se sabe que las especies aniónicas también pueden llegar a exhibir comportamientos pro-oxidantes [134].

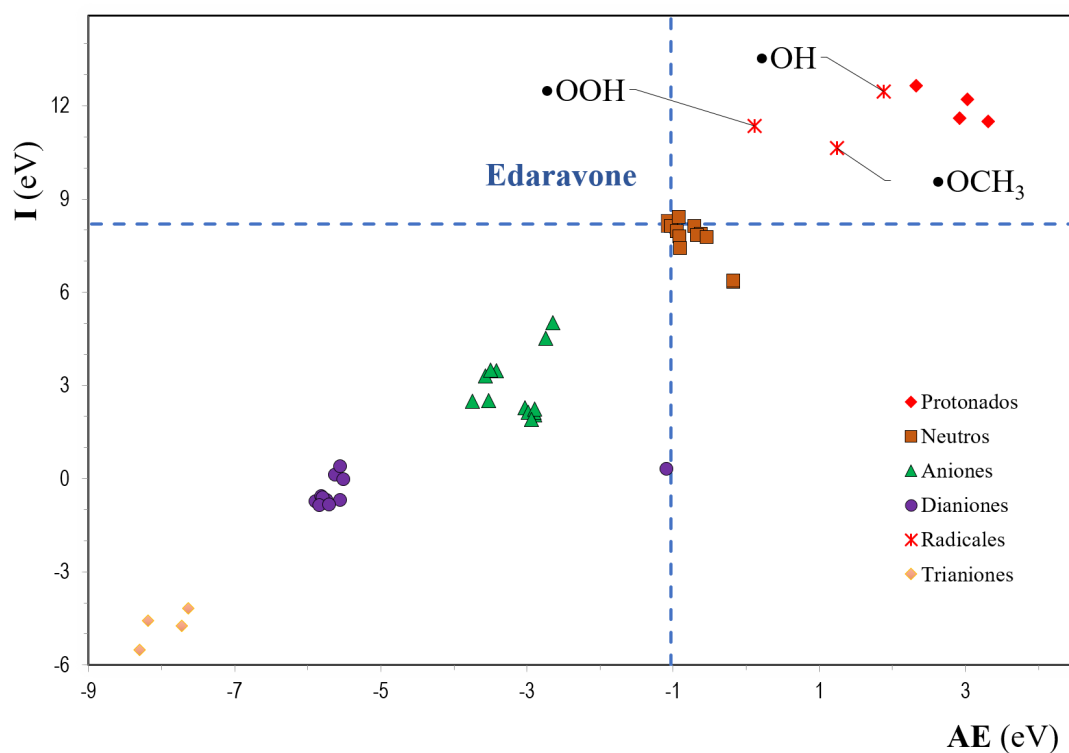


FIGURA 7.6: Diagrama FEDAM para derivados de EDA

7.5. Energías de ruptura de enlace

Los BDE calculados para cada una de las especies ácido-base se muestran a continuación; se clasifican todas las especies ácido-base dependiendo de su carga. Todas la energías mostradas se muestran en eV y están pesadas por sus respectivas abundancias relativas [Ver sección 6.9].

TABLA 7.7: BDE para las especies catiónicas en eV

Cationes			
Especie	BDE	Especie	BDE
EDA	92.11	dEDA-86	77.12
dEDA-71	77.34	dEDA-135	79.68

TABLA 7.8: BDE para las especies neutras en eV

Neutras			
EDA	81.47	dEDA-86	66.23
dEDA-43	81.45	dEDA-109	49.83
dEDA-52	82.58	dEDA-112	77.48
dEDA-65	81.93	dEDA-128	82.12
dEDA-68	74.56	dEDA-135	70.74
dEDA-71	65.70	dEDA-136	74.49

TABLA 7.9: BDE para las especies aniónicas en eV

Aniones			
EDA	89.42	dEDA-86	72.79
dEDA-25	81.62	dEDA-109	60.34
dEDA-43	85.00	dEDA-112	74.99
dEDA-52	81.74	dEDA-128	77.47
dEDA-65	86.56	dEDA-135	73.05
dEDA-68	87.19	dEDA-136	71.86
dEDA-71	73.63		

TABLA 7.10: BDE para las especies dianiónicas en eV

Dianiones			
dEDA-25	89.46	dEDA-109	87.71
dEDA-43	89.24	dEDA-112	83.36
dEDA-52	89.43	dEDA-128	73.07
dEDA-65	89.15	dEDA-135	82.17
dEDA-68	61.59	dEDA-136	73.62
dEDA-71	88.53		

TABLA 7.11: BDE para las especies trianiónicas en eV

Trianiones			
dEDA-68	85.94	dEDA-136	88.64
dEDA-112	88.71		

Los diagramas eH-DAMA [Ver sección 6.9] de la potencia electrodonadora ω^- contra BDE y de electrofilicidad ω contra BDE se muestran en las Figuras 7.7 y 7.8 respectivamente.

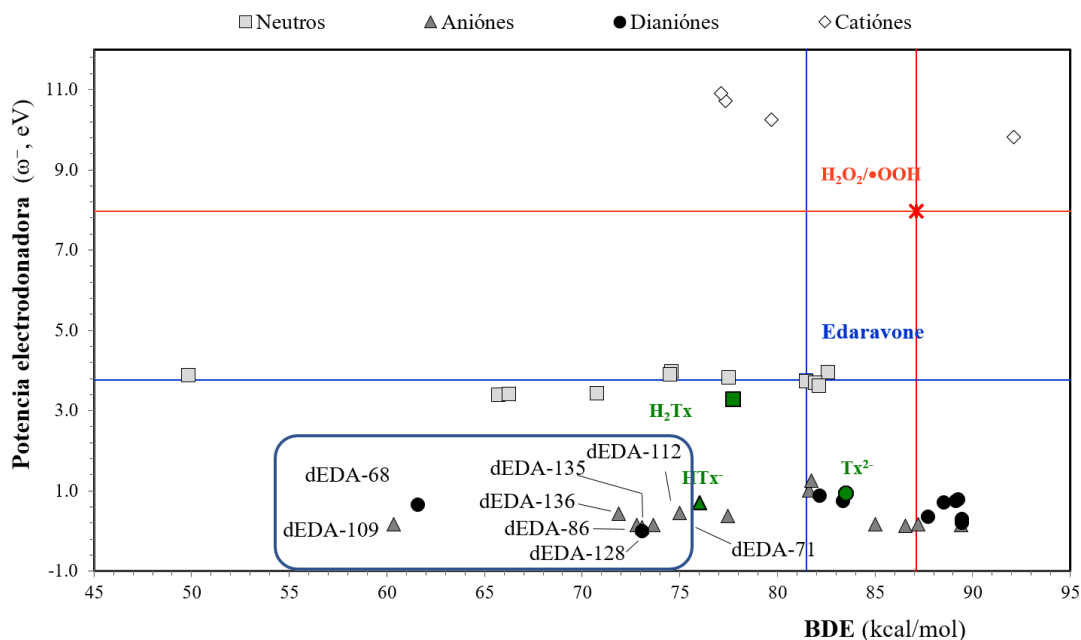


FIGURA 7.7: Diagrama eH-DAMA para derivados de EDA

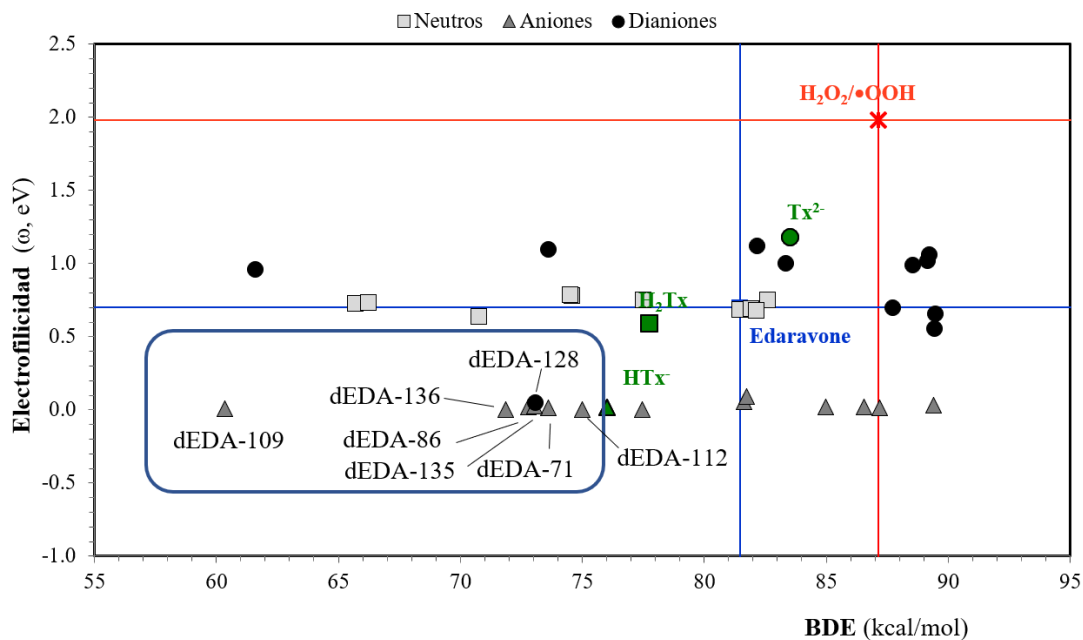


FIGURA 7.8: Diagrama eH-DAMA para derivados de EDA

En cada uno de estos diagramas se ha seleccionado un conjunto de los mejores candidatos, los cuales son señalados dentro del recuadro; la intersección de estos dos conjuntos se toma como el mejor conjunto de candidatos y de esta manera se reduce el número de compuestos seleccionados y se asegura que sean los mejores en cualquiera de las dos representaciones.

Para los derivados de Edaravone se muestran los gráficos de ω vs I en la Figura 7.9 y el de ω^- vs I en la Figura 7.10.

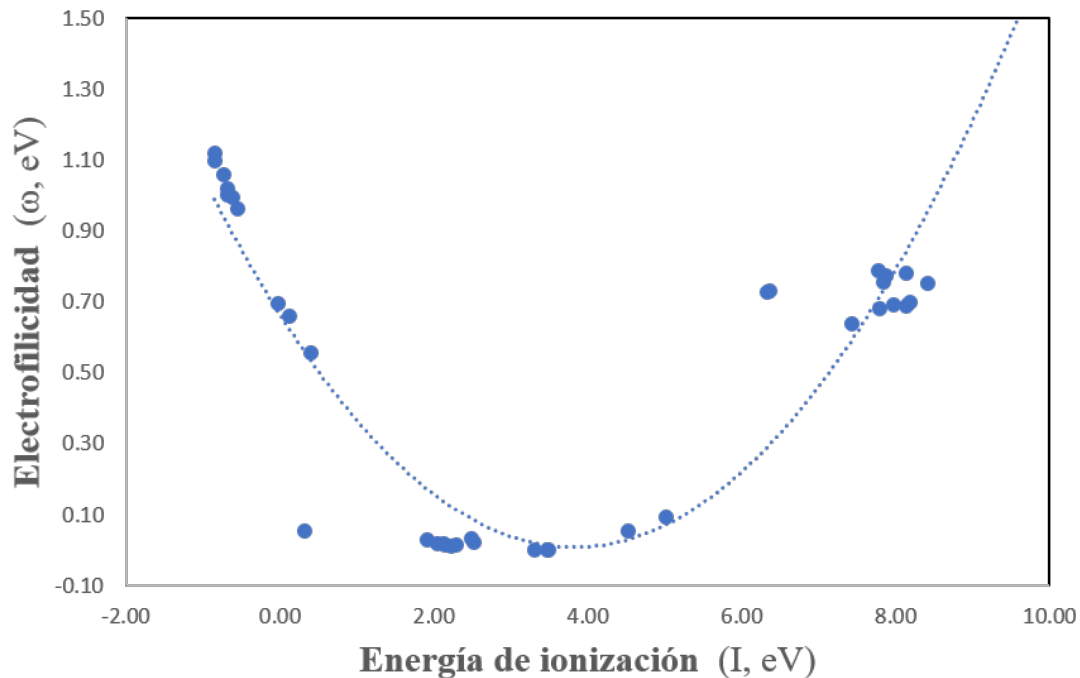


FIGURA 7.9: Electrofilicidad contra energía de ionización para especies ácido base derivados de EDA

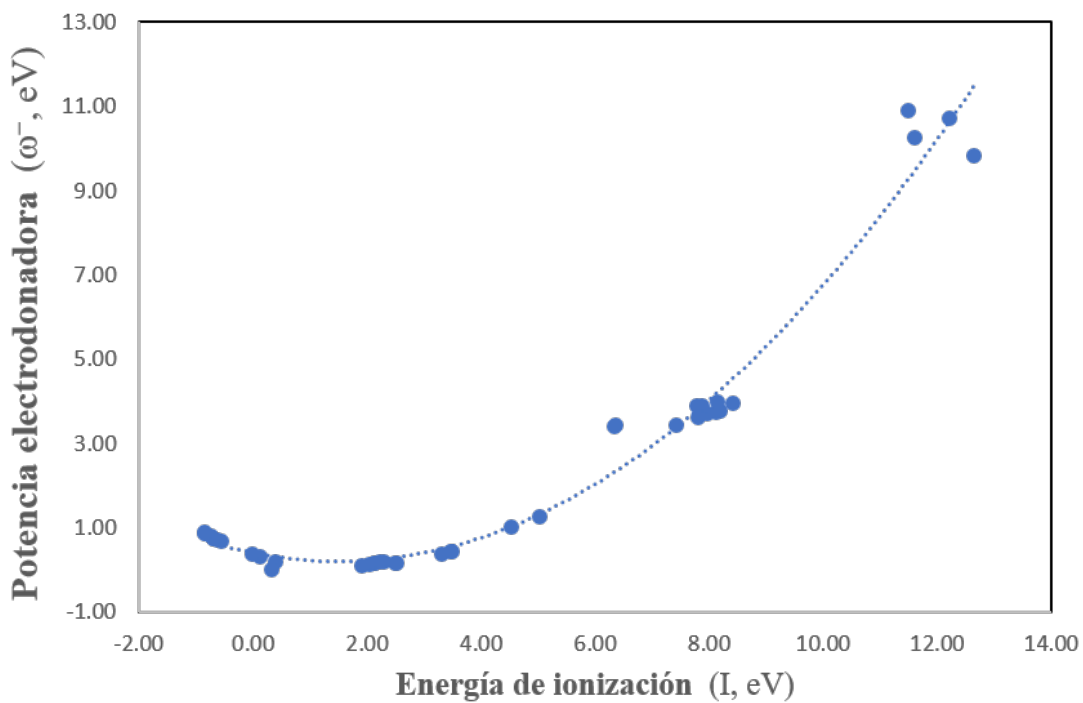


FIGURA 7.10: Potencia electrodonadora contra energía de ionización para especies ácido base derivados de EDA

La Figura 7.9 muestra que la electrofilicidad tiene un comportamiento parabólico más marcado que el comportamiento dado por la potencia electrodonadora en la Figura 7.10; por lo que se espera que el primer gráfico sea más cercano a la teoría de Marcus. Las especies que se encuentran en la región invertida de la Figura 7.9 son básicamente las especies dianiónicas las cuales podrían exhibir un comportamiento pro-oxidante (en presencia de iones metálicos) debido a su carácter reductor[133].

7.6. Selección de los mejores candidatos

Empleando los compuestos eH-DAMA se eligieron 7 compuestos; 6 aniónicos y 1 dianiónico. Los compuestos aniónicos elegidos son:

- dEDA-71
- dEDA-86
- dEDA-109
- dEDA-112
- dEDA-135
- dEDA-136.

y el único compuesto dianiónico elegido es:

- dEDA-128

En este punto de selección de candidatos conviene mencionar la importancia de las fracciones molares de cada especie ácido-base a pH 7.4 que se muestran en la Tabla 7.1, pues no tiene sentido estudiar especies que tengan gran probabilidad de ser antioxidantes y que tengan fracciones molares tan bajas que su cinética; aún siendo controlada por difusión, termine siendo despreciable. Bajo el anterior argumento la especie aniónica dEDA-136 y el dianión dEDA-128 son eliminados de este subconjunto pues tienen fracciones molares menores a 10^{-3} , ninguno de los compuestos restantes se encuentra dentro de la región invertida de la Figura 7.9 y por lo

cual se elige a este subconjunto de 5 moléculas como los candidatos finales a CMDE (Derivados 109, 86, 135, 71 y 112, en ese orden), el tautómero más abundante para cada una de las especies ácido-base seleccionadas se muestra en la Figura 7.11.

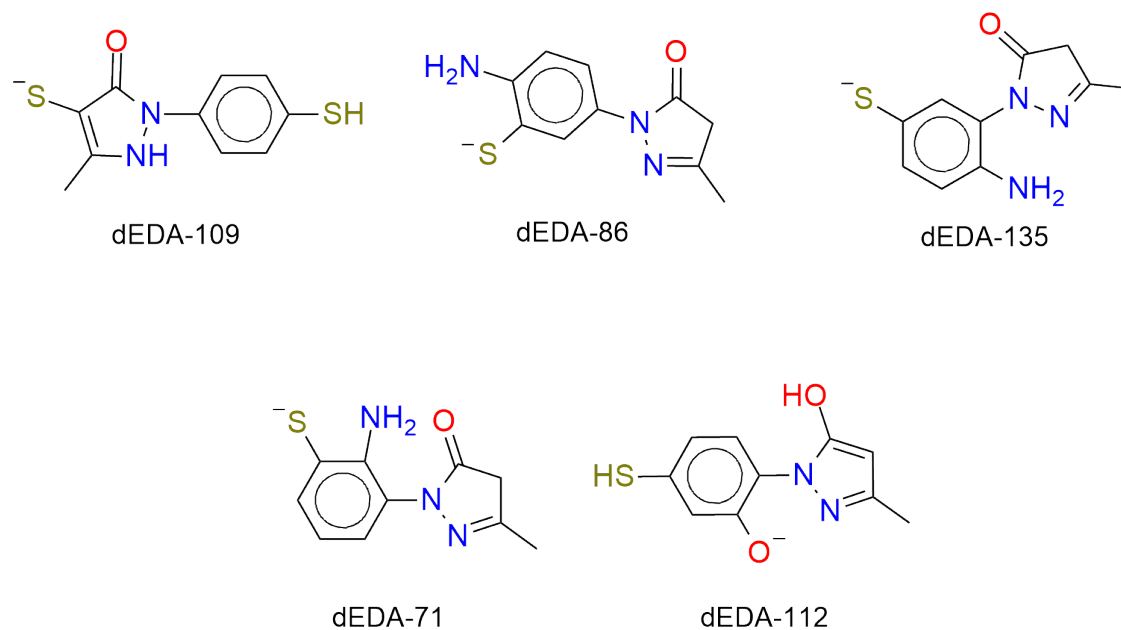


FIGURA 7.11: Subconjunto final de candidatos a CMDE.

Capítulo 8

Resultados / Familias adicionales estudiadas

Empleando esta metodología se diseñaron 9128 compuestos derivados para 53 grupos adicionales entre los que 16 son esteres derivados de ácido cafeico. Los nombres de cada familia así como el número de derivados diseñados se muestran en las Tablas 8.1 y 8.2.

TABLA 8.1: Compuestos adicionales estudiados

Nombre	Acrónimo	# de derivados
Baclofen	BAC	61
Cabergoline	CAB	113
Phenylethyl cinnamate 1	CAF1	529
Phenylethyl cinnamate 2	CAF2	568
Resorcinol	CAN	35
Chalcona	CHA	566
Chalcona 2	CHA EXP	1
Clioquinol 2	CL	376
Clioquinol 1	CLI	277
Edaravone 2	ED	230
Edaravone 1	EDA	165
2-(2-Hydroxyphenyl)benzoxazole	HBX	496
Trihexyphenidyl	HEX	110
Indolamina	IND	281
Ladostigil	LAD	65
Ladostigil - 2	LD	65
L-DOPA -1	LDOPA	13
L-DOPA 2	LDP	97
Lisuride	LIS	181
Melatonina	MEL	117
Mofegiline	MOF	69
Mofegiline 1	MOF ₁	100
Mofegiline 2	MOF ₂	25
Mofegiline 3	MOF ₃	61
Nicotinamide	NIC	122
Procyclidine	PRO	107
Rasagiline	RAS	122
Remacemide	REM	345
Ropinirole	ROP	66
Rasagiline - 2	RS	123
L-Selegiline	SEL	103
Sesamol	SES	68
L-Selegiline - 2	SL	107
Tetrabenazine	TET	25
Tetrahidocannabinol	THC	61
Tolcapone - 2	TL	110
Tolcapone -1	TOL	159
	TOTAL	6119

TABLA 8.2: Cafeatos estudiados

Nombre	Acrónimo	# de derivados
Ácido cafeico	CAFX	17
Cafeatos	CAF	176
Cafeato de butilo	CAFB	176
Cafeato de etilo	CAFE	176
Cafeato de hexilo	CAFH	176
Cafeato de metilo	CAFM	176
cafeato de pentilo	CAFN	176
cafeato de octilo	CAFO	176
cafeato de propilo	CAFP	176
cafeato de heptilo	CAFT	176
cafeato de ciclohexilo	CAFCH	176
cafeato de ciclopentil	CAFCP	176
Cafeato de cicloheptilo	CAFCT	176
cafeato de isobutilo	CAFIB	176
cafeato de isopropilo	CAFIP	176
cafeato de	CAFMB	176
cafeato de sec-butilo	CAFBS	176
Cafeato de tert-butilo	CAFTB	176
	TOTAL	3009

Todos los derivados se diseñaron empleando el programa "Smiles Creator 2.0" y se usaron cuatro grupos funcionales propuestos: OH, SH, NH₂ y COOH. Las posiciones de sustitución varían para cada molécula pero siguen la idea de crear sitios con regiones óptimas para formación de catecoles y quelación de metales.

Para todos los derivados se calcularon las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y de síntesis, empleando los softwares propuestos en la metodología y se calcularon los puntajes de selección y eliminación empleando un código expresamente diseñado para este propósito escrito en bash y que se muestra en el Apéndice A.2.

Para poder organizar toda la información obtenida y para poder optimizar la visualización de las estructuras se escribió otro script en bash que se anexa en el Apéndice A.3 y que permite crear imágenes de todos los derivados organizados por familias y por el valor de S^S , acelerando la creación de bases de datos disponibles y ordenadas para posteriores estudios. Empleando estas herramientas computacionales diseñadas se lograron obtener los 25 mejores derivados para cada familia y están disponibles para su consulta mediante el siguiente link:

Selección de los mejores candidatos:

—> <https://www.dropbox.com/s/gub6rc93117i7m4/SCORES.xlsx?dl=0> <—

Capítulo 9

Conclusiones

Se logró diseñar una propuesta metodológica para la obtención de compuestos multifuncionales con capacidad antioxidante; la principal característica de esta metodología es que vuelve la búsqueda de derivados una búsqueda racional que permite ir incrementando de a poco el nivel de precisión de los cálculos mientras discrimina rápidamente entre compuestos y permite reducir el tiempo requerido para llegar a la adecuada propuesta de compuestos multifuncionales.

El proceso requerido para llegar a estos derivados se ha logrado sistematizar y automatizar mediante 3 programas diseñados para este fin. El primer de estos programas es un generador de estructuras acoplado a una interfaz Java; el segundo es un script en bash que asigna puntajes a todos los derivados tomando en cuenta las propiedades toxicológicas, de absorción, distribución, metabolismo, excreción y accesibilidad de síntesis para cada molécula propuesta; y el tercero de los programas desarrollados en bash organiza y presenta las estructuras de los mejores candidatos.

La flexibilidad de esta metodología y de los programas diseñados permite un amplio margen de aplicabilidad para la búsqueda de nuevos compuestos multifuncionales. En general, la metodología no se encuentra restringida al caso de neuroprotectores, pues dada una enfermedad específica y un conjunto de fármacos que se usen para tratarla como referencia, esta metodología plantea la ruta para diseñar compuestos derivados con capacidad antioxidante.

En el caso particular de Edaravone, los puntajes de selección y exclusión propuestos permitieron reducir el número de candidatos y de los 164 derivados se logró hacer un primer filtro para obtener 12 candidatos antes de iniciar el primer cálculo de estructura electrónica; lo cual

disminuye exponencialmente el tiempo requerido para la clasificación y posterior selección de los mejores candidatos.

Con esta información podemos esperar que los 5 candidatos aniónicos propuestos dEDA-109, dEDA-86, dEDA-135, dEDA-71 y dEDA-112 sean compuestos antioxidantes pues tienden a ser mejores donadores de electrones y donadores de hidrógeno que la molécula original de Edaravone; esto les permitirá participar mejor en reacciones de tipo SET y FHAT, además, a partir de las estructuras de los candidatos seleccionados se espera que puedan participar en la quelación de metales.

Los objetivos planteados al inicio de este proyecto han sido alcanzados y constituyen entre todos la metodología diseñada con énfasis en fármacos multifuncionales con actividad neuro-protectora.

Capítulo 10

Perspectivas

- Estudiar la capacidad antioxidante primaria (depuradora de radicales libres) para los derivados propuestos, considerando tanto mecanismos y sitios de reacción como sea pertinente para cada caso.
- Estudiar la capacidad antioxidante secundaria; en particular, considerando la capacidad de inhibir la formación de radicales hidroxilo, vía quelación de metales.
- Estudiar la capacidad antioxidante terciaria, o sea de repara blancos biológicos dañados (lípidos, proteínas y ADN).
- Investigar la posibilidad de que presenten o no actividad pro-oxidante.
- La investigación de todos estos aspectos involucrarán cálculos de estructura electrónica, que permitirán propiedades termodinámicas y cinéticas.
- Escoger uno o dos de estos candidatos y proponerlos para la siguiente etapa de síntesis.
- Confirmar experimentalmente las propiedades predichas para los nuevos compuestos diseñados computacionalmente.

Bibliografía

1. David R, J. Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis. *Free Radical BioMedical* **11**, 129-144 (1991).
2. Street, D. A., Comstock, G. W., Salkeld, R. M., Schüep, W. y Klag, M. J. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? English. *Circulation* **90**, 1154-1161 (1994).
3. Steinberg, D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. English. *Circulation* **84**, 1420-1425 (1991).
4. Riemersma, R. A. y col. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. English. *Lancet (London, England)* **337**, 1 (1991).
5. Salonen, J. T. y col. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. English. *Circulation* **86**, 803-811 (1992).
6. Hodis, H. N. y col. Serial Coronary Angiographic Evidence That Antioxidant Vitamin Intake Reduces Progression of Coronary Artery Atherosclerosis. *JAMA* **273**, 1849-1854 (1995).
7. Kushi, L. H. y col. Dietary Antioxidant Vitamins and Death from Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. English. *The New England Journal of Medicine* **334**, 1156-1162 (1996).
8. Stephens, N. G. y col. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). English. *The Lancet* **347**, 781-786 (1996).
9. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology* **4**, 180-3 (ene. de 2015).
10. Sies, H., Berndt, C. y Jones, D. P. Oxidative Stress. English. *Annual Review of Biochemistry* **86**, 715-748 (2017).
11. Organization, W. H. *Dementia: a public health priority* (Alzheimer's Disease International).
12. Schneider, G. y Fechner, U. Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nature Reviews Drug Discovery* **4**, 649-663. ISSN: 1474-1784. <https://doi.org/10.1038/nrd1799> (2005).
13. Cavasotto, C. N. *In Silico Drug Discovery and Design: Theory, Methods, Challenges, and Applications* English. ISBN: 1138747580;9781482217834;9781138747586;148221783X; (CRC Press, Milton, 2015;2016;2017;).

14. De Bruyn Kops, C. y col. GLORY: Generator of the Structures of Likely Cytochrome P450 Metabolites Based on Predicted Sites of Metabolism. *Frontiers in Chemistry* **7**, 402. ISSN: 2296-2646. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fchem.2019.00402> (2019).
15. Afshin, A., Micha, R., Khatibzadeh, S. y Mozaffarian, D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: A systematic review and meta-analysis. English. *American Journal of Clinical Nutrition* **100**, 278-288 (2014).
16. YAO, L. H. y col. Flavonoids in Food and Their Health Benefits. English. *Plant Foods for Human Nutrition* **59**, 113-122 (2004).
17. Poljsak, B., Šuput, D. y Milisav, I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. English. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2013**, 956792-11 (2013).
18. Rodríguez-Rodríguez, C. y col. Design, selection, and characterization of thioflavin-based intercalation compounds with metal chelating properties for application in Alzheimer's disease. English. *Journal of the American Chemical Society* **131**, 1436 (2009).
19. Allan Butterfield, D. Amyloid β -peptide (1-42)-induced Oxidative Stress and Neurotoxicity: Implications for Neurodegeneration in Alzheimer's Disease Brain. A Review. English. *Free Radical Research* **36**, 1307-1313 (2002).
20. Butterfield, D. A. beta-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. English. *Chemical research in toxicology* **10**, 495-506 (1997).
21. Hensley, K. y col. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. English. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **91**, 3270-3274 (1994).
22. Butterfield, D. A., Martin, L., Carney, J. M. y Hensley, K. A β (25-35) peptide displays H₂O₂-like reactivity towards aqueous Fe²⁺, nitroxide spin probes, and synaptosomal membrane proteins. English. *Life Sciences* **58**, 217-228 (1995).
23. B, Halliwell. Role of Free Radicals in the Neurodegenerative Diseases: Therapeutic Implications for Antioxidant Treatment. English. *Drugs & Aging* **18**, 685-716 (2001).
24. Bastos, A. F. y col. Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes? *Neurology international* **3**. 21785676[pmid], e4-e4. ISSN: 2035-8377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785676> (2011).
25. Molina, J. A. y col. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neural Transmission* **107**, 1021-1026. ISSN: 1435-1463. <https://doi.org/10.1007/s007020070050> (2000).

26. Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M. y Berciano, J. Why do motor neurons degenerate? Actualisation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. English. *Neurología (English Edition)* **34**, 27-37 (2019).
27. Lee, J.-S., Kim, H.-G., Lee, D.-S. y Son, C.-G. Oxidative Stress is a Convincing Contributor to Idiopathic Chronic Fatigue. *Scientific reports* **8**. 30150620[pmid], 12890-12890. ISSN: 2045-2322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30150620> (2018).
28. Kennedy, G. y col. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radical Biology and Medicine* **39**, 584 -589. ISSN: 0891-5849. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584905002121> (2005).
29. Chung, Y. J., Robert, C., Gough, S. M., Rassool, F. V. y Aplan, P. D. Oxidative stress leads to increased mutation frequency in a murine model of myelodysplastic syndrome. *Leukemia research* **38**. 23958061[pmid], 95-102. ISSN: 1873-5835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958061> (2014).
30. Eryavuz, O. y col. The role of oxidative stress in determining prognosis in children with FMF and the relationship between markers of oxidative stress and gene mutation. English. *Pediatric Rheumatology* **13**, P107 (2015).
31. Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. y Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* **160**, 1 -40. ISSN: 0009-2797. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279705004333> (2006).
32. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M. y Aggarwal, B. B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine* **49**, 1603 -1616. ISSN: 0891-5849. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584910005381> (2010).
33. Toyokuni, S., Okamoto, K., Yodoi, J. y Hiai, H. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Letters* **358**, 1-3. eprint: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1016/0014-5793%2894%2901368-B>. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/0014-5793%2894%2901368-B>.
34. Sosa, V. y col. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews* **12**. Special Issue: Invertebrate Models of Aging, 376 -390. ISSN: 1568-1637. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163712001468> (2013).
35. Sies, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. English. *Experimental Physiology* **82**, 291-295 (1997).
36. Hospital clínico, Universidad de Chile. *Enfermedades Multifactoriales* 2017. https://www.redclinica.cl/plantilla/especialidades/genetica/enfe_gene/enfermedades-multifactoriales.aspx.
37. Der Schyf, V. y J, C. The use of multi-target drugs in the treatment of neurodegenerative diseases. English. *Expert Review of Clinical Pharmacology* **4**, 293-298 (2011).

38. Katselou, M., Matralis, A. y Kourounakis, A. Multi-Target Drug Design Approaches for Multifactorial Diseases: From Neurodegenerative to Cardiovascular Applications. *Current Medicinal Chemistry* **21**, 2743-2787. ISSN: 0929-8673/1875-533X. <http://www.eurekaselect.com/node/120679/article> (2014).
39. ZANELLI, S. A. Mechanisms of Ischemic Neuroprotection by Acetyl-L-carnitine. English. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1053**, 153-161 (2005).
40. Simão, F. y col. Resveratrol prevents oxidative stress and inhibition of Na⁺ K⁺ -ATPase activity induced by transient global cerebral ischemia in rats. English. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **22**, 921-928 (2011).
41. *Modern pharmacology with clinical applications, 6th ed* English. 2003.
42. mentalhealtdaily. *Neuroprotective Agents: List of Drugs & Supplements* Accedido 02-02-2018. 2015. <https://mentalhealtdaily.com/2015/02/17/neuroprotective-agents-list-of-drugs-supplements/>.
43. Areti, A., Yerra, V. G., Naidu, V. y Kumar, A. Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox biology* **2**, 289-295 (ene. de 2014).
44. Miyagawa, T. y col. Effects of oral L-carnitine administration in narcolepsy patients: a randomized, double-blind, cross-over and placebo-controlled trial. English. *PloS one* **8**, e53707 (2013).
45. Vermersch, P. y col. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. English. *BMC neurology* **12**, 36-36 (2012).
46. Folch, J. y col. Masitinib for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. English. *Expert Review of Neurotherapeutics* **15**, 587-596 (2015).
47. Bareš, M., Kaňovský, P., Klajblová, H. y Rektor, I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. English. *European Journal of Neurology* **10**, 385-389 (2003).
48. Fox, S. H. y col. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease: Treatment of Motor Symptoms in PD. English. *Movement Disorders* **33**, 1248-1266 (2018).
49. Niemann, N. y Jankovic, J. Treatment of Tardive Dyskinesia: A General Overview with Focus on the Vesicular Monoamine Transporter 2 Inhibitors. *Drugs* **78**, 525-541. ISSN: 1179-1950. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0874-x> (2018).
50. Koziróg, M. y col. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. English. *Journal of pineal research* **50**, 261 (2011).

51. Chahbouni, M. y col. Melatonin treatment normalizes plasma pro-inflammatory cytokines and nitrosative/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy. English. *Journal of pineal research* **48**, 282-289 (2010).
52. Hanaki, M., Murakami, K., Katayama, S., Akagi, K.-i. e Irie, K. Mechanistic analyses of the suppression of amyloid 42 aggregation by apomorphine. English. *Bioorganic Medicinal Chemistry* **26**, 1538-1546 (2018).
53. Auffret, M., Drapier, S. y Vérin, M. Pharmacological Insights into the Use of Apomorphine in Parkinson's Disease: Clinical Relevance. *Clinical Drug Investigation* **38**, 287-312. ISSN: 1179-1918. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0619-3> (2018).
54. Tavakoli-Ardakani, M., Abbaspour, H., Farhadi Nasab, A., Mazaheri Meibodi, A. y Kheradmand, A. Study of the Effect of Memantine on Negative Sign in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorders. English. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR* **17**, 122 (2018).
55. Pucks-Faes, E. y col. Eleven years' experience with Intrathecal Baclofen – Complications, risk factors. *Brain and Behavior* **8**, e00965. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/brb3.965>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brb3.965>.
56. McLaughlin, M. J. y col. Pharmacogenomic Variability of Oral Baclofen Clearance and Clinical Response in Children With Cerebral Palsy. English. *PMR* **10**, 235-243 (2018).
57. Porsdam Mann, S., de Lora Deltoro, P., Cochrane, T. y Mitchell, C. Is the use of modafinil, a pharmacological cognitive enhancer, cheating? English. *Ethics and Education* **13**, 251-267 (2018).
58. Minzenberg, M. J., Yoon, J. H., Soosman, S. K. y Carter, C. S. Altered brainstem responses to modafinil in schizophrenia: implications for adjunctive treatment of cognition. English. *Translational psychiatry* **8**, 58-10 (2018).
59. Politi, C., Ciccacci, C., Novelli, G. y Borgiani, P. Genetics and Treatment Response in Parkinson's Disease: An Update on Pharmacogenetic Studies. English. *NeuroMolecular Medicine* **20**, 1-17 (2018).
60. Vital-Durand, G. L., Arnet, I., Gasser, U. E., Timmermans, J. P. y Fischer, A. Pharmaceutical quality of seven generic levodopa/benserazide products compared with original Madopar®/Prolopa. English. *Journal of the Neurological Sciences* **333**, e131-e132 (2013).
61. Taddei, R. N., Spinnato, F. y Jenner, P. en *Parkinson's Disease* (eds. Bhatia, K. P., Chaudhuri, K. R. y Stamelou, M.) 407 -452 (Academic Press, 2017). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774217300302>.
62. Ogino, S., Miyamoto, S., Miyake, N. y Yamaguchi, N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function. English. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **68**, 37-49 (2014).

63. Bergman, H y Soares-Weiser, K. Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ISSN: 1465-1858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000204.pub2> (2018).
64. Mizuno, Y., Shimoda, S. y Origasa, H. Long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa and other adjunctive drugs. English. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* **125**, 35 (2018).
65. Grimaldi, R. y col. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. English. *European journal of clinical pharmacology* **29**, 735-737 (1986).
66. Hauser, R. A. y Holford, N. H. G. Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease. English. *Movement Disorders* **17**, 961-968 (2002).
67. Zaccara, G. y col. Do antiepileptic drugs increase the risk of infectious diseases? A meta-analysis of placebo-controlled studies: Antiepileptic drugs and infectious diseases. English. *British Journal of Clinical Pharmacology* **83**, 1873-1879 (2017).
68. Steiger, M. J., El-Debas, T., Anderson, T., Findley, L. J. y Marsden, C. D. Double-blind study of the activity and tolerability of cabergoline versus placebo in parkinsonians with motor fluctuations. English. *Journal of neurology* **243**, 68 (1996).
69. U.K, R. y col. Early Treatment of Parkinsons Disease with Cabergoline Delays the Onset of Motor Complications: Results of a Double-Blind Levodopa Controlled Trial. English. *Drugs* **55**, 23-30 (1998).
70. Oberstadt, M. y col. TDP-43 self-interaction is modulated by redox-active compounds Auranofin, Chelerythrine and Riluzole. English. *Scientific reports* **8**, 2248-14 (2018).
71. Stocchi, F. y col. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. English. *Annals of neurology* **68**, 18-27 (2010).
72. Takeda, A. y col. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. English. *International journal of geriatric psychiatry* **21**, 17-28 (2006).
73. Epstein, J., Sanderson, I. R. y MacDonald, T. T. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *British Journal of Nutrition* **103**, 1545-1557 (2010).
74. Schmidt, R. T., Lee, R. H. y Spehlmann, R. Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **39**, 350-356. ISSN: 0022-3050. eprint: <https://jnnp.bmj.com/content/39/4/350.full.pdf>. <https://jnnp.bmj.com/content/39/4/350> (1976).

75. Glass, A. y Hannah, A. A comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. English. *Paraplegia* **12**, 170 (1974).
76. Ebadi, M., Sharma, S., Shavali, S. y El Refaey, H. Neuroprotective actions of selegiline. English. *Journal of Neuroscience Research* **67**, 285-289 (2002).
77. Román, G. C. y col. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. English. *Stroke* **41**, 1213-1221 (2010).
78. Hepnarova, V. y col. The concept of hybrid molecules of tacrine and benzyl quinolone carboxylic acid (BQCA) as multifunctional agents for Alzheimer's disease. English. *European Journal of Medicinal Chemistry* **150**, 292-306 (2018).
79. Giacobini, E. Invited review: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy: from tacrine to future applications. English. *Neurochemistry international* **32**, 413 (1998).
80. Poewe, W. H. y col. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). English. *Acta neurologica Scandinavica* **105**, 245-255 (2002).
81. Myllylä, V. V., Kultalahti, E. R., Haapaniemi, H., Leinonen, M. y Group, F. S. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. English. *European journal of neurology* **8**, 53-60 (2001).
82. Scorr, L. M. y Factor, S. A. VMAT2 inhibitors for the treatment of tardive dyskinesia. English. *Journal of the Neurological Sciences* **389**, 43-47 (2018).
83. Erkinjuntti, T. y col. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. English. *The Lancet* **359**, 1283-1290 (2002).
84. Blautzik, J. y col. Functional connectivity increase in the default-mode network of patients with Alzheimer's disease after long-term treatment with Galantamine. English. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **26**, 602 (2016).
85. Rudolf, G. y col. A novel non-opioid protocol for medically supervised opioid withdrawal and transition to antagonist treatment. English. *The American journal of drug and alcohol abuse* **44**, 302-309 (2018).
86. Geldenhuys, W. J. y Van der Schyf, C. J. Designing drugs with multi-target activity: the next step in the treatment of neurodegenerative disorders. English. *Expert Opinion on Drug Discovery* **8**, 115-129 (2013).
87. Weinreb, O., Amit, T., Bar-Am, O. y Youdim, M. B. en *Monoamine Oxidase and their Inhibitors* (eds. Youdim, M. B. y Douce, P.) 191 -215 (Academic Press, 2011). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864673000108>.
88. Velázquez-Pérez, L. y col. Lisuride Reduces Involuntary Periodic Leg Movements in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients. English. *The Cerebellum* **11**, 1051-1056 (2012).

89. Md, S., Haque, S., Sahni, J. K., Baboota, S. y Ali, J. New non-oral drug delivery systems for Parkinson's disease treatment. English. *Expert Opinion on Drug Delivery* **8**, 359-374 (2011).
90. Food and Drug Administration (FDA). *FDA approves drug to treat ALS* Consultado el 10 de octubre del 2017. 2017. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm557102.html.
91. *Radicava (edaravone) Injection* English. Consultado el 9 de octubre del 2017. 2017. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209176Orig1s000T0C.cfm.
92. Lipinski, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. English. *Drug discovery today. Technologies* **1**, 337-341 (2004).
93. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. y Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. English. *Advanced Drug Delivery Reviews* **64**, 4-17 (2012).
94. Ghose, A. k., Vellarkad, N., Viswanadhan y Wendoloski, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. English. *J. Comb. Chem.* **1**, 55-68 (1999).
95. Veber, D. F. y col. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. English. *Journal of medicinal chemistry* **45**, 2615-2623 (2002).
96. Bakhtyari, N. G., Raitano, G., Benfenati, E., Martin, T. y Young, D. Comparison of in silico models for prediction of mutagenicity. English. *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis and ecotoxicology reviews* **31**, 45-66 (2013).
97. Sauvant, N. P., Pepin, D. y Piccinni, E. *Tetrahymena pyriformis*: A tool for toxicological studies. A review. English. *Chemosphere* **38**, 1631-1669 (1999).
98. Méndez-Lucio, O. y Medina-Franco, J. L. The many roles of molecular complexity in drug discovery. English. *Drug Discovery Today* **22**, 120-126 (2017).
99. Fukunishi, Y., Kurosawa, T., Mikami, Y. y Nakamura, H. Prediction of synthetic accessibility based on commercially available compound databases. English. *Journal of chemical information and modeling* **54**, 3259-3267 (2014).
100. Coley, C. W., Rogers, L., Green, W. H. y Jensen, K. F. SCScore: Synthetic Complexity Learned from a Reaction Corpus. English. *Journal of Chemical Information and Modeling* **58**, 252-261 (2018).
101. Bonnet, P. Is chemical synthetic accessibility computationally predictable for drug and lead-like molecules? A comparative assessment between medicinal and computational chemists. English. *European Journal of Medicinal Chemistry* **54**, 679-689 (2012).
102. Gabriel, C. *Introducción a la Química computacional* 172 (Fondo de cultura económica, 2003).

103. Kołos, W. en *Perspectives in Quantum Chemistry: Plenary Lectures Presented at the Sixth International Congress on Quantum Chemistry Held in Jerusalem, Israel, August 22–25 1988* (eds. Jortner, J. y Pullman, B.) 145-159 (Springer Netherlands, Dordrecht, 1989). ISBN: 978-94-009-0949-6. https://doi.org/10.1007/978-94-009-0949-6_8.
104. Schrödinger, E. Quantisierung als Eigenwertproblem. *Annalen der Physik* **384**, 361-376. ISSN: 1521-3889. <http://doi.org/10.1002/andp.19263840404> (ene. de 1926).
105. Schrödinger, E. Quantisierung als Eigenwertproblem. *Annalen der Physik* **384**, 489-527. ISSN: 1521-3889. <http://doi.org/10.1002/andp.19263840602> (ene. de 1926).
106. Heisenberg, W. Über quantentheoretische Umdeutung kinematischer und mechanischer Beziehungen. *Zeitschrift für Physik* **33**, 879-893. ISSN: 0044-3328. <https://doi.org/10.1007/BF01328377> (1925).
107. Szabo, A. y Ostlund, N. *Modern quantum chemistry, Introduction to advanced electronic structure theory* (Dover, 1996).
108. Bohm, D. A Suggested Interpretation of the Quantum Theory in Terms of "Hidden" Variables. I. *Phys. Rev.* **85**, 166-179. <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.85.166> (2 1952).
109. Messiah, A. *Quantum Mechanics* (Dover publications, 1961).
110. Bunker, P. R. y Jensen, P. *Fundamentals of Molecular Symmetry* (Institute of Physics Publishing, 2005).
111. Noether, E. *Collected Papers* (1983).
112. Garza Olguín, J. Química Cuántica Aplicada a Sistemas Finitos: Uso de la función de onda. Español, 5114-5117 (2014).
113. Dolgounitcheva, O., Zakrzewski, V. G. y Ortiz, J. V. Electron detachment energies of aqueous and cluster halide anions from electron propagator calculations with the polarizable continuum model. *International Journal of Quantum Chemistry* **112**, 3840-3848. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/qua.24254>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/qua.24254>.
114. Burke, K. *The ABC of DFT* (University of California, 2007).
115. Levine, I. *Quantum chemistry* (Pearson, 2004).
116. M. Nic, J. Jirat y B. Kosata. IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology* Second edition (Gold Book, 1997).
117. Cramer, C. y Truhlar, D. Implicit solvation models: Equilibria, structure, spectra, and dynamics. English. *CHEMICAL REVIEWS* **99**, 2161-2200 (1999).
118. Roux, B. y Simonson, T. Implicit solvent models. English. *Biophysical Chemistry* **78**, 1-20 (1999).

119. Tomasi, J. y Persico, M. Molecular interactions in solution: An overview of methods based on continuous distributions of the solvent. English. *Chemical Reviews* **94**, 2027-2094 (1994).
120. Marenich, A. V., Cramer, C. J. y Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. English. *Journal of Physical Chemistry B* **113**, 6378-6396 (2009).
121. Galano, A. y col. Empirically Fitted Parameters for Calculating pKa Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy. English. *Journal of chemical information and modeling* **56**, 1714-1724 (2016).
122. Pérez-González, A. y col. Estimation of empirically fitted parameters for calculating pK a values of thiols in a fast and reliable way. Inglés. *Theoretical Chemistry Accounts* **137**. ISSN: 1432-881X (ene. de 2018).
123. Zhao, Y., Schultz, N. E. y Truhlar, D. G. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. English. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2**, 364-382 (2006).
124. Velez, E. y col. A computational study of stereospecificity in the thermal elimination reaction of menthyl benzoate in the gas phase. English. *Journal of Physical Organic Chemistry* **22**, 971-977 (2009).
125. Galano, A. y Alvarez-Idaboy, J. R. Guanosine + OH radical reaction in aqueous solution: A reinterpretation of the UV-vis data based on thermodynamic and kinetic calculations. English. *Organic Letters* **11**, 5114-5117 (2009).
126. Black, G. y Simmie, J. M. Barrier heights for H-atom abstraction by HO₂ from n-butanol - A simple yet exacting test for model chemistries? English. *Journal of Computational Chemistry* **31**, 1236 (2010).
127. Furuncuoğlu, T., Uğur, I., Degirmenci, I. y Aviyente, V. Role of chain transfer agents in free radical polymerization kinetics. English. *Macromolecules* **43**, 1823-1835 (2010).
128. Zhao, Y. y Truhlar, D. G. How well can new-generation density functionals describe the energetics of bond-dissociation reactions producing radicals? English. *Journal of Physical Chemistry A* **112**, 1095-1099 (2008).
129. Zhong, H. A., Mashinson, V., Woolman, T. A. y Zha, M. Understanding the molecular properties and metabolism of top prescribed drugs. *Current topics in medicinal chemistry* **13**, 1290—1307. ISSN: 1568-0266. <https://doi.org/10.2174/15680266113139990034> (2013).
130. Gleeson, M. P., Hersey, A., Montanari, D. y Overington, J. Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters. *Nature Reviews Drug Discovery* **10**, 197 EP -. <https://doi.org/10.1038/nrd3367> (2011).

131. Martínez, A., Rodríguez-Gironés, M. A., Barbosa, A. y Costas, M. Donator acceptor map for carotenoids, melatonin and vitamins. English. *The journal of physical chemistry. A* **112**, 9037-9042 (2008).
132. Martínez, A., Vargas, R. y Galano, A. What is important to prevent oxidative stress? A theoretical study on electron-transfer reactions between carotenoids and free radicals. English. *The journal of physical chemistry. B* **113**, 12113-12120 (2009).
133. Castañeda-Arriaga, R., Pérez-González, A., Reina, M., E., G.-L. y Galano, A. A Computer-Assisted Systematic Search for Melatonin Derivatives with High Potential as Antioxidants. *Melatonin Research* **1**, 27-58 (2018).
134. Castañeda-Arriaga, R., Pérez-González, A., Reina, M., Alvarez-Idaboy, J. R. y Galano, A. Comprehensive Investigation of the Antioxidant and Pro-oxidant Effects of Phenolic Compounds: A Double-Edged Sword in the Context of Oxidative Stress? *The Journal of Physical Chemistry B* **122**, 6198-6214. ISSN: 1520-6106. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b03500> (2018).

Apéndice A

Códigos desarrollados

A.1. Código combinatorio para generar SMILES.

```

'''
Uso:
    python smile.py [Archivo_sustituyentes] [Archivo_mono] [Archivo_di] >
    archivo_de_salida
'''
import sys,os

filename1 = sys.argv[1] #Lista de grupos funcionales
filename2 = sys.argv[2] #lista de mono-sustituidos
filename3 = sys.argv[3] #Lista de di-sustituidos
#filename4 = sys.argv[4] #Lista de tri-sustituidos

#####
#Subrutina para las mono-sustituciones#
#####

contador = 0
with open(filename1,"r") as data: #Lista de grupos funcionales
    lines = data.readlines()
    col = len(lines[0].split())
    for i in range(col):
        a = lines[0].split()[i]
        with open(filename2,"r") as lista: #Lista de mono-sustituciones
            lines2 = lista.readlines()
            rows2 = len(lines2)
            for j in range(rows2):
                buscar = "X"
                print(lines2[j].replace(buscar,a))

```



```

#             for l in range(col):
#                 buscar3 = "Z"
#                 c=lines[0].split()[k]
#                 print(segunda.replace(buscar3,c))
#                 contador += 1
#print(contador)

```

A.2. Código para obtener las puntuaciones de los derivados

```
'''
```

```

Author:      Eduardo Gabriel Guzmán López
Personal e-mail:  edgagulo@hotmail.com
Academic e-mail:  eggl@xanum.uam.mx

```

Description of the code:

An algorithm is performed to determine a standardized score for new molecules derived from a reference compound.

The rules of Lipinski, Ghose and the Veber criteria are taken into account, as well as synthetic accessibility, toxicity in rats (LD50) and the mutagenicity of the compound.

```

                ..,co88oc.oo8888cc,..
o8o.                ..,o8889689ooo888o"88888888ooc..
.88888                .o888896888".88888888o'888888888889ooo....
a888P                ..c6888969""..,"o888888888o.8888888888""..ooo8888oo.
088P                ..atc88889""..,oo8o.86888888888o 88988889",o888888888888.
888t  ...coo688889"'..ooo88o88b.'86988988889 868888'o8888896989~888o
8888888888888888"'.ooo8889688888888 "9o688888' "888988 8888868888'o88888
""G8889""'ooo888888888888889 .d8o9889""' "8688o."88888988"o888888o .
o8888'""""""""""""' o8688" 88868. 888888.68988888"o8o.
88888o.                "8888ooo.                '8888. 88888.8898888o"888o.
"888888'                "888888'                '"8o"8888.8869888oo8888o .
. :.:.:.:.:.:.:. . :.:.:.:.:.:. . : :.:.:."8888 "8888888888888o
:..8888,. "88888888888888.
.:o888.o8o. "866o9888o
:888.o8888. "88."89".
. 89 888888 "88":.
:.. '8888o
'''

```

```

import sys                                     .           "8888..
from math import log                           888888o.
from math import log10                         "888889,
. : :.....: :.

#####
#  "tox_ref" is the reference value of Toxicity i.e.      #
#  the value with which relative toxicity is compared.  #
#  You can have several correct choices; for example    #
#  the toxicity of your original molecule or the        #
#  average of some usuals molecules. You need choose it! #
#####
tox_ref = 975.89

#####
#  Is necessary to choose too a reference                #
#  value of mutagenicity of Ames "mut_ref"              #
#####
mut_ref = 0.40

#####
#  Synthesis accessibility for reference                #
#  is necessary "sint_ref"                              #
#####
sint_ref = 4.10

#####
#          CREATING THE SCPECIFIC FORMAT OF THE INPUT FILE      #
#          #
#  It is necessary that the file where the properties are      #
#  located has a specific format to be read properly.         #
#  This is done by executing the format.sh script              #
#  Firstly you need to give execution permissions to the script: #
#          #
#          in linux  " chmod 777 format.sh "                    #
#          #
#  Please be sure that the following files are on the          #
#  same path where this script is located:                      #
#          A) Toxicity file LD50 of TEST (.txt file)           #
#          B) File with smiles and physicochemical properties  #
#             obtained of molinspiration.com                   #
#          C) File with SILVIA's scores (.smiles file)         #
#          D) File with DruLito's scores of molar refractivity #
#  Once this has been done it runs directly in the terminal:  #
#          in linux   " ./format.sh "                          #
#####

```

```
f = open('Propiedades_con_FORMATO_ADECUADO')
print('Núm', '\t', 'Mutag', '\t', 'LD50', '\t', 'miLogP', '\t', 'TPSA', '\t', 'natoms',
      '\t', 'MW', '\t', 'nON', '\t', 'nOHNH', '\t', 'nviol', '\t', 'nrotb', '\t', 'volume',
      '\t', 'AMR', '\t', 'Silvia', '\t', 'Smile', '\t', 'Score')

for line in f:

#####
# Reading the file with the specific format #
#####
    toxicity = line.strip().split('|')
    propiedad = line.strip().split('|')
    accs_sintesis = line.strip().split(';')

    aux = propiedad[9].strip().split('|')
    propiedad[9]=aux[0]

    contador = toxicity[0]

#####
# Lipinski's, Ghose's rules and the Veber criteria #
#####
    Smile = str(propiedad[12])
    logP = float(propiedad[13])
    if logP < 5:
        if logP > -0.4:
            cal_logP=1
        else:
            cal_logP=0
    else:
        cal_logP=0

    TPSA = float(propiedad[14])
    if TPSA < 140:
        cal_TPSA=1
    else:
        cal_TPSA=0

    natoms = float(propiedad[15])
    if natoms < 70:
        if natoms >= 1:
            cal_atoms = 1
        else:
            cal_atoms = 0
    else:
```

```
cal_atoms=0

molecular_weight = float(propiedad[16])
if molecular_weight < 480:
    if molecular_weight > 160:
        cal_molweight=1
    else:
        cal_molweight=0
else:
    cal_molweight=0

nON = float(propiedad[17])
if nON <= 10:
    cal_nON=1
else:
    cal_nON=0

nOHNH = float(propiedad[18])
if nOHNH <= 5:
    cal_nOHNH=1
else:
    cal_nOHNH=0

violations = float(propiedad[19])

rotatable_bonds = float(propiedad[20])
if rotatable_bonds <= 10:
    cal_rotbond = 1
else:
    cal_rotbond = 0

volume = float(propiedad[21])

molar_refractivity =float(toxicity[24])
if molar_refractivity < 130:
    if molar_refractivity > 40:
        cal_refra = 1
    else:
        cal_refra = 0
else:
    cal_refra = 0

#####
# Viability of synthesis #
#####
```



```
Silvia = float(accs_sintesis[1])
F_AS   = 1 + log10(sint_ref/Silvia)

#####
# Toxicity Properties      #
#####
mutagenicidad      = float(toxicity[3])
if mutagenicidad <= 0.004:
    if mutagenicidad < 0.0:
        F_M = -10
    else:
        F_M = 1 + log10(mut_ref/0.004)
elif mutagenicidad > 1.0:
    F_M = -10
else:
    F_M   = 1 + log10(mut_ref/mutagenicidad)

toxicidad_ratas = float(toxicity[11])
F_LD50 = 1 + log10(toxicidad_ratas/tox_ref)

#####
# Relative Score Funtion  #
#####
F_FQ = (cal_logP + cal_TPSA + cal_atoms + cal_molweight + cal_nON +
        cal_nOHNH + cal_rotbond + cal_refra)/8
F_TOX = (F_M + F_LD50)/2
F_AS = F_AS
Score = F_AS + F_TOX + F_FQ
print(contador, '\t', mutagenicidad, '\t', toxicidad_ratas, '\t', logP,
      '\t', TPSA, '\t', natoms, '\t', molecular_weight, '\t', nON,
      '\t', nOHNH, '\t', violations, '\t', rotatable_bonds, '\t', volume,
      '\t', molar_refractivity, '\t', Silvia, '\t', Smile, '\t',
      "{0:.3f}".format(Score))#, '\t', F_M, '\t', F_LD50, '\t', F_TOX,
      '\t', F_FQ, '\t', F_AS)
```

A.3. Código para formatos de entrada y su visualización empleando babel

```
#!/bin/bash
#You need to change the files' name for your own files
#The necessary files to run this script are:
# A) Mutagenicity file of TEST
    (Batch_Mutagenicity_Consensus_prueba.txt)
# B) Toxicity file of TEST
    (Batch_Oral_rat_LD50_Consensus_prueba.txt)
# B) File were you can find the output of molinspiration
    (fisicoquimicas)
# C) File with SILVIA's scores and .smile extension
    (Silvia.smiles)
# D) File with DruLito's scores
    (Drulito_ARM)
for tar in `cat lista`
do echo $tar
cd $tar/.
    echo "propiedades_fisicoquimicas" > aux_3
echo "Silvia" > aux_4
echo "DruLito" > aux_5
    cat Batch_Mutagenicity_Consensus_1.txt > aux_1
    cat Batch_Oral_rat_LD50_Consensus_1.txt > aux_2
    cat prop_$tar.txt >> aux_3
    cat $tar.smiles >> aux_4
    cat ARM >> aux_5
    paste aux_1 aux_2 aux_3 aux_4 aux_5 > aux_6
    perl -p -i -e "s/\r//g" aux_6
    sed -i 's/\t|/g' aux_6
    sed -i '1d' aux_6
    sed -i '/|N|A|N|A/d' aux_6
    mv aux_6 Propiedades_con_FORMATO_ADECUADO
    python3 Scores_script_Gabo.py > SCORES_$tar.txt
sort $tar.txt | uniq > smiles_ordenados_$tar
head -n 1 SCORES_$tar.txt > aux_7
for zar in `cat smiles_ordenados_$tar`
do fgrep "$zar" SCORES_$tar.txt >> SCORES_unicos_$tar
done
sort -k 16r SCORES_unicos_$tar | uniq -f1 >> aux_7
    mv aux_7 SCORES_$tar.txt
rm smiles_ordenados_$tar SCORES_unicos_$tar
rm aux_1 aux_2 aux_3 aux_4 aux_5 Propiedades_con_FORMATO_ADECUADO
```

```
cd ../ done

for var in `cat lista`
do cd $var/.
echo $var
sort -k 16r SCORES_$var.txt | awk '{print $1 "\t" "papa" "\t" $16
"\t" "papa" "\t" $2 "\t" "cal" "\t" $15}' | uniq -f1 | awk '{print $1
"\t" $2 "\t" $3 "\t" $4 "\t" $5 "\t" $6}'> numeross
sed -i 1d numeross
head -n 25 numeross > numeros
rm numeross
sort -k 16r SCORES_$var.txt | awk '{print $15}' | uniq > mejores_candidatoss
sed -i 1d mejores_candidatoss
head -n 25 mejores_candidatoss > Mejores_candidatos
rm mejores_candidatoss
cp /path/cabeza .
cp /path/cola .
sed -i 's/nombre/'$var'/g' cola
cat cabeza > imagenes
echo "montage " >> montage
for i in {1..25}
do echo \ \ >> slash
echo -e '\t' >> montage
    echo -label >> label
    echo \ 'po >> apo
echo \ ' >> apos
done
sed -i '$d' montage
for pat in `cat Mejores_candidatos`
do obabel -:$pat -O lol_$pat.png
echo lol_$pat.png >> pngs
done
paste montage label apo numeros apos apo pngs apo slash |
    sed 's/\tpapa\t/ /g' | sed 's/po\t//g' | sed 's/\tcal\t/ /g'|
    sed 's/\.png\t/\.png/g' | sed 's/\t-label/-label/g' >> imagenes
cat cola >> imagenes
chmod 777 imagenes
./imagenes
rm lol_*png pngs imagenes slash montage label apo apos cabeza cola
    numeros Mejores_candidatos
convert $var.png $var.pdf
    mv $var.pdf 0-004_$var.pdf
mv SCORES_$var.txt 0-004_SCORES_$var.txt
cd ../ done
```


Apéndice B

Propiedades y puntajes de selección para todos los derivados de EDA

B.1. Mejores 12 derivados de EDA

TABLA B.1: Valores para las propiedades de toxicidad, fisicoquímicas y de síntesis para los mejores derivados de EDA.

Derivados de EDA													
#ID	Smile	LD ₅₀	M	Log P	TPSA	^x At	MW	HB(a)	HB(d)	Rot	AMR	AS	Score
109	CC2=NN(c1ccc(S)cc1)C(=O)C2S	2007	0	2.046	32.673	15	238.337	3	0	1	69.79	3.778	4.192
65	CC2=NN(c1cccc(S)c1)C(=O)C2	2008.4	0.01	1.985	32.673	14	206.27	3	0	1	62.32	2.951	4.101
EDA	CC2=NN(c1cccc1)C(=O)C2	1795.48	0.02	1.78	32.673	13	174.203	3	0	1	54.3	2.524	3.994
71	CC2=NN(c1cccc(S)c1N)C(=O)C2	1048.8	0.02	1.396	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87	2.994	3.803
136	CC2=NN(c1cc(S)ccc1O)C(=O)C2	2588.58	0.09	1.718	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93	2.88	3.689
135	CC2=NN(c1cc(S)ccc1N)C(=O)C2	829.71	0.03	1.42	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87	2.895	3.678
68	CC2=NN(c1cccc(S)c1)C(=O)C2O	2379.47	0.07	1.069	52.901	15	222.269	4	1	1	63.66	3.753	3.61
112	CC2=NN(c1ccc(S)cc1O)C(=O)C2	2201.02	0.11	1.718	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93	2.896	3.608
86	CC2=NN(c1ccc(N)c(S)c1)C(=O)C2	1304.11	0.08	1.42	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87	2.92	3.56
25	CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1)C(=O)C2	2033.88	0.11	1.666	69.972	16	218.212	5	1	2	60.3	3.383	3.523
52	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1)C(=O)C2	2694.04	0.26	1.69	69.972	16	218.212	5	1	2	60.3	2.609	3.51
43	CC2=NN(c1cccc(O)c1)C(=O)C2	2246.96	0.2	1.276	52.901	14	190.202	4	1	1	55.91	2.851	3.489
128	CC2=NN(c1cc(O)ccc1O)C(=O)C2	2079.58	0.22	1.009	73.129	15	206.201	5	2	1	57.51	2.807	3.459

LD₅₀ Concentración letal en ratas, Log P logaritmo de la constante de reparto octanol-agua, TPSA área superficial polar, ^xAt número de átomos diferentes de H, MW masa molar, HB(a) aceptores de protón, HB(d) donadores de protón, Rot número de enlaces rotables, AMR refractividad molar, AS accesibilidad sintética.

B.2. Propiedades fisicoquímicas

TABLA B.2: Propiedades fisicoquímicas de EDA.

Propiedades fisicoquímicas de los derivados de EDA									
#ID	Smile	Log P	TPSA	^x At	MW	HB(a)	HB(d)	Rot	AMR
EDA	<chem>CC2=NN(c1cccc1)C(=O)C2</chem>	1.780	32.673	13	174.203	3	0	1	54.30
dEDA-1	<chem>CC2=NN(c1cccc1)C(=O)C2C(O)=O</chem>	1.125	69.972	16	218.212	5	1	2	60.59
dEDA-2	<chem>CC2=NN(c1cccc1)C(=O)C2N</chem>	0.372	58.696	14	189.218	4	2	1	57.30
dEDA-3	<chem>CC2=NN(c1cccc1)C(=O)C2O</chem>	0.864	52.901	14	190.202	4	1	1	55.64
dEDA-4	<chem>CC2=NN(c1cccc1)C(=O)C2S</chem>	1.817	32.673	14	206.270	3	0	1	61.77
dEDA-5	<chem>CC2=NN(c1cccc1C(O)=O)C(=O)C2</chem>	1.823	69.972	16	218.212	5	1	2	60.30
dEDA-6	<chem>CC2=NN(c1cccc1C(O)=O)C(=O)C2C(O)=O</chem>	1.169	107.271	19	262.221	7	2	3	66.59
dEDA-7	<chem>CC2=NN(c1cccc1C(O)=O)C(=O)C2N</chem>	0.416	95.995	17	233.227	6	3	2	63.30
dEDA-8	<chem>CC2=NN(c1cccc1C(O)=O)C(=O)C2O</chem>	0.908	90.200	17	234.211	6	2	2	61.64
dEDA-9	<chem>CC2=NN(c1cccc1C(O)=O)C(=O)C2S</chem>	1.860	69.972	17	250.279	5	1	2	67.77
dEDA-10	<chem>CC2=NN(c1cccc1N)C(=O)C2</chem>	1.215	58.696	14	189.218	4	2	1	57.85
dEDA-11	<chem>CC2=NN(c1cccc1N)C(=O)C2C(O)=O</chem>	0.560	95.995	17	233.227	6	3	2	64.14
dEDA-12	<chem>CC2=NN(c1cccc1N)C(=O)C2N</chem>	-0.193	84.719	15	204.233	5	4	1	60.85
dEDA-13	<chem>CC2=NN(c1cccc1N)C(=O)C2O</chem>	0.299	78.924	15	205.217	5	3	1	59.19
dEDA-14	<chem>CC2=NN(c1cccc1N)C(=O)C2S</chem>	1.252	58.696	15	221.285	4	2	1	65.32
dEDA-15	<chem>CC2=NN(c1cccc1O)C(=O)C2</chem>	1.512	52.901	14	190.202	4	1	1	55.91
dEDA-16	<chem>CC2=NN(c1cccc1O)C(=O)C2C(O)=O</chem>	0.858	90.200	17	234.211	6	2	2	62.20
dEDA-17	<chem>CC2=NN(c1cccc1O)C(=O)C2N</chem>	0.105	78.924	15	205.217	5	3	1	58.90
dEDA-18	<chem>CC2=NN(c1cccc1O)C(=O)C2O</chem>	0.597	73.129	15	206.201	5	2	1	57.25
dEDA-19	<chem>CC2=NN(c1cccc1O)C(=O)C2S</chem>	1.550	52.901	15	222.269	4	1	1	63.37
dEDA-20	<chem>CC2=NN(c1cccc1S)C(=O)C2</chem>	1.961	32.673	14	206.270	3	0	1	62.32
dEDA-21	<chem>CC2=NN(c1cccc1S)C(=O)C2C(O)=O</chem>	1.306	69.972	17	250.279	5	1	2	68.61
dEDA-22	<chem>CC2=NN(c1cccc1S)C(=O)C2N</chem>	0.553	58.696	15	221.285	4	2	1	65.32
dEDA-23	<chem>CC2=NN(c1cccc1S)C(=O)C2O</chem>	1.045	52.901	15	222.269	4	1	1	63.66
dEDA-24	<chem>CC2=NN(c1cccc1S)C(=O)C2S</chem>	1.998	32.673	15	238.337	3	0	1	69.79
dEDA-25	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1)C(=O)C2</chem>	1.666	69.972	16	218.212	5	1	2	60.30
dEDA-26	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1)C(=O)C2C(O)=O</chem>	1.012	107.271	19	262.221	7	2	3	66.59
dEDA-27	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1)C(=O)C2N</chem>	0.259	95.995	17	233.227	6	3	2	63.30
dEDA-28	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1)C(=O)C2O</chem>	0.751	90.200	17	234.211	6	2	2	61.64
dEDA-29	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1)C(=O)C2S</chem>	1.704	69.972	17	250.279	5	1	2	67.77
dEDA-30	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1C(O)=O)C(=O)C2</chem>	0.828	107.271	19	262.221	7	2	3	66.30
dEDA-31	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1N)C(=O)C2</chem>	1.258	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-32	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1O)C(=O)C2</chem>	1.457	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-33	<chem>CC2=NN(c1cccc(C(O)=O)c1S)C(=O)C2</chem>	1.485	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-34	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1)C(=O)C2</chem>	0.832	58.696	14	189.218	4	2	1	57.85
dEDA-35	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1)C(=O)C2C(O)=O</chem>	0.177	95.995	17	233.227	6	3	2	64.14
dEDA-36	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1)C(=O)C2N</chem>	-0.576	84.719	15	204.233	5	4	1	60.85
dEDA-37	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1)C(=O)C2O</chem>	-0.084	78.924	15	205.217	5	3	1	59.19
dEDA-38	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1)C(=O)C2S</chem>	0.869	58.696	15	221.285	4	2	1	65.32
dEDA-39	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1C(O)=O)C(=O)C2</chem>	0.739	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-40	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1N)C(=O)C2</chem>	0.650	84.719	15	204.233	5	4	1	61.40
dEDA-41	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1O)C(=O)C2</chem>	0.948	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-42	<chem>CC2=NN(c1cccc(N)c1S)C(=O)C2</chem>	1.396	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-43	<chem>CC2=NN(c1cccc(O)c1)C(=O)C2</chem>	1.276	52.901	14	190.202	4	1	1	55.91

Log P logaritmo de la constante de reparto octanol-agua, TPSA área superficial polar, ^xAt número de átomos diferentes de H, MW masa molar, HB(a) aceptores de protón, HB(d) donadores de protón, Rot número de enlaces rotantes, AMR refractividad molar.

Continuacion...

Propiedades fisicoquímicas de los derivados de EDA									
#ID	Smile	Log P	TPSA	^x At	MW	HB(a)	HB(d)	Rot	AMR
dEDA-44	CC2=NN(c1cccc(O)c1)C(=O)C2C(O)=O	0.622	90.200	17	234.211	6	2	2	62.20
dEDA-45	CC2=NN(c1cccc(O)c1)C(=O)C2N	-0.131	78.924	15	205.217	5	3	1	58.90
dEDA-46	CC2=NN(c1cccc(O)c1)C(=O)C2O	0.361	73.129	15	206.201	5	2	1	57.25
dEDA-47	CC2=NN(c1cccc(O)c1)C(=O)C2S	1.314	52.901	15	222.269	4	1	1	63.37
dEDA-48	CC2=NN(c1cccc(O)c1C(O)=O)C(=O)C2	1.244	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-49	CC2=NN(c1cccc(O)c1N)C(=O)C2	0.948	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-50	CC2=NN(c1cccc(O)c1O)C(=O)C2	1.016	73.129	15	206.201	5	2	1	57.51
dEDA-51	CC2=NN(c1cccc(O)c1S)C(=O)C2	1.694	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-52	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1)C(=O)C2	1.690	69.972	16	218.212	5	1	2	60.30
dEDA-53	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1)C(=O)C2C(O)=O	1.036	107.271	19	262.221	7	2	3	66.59
dEDA-54	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1)C(=O)C2N	0.283	95.995	17	233.227	6	3	2	63.30
dEDA-55	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1)C(=O)C2O	0.775	90.200	17	234.211	6	2	2	61.64
dEDA-56	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1)C(=O)C2S	1.728	69.972	17	250.279	5	1	2	67.77
dEDA-57	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1C(O)=O)C(=O)C2	1.710	107.271	19	262.221	7	2	3	66.30
dEDA-58	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1N)C(=O)C2	1.102	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-59	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1O)C(=O)C2	1.399	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-60	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)cc1S)C(=O)C2	1.848	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-61	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)c(C(O)=O)c1)C(=O)C2	0.852	107.271	19	262.221	7	2	3	66.30
dEDA-62	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)c(N)c1)C(=O)C2	1.282	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-63	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)c(O)c1)C(=O)C2	1.689	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-64	CC2=NN(c1ccc(C(O)=O)c(S)c1)C(=O)C2	1.509	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-65	CC2=NN(c1cccc(S)c1)C(=O)C2	1.985	32.673	14	206.270	3	0	1	62.32
dEDA-66	CC2=NN(c1cccc(S)c1)C(=O)C2C(O)=O	1.330	69.972	17	250.279	5	1	2	68.61
dEDA-67	CC2=NN(c1cccc(S)c1)C(=O)C2N	0.577	58.696	15	221.285	4	2	1	65.32
dEDA-68	CC2=NN(c1cccc(S)c1)C(=O)C2O	1.069	52.901	15	222.269	4	1	1	63.66
dEDA-69	CC2=NN(c1cccc(S)c1)C(=O)C2S	2.022	32.673	15	238.337	3	0	1	69.79
dEDA-70	CC2=NN(c1cccc(S)c1C(O)=O)C(=O)C2	1.485	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-71	CC2=NN(c1cccc(S)c1N)C(=O)C2	1.396	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-72	CC2=NN(c1cccc(S)c1O)C(=O)C2	1.694	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-73	CC2=NN(c1cccc(S)c1S)C(=O)C2	2.142	32.673	15	238.337	3	0	1	70.34
dEDA-74	CC2=NN(c1ccc(N)cc1)C(=O)C2	0.856	58.696	14	189.218	4	2	1	57.85
dEDA-75	CC2=NN(c1ccc(N)cc1)C(=O)C2C(O)=O	0.201	95.995	17	233.227	6	3	2	64.14
dEDA-76	CC2=NN(c1ccc(N)cc1)C(=O)C2N	-0.552	84.719	15	204.233	5	4	1	60.85
dEDA-77	CC2=NN(c1ccc(N)cc1)C(=O)C2O	-0.060	78.924	15	205.217	5	3	1	59.19
dEDA-78	CC2=NN(c1ccc(N)cc1)C(=O)C2S	0.893	58.696	15	221.285	4	2	1	65.32
dEDA-79	CC2=NN(c1ccc(N)cc1C(O)=O)C(=O)C2	0.875	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-80	CC2=NN(c1ccc(N)cc1N)C(=O)C2	0.267	84.719	15	204.233	5	4	1	61.40
dEDA-81	CC2=NN(c1ccc(N)cc1O)C(=O)C2	0.564	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-82	CC2=NN(c1ccc(N)cc1S)C(=O)C2	1.013	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-83	CC2=NN(c1ccc(N)c(C(O)=O)c1)C(=O)C2	1.282	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-84	CC2=NN(c1ccc(N)c(N)c1)C(=O)C2	0.674	84.719	15	204.233	5	4	1	61.40
dEDA-85	CC2=NN(c1ccc(N)c(O)c1)C(=O)C2	0.972	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-86	CC2=NN(c1ccc(N)c(S)c1)C(=O)C2	1.420	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-87	CC2=NN(c1ccc(O)cc1)C(=O)C2	1.300	52.901	14	190.202	4	1	1	55.91
dEDA-88	CC2=NN(c1ccc(O)cc1)C(=O)C2C(O)=O	0.646	90.200	17	234.211	6	2	2	62.20
dEDA-89	CC2=NN(c1ccc(O)cc1)C(=O)C2N	-0.107	78.924	15	205.217	5	3	1	58.90
dEDA-90	CC2=NN(c1ccc(O)cc1)C(=O)C2O	0.385	73.129	15	206.201	5	2	1	57.25
dEDA-91	CC2=NN(c1ccc(O)cc1)C(=O)C2S	1.338	52.901	15	222.269	4	1	1	63.37
dEDA-92	CC2=NN(c1ccc(O)cc1C(O)=O)C(=O)C2	1.320	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-93	CC2=NN(c1ccc(O)cc1N)C(=O)C2	0.711	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-94	CC2=NN(c1ccc(O)cc1O)C(=O)C2	1.009	73.129	15	206.201	5	2	1	57.51

Log P logaritmo de la constante de reparto octanol-agua, TPSA área superficial polar, ^xAt número de átomos diferentes de H, MW masa molar, HB(a) aceptores de protón, HB(d) donadores de protón, Rot número de enlaces rotables, AMR refractividad molar.

Continuacion...

Propiedades fisicoquímicas de los derivados de EDA									
#ID	Smile	Log P	TPSA	^x At	MW	HB(a)	HB(d)	Rot	AMR
dEDA-95	CC2=NN(c1ccc(O)cc1S)C(=O)C2	1.458	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-96	CC2=NN(c1ccc(O)c(C(O)=O)c1)C(=O)C2	1.689	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-97	CC2=NN(c1ccc(O)c(N)c1)C(=O)C2	0.972	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-98	CC2=NN(c1ccc(O)c(O)c1)C(=O)C2	0.811	73.129	15	206.201	5	2	1	57.51
dEDA-99	CC2=NN(c1ccc(O)c(S)c1)C(=O)C2	1.718	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-100	CC2=NN(c1cc(C(O)=O)ccc1C(O)=O)C(=O)C2	1.710	107.271	19	262.221	7	2	3	66.30
dEDA-101	CC2=NN(c1cc(C(O)=O)ccc1N)C(=O)C2	1.102	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-102	CC2=NN(c1cc(C(O)=O)ccc1O)C(=O)C2	1.399	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-103	CC2=NN(c1cc(C(O)=O)ccc1S)C(=O)C2	1.848	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-104	CC2=NN(c1cc(C(O)=O)cc(C(O)=O)c1)C(=O)C2	1.529	107.271	19	262.221	7	2	3	66.30
dEDA-105	CC2=NN(c1ccc(S)cc1)C(=O)C2	2.009	32.673	14	206.270	3	0	1	62.32
dEDA-106	CC2=NN(c1ccc(S)cc1)C(=O)C2C(O)=O	1.354	69.972	17	250.279	5	1	2	68.61
dEDA-107	CC2=NN(c1ccc(S)cc1)C(=O)C2N	0.601	58.696	15	221.285	4	2	1	65.32
dEDA-108	CC2=NN(c1ccc(S)cc1)C(=O)C2O	1.093	52.901	15	222.269	4	1	1	63.66
dEDA-109	CC2=NN(c1ccc(S)cc1)C(=O)C2S	2.046	32.673	15	238.337	3	0	1	69.79
dEDA-110	CC2=NN(c1ccc(S)cc1C(O)=O)C(=O)C2	2.028	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-111	CC2=NN(c1ccc(S)cc1N)C(=O)C2	1.420	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-112	CC2=NN(c1ccc(S)cc1O)C(=O)C2	1.718	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-113	CC2=NN(c1ccc(S)cc1S)C(=O)C2	2.166	32.673	15	238.337	3	0	1	70.34
dEDA-114	CC2=NN(c1ccc(S)c(C(O)=O)c1)C(=O)C2	1.509	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-115	CC2=NN(c1ccc(S)c(N)c1)C(=O)C2	1.420	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-116	CC2=NN(c1ccc(S)c(O)c1)C(=O)C2	1.718	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-117	CC2=NN(c1ccc(S)c(S)c1)C(=O)C2	2.166	32.673	15	238.337	3	0	1	70.34
dEDA-118	CC2=NN(c1cc(N)ccc1C(O)=O)C(=O)C2	0.875	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-119	CC2=NN(c1cc(N)ccc1N)C(=O)C2	0.267	84.719	15	204.233	5	4	1	61.40
dEDA-120	CC2=NN(c1cc(N)ccc1O)C(=O)C2	0.564	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-121	CC2=NN(c1cc(N)ccc1S)C(=O)C2	1.013	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-122	CC2=NN(c1cc(N)cc(C(O)=O)c1)C(=O)C2	0.694	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-123	CC2=NN(c1cc(N)cc(N)c1)C(=O)C2	-0.140	84.719	15	204.233	5	4	1	61.40
dEDA-124	CC2=NN(c1cc(N)cc(O)c1)C(=O)C2	0.304	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-125	CC2=NN(c1cc(N)cc(S)c1)C(=O)C2	1.013	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-126	CC2=NN(c1cc(O)ccc1C(O)=O)C(=O)C2	1.320	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-127	CC2=NN(c1cc(O)ccc1N)C(=O)C2	0.711	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-128	CC2=NN(c1cc(O)ccc1O)C(=O)C2	1.009	73.129	15	206.201	5	2	1	57.51
dEDA-129	CC2=NN(c1cc(O)ccc1S)C(=O)C2	1.458	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-130	CC2=NN(c1cc(O)cc(C(O)=O)c1)C(=O)C2	1.139	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-131	CC2=NN(c1cc(O)cc(O)c1)C(=O)C2	0.749	73.129	15	206.201	5	2	1	57.51
dEDA-132	CC2=NN(c1cc(O)cc(S)c1)C(=O)C2	1.458	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-133	CC2=NN(c1c(C(O)=O)cccc1C(O)=O)C(=O)C2	1.867	107.271	19	262.221	7	2	3	66.30
dEDA-134	CC2=NN(c1cc(S)ccc1C(O)=O)C(=O)C2	2.028	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-135	CC2=NN(c1cc(S)ccc1N)C(=O)C2	1.420	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-136	CC2=NN(c1cc(S)ccc1O)C(=O)C2	1.718	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-137	CC2=NN(c1cc(S)ccc1S)C(=O)C2	2.166	32.673	15	238.337	3	0	1	70.34
dEDA-138	CC2=NN(c1cc(S)cc(C(O)=O)c1)C(=O)C2	1.848	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-139	CC2=NN(c1cc(S)cc(S)c1)C(=O)C2	2.166	32.673	15	238.337	3	0	1	70.34
dEDA-140	CC2=NN(c1c(N)cccc1C(O)=O)C(=O)C2	1.258	95.995	17	233.227	6	3	2	63.85
dEDA-141	CC2=NN(c1c(N)cccc1N)C(=O)C2	0.650	84.719	15	204.233	5	4	1	61.40
dEDA-142	CC2=NN(c1c(N)cccc1O)C(=O)C2	0.948	78.924	15	205.217	5	3	1	59.46
dEDA-143	CC2=NN(c1c(N)cccc1S)C(=O)C2	1.396	58.696	15	221.285	4	2	1	65.87
dEDA-144	CC2=NN(c1c(O)cccc1C(O)=O)C(=O)C2	1.556	90.200	17	234.211	6	2	2	61.91
dEDA-145	CC2=NN(c1c(O)cccc1O)C(=O)C2	1.245	73.129	15	206.201	5	2	1	57.51

Log P logaritmo de la constante de reparto octanol-agua, TPSA área superficial polar, ^xAt número de átomos diferentes de H, MW masa molar, HB(a) aceptores de protón, HB(d) donadores de protón, Rot número de enlaces rotables, AMR refractividad molar.

Continuacion...

Derivados de EDA									
#ID	Smile	Log P	TPSA	^x At	MW	HB(a)	HB(d)	Rot	AMR
dEDA-146	CC2=NN(c1c(O)cccc1S)C(=O)C2	1.694	52.901	15	222.269	4	1	1	63.93
dEDA-147	CC2=NN(c1c(S)cccc1C(O)=O)C(=O)C2	2.004	69.972	17	250.279	5	1	2	68.32
dEDA-148	CC2=NN(c1c(S)cccc1S)C(=O)C2	2.142	32.673	15	238.337	3	0	1	70.34
dEDA-149	CC2=NN(c1cccc(S)c1O)C(=O)C2O	0.778	73.129	16	238.268	5	2	1	65.26
dEDA-150	CC2=NN(c1ccc(O)c(S)c1)C(=O)C2O	0.802	73.129	16	238.268	5	2	1	65.26
dEDA-151	CC2=NN(c1ccc(O)c(S)c1N)C(=O)C2	1.129	78.924	16	237.284	5	3	1	67.48
dEDA-152	CC2=NN(c1ccc(S)cc1O)C(=O)C2S	1.755	52.901	16	254.336	4	1	1	71.39
dEDA-153	CC2=NN(c1ccc(S)c(O)c1)C(=O)C2S	1.755	52.901	16	254.336	4	1	1	71.39
dEDA-154	CC2=NN(c1ccc(S)c(O)c1O)C(=O)C2	1.426	73.129	16	238.268	5	2	1	65.53
dEDA-155	CC2=NN(c1cc(O)c(S)cc1O)C(=O)C2	1.426	73.129	16	238.268	5	2	1	65.53
dEDA-156	CC2=NN(c1cc(S)ccc1O)C(=O)C2O	0.802	73.129	16	238.268	5	2	1	65.26
dEDA-157	CC2=NN(c1cc(S)cc(O)c1N)C(=O)C2	1.129	78.924	16	237.284	5	3	1	67.48
dEDA-158	CC2=NN(c1cc(S)cc(O)c1O)C(=O)C2	1.197	73.129	16	238.268	5	2	1	65.53
dEDA-159	CC2=NN(c1cc(S)c(O)cc1N)C(=O)C2	1.129	78.924	16	237.284	5	3	1	67.48
dEDA-160	CC2=NN(c1cc(S)c(O)cc1O)C(=O)C2	1.426	73.129	16	238.268	5	2	1	65.53
dEDA-161	CC2=NN(c1c(N)ccc(S)c1O)C(=O)C2	1.129	78.924	16	237.284	5	3	1	67.48
dEDA-162	CC2=NN(c1c(N)c(S)ccc1O)C(=O)C2	1.129	78.924	16	237.284	5	3	1	67.48
dEDA-163	CC2=NN(c1c(O)ccc(S)c1O)C(=O)C2	1.426	73.129	16	238.268	5	2	1	65.53
dEDA-164	CC2=NN(c1c(O)cc(S)cc1O)C(=O)C2	1.426	73.129	16	238.268	5	2	1	65.53

Log P logaritmo de la constante de reparto octanol-agua, TPSA área superficial polar, ^xAt número de átomos diferentes de H, MW masa molar, HB(a) aceptores de protón, HB(d) donadores de protón, Rot número de enlaces rotables, AMR refractividad molar.

B.3. Propiedades de toxicidad y síntesis

Las propiedades que no pudieron ser estimadas se reportan como N/A.

TABLA B.3: Propiedades de toxicidad y síntesis de EDA.

Derivados de EDA							
#ID	M	LD ₅₀	AS	#ID	M	LD ₅₀	AS
EDA	0.02	1795.48	2.524	dEDA-83	0.64	1293.43	3.389
dEDA-1	0.43	1084.21	4.032	dEDA-84	0.490	665.790	2.888
dEDA-2	0.18	1876.85	3.580	dEDA-85	0.490	1637.920	2.874
dEDA-3	0.20	2979.38	3.626	dEDA-86	0.080	1304.110	2.92
dEDA-4	0.17	1043.14	3.733	dEDA-87	0.390	1034.210	2.768
dEDA-5	0.45	2005.83	3.304	dEDA-88	0.640	1266.270	3.987
dEDA-6	0.59	2737.38	4.145	dEDA-89	0.460	1366.540	3.641

LD₅₀ Concentración letal en ratas, M mutagenicidad de Ames, AS accesibilidad sintética.

Continuacion...

Derivados de EDA							
#ID	M	LD ₅₀	AS	#ID	M	LD ₅₀	AS
dEDA-7	0.30	2123.43	4.097	dEDA-90	0.240	2098.420	3.581
dEDA-8	0.41	2645.69	4.111	dEDA-91	0.290	450.120	3.685
dEDA-9	0.25	4436.86	4.203	dEDA-92	0.440	1473.130	3.337
dEDA-10	0.42	1831.80	2.799	dEDA-93	0.560	1008.690	2.852
dEDA-11	0.73	1420.95	4.053	dEDA-94	0.530	1215.680	2.839
dEDA-12	0.43	1191.41	3.710	dEDA-95	0.300	819.620	2.896
dEDA-13	0.38	1287.61	3.612	dEDA-96	0.620	1365.770	3.373
dEDA-14	0.34	2242.92	3.754	dEDA-97	0.650	1511.820	2.874
dEDA-15	0.28	1734.48	2.793	dEDA-98	0.470	884.950	2.866
dEDA-16	0.45	1774.60	4.013	dEDA-99	0.210	607.210	2.905
dEDA-17	0.45	1328.90	3.669	dEDA-100	0.520	2429.190	3.618
dEDA-18	0.17	1564.94	3.604	dEDA-101	0.690	1383.090	3.345
dEDA-19	0.22	1800.24	3.712	dEDA-102	0.790	2049.510	3.349
dEDA-20	0.23	1142.21	2.883	dEDA-103	0.230	852.400	3.415
dEDA-21	0.48	1782.70	4.095	dEDA-104	0.680	2874.580	3.646
dEDA-22	0.20	1120.92	3.758	dEDA-105	0.200	1578.030	2.876
dEDA-23	-0.10	804.04	3.689	dEDA-106	-0.410	1079.700	4.076
dEDA-24	0.32	3124.66	3.797	dEDA-107	0.140	886.730	3.739
dEDA-25	0.11	2033.88	3.383	dEDA-108	0.240	564.610	3.681
dEDA-26	0.29	2086.24	4.177	dEDA-109	0.000	2007.000	3.778
dEDA-27	0.33	2220.50	4.151	dEDA-110	0.230	1385.540	3.397
dEDA-28	0.41	3362.10	4.186	dEDA-111	0.380	2348.270	2.911
dEDA-29	0.29	993.66	4.277	dEDA-112	0.110	2201.020	2.896
dEDA-30	0.67	1661.98	3.721	dEDA-113	N/A	775.360	2.964
dEDA-31	0.64	989.80	3.520	dEDA-114	0.350	1378.840	3.431
dEDA-32	0.60	2227.91	3.508	dEDA-115	0.300	780.370	2.92
dEDA-33	0.16	1391.21	3.554	dEDA-116	0.290	1435.330	2.905
dEDA-34	0.34	1410.09	2.894	dEDA-117	N/A	1317.430	2.973
dEDA-35	0.24	1228.75	4.093	dEDA-118	0.440	2985.440	3.345
dEDA-36	0.46	741.13	3.755	dEDA-119	0.430	1203.250	2.837
dEDA-37	0.37	1999.82	3.699	dEDA-120	0.350	1141.390	2.823
dEDA-38	0.43	1247.59	3.799	dEDA-121	0.290	1764.120	2.895

LD₅₀ Concentración letal en ratas, M mutagenicidad de Ames, AS accesibilidad sintética.

Continuacion...

Derivados de EDA							
#ID	M	LD ₅₀	AS	#ID	M	LD ₅₀	AS
dEDA-39	0.48	2371.06	3.416	dEDA-122	0.500	1110.160	3.48
dEDA-40	0.24	1594.19	2.962	dEDA-123	0.440	1157.030	2.941
dEDA-41	0.34	1552.53	2.948	dEDA-124	0.370	1583.370	2.948
dEDA-42	0.60	933.73	2.994	dEDA-125	0.490	1304.410	3.007
dEDA-43	0.20	2246.96	2.851	dEDA-126	0.400	2686.680	3.33
dEDA-44	0.30	1327.16	4.056	dEDA-127	0.390	2362.160	2.823
dEDA-45	0.40	1372.19	3.717	dEDA-128	0.220	2079.580	2.807
dEDA-46	0.33	2203.25	3.658	dEDA-129	0.390	1717.480	2.88
dEDA-47	0.21	2127.60	3.760	dEDA-130	0.670	1921.090	3.464
dEDA-48	0.55	2043.52	3.404	dEDA-131	0.300	1731.460	2.915
dEDA-49	0.43	2140.24	2.948	dEDA-132	0.340	2048.130	2.993
dEDA-50	0.33	1997.38	2.940	dEDA-133	0.530	4521.410	3.772
dEDA-51	0.44	1982.15	2.979	dEDA-134	-0.010	881.080	3.396
dEDA-52	0.26	2694.04	2.609	dEDA-135	0.030	829.710	2.895
dEDA-53	0.45	2098.97	4.113	dEDA-136	0.090	2588.580	2.88
dEDA-54	0.60	2071.90	4.073	dEDA-137	N/A	1719.550	2.948
dEDA-55	0.41	1819.70	4.063	dEDA-138	0.280	670.820	3.525
dEDA-56	0.40	1868.05	4.154	dEDA-139	N/A	2150.270	3.039
dEDA-57	0.70	4331.36	3.704	dEDA-140	0.490	2340.920	3.47
dEDA-58	0.54	1567.57	3.308	dEDA-141	0.490	1344.300	2.912
dEDA-59	0.61	2480.98	3.312	dEDA-142	0.520	1234.310	2.919
dEDA-60	0.91	1939.33	3.373	dEDA-143	0.350	1648.130	2.978
dEDA-61	0.68	2438.41	3.716	dEDA-144	0.390	2645.640	3.449
dEDA-62	0.78	2610.41	3.353	dEDA-145	0.450	1786.110	2.886
dEDA-63	0.58	1475.20	3.341	dEDA-146	0.210	2106.180	2.964
dEDA-64	0.47	1539.41	3.387	dEDA-147	0.360	3131.140	3.515
dEDA-65	0.01	2008.40	2.951	dEDA-148	N/A	1856.330	3.01
dEDA-66	0.05	524.82	4.141	dEDA-149	0.190	2573.000	3.756
dEDA-67	0.24	1680.66	3.810	dEDA-150	0.210	1617.160	3.687
dEDA-68	0.07	2379.47	3.753	dEDA-151	0.250	773.270	3.127
dEDA-69	0.22	1281.48	3.849	dEDA-152	-0.010	1343.120	3.77
dEDA-70	-0.11	2321.79	3.450	dEDA-153	0.170	2528.100	3.778

LD₅₀ Concentración letal en ratas, M mutagenicidad de Ames, AS accesibilidad sintética.

Continuacion...

Derivados de EDA							
#ID	M	LD ₅₀	AS	#ID	M	LD ₅₀	AS
dEDA-70	-0.11	2321.79	3.450	dEDA-154	0.090	1401.270	3.132
dEDA-71	0.02	1048.80	2.994	dEDA-155	0.450	968.540	3.024
dEDA-72	0.14	1396.23	2.979	dEDA-156	0.150	1862.870	3.663
dEDA-73	N/A	2180.94	3.047	dEDA-157	0.740	1496.490	3.021
dEDA-74	0.20	1354.98	2.803	dEDA-158	0.210	1679.050	3.014
dEDA-75	0.50	751.33	4.025	dEDA-159	0.240	716.360	3.069
dEDA-76	0.26	824.33	3.680	dEDA-160	-0.040	752.120	3.057
dEDA-77	0.37	1969.55	3.616	dEDA-161	0.370	2450.700	3.113
dEDA-78	0.31	1349.98	3.725	dEDA-162	0.350	1850.200	3.113
dEDA-79	0.51	3279.42	3.344	dEDA-163	0.120	2027.930	3.101
dEDA-80	0.40	851.19	2.865	dEDA-164	-0.100	1559.880	2.973

LD₅₀ Concentración letal en ratas, M mutagenicidad de Ames, AS accesibilidad sintética.

B.4. Puntajes de selección

Derivados de EDA									
#ID	F _{FQ}	F _{TOX}	F _{AS}	S ^S	#ID	F _{FQ}	F _{TOX}	F _{AS}	S ^S
EDA	1	1.792	1.217	4.009	dEDA-83	1.000	0.968	1.089	3.057
dEDA-1	1	1.016	1.014	3.029	dEDA-84	1.000	0.882	1.159	3.040
dEDA-2	1	1.324	1.065	3.389	dEDA-85	1.000	1.077	1.161	3.238
dEDA-3	1	1.402	1.060	3.461	dEDA-86	1.000	1.421	1.154	3.575
dEDA-4	1	1.209	1.047	3.256	dEDA-87	1.000	1.027	1.177	3.204
dEDA-5	1	1.140	1.100	3.240	dEDA-88	1.000	0.963	1.018	2.982
dEDA-6	1	1.148	1.002	3.150	dEDA-89	1.000	1.052	1.058	3.109
dEDA-7	1	1.240	1.007	3.247	dEDA-90	1.000	1.286	1.065	3.351
dEDA-8	1	1.220	1.005	3.225	dEDA-91	1.000	0.911	1.053	2.963
dEDA-9	1	1.440	0.996	3.435	dEDA-92	1.000	1.078	1.096	3.173
dEDA-10	1	1.135	1.172	3.307	dEDA-93	1.000	0.943	1.164	3.107
dEDA-11	1	0.960	1.011	2.971	dEDA-94	1.000	0.995	1.166	3.161

F_{FQ} puntaje de las propiedades fisicoquímicas, F_{TOX} puntaje de las propiedades toxicológicas, F_{AS} puntaje de accesibilidad sintética y S^S puntaje de selección.

Continuacion...

Derivados de EDA									
#ID	F _{FQ}	F _{TOX}	F _{AS}	S ^S	#ID	F _{FQ}	F _{TOX}	F _{AS}	S ^S
dEDA-12	1	1.036	1.050	3.086	dEDA-95	1.000	1.033	1.157	3.191
dEDA-13	1	1.080	1.061	3.141	dEDA-96	1.000	0.987	1.091	3.078
dEDA-14	1	1.225	1.045	3.269	dEDA-97	1.000	0.998	1.161	3.159
dEDA-15	1	1.211	1.173	3.384	dEDA-98	1.000	0.953	1.162	3.114
dEDA-16	1	1.113	1.016	3.129	dEDA-99	1.000	1.046	1.156	3.202
dEDA-17	1	1.050	1.055	3.105	dEDA-100	1.000	1.150	1.061	3.210
dEDA-18	1	1.297	1.062	3.359	dEDA-101	1.000	0.966	1.095	3.061
dEDA-19	1	1.272	1.050	3.321	dEDA-102	1.000	1.022	1.094	3.116
dEDA-20	1	1.163	1.159	3.322	dEDA-103	1.000	1.100	1.086	3.185
dEDA-21	1	1.100	1.007	3.107	dEDA-104	1.000	1.128	1.057	3.185
dEDA-22	1	1.189	1.044	3.233	dEDA-105	1.000	1.264	1.160	3.424
dEDA-23					dEDA-106	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-24	1	1.310	1.040	3.350	dEDA-107	1.000	1.216	1.046	3.262
dEDA-25	1	1.449	1.090	3.538	dEDA-108	1.000	1.001	1.053	3.054
dEDA-26	1	1.244	0.998	3.242	dEDA-109	1.000	2.165	1.042	4.207
dEDA-27	1	1.229	1.001	3.230	dEDA-110	1.000	1.205	1.088	3.293
dEDA-28	1	1.272	0.997	3.269	dEDA-111	1.000	1.211	1.155	3.366
dEDA-29	1	1.083	0.988	3.070	dEDA-112	1.000	1.466	1.157	3.623
dEDA-30	1	1.012	1.048	3.061	dEDA-113	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-31	1	0.910	1.073	2.982	dEDA-114	1.000	1.113	1.084	3.196
dEDA-32	1	1.100	1.074	3.174	dEDA-115	1.000	1.023	1.154	3.176
dEDA-33	1	1.285	1.068	3.353	dEDA-116	1.000	1.162	1.156	3.318
dEDA-34	1	1.124	1.158	3.282	dEDA-117	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-35	1	1.170	1.007	3.177	dEDA-118	1.000	1.231	1.095	3.326
dEDA-36	0.875	0.919	1.045	2.838	dEDA-119	1.000	1.039	1.166	3.205
dEDA-37	1	1.182	1.051	3.232	dEDA-120	1.000	1.072	1.168	3.240
dEDA-38	1	1.046	1.039	3.086	dEDA-121	1.000	1.207	1.157	3.365
dEDA-39	1	1.162	1.086	3.248	dEDA-122	1.000	0.988	1.078	3.066
dEDA-40	1	1.226	1.148	3.374	dEDA-123	1.000	1.025	1.151	3.176
dEDA-41	1	1.145	1.150	3.294	dEDA-124	1.000	1.131	1.150	3.280
dEDA-42	1	0.911	1.143	3.054	dEDA-125	1.000	1.028	1.141	3.169
dEDA-43	1	1.340	1.164	3.504	dEDA-126	1.000	1.229	1.097	3.325
dEDA-44	1	1.138	1.011	3.149	dEDA-127	1.000	1.206	1.168	3.375
dEDA-45	1	1.083	1.049	3.132	dEDA-128	1.000	1.303	1.171	3.474
dEDA-46	1	1.227	1.056	3.283	dEDA-129	1.000	1.137	1.160	3.297

F_{FQ} puntaje de las propiedades fisicoquímicas, F_{TOX} puntaje de las propiedades toxicológicas, F_{AS} puntaje de accesibilidad sintética y S^S puntaje de selección.

Continuacion...

Derivados de EDA									
#ID	F _{FQ}	F _{TOX}	F _{AS}	S ^S	#ID	F _{FQ}	F _{TOX}	F _{AS}	S ^S
dEDA-47	1	1.318	1.044	3.362	dEDA-130	1.000	1.044	1.080	3.123
dEDA-48	1	1.100	1.087	3.187	dEDA-131	1.000	1.196	1.155	3.350
dEDA-49	1	1.164	1.150	3.313	dEDA-132	1.000	1.205	1.143	3.348
dEDA-50	1	1.206	1.151	3.357	dEDA-133	1.000	1.281	1.043	3.323
dEDA-51	1	1.142	1.145	3.287	dEDA-134	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-52	1	1.323	1.203	3.525	dEDA-135	1.000	1.536	1.157	3.693
dEDA-53	1	1.150	1.005	3.154	dEDA-136	1.000	1.545	1.160	3.704
dEDA-54	1	1.084	1.009	3.093	dEDA-137	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-55	1	1.139	1.010	3.149	dEDA-138	1.000	1.005	1.072	3.077
dEDA-56	1	1.150	1.001	3.150	dEDA-139	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-57	1	1.211	1.050	3.261	dEDA-140	1.000	1.155	1.079	3.233
dEDA-58	1	1.047	1.100	3.146	dEDA-141	1.000	1.034	1.155	3.189
dEDA-59	1	1.120	1.099	3.219	dEDA-142	1.000	1.003	1.154	3.157
dEDA-60	1	0.979	1.091	3.070	dEDA-143	1.000	1.152	1.145	3.297
dEDA-61	1	1.092	1.049	3.141	dEDA-144	1.000	1.231	1.081	3.312
dEDA-62	1	1.077	1.094	3.171	dEDA-145	1.000	1.114	1.159	3.273
dEDA-63	1	1.018	1.095	3.113	dEDA-146	1.000	1.316	1.147	3.463
dEDA-64	1	1.073	1.089	3.162	dEDA-147	1.000	1.285	1.073	3.358
dEDA-65	1	1.967	1.149	4.116	dEDA-148	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-66	1	1.326	1.002	3.328	dEDA-149	1.000	1.381	1.044	3.425
dEDA-67	1	1.238	1.038	3.276	dEDA-150	1.000	1.258	1.052	3.311
dEDA-68	1	1.581	1.045	3.625	dEDA-151	1.000	1.060	1.124	3.184
dEDA-69	1	1.198	1.034	3.231	dEDA-152	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-70					dEDA-153	1.000	1.401	1.042	3.443
dEDA-71	1	1.675	1.143	3.818	dEDA-154	1.000	1.411	1.123	3.534
dEDA-72	1	1.315	1.145	3.460	dEDA-155	1.000	0.982	1.139	3.120
dEDA-73					dEDA-156	1.000	1.362	1.055	3.417
dEDA-74	1	1.231	1.172	3.402	dEDA-157	1.000	0.968	1.139	3.107
dEDA-75	1	0.904	1.014	2.918	dEDA-158	1.000	1.267	1.140	3.406
dEDA-76	0.875	1.066	1.053	2.994	dEDA-159	1.000	1.053	1.132	3.185
dEDA-77	1	1.178	1.061	3.239	dEDA-160	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-78	1	1.135	1.048	3.183	dEDA-161	1.000	1.226	1.126	3.352
dEDA-79	1	1.219	1.095	3.314	dEDA-162	1.000	1.177	1.126	3.303
dEDA-80	1	0.979	1.162	3.141	dEDA-163	1.000	1.429	1.128	3.557
dEDA-81	1	1.132	1.164	3.296	dEDA-164	0.000	0.000	0.000	0.000
dEDA-82	1	1.027	1.155	3.182					

F_{FQ} puntaje de las propiedades fisicoquímicas, F_{TOX} puntaje de las propiedades toxicológicas, F_{AS} puntaje de accesibilidad sintética y S^S puntaje de selección.

Apéndice C

Equilibrios ácido-base

C.1. Desprotonaciones y equilibrios tautoméricos

Rutas de desprotonación para Edaravone y para los 12 derivados que fueron propuestos como primer subconjunto a CMDE. Se muestra entre paréntesis las abundancias relativas de los tautómeros en cada desprotonación sucesiva y en color azul se remarca el tautómero específico que determina el valor de la constante de desprotonación.

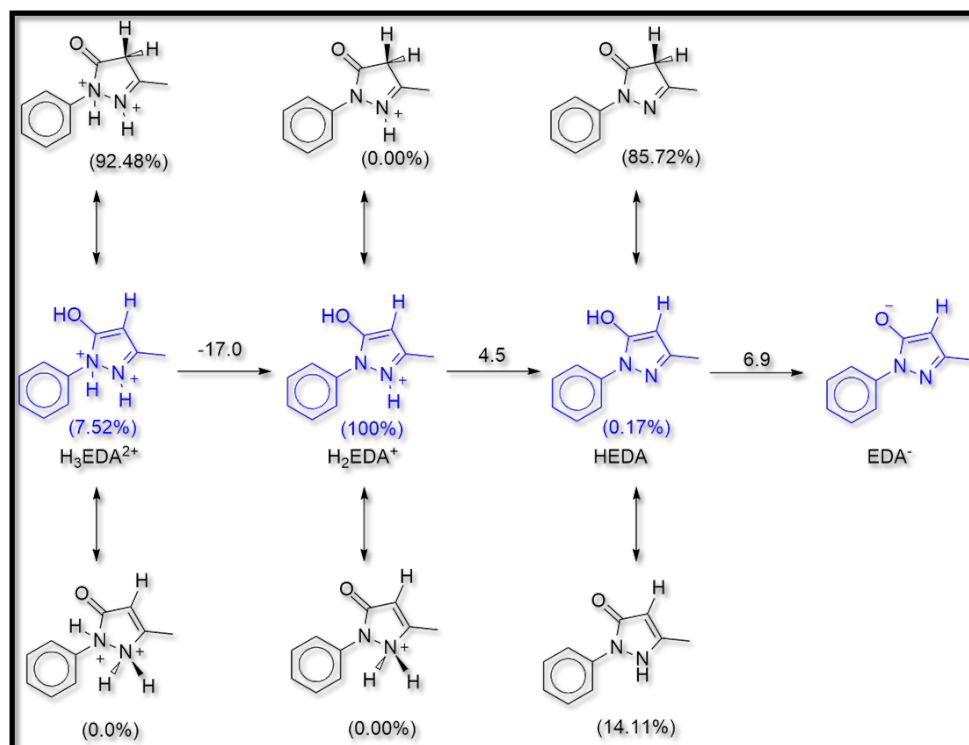


FIGURA C.1: Edaravone

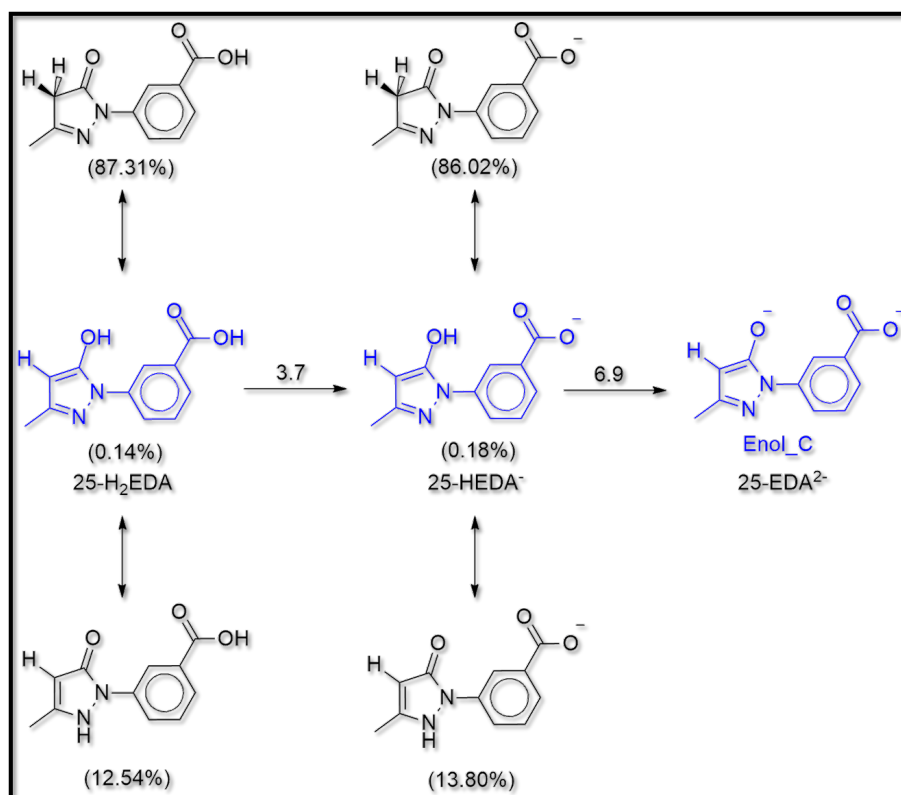


FIGURA C.2: Compuesto 25-EDA

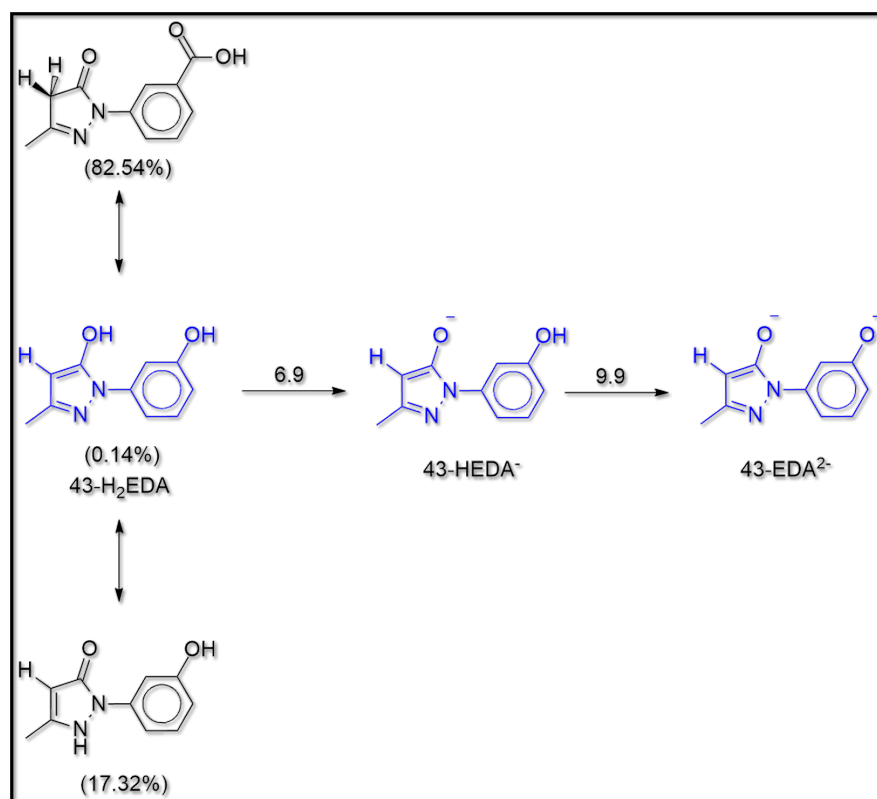


FIGURA C.3: Compuesto 43-EDA

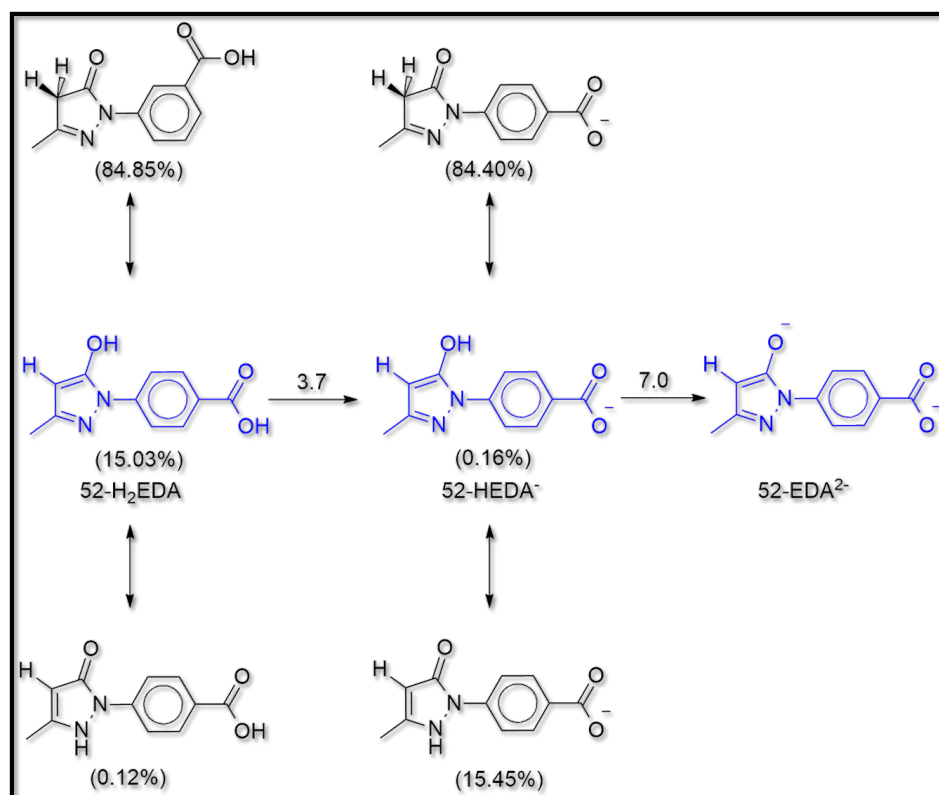


FIGURA C.4: Compuesto 52-EDA

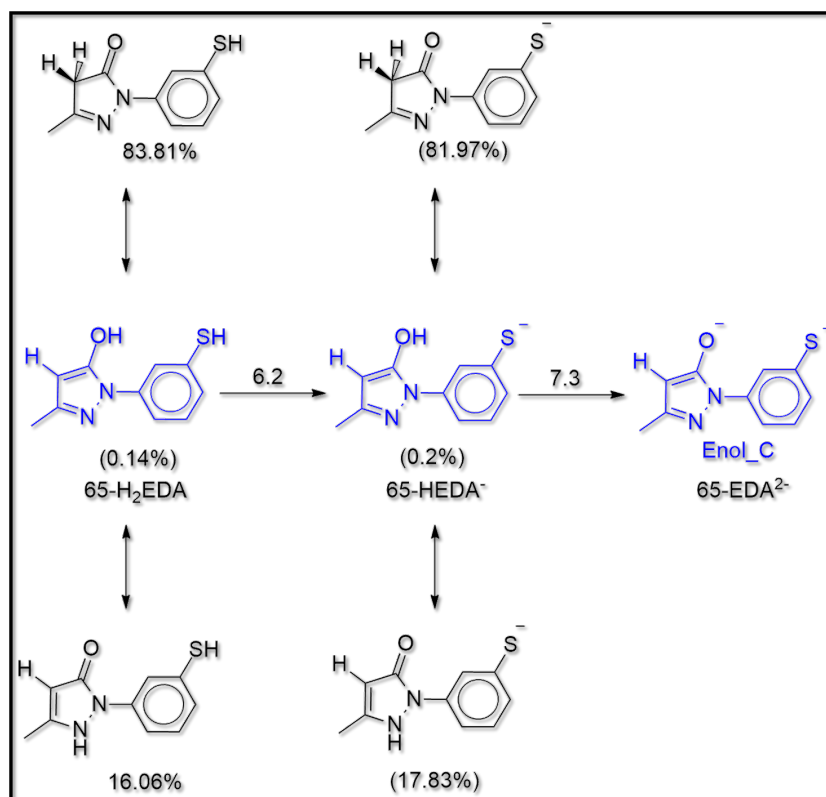


FIGURA C.5: Compuesto 65-EDA

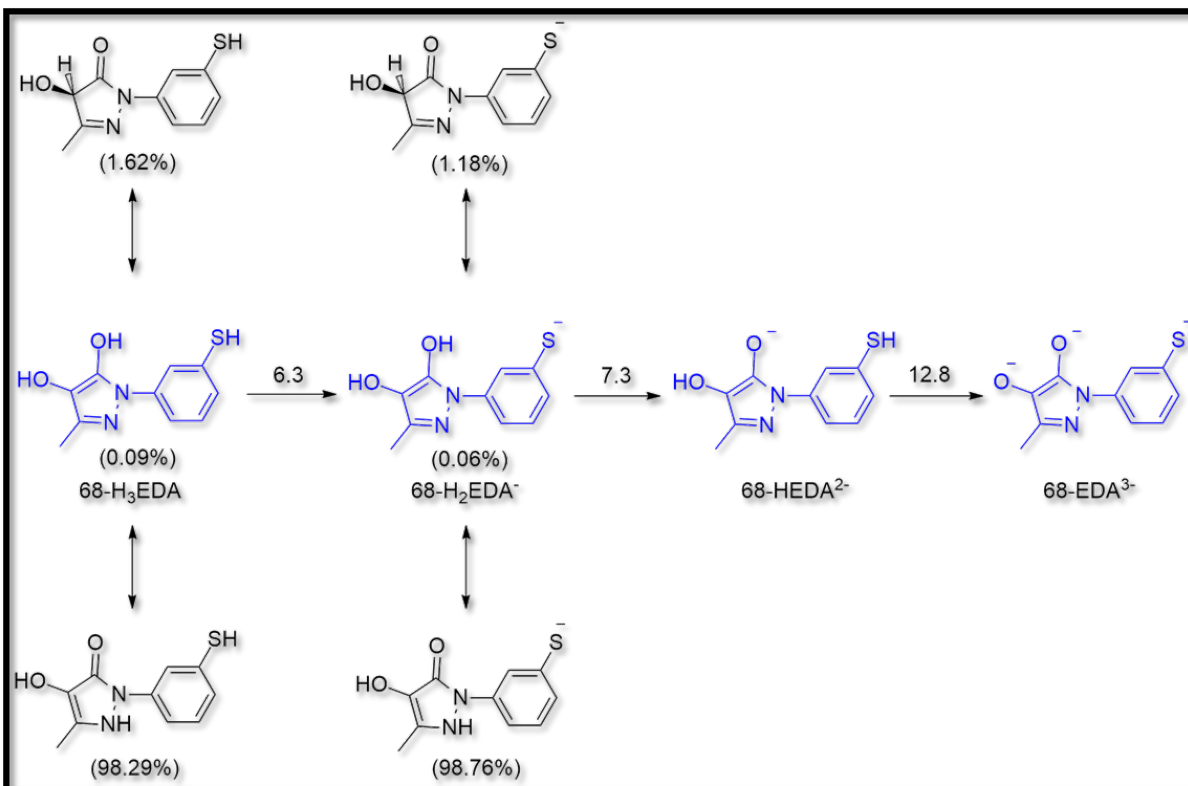


FIGURA C.6: Compuesto 68-EDA

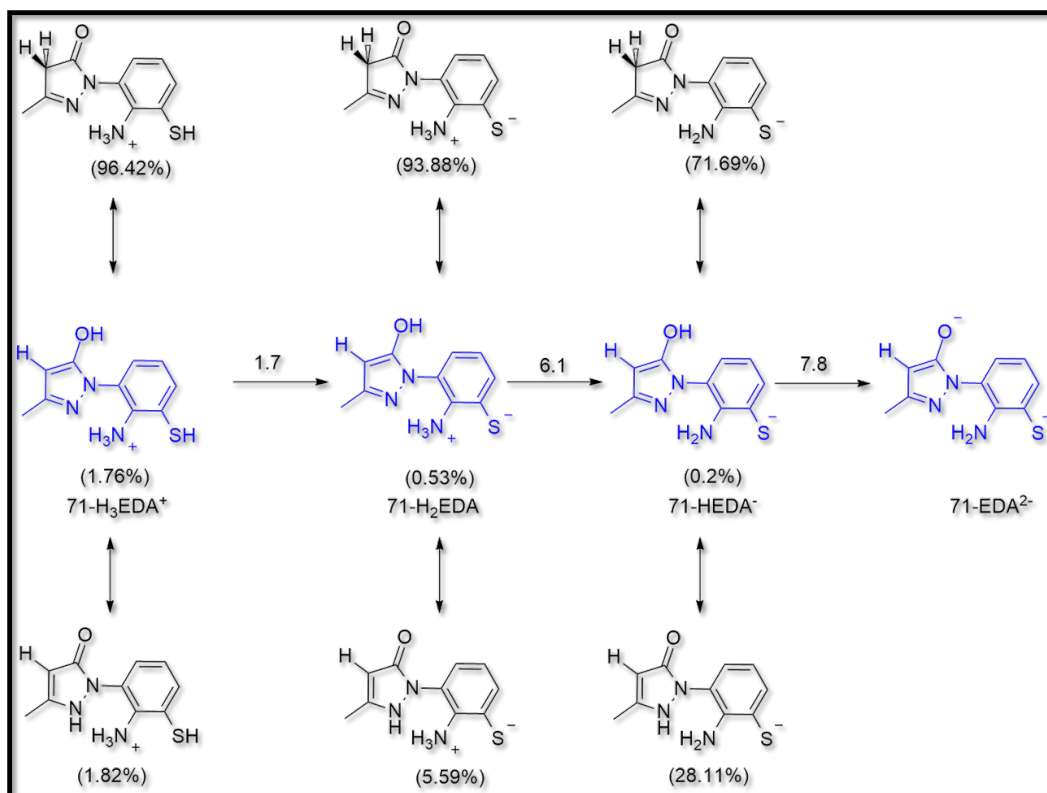


FIGURA C.7: Compuesto 71-EDA

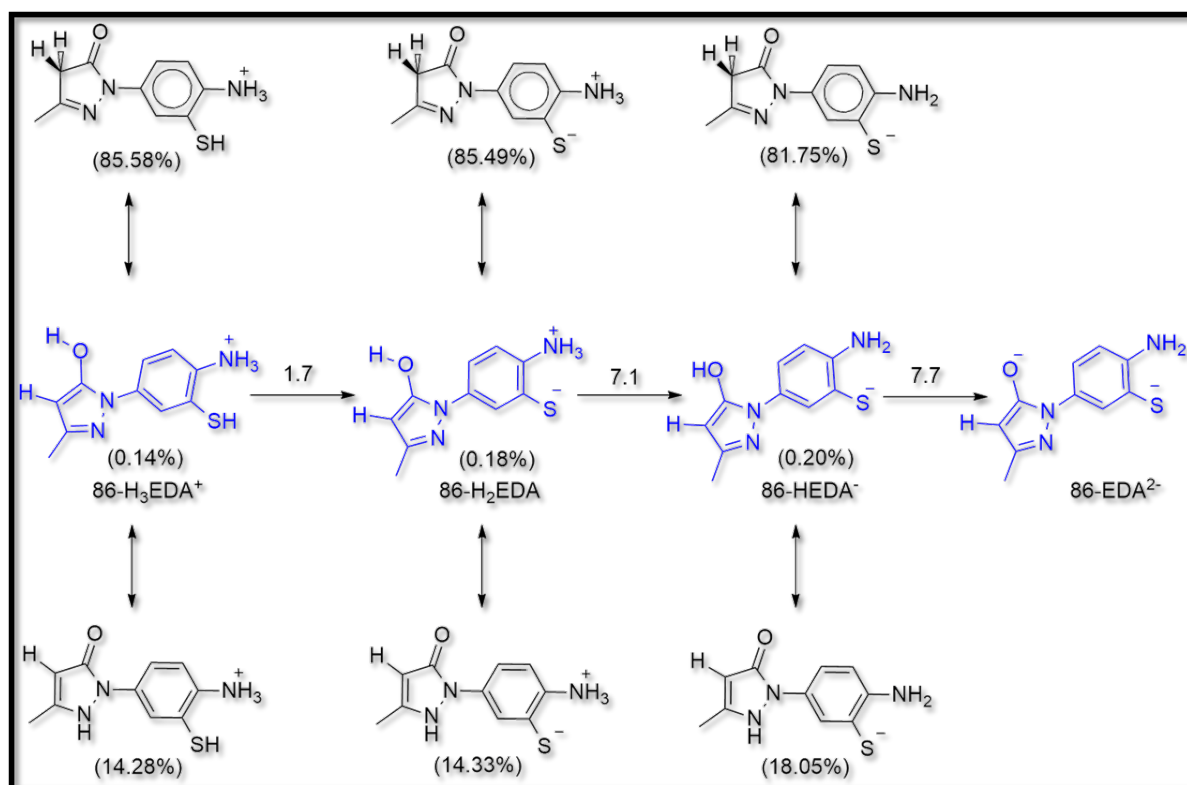


FIGURA C.8: Compuesto 86-EDA

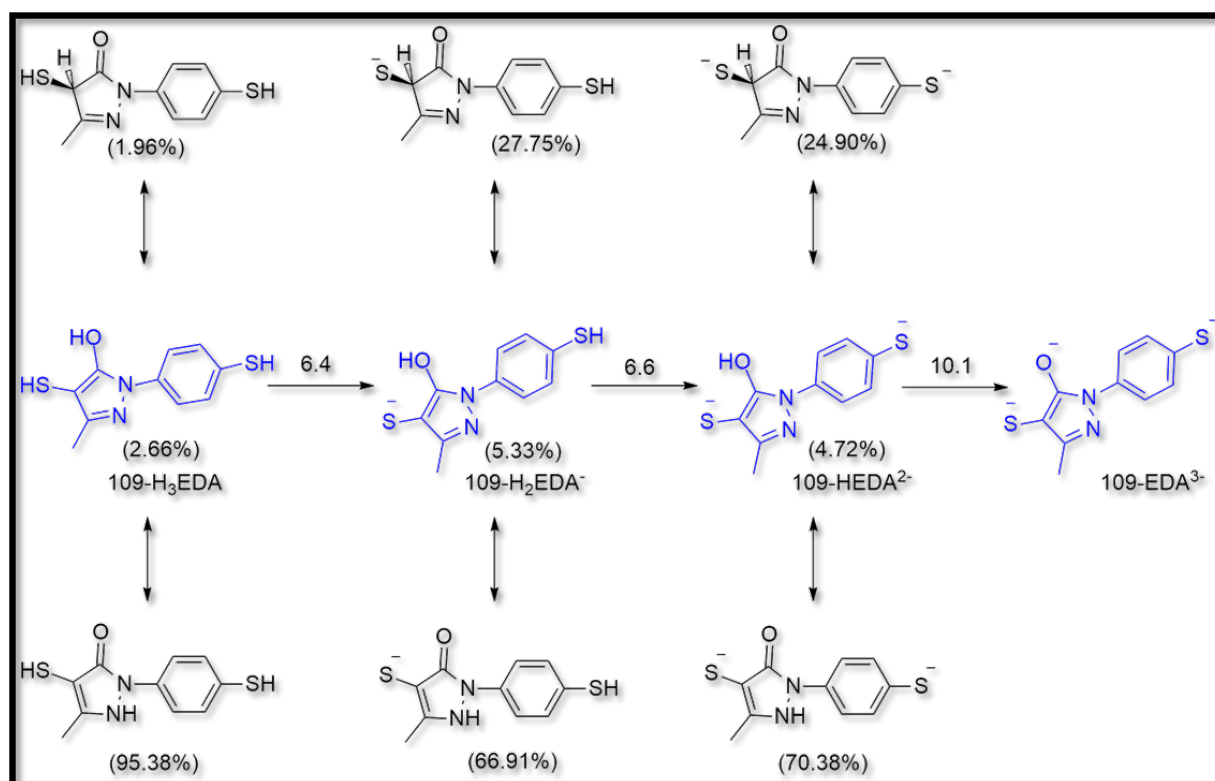


FIGURA C.9: Compuesto 109-EDA

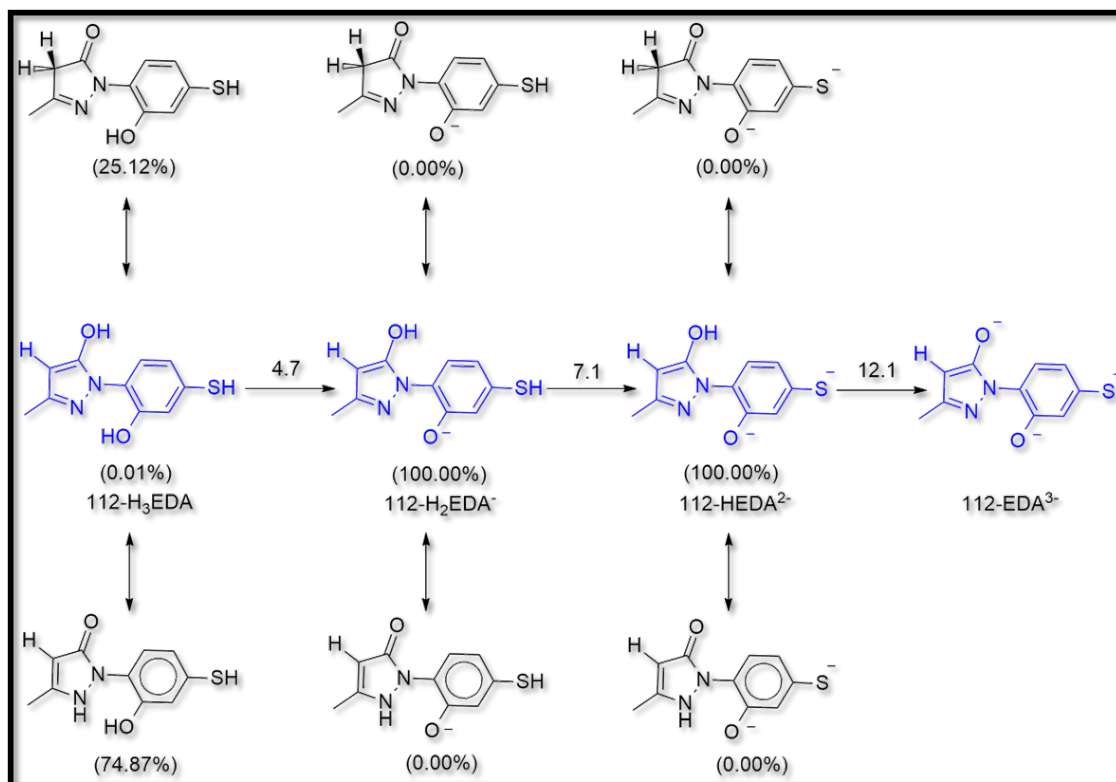


FIGURA C.10: Compuesto 112-EDA

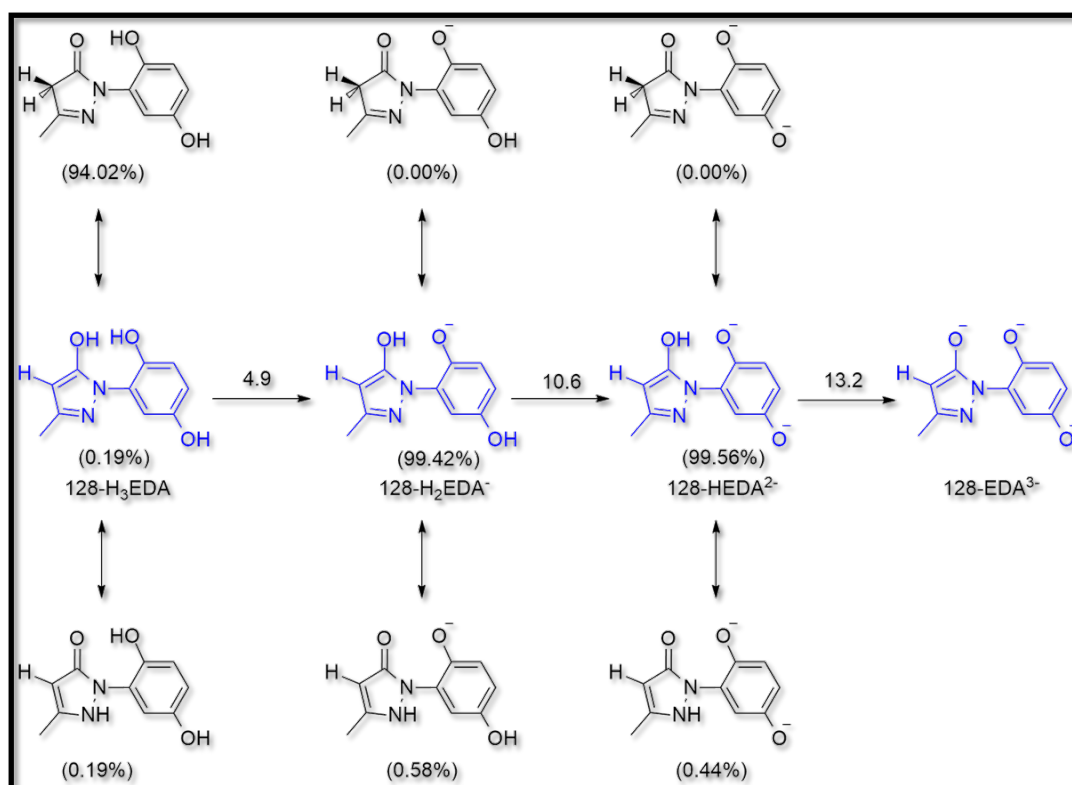


FIGURA C.11: Compuesto 128-EDA

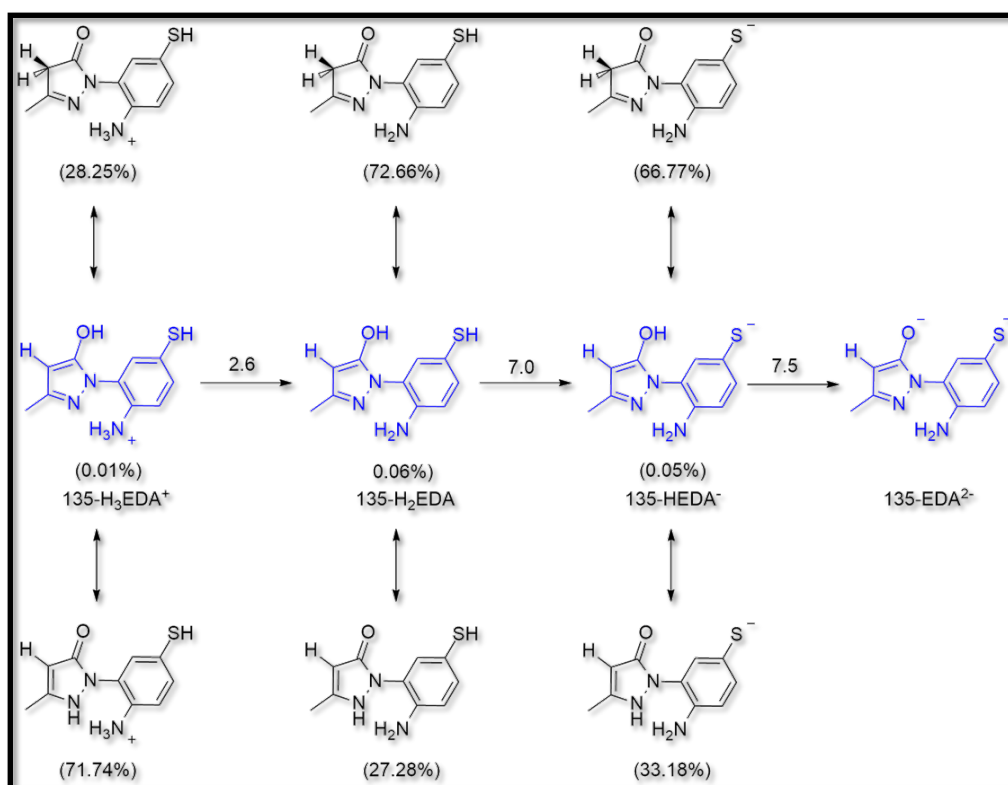


FIGURA C.12: Compuesto 135-EDA

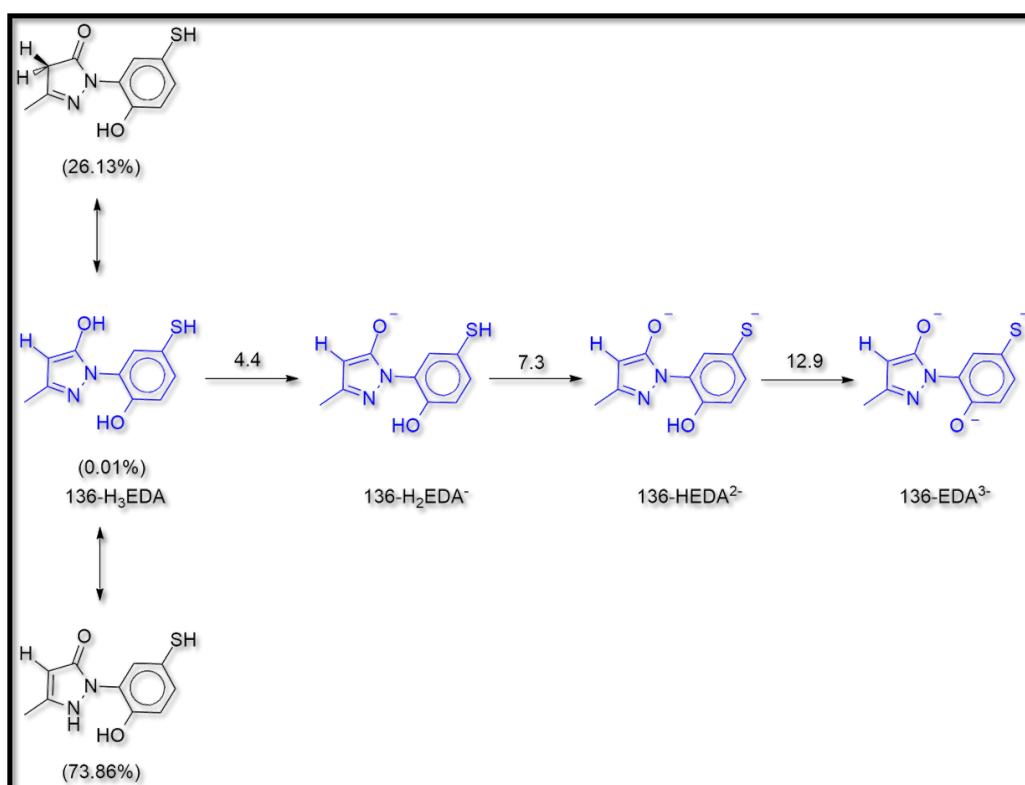
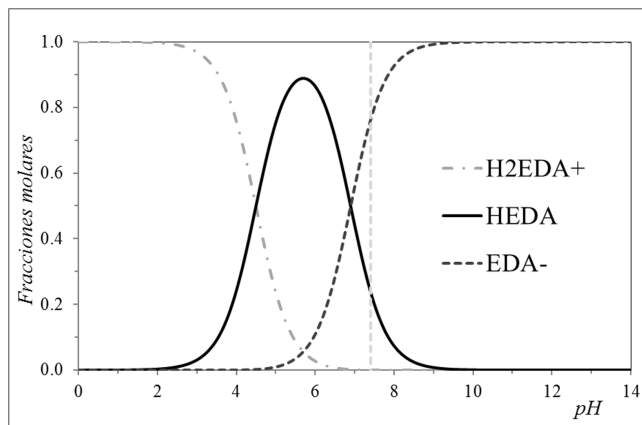


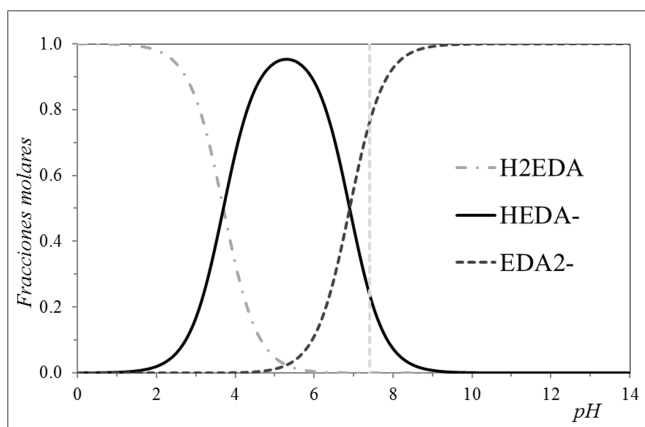
FIGURA C.13: Compuesto 136-EDA

C.2. Diagramas de distribución de especies.

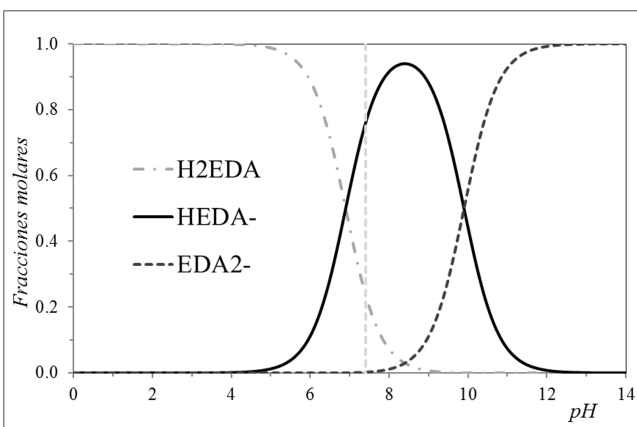
Diagramas de distribución de especies ácido-base de Edaravone y para los 12 derivados que fueron propuestos como primer subconjunto a CMDE. Las líneas verticales señalan el pH fisiológico (pH=7.4) y su intersección con cada una de las curvas representa la fracción molar de cada una de las especies en medio fisiológico.



(a) Distribución de especies para Edaravone

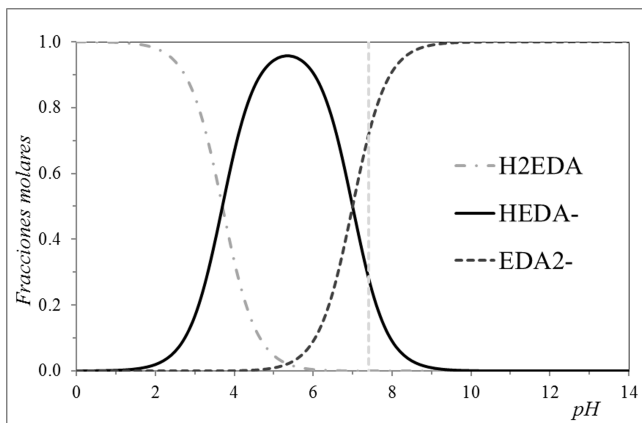


(b) Distribución de especies para dEDA-25

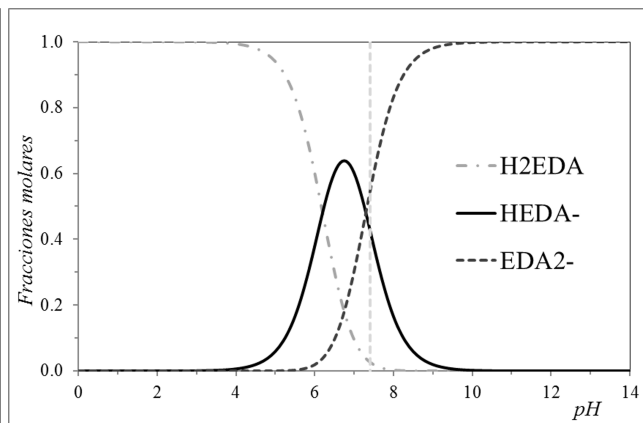


(c) Distribución de especies para dEDA-44

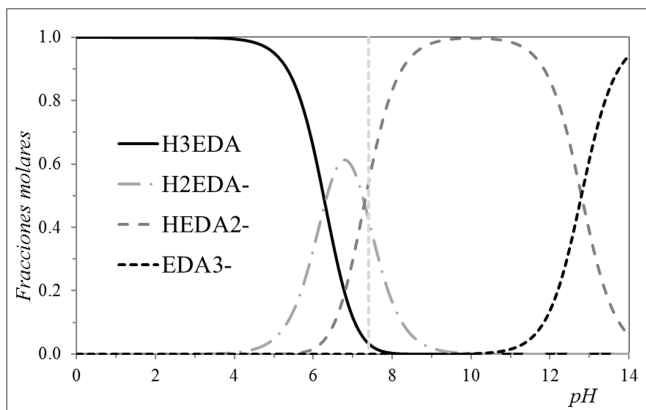
Continuación...



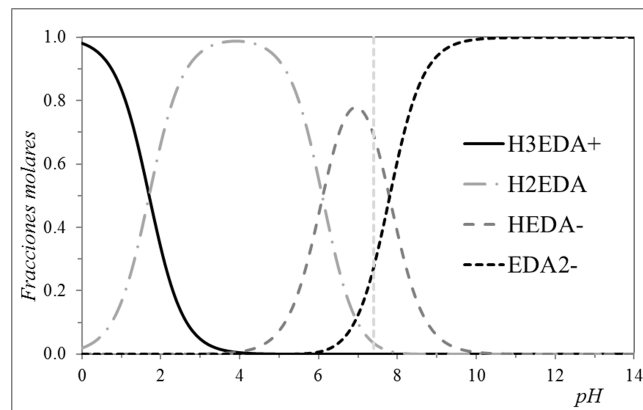
(d) Distribución de especies para dEDA-52



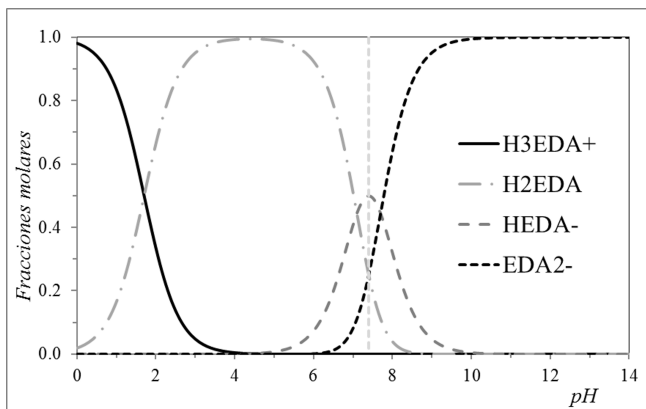
(e) Distribución de especies para dEDA-65



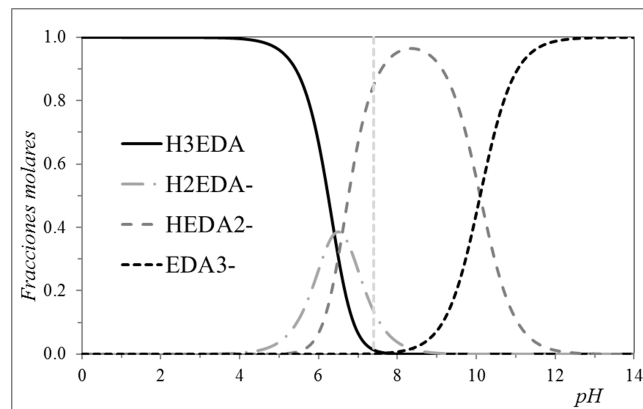
(f) Distribución de especies para dEDA-68



(g) Distribución de especies para dEDA-71

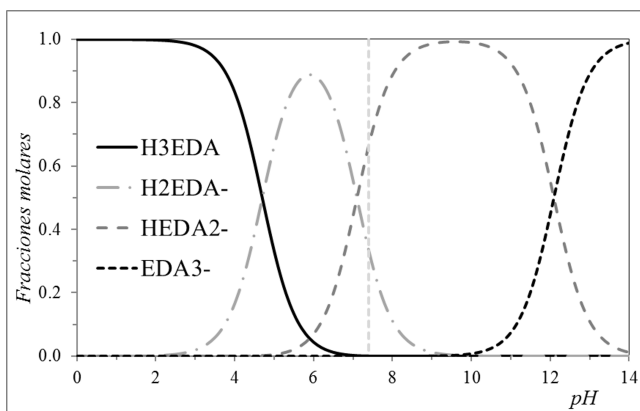


(h) Distribución de especies para dEDA-86

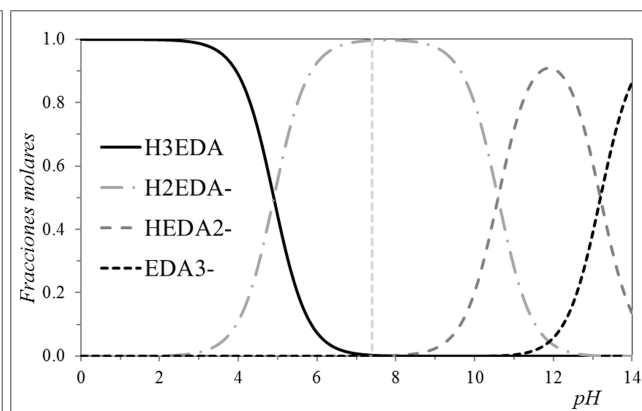


(i) Distribución de especies para dEDA-109

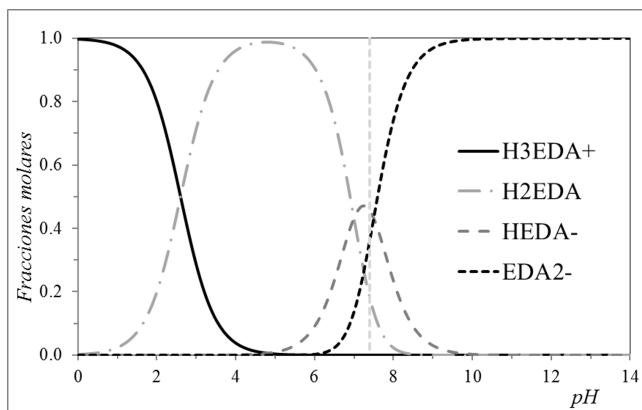
Continuación...



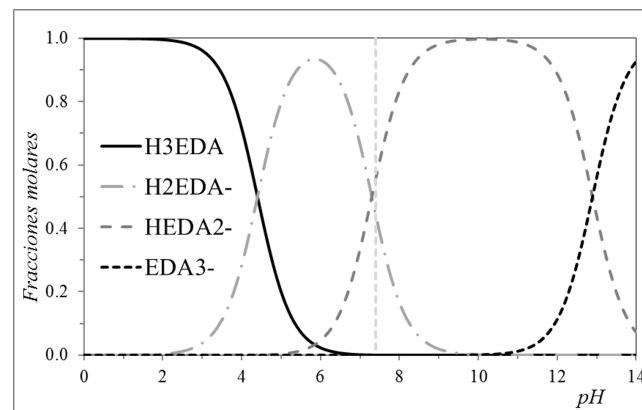
(j) Distribución de especies para dEDA-112



(k) Distribución de especies para dEDA-128



(l) Distribución de especies para dEDA-135



(m) Distribución de especies para dEDA-136

Apéndice D

Índices de reactividad OVGf

Los índices de reactividad obtenidos mediante la aproximación OVGf de la teoría EPT se muestran en las tablas siguientes. En la Tabla D.1 se presentan los compuestos trisustituídos, e reportan los únicos tres compuestos catiónicos que existen a estas condiciones de pH, en la Tabla D.2 se muestran los compuestos neutros, los catiónicos en la Tabla D.1, los dianiónicos en la Tabla D.4 y los trianiónicos se muestran en la Tabla D.5.

TABLA D.1: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados catiónicos de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
EDA	12.75	2.21	2.65	9.71	2.23	-7.48	5.27
dEDA-71	12.30	2.89	3.07	10.52	2.92	-7.60	4.70
dEDA-86	11.60	3.21	3.27	10.76	3.36	-7.41	4.20
dEDA-135	11.71	2.82	2.97	10.12	2.86	-7.26	4.45

TABLA D.2: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados neutros de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
EDA	8.28	-1.17	0.67	3.70	0.15	-3.55	4.73
dEDA-43	8.19	-1.17	0.66	3.65	0.15	-3.51	4.68
dEDA-52	8.39	-1.09	0.70	3.82	0.17	-3.65	4.74
dEDA-65	8.04	-1.10	0.66	3.63	0.15	-3.47	4.57
dEDA-68	8.17	-0.85	0.74	3.88	0.22	-3.66	4.51
dEDA-71	6.53	-0.37	0.69	3.35	0.27	-3.08	3.45
dEDA-86	6.57	-0.28	0.72	3.45	0.30	-3.15	3.43
dEDA-109	7.94	-0.79	0.73	3.80	0.22	-3.58	4.36
dEDA-112	7.87	-0.82	0.71	3.73	0.21	-3.52	4.35
dEDA-128	7.87	-1.07	0.65	3.55	0.15	-3.40	4.47
dEDA-135	7.49	-1.05	0.61	3.36	0.14	-3.22	4.27
dEDA-136	7.83	-0.69	0.75	3.82	0.24	-3.57	4.26

TABLA D.3: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados dianiónicos de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
EDA	2.72	-3.80	0.02	0.18	0.72	0.54	3.26
dEDA-25	4.86	-2.90	0.06	1.10	0.12	-0.98	3.88
dEDA-43	2.72	-3.57	0.01	0.21	0.63	0.42	3.15
dEDA-52	4.94	-2.80	0.07	1.17	0.10	-1.07	3.87
dEDA-65	2.27	-3.05	0.01	0.17	0.55	0.39	2.66
dEDA-68	2.48	-3.16	0.01	0.20	0.54	0.34	2.82
dEDA-71	2.34	-3.06	0.01	0.18	0.54	0.36	2.70
dEDA-86	2.33	-3.14	0.01	0.17	0.57	0.40	2.73
dEDA-109	2.40	-2.94	0.01	0.21	0.48	0.27	2.67
dEDA-112	3.66	-3.45	0.00	0.50	0.39	-0.11	3.56
dEDA-128	3.51	-3.62	0.00	0.42	0.47	0.06	3.56
dEDA-135	2.10	-3.09	0.02	0.12	0.62	0.49	2.59
dEDA-136	3.68	-3.54	0.00	0.49	0.42	-0.07	3.61

TABLA D.4: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados dianiónicos de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
dEDA-25	0.31	-5.75	0.61	0.24	2.96	2.72	3.03
dEDA-43	-0.52	-6.02	0.97	0.65	3.92	3.27	2.75
dEDA-52	0.54	-5.67	0.53	0.16	2.73	2.56	3.11
dEDA-65	-0.46	-5.86	0.93	0.61	3.77	3.16	2.70
dEDA-68	-0.36	-5.92	0.89	0.55	3.69	3.14	2.78
dEDA-71	-0.42	-5.91	0.91	0.59	3.75	3.16	2.74
dEDA-86	-0.40	-5.91	0.91	0.58	3.73	3.16	2.75
dEDA-109	0.09	-5.65	0.67	0.32	3.10	2.78	2.87
dEDA-112	-0.56	-5.66	0.95	0.66	3.77	3.11	2.55
dEDA-128	0.46	-0.91	0.02	0.01	0.24	0.23	0.69
dEDA-135	-0.67	-5.94	1.04	0.75	4.05	3.30	2.63
dEDA-136	-0.67	-5.81	1.02	0.74	3.98	3.24	2.57

TABLA D.5: Índices globales de reactividad en eV empleando EPT-P3 para los derivados trianiónicos de EDA

#ID	I	A	ω	$(\omega)^-$	$(\omega)^+$	μ	η
dEDA-68	-5.17	-8.37	7.16	11.14	17.90	6.77	1.60
dEDA-109	-4.37	-8.29	5.10	7.29	13.62	6.33	1.96
dEDA-112	-3.93	-7.74	4.48	6.27	12.11	5.84	1.90
dEDA-136	-4.53	-7.83	5.79	8.69	14.87	6.18	1.65

Los resultados obtenidos por este método son comparables a los ya reportados en la Sección 7.4 con la aproximación P3 de la teoría del propagador del electrón y el diagrama FEDAM muestra tendencias semejantes:

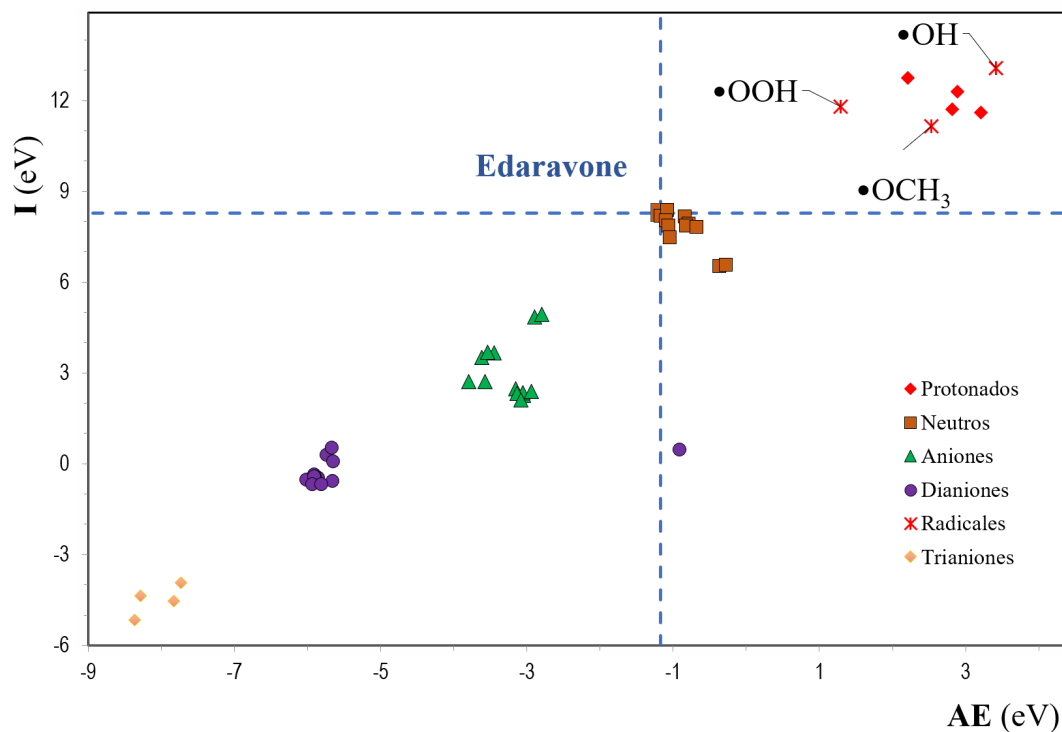


FIGURA D.1: Diagrama FEDAM para derivados de EDA, OVGf

Apéndice E

Publicación de Melatonina

Esta metodología fue aplicada a la molécula de Melatonina generando 116 derivados y se lograron identificar a los mejores 5 derivados. Este trabajo fue publicado en Melatonin Research y a continuación se incluye el artículo donde es aplicada la metodología descrita en esta tesis.

Research Article

A computer-assisted systematic search for melatonin derivatives with high potential as antioxidants

Miguel Reina,¹ Romina Castañeda-Arriaga,¹ Adriana Pérez-González,² Eduardo Gabriel Guzmán-López,¹ Dun Xian Tan,³ Russel J. Reiter,³ Annia Galano,^{1*}

¹ Departamento de Química. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. Iztapalapa. C. P. 09340. México D. F. México

² CONACYT - Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. Iztapalapa. C. P. 09340. México D. F. México

³ Department of Cell Systems and Anatomy, UT Health, San Antonio, Texas, TX 78229, USA

*correspondence: agalano@prodigy.net.mx, agal@xanum.uam.mx; Tel: +52 55 58044600

Running Title: New melatonin-derivatives with antioxidant potential

Received: September 16, 2018; Accepted: October 28, 2018

ABSTRACT

A systematic rational search for newly designed melatonin derivatives, was performed using a computer-assisted protocol. A total of 116 derivatives were generated by adding functional groups (i.e., -OH, -NH₂, -SH and -COOH) to the melatonin structure. A selection score (S^S) was built to sample the search space, simultaneously considering ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) properties, toxicity and manufacturability (i.e., synthetic accessibility). The search characterized the whole set of designed melatonin derivatives and allowed the selection of a reduced subset of 20 melatonin derivatives that are expected to be the most promising, regarding drug-like behavior. For this subset, several reactivity indices were estimated, as well as their pK_a values. According to the gathered data, 5 melatonin derivatives have been identified as the most likely candidates to act as chemical antioxidant (directly scavenging free radicals, by electron transfer and/or H transfer). All of them are predicted to be better for that purpose than melatonin itself or trolox (a water-soluble vitamin E analog). The findings from this work are expected to motivate further investigations on these molecules, using both theoretical and experimental approaches.

Keywords: free radical scavenger; computer-aided design; electron transfer; hydrogen transfer; reaction mechanisms; reactivity; ADMET.

1. INTRODUCTION

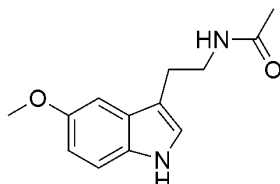
Oxidative stress (OS) and chemical agents against it are currently the focus of numerous investigations. The interest in both, oxidative damage to biomolecules and its prevention by chemical species (usually referred to as antioxidants) is well justified. There is ample evidence that OS compromises human health leading to various diseases such as different kinds of cancers,

cardiovascular and neurodegenerative disorders (1-6). At the same time, there is also abundant data supporting the protective effects of varied chemicals against OS and associated diseases. Although naturally occurring molecules have been the most widely studied in this context, there is an increased interest in designing molecules capable of exerting such protection.

Among natural antioxidants, melatonin (*N*-acetyl-5-methoxytryptamine, Scheme 1) is one of the most comprehensively studied. The role of melatonin and its metabolites for fighting OS has been extensively documented (7-41). Moreover, it has been proposed that one of the main functions of melatonin is to protect living organisms from OS, (42) where it acts as a mitochondria-targeted antioxidant (43). Some of the melatonin's features make this molecule a particularly appealing antioxidant:

- Melatonin is ubiquitous, and has been found not only in the pineal gland but in numerous organs (44-54) as well as in the plant kingdom (47, 55).
- Melatonin can easily cross physiological barriers due to its amphiphilicity and medium size (56-60).
- Melatonin has very low toxicity. Melatonin intake doses up to 1g daily have been proven to be safe (61-66).
- Melatonin's protection against OS is a continuous process that is not diminished by its metabolism since many of its metabolites are also antioxidants (32, 46, 67-69). Moreover, the combined effects of melatonin and its metabolites are expected to deactivate several equivalents of oxidants (70, 71).
- Melatonin and its metabolites are versatile antioxidants, acting as free radical scavengers and metal chelators, mediating enzymatic protection and boosting the DNA repair machinery (45, 71-75).

These features are in line with those described as required for ideal antioxidants (76). Therefore, it is only logical that, inspired for the appealing features of melatonin, the design and synthesis of melatonin derivatives is an emerging research area (68, 77-87). There is already evidence that some of these new compounds can be efficient antioxidants (68, 77-86). However, to the best of our knowledge there are no previous systematic searches for designing antioxidants derived from melatonin's framework.



Scheme 1. Melatonin structure

A rational way to perform such a systematic search is starting by using computer-assisted protocols, which significantly reduce costs and expedite the process. Thus, that is the strategy followed here. The search mainly consisted on modifying the melatonin structure through the inclusion of different functional groups, specially chosen to potentiate versatile antioxidant activity, into all the available positions of the indole ring. Then using absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET) properties a subset of the most promising candidates was chosen. For that reduced space, several reactivity indices were estimated using electronic structure calculations within the framework of the Density Functional Theory (DFT). They were used to select a few molecules, among the generated pool, which are novel molecules proposed for the first time as melatonin derivatives with high probabilities of being excellent multipurpose

antioxidants. The presented results are expected to motivate further investigations on these molecules, using both theoretical and experimental approaches.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Physicochemical parameters

Several physicochemical parameters that are considered relevant for absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) properties were estimated for all the designed melatonin derivatives, using Molinspiration Property Calculation Service (www.munilnsiration.com) and DruLiTo software (http://www.niper.gov.in/pi_dev_tools/DruLiToWeb/DurLiTo_index.html). The estimated parameters are those necessary to investigate if the designed melatonin derivatives satisfy Lipinski's rule of five (88), Ghose's rules (89) and the Veber criteria (90). According to the Lipinski's rule, orally active drugs should have no more than 5 hydrogen bond donors (HB^D), no more than 10 (5×2) hydrogen bond acceptors (HB^A), a molecular weight (MW) under 500 (5×100) g/mol, and an octanol/water partition coefficient ($\log P$) lower than 5. Compounds violating more than one of these rules may have difficulties with bioavailability. According to Ghose's rules, for preventing orally active drugs from having low permeation or absorption issues, they must have $\log P$ values ranging from -0.4 to 5.6, molar refractivity ($^M R$) from 40 to 130, MW from 160 to 480, and a number of non-hydrogen atoms ($^X A t$) from 20 to 70. On the other hand, according to the Veber criteria, chemicals with 10 or fewer rotatable bonds (RB) and a polar surface area (PSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$ (or 12 or fewer H-bond donors and acceptors) would have better chances of good oral bioavailability.

At this point it seems worthwhile to emphasize that all these criteria are empirical and intended to be general guidelines, not strict regulations. In fact, viable drugs must also fulfil other important requirements, including manufacturability and safety (91). Therefore, these features were also investigated here.

2.2. Toxicity

Two toxicity descriptors were used in this work, namely:

- LD_{50} : amount of the investigated chemical per body weight (mg/kg) leading to 50% death of rats, after oral ingestion.
- M: usually referred to as Ames mutagenicity. A chemical is positive if it increases (in a reproducible, dose-related manner) the number of revertant colonies in one or more strains of *Salmonella*.

To calculate both indices, the Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.), version 4.1, was used. This software makes predictions based on quantitative structure activity relationships (QSAR), which are intended for screening untested compounds. The LD_{50} and M descriptors were computed with the consensus method, which makes predictions as the average of the toxicities predicted from several QSAR methodologies, considering the applicability domain of each of them (92). There is a general agreement that the consensus method usually provides higher accuracy and coverage than other methodologies.

2.3. Synthetic accessibility

The synthetic accessibility (SA) of the designed compounds was estimated with the SYLVIA-XT 1.4 program (Molecular Networks, Erlangen, Germany) (93). It uses several contributing criteria, including the similarity to commercially available compounds, the complexity of the molecular structure and of ring systems, and the number of stereo centers. These criteria are scaled and weighted to provide a value between 1 and 10. The larger the value, the more difficult to synthesize is the compound. The SYLVIA program has been validated for ranking virtual compounds during drug discovery processes (94).

2.4. Electronic calculations

In addition to the physicochemical parameters, toxicity and synthetic accessibility, there are specific reactivity indices that are expected to indicate antioxidant behavior. To estimate them, electronic calculations are necessary. Such calculations were all performed with Gaussian 09 package of programs (95). Local minima were identified by the absence of imaginary frequencies. Unrestricted calculations were used for open shell systems. Geometry optimizations and frequency calculations were carried out using the Density Functional Theory (DFT), in particular the M05-2X functional (96) in conjunction with 6-311+G(d,p) basis set and the solvation model density (SMD) (97) using water to mimic a polar environment. M05-2X is a global hybrid exchange-correlation GGA functional designed for thermochemistry, kinetics and noncovalent interactions (96), it has also been recommended for calculating reaction energies involving free radicals (98). Furthermore, the M05-2X functional has been widely used for estimating the pKa values, the bonding dissociation energies and, in general, the free radical scavenging activity of several antioxidant molecules (99-111). SMD is considered a universal solvation model, due to its applicability to any charged or uncharged solute in any solvent or liquid medium for which a few key descriptors are known (97). In all cases, the absence of imaginary frequencies was identified to assure that structures found were local minima.

2.5. Reactivity indices

Several global reactivity indices were estimated to analyze the chemical behavior of the designed melatonin derivatives (Table 1). IE and EA values were calculated in the framework of the electron propagator theory (EPT) (112, 113), because this approach usually produces values closer to those derived from experiments than other strategies. In particular, the partial third-order quasiparticle theory (P3) (114) was chosen because it has lower mean errors than other methods (115).

Table 1. Reactivity indices, their acronyms, calculation method and interpretation

	Acronym	Calculation*	Interpretation
First (vertical) ionization energy	IE	P3, EPT	Directly related to the capability of donating one electron. The lower the IE the most likely the antioxidant protection, via electron transfer.
First (vertical) electron affinity	EA	P3, EPT	Directly related to the capability of accepting one electron. The higher the

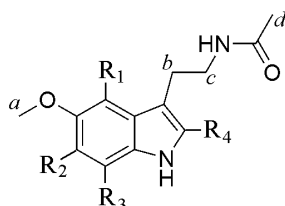
			EA the more likely the antioxidant protection, by converting $O_2^{\bullet-}$ into 3O_2 , via electron transfer.
Electrophilicity	ω	$\frac{(IE + EA)^2}{8(IE - EA)}$	In a chemical reaction involving two molecules, that with the higher ω is expected to act as the electrophile, while the other will behave as the nucleophile (116, 117).
Electrodonating power	ω^-	$\frac{(3IE + EA)^2}{16(IE - EA)}$	Measures the capability of a chemical system to donate a fractional amount of charge. The lower the ω^- the more likely the molecule would act as an electron donor during weak interactions with other species (118, 119).
Electroaccepting power	ω^+	$\frac{(IE + 3EA)^2}{16(IE - EA)}$	Measures the capability of a chemical system to accept a fractional amount of charge. The higher the ω^+ the more likely the molecule would act as an electron acceptor during weak interactions with other species (118, 119).
Chemical potential	μ	$-\left(\frac{IE + EA}{2}\right)$	Electrons will flow from regions of high μ to regions of low μ . The number of electrons that flow would be proportional to differences in μ , while the associated stabilization energy would be proportional to its μ^2 .
Chemical hardness	η	$\frac{IE - EA}{2}$	Measures the resistance to change in electron number, or to deformation of the electron cloud. It rules the Pearson's hard and soft acids and bases and maximum hardness principles (120, 121).
Bond dissociation energies	BDE	$E(D) + E(H) - E(DH)$	Measures the energy necessary for breaking donor(D)-H bonds. The lower the BDE, the higher the antioxidant activity, via H transfer.

*The expressions for ω , μ and η correspond to the commonly used finite difference approximation.

Since many of other calculated reactivity indices are estimated from IE and EA values, for reliability purposes it is important that these two magnitudes are as accurate as possible. However,

it is important to keep in mind that for the EPT approximations (including P3) to be valid, the values of the pole strength (PS) should be larger than 0.80-0.85 (122, 123). This has been confirmed to be the case for all the calculations performed in this work (Table S1).

In the BDE case, all sites that are likely to act as H donors were taken into account (Scheme 2). They correspond to those already present in the melatonin's framework (*a* to *d*), and also the new possibilities arising from incorporating functional groups (-OH, -NH₂, -SH and -COOH) in sites R₁ to R₄.



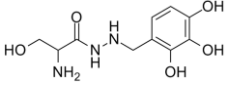
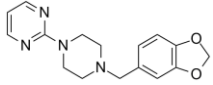
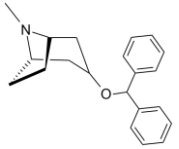
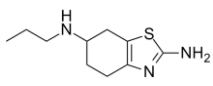
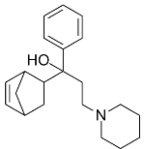
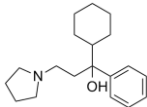
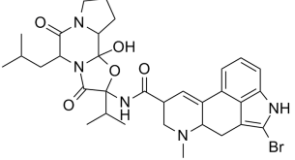
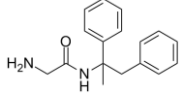
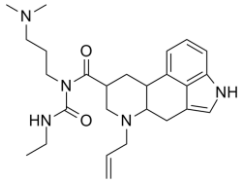
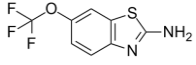
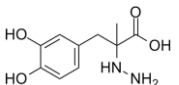
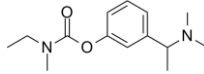
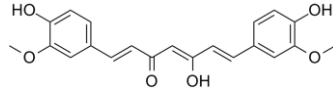
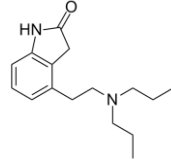
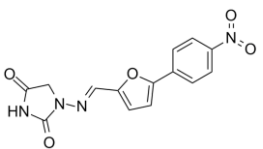
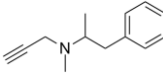
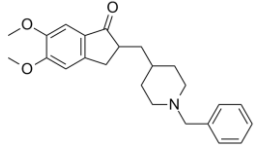
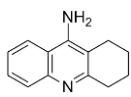
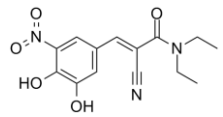
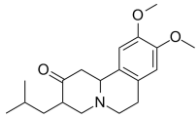
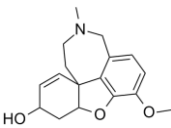
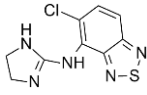
Scheme 2. Sites considered in the BDE calculations

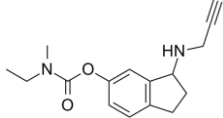
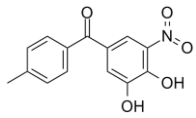
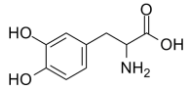
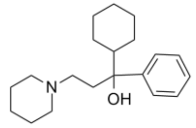
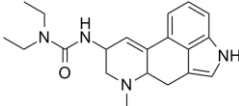
2.6. Reference set

To put into perspective the data obtained for the newly designed melatonin derivatives, a reference set of molecules was used. It consists of 35 chemicals already clinically used as neuroprotectors. Their names and structures are shown in Table 2, while their properties are provided as Supporting Information (Tables S2 and S3). Neuroprotectors were used to construct this set because, as previously mentioned, neurodegenerative disorders are among the diseases that are attributed (at least partially) to oxidative stress. Thus, efficient antioxidants might also play a protective role in this context. However, it should be noted that the ways of action, identified so far, for the neuroprotectors in Table 2 do not necessarily involve antioxidant protection.

Table 2. Reference set of molecules, used to compare the estimated properties of melatonin's derivatives

Compound (CAS)	Structure	Ref.*	Compound	Ref.*
Acetylcarnitine (3040-38-8)		(124, 125)	Masitinib (790299-79-5)	(126, 127)
Amantadine (768-94-5)		(128-130)	Melatonin (73-31-4)	(131, 132)
Apomorphine (58-00-4)		(133, 134)	Memantine (19982-08-2)	(135)
Baclofen (1134-47-0)		(130, 136, 137)	Modafinil (68693-11-8)	(138, 139)

Benserazide (14919-77-8)		(140, 141)	Piribedil (3605-01-4)		(129, 142)
Benztropine (86-13-5)		(143, 144)	Pramipexole (104632-26-0)		(129, 140, 145)
Biperiden (514-65-8)		(128, 144, 146)	Procyclidine (77-37-2)		(144)
Bromocriptine (25614-03-3)		(129, 147)	Remacemide (128298-28-2)		(148)
Cabergoline (81409-90-7)		(129, 149, 150)	Riluzole (1744-22-5)		(151)
Carbidopa (28860-95-9)		(152, 153)	Rivastigmine (123441-03-2)		(142, 154)
Curcumin (458-37-7)		(155, 156)	Ropinirole (91374-21-9)		(129, 140, 145)
Dantrolene (7261-97-4)		(157- 159)	Selegiline (14611-51-9)		(128, 129, 145, 147, 160)
Donepezil (120014-06-4)		(142, 154, 161)	Tacrine (321-64-2)		(162, 163)
Entacapone (130929-57-6)		(140, 152, 164, 165)	Tetrabenazine (58-46-8)		(130, 166)
Galantamine (357-70-0)		(154, 167- 169)	Tizanidine (51322-75-9)		(170)

Ladostigil (209349-27-4)		(171, 172)	Tolcapone (134308-13-7)		(140)
L-DOPA (59-92-7)		(140, 141, 147, 149, 152, 153)	Trihexyphenidyl (144-11-6)		(130, 144, 145)
Lisuride (18016-80-3)		(173, 174)			

*The references correspond to reports of their use as neuroprotectors.

2.6. pKa calculations

Acid constants, expressed as pKa, were calculated for the subset of the most promising melatonin derivatives. This is an important feature of molecules intended to be used as the medicinal drugs, since drug absorption across the gastrointestinal lining mainly takes place via passive diffusion (175). This is ruled by passing across lipid membranes; thus, neutral species are more likely to do so than charged ones. The proportion of neutral vs. charged species for molecules with acid-base behaviour is ruled by the pKa-pH relationship. It is evident that for newly designed chemicals, pKa values have not been experimentally estimated. Fortunately, theoretical predictions can be used instead. Although this is usually a very challenging task, there is at least one approach that is easy to use and reliable enough. It is usually referred to as the fitted parameters approach (FPA). It involves using experimental pK_a values of a set of small reference molecules to obtain two parameters (m and C_0) from linear fittings:

$$pK_{a_{\text{exp}}} = m\Delta G_{BA} + C_0$$

In this equation ΔG_{BA} represents the difference in Gibbs energy between the conjugated base and the corresponding acid ($G_{\text{calc}(A^-)} - G_{\text{calc}(HA)}$). The m and C_0 parameters are currently available at numerous levels of theory, for phenols, amines, carboxylic acids and thiols (100, 101), i.e., the functional groups used here to construct melatonin derivatives. The values of m and C_0 at the level of calculation used here are shown in Table 3.

Table 3. Values of the m and C_0 parameters, at M05-2X/6-311+G(d,p) level of theory, for different functional groups

Functional group	m	C_0	Ref.
Phenol	0.316	-81.497	(101)
Carboxylic acid	0.356	-94.380	(101)
Amine	0.464	-121.000	(101)
Thiol	0.357	-94.639	(100)

It has been demonstrated that for all of them, the pK_a values calculated with the FPA approach deviate from experiments by less 0.5 pK_a units, in terms of mean unsigned errors. Therefore, that is the approach used in this work to estimate the pK_a values of the designed melatonin derivatives.

3. RESULTS

Computer-based design of drug-like molecules is a challenging task. There are at least three important issues that should be properly addressed: (i) building the candidate species; (ii) sampling the search space in an efficient way; and (iii) evaluating their potential for the intended purpose (176). The detailed criteria on each of them are provided next.

3.1. Building melatonin derivatives

The melatonin derivatives designed here were conceived to promote multifunctional antioxidant activity. Antioxidants can be classified as primary (Type I, or chain breaking), secondary (Type II, or preventive) and tertiary antioxidants (Type III, or repairing) (177, 178). Type I are molecules that directly react with free radicals, thus they are usually referred to as free radical scavengers. Type II de-active free radicals otherwise, for example acting as $\cdot\text{OH}$ -inactivating ligand (OIL) (179, 180) through metal chelation. Type III restore oxidative damaged biomolecules to their original structure (mainly through H or electron transfer). Multifunctional antioxidants are molecules that exhibit more than one of these types of protection.

To take advantage of the desirable features of melatonin as much as possible, the new molecules were built by moderate structural modifications. To that purpose four functional groups (i.e., $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ and $-\text{COOH}$) were used. They were chosen considering that, because of their chemical nature, they are expected to play, at least, one of the following roles:

- They can influence the acid-base behavior, thus modulating the proportion of neutral species at specific pH values, which is important for drugs passing across lipid barriers via passive diffusion (175).
- They may contribute to increase free radical scavenging activity (i.e., antioxidant activity, types I and III) via H donation, or electron donation.
- They may contribute to increase metal chelating capability (i.e., antioxidant activity type II, OIL behavior).

Although the thiol group might be considered as an unwanted functionality in drug discovery because of its high reactivity (181), it has been included in this investigation. The reason is just that reactivity, since the compounds designed in this work mainly act as chemical (antioxidant) agents. In addition, the thiol functionality is expected to increase metal chelating abilities and has been identified as crucial for the free radical scavenging activity of widely recognized antioxidants such as glutathione.(182, 183)

Placing the above-mentioned functional groups in all the available positions of the indole ring (R_1 to R_4 , Scheme 2), 116 melatonin derivatives were constructed (Table S4, Supporting Information). Sixteen of them with only one functional group (all possible species within the used substitution scheme), 96 of them with two functional groups (using any possible combination) and 4 with three functional groups. The latter were built from the most promising bi-functionalized species (details on this are provided in the next section). Melatonin itself was included in the set of molecules for comparison purposes.

3.2. Sampling the search space, using extended ADME properties

As previously mentioned, in addition to ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) properties, toxicity (T) and manufacturability (i.e., synthetic accessibility, SA) are also important features for viable medicinal drugs. Therefore, a selection score (S^S) including all these aspects has been constructed. It was used to characterize the whole set of designed melatonin derivatives (116 species) and choosing a reduced subset of 20 molecules that are expected to be the most promising, regarding drug-like behavior.

The selection score was constructed in such a way that the higher the value of S^S the more likely that a melatonin derivative (dM) has a drug-like behavior:

$$S^S = S^{ADME} + S^T + S^{SA}$$

where

$$S^{ADME} = \frac{S^{\log P} + S^{HB^D} + S^{HB^A} + S^{MW} + S^{MR} + S^{xA} + S^{RB} + S^{PSA}}{8}$$

$$S^T = \frac{S^{LD_{50}} + S^M}{2}$$

with

$$S^{\log P} = \begin{cases} 1, & \text{if } -0.4 \leq \log P \leq 5.0 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{HB^D} = \begin{cases} 1, & \text{if } HB^D \leq 5 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{HB^A} = \begin{cases} 1, & \text{if } HB^A \leq 10 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{MW} = \begin{cases} 1, & \text{if } 160 \leq MW \leq 480 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{MR} = \begin{cases} 1, & \text{if } 40 \leq MR \leq 130 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{xA} = \begin{cases} 1, & \text{if } xA \leq 70 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{RB} = \begin{cases} 1, & \text{if } RB \leq 10 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{PSA} = \begin{cases} 1, & \text{if } PSA \leq 140 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S^{LD_{50}} = 1 + \log \left(\frac{LD_{50}^{dM}}{LD_{50}^{RefSet}} \right)$$

$$S^M = 1 + \log \left(\frac{M^{RefSet}}{M^{dM}} \right)$$

$$S^{SA} = 1 + \log \left(\frac{SA^{RefSet}}{SA^{dM}} \right)$$

In the particular case of S^{xA} , only the upper limit of the Ghose's rules was used because many of the currently used drugs have $S^{xA} < 20$. For the reference set used here 16 out of 35, i.e., ~45%, including the parent molecule (melatonin). They are acetylcarnitine ($S^{xA}=14$), amantadine ($S^{xA}=11$), baclofen ($S^{xA}=14$), benserazide ($S^{xA}=18$), carbidopa ($S^{xA}=16$), L-DOPA ($S^{xA}=14$), melatonin ($S^{xA}=17$), memantine ($S^{xA}=13$), modafinil ($S^{xA}=19$), pramipexole ($S^{xA}=14$), riluzole ($S^{xA}=15$), rivastigmine ($S^{xA}=18$), ropinirole ($S^{xA}=19$), selegiline ($S^{xA}=14$), tacrine ($S^{xA}=15$) and tizanidine ($S^{xA}=16$).

The results for S^S are shown in Fig. 1, and the values of the individual properties used to calculate S^S are reported in Table S5 (Supporting Information). In general, in this figure the molecules with higher S^S values are expected to have lower toxicity, better synthetic accessibility, and better ADME properties. Based on this criterion, 20 melatonin derivatives (Scheme 3) were selected for the next stage of the investigation, i.e., to evaluate their potential as antioxidants based on reactivity indices.

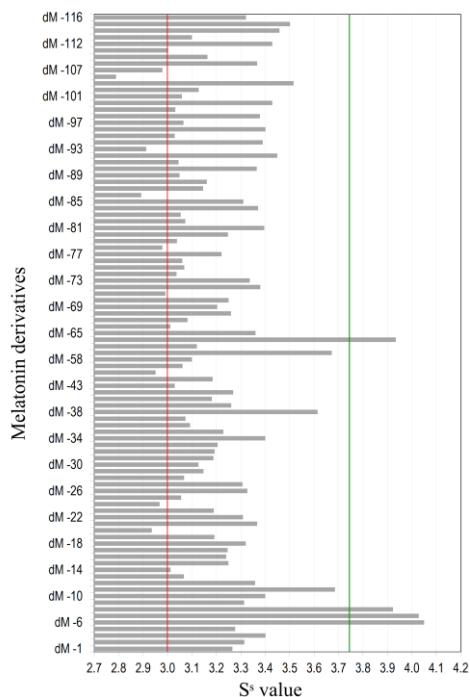
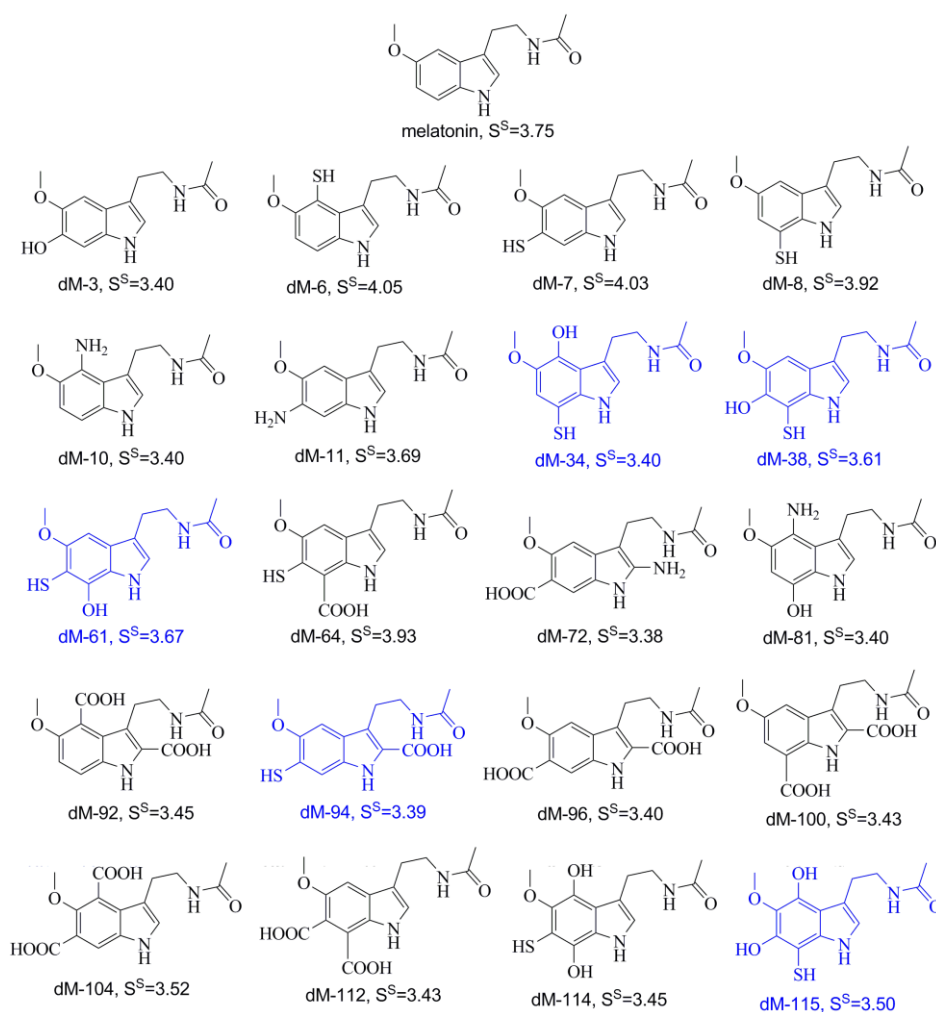


Figure 1. Selection score (S^S) for the melatonin derivatives designed in this work. Vertical lines mark the arithmetic mean of the reference set (red) and the value for the parent molecule (melatonin, green).



Scheme 3. Structure and S^S values of melatonin and the derivatives selected for the next stage of the investigation. The molecules printed in blue are the most likely candidates to act as chemical antioxidants (See section 4.2).

However, the selection score is rather general and might mask a particular case with high S^S but a failure for a particular property. Therefore, in addition to S^S , exclusion scores (S^E) were also used, inspired by previous proposals (184, 185), to double-check if any molecule in the selected subset significantly deviates (in any of its properties) from the average value of the reference set (described in section 2.6). Four exclusion scores were used for that purpose. The first one, here referred to as $S^{E,ADME2}$ is identical to that previously proposed (184, 185):

$$S^{E,ADME2} = \left| \frac{\log P_{RefSet} - \log P_{dM}}{SD_{\log P}} \right| + \left| \frac{MW_{RefSet} - MW_{dM}}{SD_{MW}} \right|$$

The second one, $S^{E,ADME8}$, uses the same kind of analysis but including 8 terms, one per each ADME property evaluated here:

$$S^{E,ADME8} = S^{E,ADME2} + \left| \frac{PSA_{RefSet} - PSA_{dM}}{SD_{PSA}} \right| + \left| \frac{{}^X A_{RefSet} - {}^X A_{dM}}{SD_{{}^X A}} \right| + \left| \frac{HB^A_{RefSet} - HB^A_{dM}}{SD_{HB^A}} \right| \\ + \left| \frac{HB^D_{RefSet} - HB^D_{dM}}{SD_{HB^D}} \right| + \left| \frac{RB_{RefSet} - RB_{dM}}{SD_{RB}} \right| + \left| \frac{{}^M R_{RefSet} - {}^M R_{dM}}{SD_{{}^M R}} \right|$$

The third one, $S^{E,ADMET}$, includes two other terms, related to toxicity; and the fourth ($S^{E,ADMETS^A}$) also includes a term for synthetic accessibility:

$$S^{E,ADMET} = S^{E,ADME8} + \left| \frac{LD_{50 RefSet} - LD_{50 dM}}{SD_{LD_{50}}} \right| + \left| \frac{M_{RefSet} - M_{dM}}{SD_M} \right|$$

$$S^{E,ADMETS^A} = S^{E,ADMET} + \left| \frac{SA_{RefSet} - SA_{dM}}{SD_{SA}} \right|$$

These exclusion scores (Fig. 2 and Table S6) measure deviations from the average values of already used oral drugs. $S^{E,ADME2}$ values have been reported to be 1.5 and 1.2, when considering 152 and 1791 oral drugs, respectively (184, 185). For the reference set used here (35 molecules), average $S^{E,ADME2} = 1.3$, with individual values ranging from 0.15 to 4.49. On the other hand, for the 20 melatonin derivatives with highest selection scores, average $S^{E,ADME2} = 0.7$ with individual values ranging from 0.4 to 1.1 (Table S6, Supporting Information). Therefore, according to $S^{E,ADME2}$ they seem to be suitable as drug-like molecules.

The $S^{E,ADME2}$ score, however, only accounts for 2 of the analyzed properties and has rather similar values for all the analyzed molecules (Fig. 2). That is the reason the other 3 elimination scores were also implemented. They account for more properties and span the scales. Average $S^{E,ADME8} = 4.1$, with individual values ranging from 1.4 to 7.2; $S^{E,ADMET} = 6.5$, with individual values ranging from 2.7 to 14.7; and $S^{E,ADMETS^A} = 6.8$, with individual values ranging from 3.1 to 14.8. It is important to consider, though, that high values of these scores may arise from either worse or better behavior (as oral drug-like species) than the average of the reference drugs.

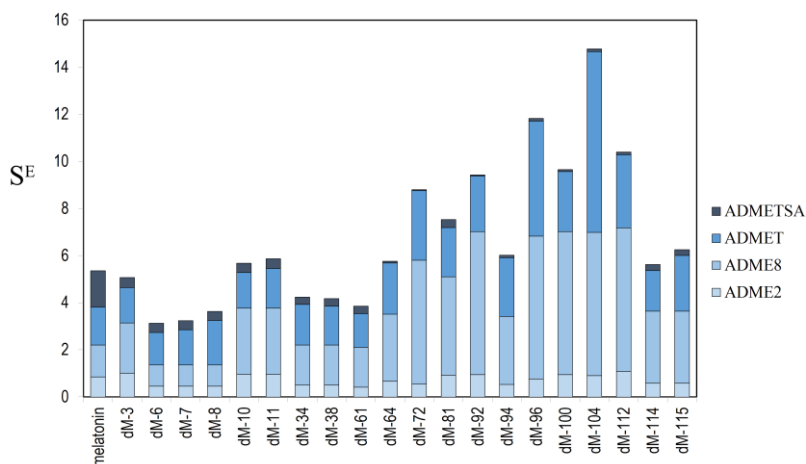


Figure 2. Elimination score (S^E) for the most promising melatonin derivatives, according to S^S . Columns are divided to show the influence of the new contributions included in each score, with respect to the previous one.

3.3. Evaluating antioxidant likeliness, using reactivity indices

Reactivity indices were estimated for the subset of molecules chosen in the previous section. Since their involvement in acid-base equilibria may be relevant to the target behavior, their pK_a values were estimated (Table 4) and the associated deprotonation routes elucidated (Figure S1, Supporting Information). The corresponding distribution diagrams are also provided as Supporting Information (Figure S2), while the molar fractions (M_f) of the different acid-base species, at physiological pH , are reported in Table 4. The reactivity indices for the acid-base species with non-negligible population ($M_f > 0.1\%$), at $pH=7.4$, are reported in Table 5.

Table 4. Estimated pK_a values and molar fractions of the protonated ($M_{f_{prot}}$), neutral ($M_{f_{neutral}}$), anionic ($M_{f_{anion}}$) dianionic ($M_{f_{dian}}$) and trianionic ($M_{f_{trian}}$) species of melatonin and its derivatives, at $pH=7.4$

	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	$M_{f_{prot}}$	$M_{f_{neutral}}$	$M_{f_{anion}}$	$M_{f_{dian}}$	$M_{f_{trian}}$
dM-3	10.25	-	-	-	0.999	0.001	-	-
dM-6	7.28	-	-	-	0.431	0.569	-	-
dM-7	7.98	-	-	-	0.792	0.208	-	-
dM-8	5.46	-	-	-	0.011	0.989	-	-
dM-10	6.16	-	-	0.054	0.946	-	-	-
dM-11	5.20	-	-	0.006	0.994	-	-	-
dM-34	5.87	11.47	-	-	0.029	0.971	$<10^{-4}$	-
dM-38	5.90	12.12	-	-	0.031	0.969	$<10^{-4}$	-
dM-61	5.65	13.41	-	-	0.017	0.983	$<10^{-6}$	-
dM-64	3.27	8.46	-	-	$<10^{-4}$	0.920	0.080	-
dM-72	0.92	5.03	-	$<10^{-8}$	0.004	0.996	-	-
dM-81	6.59	10.05	-	0.134	0.864	0.002	-	-
dM-92	3.43	4.34	-	-	$<10^{-7}$	0.001	0.999	-
dM-94	4.03	7.60	-	-	$<10^{-3}$	0.613	0.387	-
dM-96	3.35	4.31	-	-	$<10^{-7}$	$<10^{-3}$	0.999	-
dM-100	3.27	4.01	-	-	$<10^{-7}$	$<10^{-3}$	≈ 1.000	-
dM-104	3.95	4.65	-	-	$<10^{-6}$	0.002	0.998	-
dM-112	3.02	4.39	-	-	$<10^{-7}$	$<10^{-3}$	0.999	-
dM-114	4.89	11.16	-	-	0.003	0.997	$<10^{-3}$	-
dM-115	6.14	10.46	13.41	-	0.052	0.947	0.001	$<10^{-9}$

Table 5. First ionization energy (IE, eV) and electron affinities (EA, eV), electrophilicity (ω), electrodonating (ω^-), electroaccepting (ω^+) powers, chemical potential (μ , eV), chemical hardness (η , eV), and bond dissociation energies (BDE, kcal/mol) for melatonin and the selected subset of derivatives

	IE	EA	ω	ω^-	ω^+	μ	η	BDE
Protonated								
dM-10	11.17	2.09	2.42	8.72	2.09	-6.63	9.08	90.48
dM-11	10.89	2.91	2.98	9.91	3.01	-6.90	7.98	89.45
dM-81	10.84	2.05	2.36	8.49	2.05	-6.44	8.79	80.62
Neutral								
Melatonin	7.49	-0.97	0.63	3.41	0.15	-3.26	8.46	89.33
dM-3	7.19	-0.97	0.59	3.25	0.14	-3.11	8.16	77.76
dM-6	7.09	-0.81	0.62	3.31	0.17	-3.14	7.90	74.33
dM-7	7.11	-0.91	0.60	3.25	0.15	-3.10	8.02	73.24
dM-8	7.23	-0.92	0.61	3.31	0.15	-3.16	8.15	73.46
dM-10	6.44	-0.98	0.50	2.83	0.10	-2.73	7.42	86.75
dM-11	6.81	-1.02	0.53	3.01	0.11	-2.89	7.83	88.18
dM-34	6.92	-0.94	0.57	3.13	0.13	-2.99	7.85	66.68
dM-38	7.17	-0.93	0.60	3.26	0.15	-3.12	8.10	71.51
dM-61	7.26	-0.93	0.61	3.32	0.15	-3.16	8.18	69.14
dM-72	7.12	0.54	1.12	4.56	0.73	-3.83	6.58	89.15
dM-81	6.26	-1.02	0.47	2.71	0.09	-2.62	7.28	63.65
dM-114	6.91	-0.77	0.61	3.24	0.17	-3.07	7.68	68.32
dM-115	7.06	-0.75	0.64	3.34	0.19	-3.16	7.81	67.54
Anionic								
dM-3	2.17	-3.18	0.02	0.13	0.63	0.50	5.35	87.37
dM-6	1.98	-3.19	0.04	0.09	0.70	0.61	5.17	84.91
dM-7	1.72	-2.68	0.03	0.09	0.57	0.48	4.40	87.48
dM-8	2.12	-2.73	0.01	0.17	0.47	0.30	4.85	88.56
dM-34	1.98	-2.90	0.02	0.12	0.58	0.46	4.88	61.88
dM-38	1.95	-2.70	0.02	0.13	0.51	0.38	4.65	68.31
dM-61	1.99	-2.68	0.01	0.14	0.49	0.35	4.67	70.75
dM-64	3.88	-2.56	0.03	0.80	0.14	-0.66	6.44	78.19
dM-72	3.65	-2.46	0.03	0.74	0.14	-0.60	6.11	88.21
dM-81	1.61	-2.90	0.05	0.05	0.70	0.65	4.51	87.86

dM-92	4.51	-3.13	0.03	0.89	0.19	-0.69	7.64	93.98
dM-94	4.23	-3.11	0.02	0.78	0.22	-0.56	7.35	73.87
dM-104	4.46	-2.30	0.09	1.14	0.06	-1.08	6.77	90.17
dM-114	2.08	-2.53	0.01	0.19	0.41	0.22	4.61	69.83
dM-115	1.72	-2.53	0.02	0.10	0.50	0.40	4.25	63.09

Di-anionic								
dM-64	-1.46	-4.11	1.47	1.70	4.49	2.79	2.65	88.35
dM-92	0.96	-5.26	0.37	0.06	2.21	2.15	6.22	88.16
dM-94	-0.54	-4.58	0.81	0.59	3.15	2.56	4.04	87.70
dM-96	1.33	-4.49	0.21	0.003	1.58	1.58	5.82	88.83
dM-100	1.33	-4.50	0.21	0.003	1.59	1.58	5.84	88.81
dM-104	1.03	-4.68	0.29	0.03	1.86	1.83	5.71	85.91
dM-112	0.64	-4.03	0.31	0.06	1.76	1.70	4.66	89.13
dM-115	-1.99	-4.69	2.07	2.63	5.98	3.34	2.70	59.50

4. DISCUSSION

4.1. Elimination scores

Some discussions on the different contributions to the elimination scores seem worthwhile. Figure 2 clearly shows that synthetic accessibility and the two properties included in $S^{E,ADME2}$ (logP and MW) both have rather small (and similar contributions) to the deviations from the reference molecules. On the contrary, the new properties included in $S^{E,ADME8}$ and the toxicity indices have the largest contribution to $S^{E,ADMETS\text{A}}$.

To analyze the individual contributions of the different properties to the $S^{E,ADMETS\text{A}}$ elimination score, a more detailed plot was constructed (Fig. 3). It was found that the largest deviations from the average value of the reference set of molecules arise from LD_{50} , M, PSA, HB^D and HB^A . Regarding LD_{50} , the derivatives deviating the most from the average (dM-104, dM-96, dM-72, dm-112, dM-96 and dM-100) are less toxic to rats than the reference average ($LD_{50} = 960.8$), with values 6960.5, 4733.5, 2892.9, 2861.8, 2399.7 and 2303.2, respectively. Thus, these large deviations mean a more desirable behavior than that of the references and, consequently, these derivatives were not excluded from the subset selected as the most promising, based on ADMETS\text{A} properties.

A similar trend was found for the Ames mutagenicity, i.e., the compounds predicted as the least mutagenic are just those that deviate the most from the reference set ($M = 0.41$). They are dM-6, dM-7, dM-8, dM-64, dM-38 and dM-61, all with $M \leq 0.02$. Thus, it is important not just to identify the designed compounds with the largest deviation from the reference set, but also what causes such deviations. Otherwise, good candidates might be eliminated for the wrong reasons.

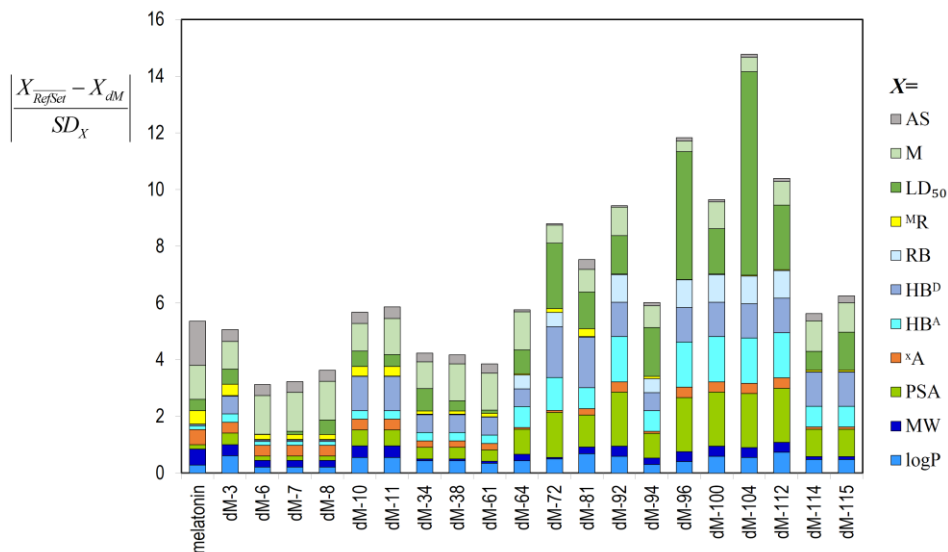


Figure 3. Individual contributions to the elimination score (S^E), for the most promising melatonin derivatives.

On the contrary, for the other indices (PSA, HB^D and HB^A) larger S^E values actually mean that the behavior of the investigated derivatives approaches the upper limits of the recommended range for the investigated parameters, although they still fulfil Lipinski's and Ghose's rules, as well as the Veber criteria. Regarding PSA the selected derivatives deviating the most from the reference set are dM-92, dM-96, dM-100, dM-104, dM-112 and dM-72. Their PSA values range from 128.7 to 117.5 (i.e., below the Veber's threshold, 140 \AA^2). The largest deviations for HB^D correspond to dM-72, dM-81, dM-10, dM-11, dM-92 and dM-96, with $HB^D = 5$ or 4 ; and for HB^A correspond to dM-92, dM-96, dM-100, dM-104, dM-112 and dM-72, with $HB^D = 8$ or 7 . Thus, they do not constitute violations of the Lipinski's rule.

Based on what has been discussed in this section, none of the 20 melatonin derivatives identified as the most likely candidates, based on the selection score, was eliminated after further screening using the elimination scores. Accordingly, reactivity indices were estimated and analyzed for all of them.

4.2. Antioxidant-like behavior

The reactivity indices estimated in this work are expected to help predicting antioxidant behavior, via free radical scavenging activity, provided that such activity involves single electron transfer (SET) and/or formal hydrogen atom transfer (HAT) mechanisms. There is graphical tool, known as the full electron donor acceptor map (FEDAM) (186, 187) that allows predicting, quickly and qualitatively, the direction of the electron flow in SET reactions (Fig. 4). It is based on the precept, that in SET reactions between two chemical species, that with the lower IE would be the electron donor, and that with the higher IE would be the electron acceptor.

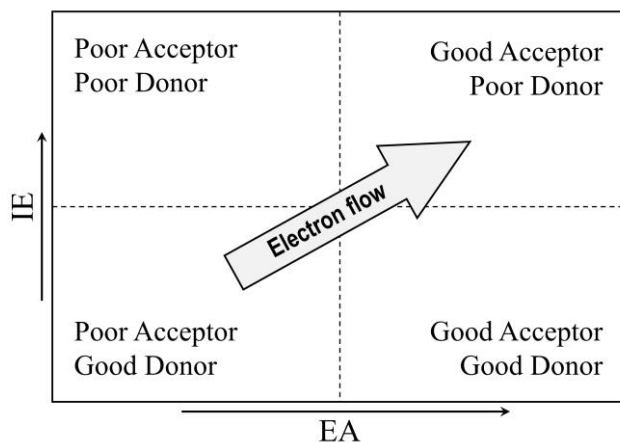


Figure 4. Schematic representation of the Full Electron Donor-Acceptor Map (FEDAM)

Thus, the FEDAM tool was used for the subset of melatonin derivatives selected in section 3.2 (Fig 5). Some reactive oxygen species (ROS) were also included in the map to facilitate the analyses, as well as the parent molecule for comparison purposes. The different acid-base species of the newly designed derivatives were explicitly included in Fig 5, since deprotonation is expected to play an important role on SET feasibility. In fact, this is clearly shown in the figure, where the acid-base species are located in a cluster-like way depending on their charge. According to this map, all of them except the protonated ones, are expected to donate one electron to ROS. Thus, the designed melatonin derivatives are predicted to behave as ROS scavengers, at least via SET. It is also interesting to note that some of them are also expected to be slightly more efficient for that purpose than melatonin itself. The trend obtained from the FEDAM is in line with that of the chemical potential (μ , Table 5). This is a logical result, since electrons are expected to flow from regions of high μ to regions of low μ . Moreover μ has a linear dependence with IE (Figure S3, Supporting Information).

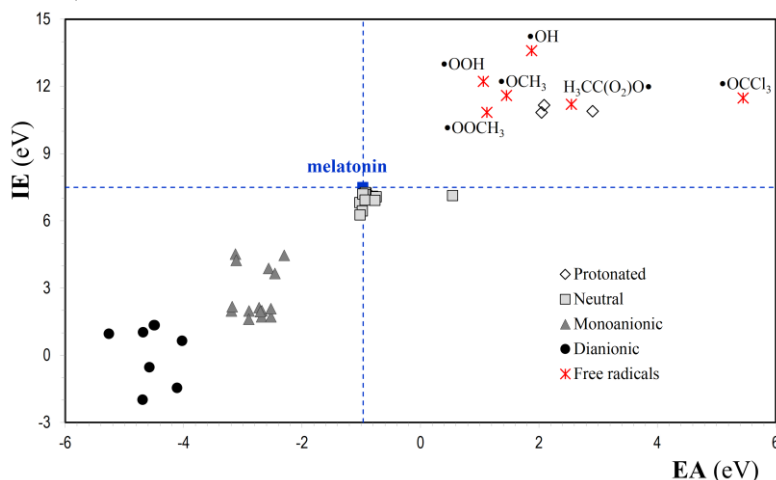


Figure 5. FEDAM (Full Electron Donor Acceptor Map) for melatonin derivatives

On the contrary, electrophilicity (ω) and electrodonating power (ω^-) do not have linear dependences with IE (Figure S4, Supporting Information). In fact, for species with very low IE, the ω and ω^- values increase. This behavior resembles to some extent that of the inverted region

of the Marcus parabola, which indicates that for Gibbs (ΔG) energy of reaction much lower than minus the reorganization energy, reaction barriers increase as ΔG becomes more negative (188-190). Albeit this is a counterintuitive behavior, it suggests that species with very low IE are not expected to be very efficient as free radical scavengers acting as electron donors in SET reactions. That would be the case for the dianionic species of the investigated melatonin derivatives. However, such a behavior would need further confirmation.

The acid-base species that, based on ω values, seem to be the most promising for deactivating free radicals via SET, acting as electron donors, are the mono-anions (Figure 6). They have the lowest values of ω for each derivative; and as previously mentioned, in a chemical reaction involving two reactants that with the lower ω is expected to act as the nucleophile (116, 117). The mono-anionic species analyzed in Figure 5, all have lower ω values than any of the investigated free radicals, thus they are expected to be efficient for scavenging free radicals via electron transfer. In addition, all the mono-anions of the subset of melatonin derivatives with better drug-like behavior have similar electrophilicity. Thus, they are probably similarly efficient as free radical scavengers via SET. To tell them apart another criterion is necessary.

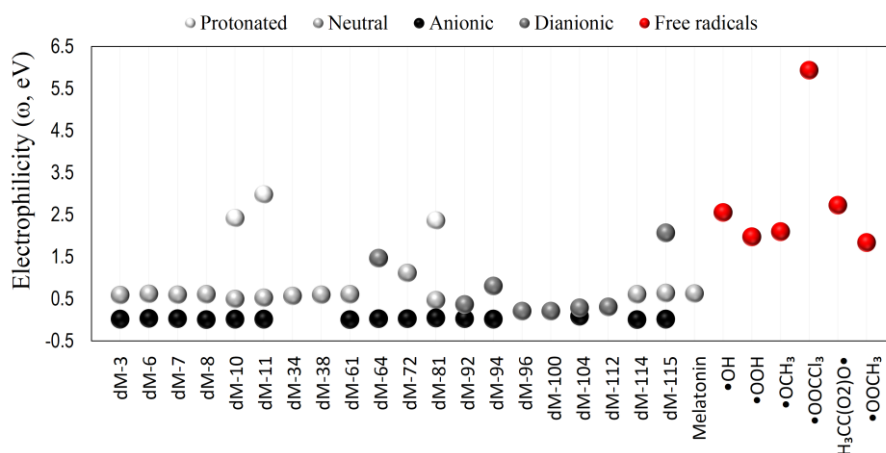


Figure 6. Electrophilicity of the acid-base species of melatonin derivatives.

Another graphical tool has been designed, simultaneously accounting for likeliness as electron donors (SET reactions) and H donors (formal HAT reactions). Here it is referred to as the electron and hydrogen donating ability map for antioxidants (eH-DAMA), and simultaneously includes electrodonating power (ω^- , accounting for SET feasibility) and bond dissociation energies (BDE, accounting for HAT feasibility). The BDE values for each species are provided as Supporting Information (Table S7). Figure 7 shows this map for melatonin derivatives, it also includes the parent molecule and trolox for comparison purposes and the $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2^{\bullet-}$ pair as the potential oxidant target. The later has been chosen because it is usually harder to scavenge than other reactive oxygen species, and because it has been previously found that melatonin itself is not very efficient for chemically deactivating this radical.(191)

The chemical species with lower ω^- are expected to be particularly efficient for scavenging free radicals acting as electron donors via SET, while the species with lower BDE are expected to be particularly efficient for scavenging free radicals acting as H donors via formal HAT. Therefore, the species located at the bottom and left side of the eH-DAMA are likely to act both ways, i.e., they are particularly interesting as antioxidants. This region has been highlighted in Figure 6, and shows that the species fulfilling both criteria are all mono-anions, including that of trolox.

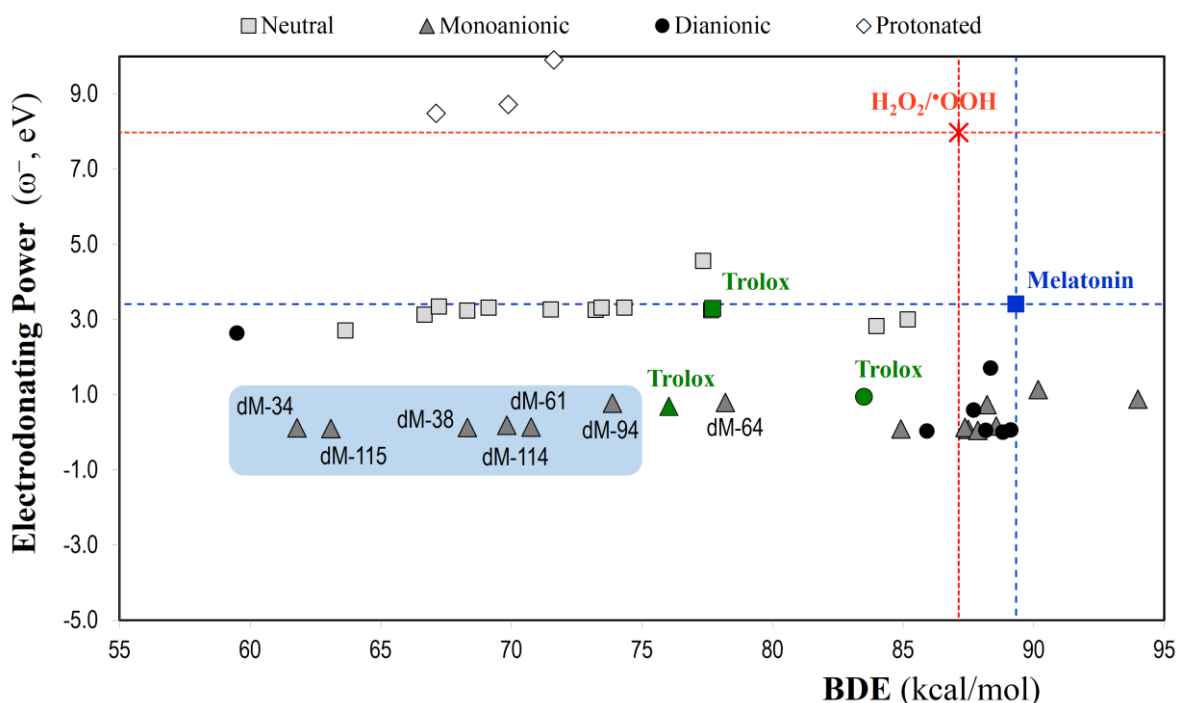


Figure 7. The electron and hydrogen donating ability map for antioxidants (eH-DAMA), including the acid-base species of melatonin derivatives, the parent molecule, trolox and the oxidant the $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2^{\bullet-}$ pair

All the species in the target region are predicted to have similar electron-donor capability, but rather different H-donating power. Based on the data summarized in Fig. 7, derivatives dM-34, dM-115, dM-38, dM-114, dM-61 and dM-94 are predicted to be better hydroperoxyl scavengers than trolox, and also than the parent molecule. On the other hand, dM-64 should be better than melatonin for that purpose, but its antioxidant activity is not expected to surpass that of trolox. Since their most active species are expected to be the mono-anions, their molecular fractions are relevant in this context. For all these derivatives, mono-anions are the most abundant acid-base species at physiological pH (Table 4). However, to cross biological barriers it is also important that the molar fractions of the neutral species are not negligible. Most of above mentioned derivatives also fulfill this requirement. The only exception is dM-114. Therefore, the melatonin derivatives proposed as the most promising antioxidants are dM-34, dM-115, dM-38, dM-61 and dM-94 (in that order). Further, more detailed and quantitative, investigations on their antioxidant action are still needed and highly desirable, to confirm or refute the proposal from this work.

4.3. Other considerations

At this point it seems worthwhile to make some comments regarding the limitations of the present study, and the necessity of further investigations on the topic of this investigation using both theoretical and experimental approaches. Antioxidant protection is a complex process that involves different chemical and non-chemical routes, thus there are several aspects on the behavior of the designed compounds, in biological systems that need to be further explored. Some of them are:

1. Quantitative estimations of the kinetics involved in the free radical scavenging activity of the designed compounds.
2. Identification of the primary products yielded from their reactions with free radicals.
3. Investigations on the possible capability of the designed compounds to chelate redox metals and act as OH inactivated ligands.
4. The possibility of pro-oxidant effects.
5. Antioxidant protection arising from melatonergic signaling, including the evaluation of the designed compounds as ligands to melatonin receptors.
6. Enzymatic metabolism of the designed compounds, and characterization of the corresponding metabolites.
7. Experimental assessments of toxicity of both the proposed compounds and their metabolites.
8. The possibility that the melatonin derivatives identified here as the most promising antioxidants may undergo transnitrosation reactions, since they all contain a sulfhydryl group.

As it is evident from these points, it is unfeasible to carry out all the necessary research on the designed compounds in a single investigation. Hopefully, the results from this work are promising enough to motivate further researches on these compounds, and help obtain a more complete picture regarding their possible use as antioxidant agents.

5. CONCLUSIONS

A systematic rational search for newly designed melatonin derivatives, performed using a computer-assisted protocol, is presented. A total of 116 derivatives were generated by adding functional groups (i.e., -OH, -NH₂, -SH and -COOH) to the melatonin structure; 16 with only one functional group (all possible species within the used substitution scheme), 96 with two functional groups (using any possible combination) and 4 with three functional groups.

A selection score (S^S) was built to sample the search space, simultaneously considering ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) properties, toxicity and manufacturability (i.e., synthetic accessibility). It was used to characterize the whole set of designed melatonin derivatives and allowed the selection of a reduced subset of 20 melatonin derivatives that are expected to be the most promising, regarding drug-like behavior.

For this subset, several reactivity indices were estimated, as well as their pK_a values. These indices account for electron and H donor capabilities; thus, they are expected to reflect free radical scavenging behavior through single electron transfer (SET) and formal hydrogen transfer (HAT) mechanisms. According to the gathered data, 5 melatonin derivatives have been identified as the most likely candidates to act as chemical antioxidant (by directly scavenging free radicals). They are dM-34, dM-115, dM-38, dM-61 and dM-94 (Scheme 3), in that order. All of them are predicted to be better for that purpose than melatonin itself and trolox. The findings from this work are expected to motivate further investigations on these molecules, using both theoretical and experimental approaches.

AUTHORSHIP

Miguel Reina, Romina Castañeda-Arriaga, Adriana Pérez-González and Eduardo Gabriel Guzmán-López: Contributed to acquisition of data, data analysis and interpretation, drafting of the

manuscript and approval of the article. Dun Xian Tan and Russel J. Reiter: Contributed to the data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript and approval of the article. Annia Galano: Contributed to the conception and design of the investigation, acquisition of data, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript and approval of the article.

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge the Laboratorio de Visualización y Cómputo Paralelo at Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. A. P.-G. acknowledges the Program of Cátedras - CONACYT from CONACYT - UAMI (2015-2025), ID-Investigador 435. This investigation is inserted in the research project IFC-2016/1828.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Tekiner-Gulbas B, Westwell AD, & Suzen S (2013) Oxidative stress in carcinogenesis: New synthetic compounds with dual effects upon free radicals and cancer. *Curr. Med. Chem.* **20** (36): 4451-4459.
2. Matsuda M & Shimomura I (2014) Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **15** (1): 1-10.
3. Eren E, et al. (2014) Heart valve disease: The role of calcidiol deficiency, elevated parathyroid hormone levels and oxidative stress in mitral and aortic valve insufficiency. *Redox Rep.* **19** (1): 34-39.
4. Halliwell B (2001) Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: Therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* **18** (9): 685-716.
5. Pohanka M (2014) Alzheimer's disease and oxidative stress: A review. *Curr. Med. Chem.* **21** (3): 356-364.
6. Pimentel C, Batista-Nascimento L, Rodrigues-Pousada C, & Menezes RA (2012) Oxidative stress in Alzheimer's and Parkinson's diseases: Insights from the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2012**: 132146.
7. Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan DX, & Reiter RJ (2015) Protective effects of melatonin and mitochondria-targeted antioxidants against oxidative stress: A review. *Curr. Med. Chem.* **22** (22): 2690-2711.
8. Galano A, Tan DX & Reiter RJ (2011) Melatonin as a natural ally against oxidative stress: A physicochemical examination. *J. Pineal Res.* **51** (1): 1-16.
9. Hardeland R (2005) Antioxidative protection by melatonin: Multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* **27** (2): 119-130.
10. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, & Reiter RJ (2007) One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal Res.* **42** (1): 28-42.

11. Tan DX, *et al.* (2002) Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr. Top. Med. Chem.* **2** (2): 181-197.
12. Miller E, Walczak A, Majsterek I, & Kedziora J (2013) Melatonin reduces oxidative stress in the erythrocytes of multiple sclerosis patients with secondary progressive clinical course. *J. Neuroimmunol.* **257** (1-2): 97-101.
13. Manchester LC, *et al.* (2015) Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J. Pineal Res.* **59** (4): 403-419.
14. Kaya Y, Savas K, Sarikcioglu L, Yaras N, & Angelov DN (2015) Melatonin leads to axonal regeneration, reduction in oxidative stress, and improved functional recovery following sciatic nerve injury. *Curr. Neurovasc. Res.* **12** (1): 53-62.
15. Colín-González AL, *et al.* (2015) On the relationship between the light/dark cycle, melatonin and oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* **21** (24): 3477-3488.
16. Joshi N, Biswas J, Nath C, & Singh S (2015) Promising Role of Melatonin as Neuroprotectant in Neurodegenerative Pathology. *Mol. Neurobiol.* **52** (1): 330-340.
17. Rosales-Corral SA, Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, & Liu X (2014) Antioxidant and anti-inflammatory role of melatonin in Alzheimer's neurodegeneration. *Aging: Oxidative stress and dietary antioxidants*, pp 177-193.
18. Rosales-Corral SA, *et al.* (2012) Alzheimer's disease: Pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J. Pineal Res.* **52** (2): 167-202.
19. Paterniti I, Cordaro M, Esposito E, & Cuzzocrea S (2016) The antioxidative property of melatonin against brain ischemia. *Expert Rev. Neurother.* **16** (7): 841-848.
20. García JJ, *et al.* (2001) N-acetylserotonin suppresses hepatic microsomal membrane rigidity associated with lipid peroxidation. *Eur. J. Pharmacol.* **428** (2): 169-175.
21. Oxenkrug G, Requentina P, & Bachurin S (2001) Antioxidant and antiaging activity of N-acetylserotonin and melatonin in the in vivo models. *Ann. NY Acad. Sci.* **939**: 190-199.
22. Bachurin S, *et al.* (1999) N-acetylserotonin, melatonin and their derivatives improve cognition and protect against β -amyloid-induced neurotoxicity. *Ann. NY Acad. Sci.* **890**: 155-166.
23. Jiang J, *et al.* (2014) N-acetyl-serotonin protects HepG2 cells from oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014: 310504.
24. Qi W, *et al.* (2000) Increased levels of oxidatively damaged DNA induced by chromium(III) and H₂O₂: Protection by melatonin and related molecules. *J. Pineal Res.* **29** (1): 54-61.
25. Oxenkrug G (2005) Antioxidant effects of N-acetylserotonin: Possible mechanisms and clinical implications. in *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, pp 334-347.
26. López-Burillo S, *et al.* (2003) Melatonin and its derivatives cyclic 3-hydroxymelatonin, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine and 6-methoxymelatonin reduce oxidative DNA damage induced by Fenton reagents. *J. Pineal Res.* **34** (3): 178-184.
27. Tan DX, Hardeland R, Manchester LC, Galano A, & Reiter RJ (2014) Cyclic-3-hydroxymelatonin (C3HOM), a potent antioxidant, scavenges free radicals and suppresses oxidative reactions. *Curr. Med. Chem.* **21** (13): 1557-1565.
28. Galano A, Tan DX, & Reiter RJ (2014) Cyclic 3-hydroxymelatonin, a key metabolite enhancing the peroxy radical scavenging activity of melatonin. *RSC Adv.* **4** (10): 5220-5227.
29. Tan DX, *et al.* (2001) N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. *FASEB J.* **15** (12): 2294-2296.

30. Burkhardt S, *et al.* (2001) DNA oxidatively damaged by chromium(III) and H₂O₂ is protected by the antioxidants melatonin, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, resveratrol and uric acid. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **33** (8): 775-783.
31. Manda K, Ueno M, & Anzai K (2007) AFMK, a melatonin metabolite, attenuates X-ray-induced oxidative damage to DNA, proteins and lipids in mice. *J. Pineal Res.* **42** (4): 386-393.
32. Galano A, Tan DX, & Reiter RJ (2013) On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J. Pineal Res.* **54** (3): 245-257.
33. Maharaj DS, *et al.* (2002) The identification of the UV degradants of melatonin and their ability to scavenge free radicals. *J. Pineal Res.* **32** (4):257-261.
34. Ressmeyer AR, *et al.* (2003) Antioxidant properties of the melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK): Scavenging of free radicals and prevention of protein destruction. *Redox Rep.* **8** (4): 205-213.
35. Schaefer M & Hardeland R (2009) The melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine is a potent singlet oxygen scavenger. *J. Pineal Res.* **46** (1): 49-52.
36. Guenther AL, *et al.* (2005) Reactions of the melatonin metabolite AMK (N1-acetyl-5-methoxykynuramine) with reactive nitrogen species: Formation of novel compounds, 3-acetamidomethyl-6-methoxycinnolinone and 3-nitro-AMK. *J. Pineal Res.* **39** (3): 251-260.
37. Hardeland R, Backhaus C, & Fadavi A (2007) Reactions of the NO redox forms NO⁺, •NO and HNO (protonated NO⁻) with the melatonin metabolite N1-acetyl- 5-methoxykynuramine. *J. Pineal Res.* **43** (4): 382-388.
38. Hardeland R, Backhaus C, Fadavi A, & Hess M (2007) N1-acetyl-5-methoxykynuramine contrasts with other tryptophan metabolites by a peculiar type of NO scavenging: Cyclization to a cinnolinone prevents formation of unstable nitrosamines. *J. Pineal Res.* **43** (1): 104-105.
39. Maharaj DS, Walker RB, Glass BD, & Daya S (2003) 6-Hydroxymelatonin protects against cyanide induced oxidative stress in rat brain homogenates. *J. Chem. Neuroanat.* **26** (2): 103-107.
40. Maharaj DS, *et al.* (2005) 6-Hydroxymelatonin protects against quinolinic-acid-induced oxidative neurotoxicity in the rat hippocampus. *J. Pharm. Pharmacol.* **57** (7): 877-881.
41. Pérez-González A, Galano A, Alvarez-Idaboy JR, Tan DX, & Reiter RJ (2017) Radical-trapping and preventive antioxidant effects of 2-hydroxymelatonin and 4-hydroxymelatonin: Contributions to the melatonin protection against oxidative stress. *Biochim. Biophys. Acta* **1861** (9): 2206-2217.
42. Tan DX, *et al.* (2010) The changing biological roles of melatonin during evolution: From an antioxidant to signals of darkness, sexual selection and fitness. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* **85** (3): 607-623.
43. Reiter RJ, *et al.* (2017) Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell. Mol. Life Sci.* **74** (21): 3863-3881.
44. Acuña-Castroviejo D, *et al.* (2014) Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell. Mol. Life Sci.* **71** (16): 2997-3025.
45. Reiter RJ, Tan DX, & Fuentes-Broto L (2010) Melatonin: A multi-tasking molecule. *Prog. Brain Res.* **181**: 127-151.
46. Reiter RJ, Tan DX, & Galano A (2014) Melatonin: Exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)* **29** (5):325-333.
47. Reiter RJ, *et al.* (2015) Phytomelatonin: Assisting plants to survive and thrive. *Molecules* **20** (4): 7396-7437.

48. Wiechmann AF & Sherry DM (2013) Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* **300**: 211-242.
49. Kim TK, *et al.* (2013) Metabolism of melatonin and biological activity of intermediates of melatonergic pathway in human skin cells. *FASEB J.* **27** (7):2742-2755.
50. Pinato L, *et al.* (2013) Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. *Brain Struct. Funct.* **220** (2):1-14.
51. Venegas C, *et al.* (2012) Extrapineal melatonin: Analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J. Pineal Res.* **52** (2): 217-227.
52. Cruz MHC, Leal CLV, Cruz JF, Tan DX, & Reiter RJ (2014) Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage. *Theriogenology* **82** (7): 925-932.
53. Peschke E (2008) Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J. Pineal Res.* **44** (1): 26-40.
54. Suofu Y, *et al.* (2017) Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **114** (38): E7997-E8006.
55. Wang L, *et al.* (2017) Plant mitochondria synthesize melatonin and enhance the tolerance of plants to drought stress. *J. Pineal Res.* **63** (3). doi: 10.1111/jpi.12429.
56. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, & Manchester LC (2013) The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. *Mini-Rev. Med. Chem.* **13** (3): 373-384.
57. Hevia D, *et al.* (2015) Melatonin uptake through glucose transporters: A new target for melatonin inhibition of cancer. *J. Pineal Res.* **58** (2): 234-250.
58. Huo X, *et al.* (2017) Human transporters, PEPT1/2, facilitate melatonin transportation into mitochondria of cancer cells: An implication of the therapeutic potential. *J. Pineal Res.* **62** (4), doi: 10.1111/jpi.12390.
59. Ceraulo L, *et al.* (1999) Interactions of melatonin with membrane models: Portioning of melatonin in AOT and lecithin reversed micelles. *J. Pineal Res.* **26** (2): 108-112.
60. Bonnefont-Rousselot D & Collin F (2010) Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology* **278** (1): 55-67.
61. Jahnke G, *et al.* (1999) Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* **50** (2): 271-279.
62. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, & Reiter RJ (2016) The safety of melatonin in humans. *Clin. Drug Investig.* **36** (3):169-175.
63. Vijayalaxmi, Meltz ML, Reiter RJ, & Herman TS (1999) Melatonin and protection from genetic damage in blood and bone marrow: Whole-body irradiation studies in mice. *J. Pineal Res.* **27** (4):221-225.
64. Vijayalaxmi, Meltz ML, Reiter RJ, Herman TS, & Kumar K S (1999) Melatonin and protection from whole-body irradiation: Survival studies in mice. *Mutat. Res.* **425** (1): 21-27.
65. Kaya H, Delibas N, Serteser M, Ulukaya E, & Özkaya O (1999) The effect of melatonin on lipid peroxidation during radiotherapy in female rats. *Strahlenther. Onkol.* **175** (6):285-288.
66. Nordlund JJ & Lerner AB (1977) The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **45** (4): 768-774.
67. Tan DX, *et al.* (2000) Significance of melatonin in antioxidative defense system: Reactions and products. *Biol. Signals Recept.* **9** (3-4): 137-159.
68. Gurer-Orhan H & Suzen S (2015) Melatonin, its metabolites and its synthetic analogs as multifaceted compounds: Antioxidant, prooxidant and inhibitor of bioactivation reactions. *Curr. Med. Chem.* **22** (4):490-499.

69. Reiter RJ, *et al.* (2008) Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: Melatonin and its metabolites. *Neuro Endocrinol. Lett.* **29** (4):391-398.
70. Galano A, Medina ME, Tan DX, & Reiter RJ (2015) Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: A physicochemical analysis. *J. Pineal Res.* **58** (1): 107-116.
71. Galano A & Reiter RJ (2018) Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection. *J. Pineal Res.* **65** (1):e12514.
72. Galano A, Tan DX, & Reiter RJ (2018) Melatonin: A versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules* **23** (3): 23(3). pii: E530. doi: 10.3390/molecules23030530.
73. Romero A, *et al.* (2014) A review of metal-catalyzed molecular damage: Protection by melatonin. *J. Pineal Res.* **56** (4): 343-370.
74. Majidinia M, *et al.* (2017) Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. *J. Pineal Res.* **63** (1): art. e12416, DOI 12410.11111/jpi.12416.
75. Boutin JA (2016) Quinone reductase 2 as a promising target of melatonin therapeutic actions. *Expert Opin. Ther. Targets* **20** (3): 303-317.
76. Galano A (2015) The role of indoleamines in reducing free radical damage and oxidative stress: A physicochemical perspective. *Indoleamines: Sources, Role in Biological Processes and Health Effects*, pp 1-41.
77. Suzen S (2013) Melatonin and synthetic analogs as antioxidants. *Curr. Drug Del.* **10** (1): 71-75.
78. Johns JR & Platts JA (2014) Theoretical insight into the antioxidant properties of melatonin and derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **12** (39): 7820-7827.
79. Tsia PL & Hu MK (2003) Free radical scavenging and antioxidative activity of melatonin derivatives. *J. Pharm. Pharmacol.* **55** (12): 1655-1660.
80. Ates-Alagoz Z, Coban T, & Buyukbingol E (2006) Synthesis and antioxidant activity of new tetrahydro-naphthalene-indole derivatives as retinoid and melatonin analogs. *Arch. Pharm.* **339** (4): 193-200.
81. Ateş-Alagöz Z, Coban T, & Suzen S (2005) A comparative study: Evaluation of antioxidant activity of melatonin and some indole derivatives. *Med. Chem. Res.* **14** (3): 169-179.
82. Suzen S, Bozkaya P, Coban T, & Nebioğlu D (2006) Investigation of the in vitro antioxidant behaviour of some 2-phenylindole derivatives: Discussion on possible antioxidant mechanisms and comparison with melatonin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **21** (4):405-411.
83. Shirinzadeh H, Eren B, Gurer-Orhan H, Suzen S, & Özden S (2010) Novel indole-based analogs of melatonin: Synthesis and in vitro antioxidant activity studies. *Molecules* **15** (4): 2187-2202.
84. Yilmaz AD, Coban T, & Suzen S (2012) Synthesis and antioxidant activity evaluations of melatonin-based analogue indole-hydrazide/hydrazone derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **27** (3):428-436.
85. Gürkök G, Coban T, & Suzen S (2009) Melatonin analogue new indole hydrazide/hydrazone derivatives with antioxidant behavior: Synthesis and structureactivity relationships. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **24** (2): 506-515.
86. Suzen S, Cihaner SS, & Coban T (2012) Synthesis and comparison of antioxidant properties of indole-based melatonin analogue indole amino acid derivatives. *Chem. Biol. Drug Des.* **79**(1): 76-83.
87. Galano A (2016) Computational-aided design of melatonin analogues with outstanding multifunctional antioxidant capacity. *RSC Advances* **6** (27): 22951-22963.

88. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, & Feeney PJ (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Del. Rev.* **46** (1-3): 3-26.
89. Ghose AK, Viswanadhan VN, & Wendoloski JJ (1999) A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* **1** (1): 55-68.
90. Veber DF, *et al.* (2002) Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* **45** (12): 2615-2623.
91. Leeson PD & Davis AM (2004) Time-related differences in the physical property profiles of oral drugs. *J. Med. Chem.* **47** (25): 6338-6348.
92. Zhu H, *et al.* (2008) Combinatorial QSAR modeling of chemical toxicants tested against *Tetrahymena pyriformis*. *J. Chem. Inf. Model.* **48** (4): 766-784.
93. Boda K, Seidel T, & Gasteiger J (2007) Structure and reaction based evaluation of synthetic accessibility. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **21** (6): 311-325.
94. Bonnet P (2012) Is chemical synthetic accessibility computationally predictable for drug and lead-like molecules? A comparative assessment between medicinal and computational chemists. *Eur. J. Med. Chem.* **54**: 679-689.
95. Frisch MJ, *et al.* (2009) Gaussian 09 (Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA).
96. Zhao Y, Schultz NE, & Truhlar DG (2006) Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2** (2):364-382.
97. Marenich AV, Cramer CJ, & Truhlar DG (2009) Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **113** (18):6378-6396.
98. Zhao Y & Truhlar DG (2008) How well can new-generation density functionals describe the energetics of bond-dissociation reactions producing radicals? *J. Phys. Chem. A* **112** (6): 1095-1099.
99. Galano A & Alvarez-Idaboy JR (2013) A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: Application to the assessment of primary antioxidant activity. *J. Comput. Chem.* **34** (28): 2430-2445.
100. Pérez-González A, *et al.* (2017) Estimation of empirically fitted parameters for calculating pK_a values of thiols in a fast and reliable way. *Theor. Chem. Acc.* **137** (1): art. 5 (10 pages).
101. Galano A, *et al.* (2016) Empirically Fitted Parameters for Calculating pK_a Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy. *J. Chem. Inf. Model.* **56** (9): 1714-1724.
102. Galano A, Francisco Marquez M, & Pérez-González A (2014) Ellagic acid: An unusually versatile protector against oxidative stress. *Chem. Res. Toxicol.* **27** (5): 904-918.
103. Marino T, Galano A, & Russo N (2014) Radical scavenging ability of gallic acid toward OH and OOH radicals. Reaction mechanism and rate constants from the density functional theory. *J. Phys. Chem. B* **118** (35):10380-10389.
104. Galano A, Raul Alvarez-Idaboy J, & Francisco-Márquez M (2010) Mechanism and branching ratios of hydroxy ethers + ·OH gas phase reactions: Relevance of H bond interactions. *J. Phys. Chem. A* **114** (28):7525-7536.
105. León-Carmona JR, Martínez A, & Galano A (2014) New free radicals to measure antiradical capacity: A theoretical study. *J. Phys. Chem. B* **118** (34): 10092-10100.

106. Pérez-González A, Galano A, & Alvarez-Idaboy JR (2014) Dihydroxybenzoic acids as free radical scavengers: Mechanisms, kinetics, and trends in activity. *New J. Chem.* **38** (6): 2639-2652.
107. Pérez-González A & Galano A (2013) On the hydroperoxyl radical scavenging activity of two Edaravone derivatives: Mechanism and kinetics. *J. Phys. Org. Chem.* **26** (3): 261-268.
108. Pérez-González A & Galano A (2012) On the $\bullet\text{oH}$ and $\bullet\text{oOH}$ scavenging activity of 3-methyl-1-pyridin-2-yl-5-pyrazolone: Comparisons with its parent compound, edaravone. *Int. J. Quantum Chem* **112** (21): 3441-3448.
109. Álvarez-Diduk R, Ramírez-Silva MT, Galano A, & Merkoçi A (2013) Deprotonation mechanism and acidity constants in aqueous solution of flavonols: A combined experimental and theoretical study. *J. Phys. Chem. B* **117** (41): 12347-12359.
110. Medina ME, Galano A, & Alvarez-Idaboy JR (2014) Theoretical study on the peroxy radicals scavenging activity of esculetin and its regeneration in aqueous solution. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** (3): 1197-1207.
111. Rebollar-Zepeda AM & Galano A (2016) Quantum mechanical based approaches for predicting pKa values of carboxylic acids: evaluating the performance of different strategies. *RSC Adv.* **6** (113):112057-112064.
112. Ortiz JV (1999) Toward an Exact One-Electron Picture of Chemical Bonding. *Adv. Quantum Chem.* **35**: 33-52.
113. Ortiz JV (2013) Electron propagator theory: An approach to prediction and interpretation in quantum chemistry. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **3** (2): 123-142.
114. Ortiz JV (1996) Partial third-order quasiparticle theory: Comparisons for closed-shell ionization energies and an application to the Borazine photoelectron spectrum. *J. Chem. Phys.* **104** (19): 7599-7605.
115. Pérez-González A, Galano A, & Ortiz JV (2014) Vertical ionization energies of free radicals and electron detachment energies of their anions: A comparison of direct and indirect methods versus experiment. *J. Phys. Chem. A* **118** (31):6125-6131.
116. Parr RG, Szentpály Lv, & Liu S (1999) Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.* **121** (9): 1922-1924.
117. Chattaraj PK, Maiti B, & Sarkar U (2003) Philicity: A Unified Treatment of Chemical Reactivity and Selectivity. *J Phys. Chem. A* **107** (25):4973-4975.
118. Gázquez JL, Cedillo A, & Vela A (2007) Electrodonating and Electroaccepting Powers. *J. Phys. Chem. A* **111** (10): 1966-1970.
119. Gázquez JL (2008) Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity. *J. Mex. Chem. Soc.* **52** (1): 3-10.
120. Pearson RG (1963) Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **85** (22):3533-3539.
121. Pearson RG (1993) The principle of maximum hardness. *Acc. Chem. Res.* **26** (5): 250-255.
122. Ortiz JV (2003) Quasiparticle Approximations and Electron Propagator Theory. *Int. J. Quantum Chem* **95** (4-5): 593-599.
123. Singh RK, Ortiz JV, & Mishra MK (2010) Tautomeric forms of adenine: Vertical ionization energies and Dyson orbitals. *Int. J. Quantum Chem* **110** (10): 1901-1915.
124. Areti A, Yerra VG, Naidu VGM, & Kumar A (2014) Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol* **2** (1): 289-295.

125. Miyagawa T, *et al.* (2013) Effects of Oral L-Carnitine Administration in Narcolepsy Patients: A Randomized, Double-Blind, Cross-Over and Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE* **8** (1). e53707. doi: 10.1371/journal.pone.0053707.
126. Vermersch P, *et al.* (2012) Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurol* **12**:36.
127. Folch J, *et al.* (2015) Masitinib for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* **15** (6): 587-596.
128. Bareš M, Kaňovský P, Klajblová H, & Rektor I (2003) Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: A paired TMS study. *Eur. J. Neurol.* **10** (4): 385-389.
129. Fox SH, *et al.* (2018) International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **33** (8):1248-1266.
130. Niemann N & Jankovic J (2018) Treatment of Tardive Dyskinesia: A General Overview with Focus on the Vesicular Monoamine Transporter 2 Inhibitors. *Drugs* **78** (5):525-541.
131. Koziróg M, *et al.* (2011) Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* **50** (3): 261-266.
132. Chahbouni M, *et al.* (2010) Melatonin treatment normalizes plasma pro-inflammatory cytokines and nitrosative/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy. *J. Pineal Res.* **48** (3):282-289.
133. Hanaki M, Murakami K, Katayama S, Akagi KI, & Irie K (2018) Mechanistic analyses of the suppression of amyloid β 42 aggregation by apomorphine. *Bioorg. Med. Chem.* **26** (8): 1538-1546.
134. Auffret M, Drapier S, & Vérin M (2018) Pharmacological Insights into the Use of Apomorphine in Parkinson's Disease: Clinical Relevance. *Clin. Drug Investig.* **38** (4): 287-312.
135. Tavakoli-Ardakani M, Abbaspour H, Farhadi Nasab A, Mazaheri Meibodi A, & Kheradmand A (2018) Study of the effect of memantine on negative sign in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Iran J. Pharm. Res.* **17** (Special Issue): 122-129.
136. Pucks-Faes E, *et al.* (2018) Eleven years' experience with Intrathecal Baclofen – Complications, risk factors. *Brain Behav.* **8** (5): e00965.
137. McLaughlin MJ, *et al.* (2018) Pharmacogenomic Variability of Oral Baclofen Clearance and Clinical Response in Children With Cerebral Palsy. *PM and R* **10** (3):235-243.
138. Porsdam Mann S, de Lora Deltoro P, Cochrane T, & Mitchell C (2018) Is the use of modafinil, a pharmacological cognitive enhancer, cheating? *Ethics and Education* **13** (2): 251-267.
139. Minzenberg MJ, Yoon JH, Soosman SK, & Carter CS (2018) Altered brainstem responses to modafinil in schizophrenia: Implications for adjunctive treatment of cognition. *Transl Psychiatry* **8**(1): 58. doi: 10.1038/s41398-018-0104-z ..
140. Politi C, Ciccacci C, Novelli G, & Borgiani P (2018) Genetics and Treatment Response in Parkinson's Disease: An Update on Pharmacogenetic Studies. *Neuromolecular Med.* **20** (1): 1-17.
141. Gasser UE, Fischer A, Timmermans JP, & Arnet I (2013) Pharmaceutical quality of seven generic Levodopa/Benserazide products compared with original Madopar® / Prolopa®. *BMC Pharmacol Toxicol* **14**: 24. doi: 10.1186/2050-6511-14-24.

142. Taddei RN, Spinnato F, & Jenner P (2017) New Symptomatic Treatments for the Management of Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **132**: 407-452.
143. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, & Yamaguchi N (2014) Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci.* **68** (1): 37-49.
144. Bergman H & Soares-Weiser K (2018) Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018** (1): CD000204.
145. Mizuno Y, Shimoda S, & Origasa H (2018) Long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa and other adjunctive drugs. *J Neural Transm (Vienna)* **125** (1): 35-43.
146. Grimaldi R, *et al.* (1986) Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **29** (6): 735-737.
147. Hauser RA & Holford NHG (2002) Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Mov Disord* **17** (5): 961-968.
148. Zaccara G, *et al.* (2017) Do antiepileptic drugs increase the risk of infectious diseases? A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Br J Clin Pharmacol* **83** (9): 1873-1879.
149. Steiger MJ, El-Debas T, Anderson T, Findley LJ, & Marsden CD (1996) Double-blind study of the activity and tolerability of cabergoline versus placebo in parkinsonians with motor fluctuations. *J Neurol.* **243** (1): 68-72.
150. Rinne UK, *et al.* (1998) Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. *Drugs* **55** (SUPPL. 1): 23-30.
151. Oberstadt M, *et al.* (2018) TDP-43 self-interaction is modulated by redox-active compounds Auranofin, Chelerythrine and Riluzole. *Sci. Rep.* **8** (1): 2248. doi: 10.1038/s41598-018-20565.
152. Stocchi F, *et al.* (2010) Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* **68** (1): 18-27.
153. Hauser RA, *et al.* (2013) Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: A phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* **12** (4): 346-356.
154. Takeda A, *et al.* (2006) A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **21** (1): 17-28.
155. Epstein J, Sanderson IR, & MacDonald TT (2010) Curcumin as a therapeutic agent: The evidence from in vitro, animal and human studies. *Br. J. Nutr.* **103** (11): 1545-1557.
156. Chen M, *et al.* (2018) Use of curcumin in diagnosis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* **13** (4): 742-752.
157. Schmidt RT, Lee RH, & Spehlmann R (1976) Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **39** (4): 350-356.
158. Katrak PH, Cole AMD, Poulos CJ, & McCauley JCK (1992) Objective assessment of spasticity, strength, and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: A randomized double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* **73** (1): 4-9.

159. Glass A & Hannah A (1974) A comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *Paraplegia* **12** (3): 170-174.
160. Ebadi M, Sharma S, Shavali S, & El Refaey H (2002) Neuroprotective actions of selegiline. *J. Neurosci. Res.* **67** (3): 285-289.
161. Román GC, *et al.* (2010) Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: Differential effects by hippocampal size. *Stroke* **41** (6): 1213-1221.
162. Hepnarova V, *et al.* (2018) The concept of hybrid molecules of tacrine and benzyl quinolone carboxylic acid (BQCA) as multifunctional agents for Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* **150**: 292-306.
163. Giacobini E (1998) Invited review. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy: From tacrine to future applications. *Neurochem. Int.* **32** (5-6): 413-419.
164. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, & Leinonen M (2002) Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: A 6-month randomized placebo controlled double blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol. Scand.* **105** (4): 245-255.
165. Myllylä VV, *et al.* (2001) Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **8** (1): 53-60.
166. Scorr LM & Factor SA (2018) VMAT2 inhibitors for the treatment of tardive dyskinesia. *J. Neuro.l Sci.* 389:43-47.
167. Erkinjuntti T, *et al.* (2002) Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: A randomised trial. *Lancet* **359** (9314): 1283-1290.
168. Burns A, *et al.* (2009) Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* **8** (1):39-47.
169. Blautzik J, *et al.* (2016) Functional connectivity increase in the default-mode network of patients with Alzheimer's disease after long-term treatment with Galantamine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **26** (3): 602-613.
170. Rudolf G, *et al.* (2018) A novel non-opioid protocol for medically supervised opioid withdrawal and transition to antagonist treatment. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* **44** (3): 302-309.
171. Geldenhuys WJ & Van Der Schyf CJ (2013) Designing drugs with multi-target activity: The next step in the treatment of neurodegenerative disorders. *Expert Opin. Drug Discov.* **8** (2): 115-129.
172. Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, & Youdim MBH (2011) A novel anti-Alzheimer's disease drug, ladostigil. neuroprotective, multimodal brain-selective monoamine oxidase and cholinesterase inhibitor. in *Int. Rev. Neurobiol.*, pp 191-215.
173. Velázquez-Pérez L, *et al.* (2012) Lisuride reduces involuntary periodic leg movements in spinocerebellar ataxia type 2 patients. *Cerebellum* **11** (4): 1051-1056.
174. Md S, Haque S, Sahni JK, Baboota S, & Ali J (2011) New non-oral drug delivery systems for Parkinson's disease treatment. *Expert Opin. Drug Deliv.* **8** (3): 359-374.
175. Zhong HA (2017) ADMET properties: Overview and current topics. *Drug Design: Principles and Applications*, pp 113-133.
176. Schneider G & Fechner U (2005) Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nat. Rev. Drug Discov.* **4** (8): 649-663.
177. Chaiyasit W, Elias RJ, McClements DJ, & Decker EA (2007) Role of physical structures in bulk oils on lipid oxidation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **47** (3): 299-317.

178. Galano A & Alvarez-Idaboy JR (2018) Computational strategies for predicting free radical scavengers' protection against oxidative stress: Where are we and what might follow? *Int. J. Quantum Chem.* **118** (13): art. e25665 (25623 pages).
179. Miche H, Brumas V, & Berthon G (1997) Copper(II) interactions with nonsteroidal antiinflammatory agents. II. Anthranilic acid as a potential OH-inactivating ligand. *J. Inorg. Biochem.* **68** (1): 27-38.
180. Gaubert S, Bouchaut M, Brumas V, & Berthon G (2000) Copper-ligand interactions and physiological free radical processes. Part 3. Influence of histidine, salicylic acid and anthranilic acid on copper-driven Fenton chemistry in vitro. *Free Radic. Res.* **32** (5): 451-461.
181. Brenk R, *et al.* (2008) Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *Chem. Med. Chem.* **3** (3): 435-444.
182. Alvarez-Idaboy JR & Galano A (2012) On the chemical repair of DNA radicals by glutathione: Hydrogen vs electron transfer. *J. Phys. Chem. B* **116** (31): 9316-9325.
183. Galano A & Alvarez-Idaboy JR (2011) Glutathione: Mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals. *RSC Adv.* **1** (9): 1763-1771.
184. Gleeson MP, Hersey A, Montanari D, & Overington J (2011) Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters. *Nat. Rev. Drug Discov.* **10** (3): 197-208.
185. Zhong HA, Mashinson V, Woolman TA, & Zha M (2013) Understanding the molecular properties and metabolism of top prescribed drugs. *Curr Top Med Chem* **13**(11):1290-1307.
186. Martínez A, Vargas R, & Galano A (2009) What is important to prevent oxidative stress? A theoretical study on electron-transfer reactions between carotenoids and free radicals. *J. Phys. Chem. B* **113** (35):12113-12120.
187. Martínez A, Rodríguez-Girones MA, Barbosa A, & Costas M (2008) Donator acceptor map for carotenoids, melatonin and vitamins. *J. Phys. Chem. A* **112** (38):9037-9042.
188. Ulstrup J & Jortner J (1975) The effect of intramolecular quantum modes on free energy relationships for electron transfer reactions. *J. Chem. Phys.* **63** (10): 4358-4368.
189. Marcus RA & Sutin N (1985) Electron transfers in chemistry and biology. *BBA Reviews On Bioenergetics* **811** (3): 265-322.
190. Marcus RA (1993) Electron transfer reactions in chemistry: Theory and experiment (Nobel lecture). *Angew Chem Int. Ed. Engl.* **32** (8): 1111-1121.
191. Galano A (2011) On the direct scavenging activity of melatonin towards hydroxyl and a series of peroxy radicals. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (15): 7178-7188.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00094

Matrícula: 2171801453

DISEÑO COMPUTACIONAL DE ANTIOXIDANTES MULTIFUNCIONALES. CASO DE ESTUDIO: DERIVADOS DE EDARAVONE.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 10 del mes de septiembre del año 2019 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA
DR. FERNANDO CORTES GUZMAN
DR. RODOLFO OCTAVIO ESQUIVEL OLEA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: EDUARDO GABRIEL GUZMAN LOPEZ

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

- APROBAR -

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



EDUARDO GABRIEL GUZMAN LOPEZ
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. MARCELO ENRIQUE GALVAN ESPINOSA

VOCAL

DR. FERNANDO CORTES GUZMAN

SECRETARIO

DR. RODOLFO OCTAVIO ESQUIVEL OLEA