

CÁLCULO DE DESCRIPTORES MOLECULARES TOPOLÓGICOS DE DERIVADOS DE 1,4-DI-*N*-ÓXIDO DE 3-TRIFLUOROMETIL -2-CARBONILQUINOXALINA CON ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA

(CALCULATION OF TOPOLOGICAL MOLECULAR DESCRIPTORS OF 3-TRIFLUOROMETHYL-2-CARBONYLQUINOXALINE 1,4-DI-*N*-OXIDE DERIVATIVES WITH ANTIMALARIAL ACTIVITY)

EMMANUEL BERNAL-CARABALLO^{1,2}, JESÚS LEZAMA^{1*}

¹Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica y Química Computacional. Cumaná, Venezuela

²Laboratorio de Polímeros, Centro de Química «Gabriel Chuchani», Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas, Venezuela.

jlezgar@gmail.com

RESUMEN

La relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) es una técnica que correlaciona la estructura química de los compuestos con su actividad biológica. En el contexto de enfermedades tropicales, como la malaria, los modelos QSAR son particularmente beneficiosos, ya que facilitan el desarrollo de nuevos tratamientos eficaces. Se evaluaron un total de 19 compuestos derivados de 1,4-di-*N*-óxido-3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina con actividad antimalárica contra *Plasmodium falciparum*, mediante un estudio clásico de QSAR. El objetivo fue establecer las características estructurales que determinan la actividad antimalárica. Las estructuras de mínima energía fueron obtenidas utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), con la combinación funcional de correlación/base B3LYP/6-31++G(*d,p*); incluidos en el paquete computacional Gaussian 09W® y, a partir de éstas se calcularon los descriptores topológicos y el coeficiente de partición 1-octanol/agua ($\log P$), con el software Perkin Elmer Chembiooffice 18.1®. Mediante un análisis de regresión lineal múltiple, se estimó la correlación entre los descriptores moleculares y la actividad antimalárica, generando varios modelos QSAR, los cuales mostraron una buena calidad estadística ($r > 0,8$ y $Q^2 > 0,7$). Las ecuaciones obtenidas indican que la actividad antimalárica de los derivados de 1,4-di-*N*-óxido-3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina está asociado a los descriptores suma de grados de valencia, número de enlaces rotables, área de superficie polar, ovalidad, conectividad total y $\log P$. Esto sugiere que la topología molecular juega un papel clave en la bioactividad de este grupo de compuestos

Palabras claves: QSAR, actividad antimalárica, descriptores topológicos.

ABSTRACT

The quantitative structure-activity relationship (QSAR) is a technique that correlates

the chemical structure of compounds with their biological activity. In the context of tropical diseases like malaria, QSAR models are particularly beneficial as they facilitate the development of new effective treatments. A total of 19 compounds derived from 1,4-di-*N*-oxide-3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline with antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* were evaluated through a classical QSAR study. The objective was to establish the structural characteristics that determine antimalarial activity. The minimum energy structures were obtained using Density Functional Theory (DFT), with the correlation functional/basis combination B3LYP/6-31++G(*d,p*); included in the Gaussian 09W® computational package and, from these, the topological descriptors and the 1-octanol/water partition coefficient ($\log P$) were calculated with PerkinElmer Chembiooffice 18.1® software. Multiple linear regression analysis was used to establish the correlation between molecular descriptors and antimalarial activity, generating several QSAR models, all of which exhibited good statistical quality ($r > 0.8$ and $Q^2 > 0.7$). This equation indicates that the antimalarial activity of the 1,4-di-*N*-oxide-3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline derivatives is associated with the descriptors sum of degrees of valence, number of rotatable bonds, polar surface area, ovality, total connectivity and $\log P$. This suggests that molecular topology plays a key role in the bioactivity of this group of compounds.

Keywords: QSAR, antimalarial activity, topological descriptors.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de nuevos medicamentos constituye un ámbito multidisciplinario, que abarca desde la química médica hasta la farmacología y la biología molecular. Actualmente, el uso de métodos computacionales en la búsqueda de estructuras químicas con actividad farmacológica gana cada vez mayor relevancia, destacándose, los estudios de relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR), que agilizan y hacen más rentable el proceso de desarrollo de fármacos (HANSCH ET AL. 2002; DE ET AL. 2022; CHATTERJEE & ROY 2023).

Los modelos QSAR son ecuaciones matemáticas que correlacionan la actividad biológica de una serie de moléculas con sus propiedades estructurales o fisicoquímicas, mediante parámetros cuantitativos derivados computacional o experimentalmente (ROY ET AL. 2015). Estos parámetros, conocidos como descriptores moleculares, son índices numéricos que codifican la información relaciona-

da con las propiedades de la molécula (TODESCHINI ET AL. 2009), los cuales se emplean como variables independientes en una relación lineal, obtenida por un análisis de regresión múltiple, donde la actividad biológica se considera como la variable dependiente, de acuerdo a la ecuación 1.

Actividad biológica = f (parámetros fisicoquímicos y/o estructurales) [Ec.1]

Una de las principales características que deben presentar las QSAR es que deben ser estadísticamente robustas y capaces de hacer predicciones precisas al estimar la actividad de compuestos no probados (TROPSHA & GOLBRAIKH 2007), para lo cual se hace necesario considerar con mucho cuidado la calidad de los datos de bioactividad recolectados y la elección de los descriptores indicados, así como, los métodos estadísticos para el modelado y validación de los mismos. En este sentido, la topología molecular constituye un método muy utilizado en el cálculo rápido y directo de descriptores moleculares, para lo

cual la molécula se representa por un grafo donde los átomos se ubican en los vértices (a excepción del hidrógeno) y los enlaces en las aristas. La conectividad entre los átomos se incluye dentro de matrices topológicas (de distancia o adyacencia), a partir de las cuales se calculan los índices topológicos, permitiendo una caracterización de la estructura molecular a un bajo costo computacional (GÁLVEZ ET AL. 2012; LÓPEZ ET AL. 2013; ZANNI ET AL. 2020; KIRMANI ET AL. 2021).

Estos modelos QSAR, basados en descriptores topológicos, han sido ampliamente utilizados en la investigación de potenciales fármacos contra enfermedades tropicales (AGRAWAL ET AL. 2001; GARCÍA-DOMENECH ET AL. 2008; CARRILLO ET AL. 2017; NGO HANNA ET AL. 2021), que provocan estragos en países subdesarrollados motivado, entre otras razones, al atraso socio-económico que éstas padecen (COHEN ET AL. 2014), siendo la malaria una de las más devastadoras, ya que se estima que sólo en 2021 provocó 247 millones de casos y se cobró la vida de aproximadamente 619 mil afectados (WHO 2022). Esta enfermedad es provocada por los parásitos del género *Plasmodium* y transmitida a través de la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles* (PHILLIPS ET AL. 2017). La malaria, en seres humanos, puede ser causada por cuatro especies del género *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. falciparum*, siendo ésta última la más peligrosa y mortal (SATO 2021). La reciente aparición de cepas de éstos parásitos, particularmente *P. falciparum*, que han desarrollado resistencia tanto a los tratamientos clásicos basados en derivados de quinolina (SLATER 1993; WICHT ET AL. 2020) como a los tratamientos basados en terapias combinadas con artemisinina (TCA) y ha generado urgencia en el desarrollo de nuevos fármacos antimaláricos (FAIRHURST & DONDORP 2016; WARD ET AL. 2022).

En esta búsqueda, llaman la atención una se-

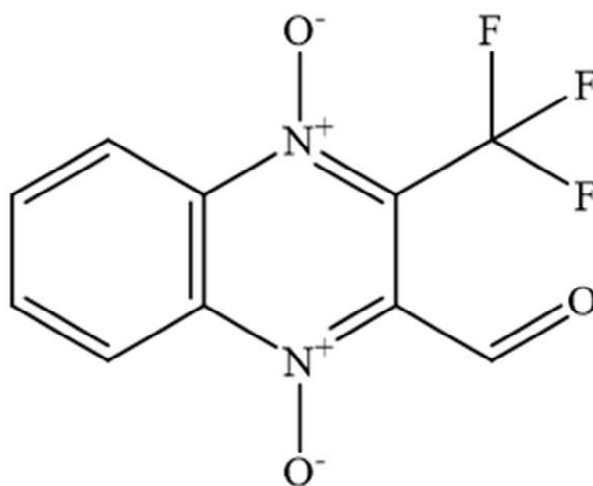


Figura 1: Estructura química básica de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina.

rie de compuestos activos contra el *P. falciparum* basados en 1,4-di-N-óxido de quinoxalina (VICENTE ET AL. 2008; BAREA ET AL. 2012), específicamente un grupo de derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina (**Fig. 1**), que mostraron resultados muy alentadores contra la cepa FCB1 (*Falciparum* Colombia B-1) de *P. falciparum* resistente a la cloroquina (ZARRANZ ET AL. 2006; MARIN ET AL. 2008).

En atención a lo anterior, y considerando que la interacción entre ligandos y receptores es un proceso altamente complejo que depende de factores como la estructura molecular, la distribución de la densidad electrónica y de las conformaciones espaciales (IBEZIM ET AL. 2012; MELO-FILHO ET AL. 2016; ISERT ET AL. 2023); se planteó desde el enfoque de estudios QSAR para evaluar la relación entre la estructura de una serie de derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina y su actividad antimalárica. Para tal fin, se calcularon, mediante la teoría del funcional de densidad (DFT) al nivel B3LYP/6-31++G(*d,p*), los descriptores topológicos relacionados con las interacciones fármaco-receptor y se construyeron modelos QSAR para comprender como influye la topología

molecular sobre la actividad de estos compuestos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los compuestos con actividad antimalárica

Se seleccionaron 19 derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina con actividad antimalárica, determinada bajo las mismas condiciones experimentales. Los datos de concentración media inhibitoria (IC₅₀) contra la cepa FCB1 de *P. falciparum* se obtuvieron de la literatura (ZARRANZ ET AL. 2006; MARIN ET AL. 2008).

Optimización de estructuras

Para obtener las estructuras de mínima energía, las estructuras tridimensionales de las moléculas se modelaron usando el programa Gauss View 6.0. Los cálculos DFT se realizaron utilizando el funcional de intercambio-correlación (BECKE 1988; C. LEE ET AL. 1988) con el conjunto de base 6-31++G(d,p), incluidos en el paquete computacional Gaussian 09 para Windows (G09W) (FRISCH ET AL. 2009).

Obtención de los descriptores moleculares

Se utilizó el software Perkin Elmer Chembiooffice 18.1 (G09W) (FRISCH ET AL. 2009). para el cálculo de los descriptores (conectividad total, índice de Balaban (J), refractividad molar (R.M.), suma de grados de valencia (S. G. V.), área de superficie polar (A.S.P.), número de enlaces rotables (N.E.R.), coeficiente de partición 1-octanol/agua (log P), entre otros, a partir de las estructuras de mínima energía.

Cálculos estadísticos

Se realizó un análisis de correlación lineal múltiple entre la actividad antimalárica, ln

(1/IC₅₀), reportada y los descriptores moleculares calculados, utilizando el software Statgraphics Centurion XVI y, considerando la actividad antimalárica como la variable dependiente y los descriptores moleculares como las variables independientes.

La calidad estadística de los modelos obtenidos fue evaluada mediante el valor del coeficiente de correlación lineal (r) y el F de Fisher. Adicionalmente, mediante una matriz de correlación se determinó que las variables independientes no estuvieran intercorrelacionadas entre sí.

Validación del modelo QSAR

Una vez identificados los modelos QSAR, se empleó el método de validación cruzada Leave-One-Out Cross-Validation (G09W) (FRISCH ET AL. 2009).

Se evaluó la capacidad predictiva (Q²) de los modelos encontrados mediante la ecuación 2:

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (Y_{exp} - Y_{pred})^2}{\sum_{i=1}^n (Y_{exp} - \bar{Y}_{exp})^2} \quad [\text{Ec.2}]$$

donde, Y_{pred} , Y_{exp} e $\bar{Y}$ son los valores de la actividad predicha, la actividad experimental, y el valor promedio de la actividad experimental, respectivamente (GOLBRAIKH & TROPSHA 2002).

De igual forma, se determinó el rendimiento del modelo mediante la determinación del error estándar de predicción (TODESCHINI ET AL. 2009), con la ecuación 3:

$$SEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_{exp} - Y_{pred})^2}{n}} \quad [\text{Ec.3}]$$

donde n es el número de muestras utilizada para la construcción de los modelos.

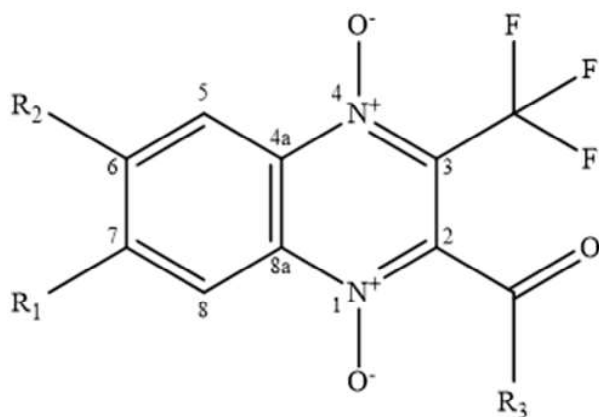


Figura 2: Estructura general de los derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se eligieron 19 derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina, con bioactividad en términos de IC₅₀ frente a la cepa FCB1 de *P. falciparum*, reportados en la literatura. La estructura general de los compuestos estudiados se muestra en la **Fig. 2**, mientras que los sustituyentes R1, R2 y R3 se enlistan en la **tabla 1**. A fin de referenciar la bioactividad que poseen las estructuras químicas estudiadas, se añadió la cloroquina (CQ) por ser el medicamento de uso común en el siglo XX para el tratamiento de la malaria (FOLEY & TILLEY 1998). De la **tabla 1** puede observarse que la variación estructural incide

Tabla 1. Estructura química y actividad biológica de los 19 derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina seleccionados para el estudio QSAR

Compuestos	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (μmol l ⁻¹)	Referencia
1	H	H		0,20	(MARIN ET AL. 2008)
2	CH ₃	H		0,70	(MARIN ET AL. 2008)
3	CF ₃	H		0,90	(MARIN ET AL. 2008)?
4	Cl	H		0,80	(MARIN ET AL. 2008)
5	OCH ₃	H		0,80	(MARIN ET AL. 2008)
6	Cl	H		0,10	(MARIN ET AL. 2008)
7	Cl	Cl		9,50	(MARIN ET AL. 2008)
8	Cl	H		10,0	(MARIN ET AL. 2008)
9	CH ₃	CH ₃		2,70	(ZARRANZ ET AL. 2006)
10	CH ₃	H		1,70	(ZARRANZ ET AL. 2006)
11	OCH ₃	H		23,60	(ZARRANZ ET AL. 2006)
12	Cl	Cl		11,40	(ZARRANZ ET AL. 2006)
13	Cl	H		2,90	(ZARRANZ ET AL. 2006)
14	H	H	CH ₂ CH ₃	2,40	(ZARRANZ ET AL. 2006)
15	H	Cl	CH ₂ CH ₃	3,10	(ZARRANZ ET AL. 2006)
16	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	1,90	(ZARRANZ ET AL. 2006)
17	H	H	CH(CH ₃) ₂	2,00	(ZARRANZ ET AL. 2006)
18	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	2,10	(ZARRANZ ET AL. 2006)
19	H	H	C(CH ₃) ₃	1,20	(ZARRANZ ET AL. 2006)
CQ				0,40	(MARIN ET AL. 2008)

IC₅₀: Concentración media inhibitoria; CQ: Cloroquina

sobre los valores de actividad antimalárica, considerando que un menor valor de IC₅₀, representa una mayor efectividad del com-

puesto químico. Las estructuras más activas contra la malaria presentan en la posición R3 un heterocíclico aromático, tiofenil (1-4) o

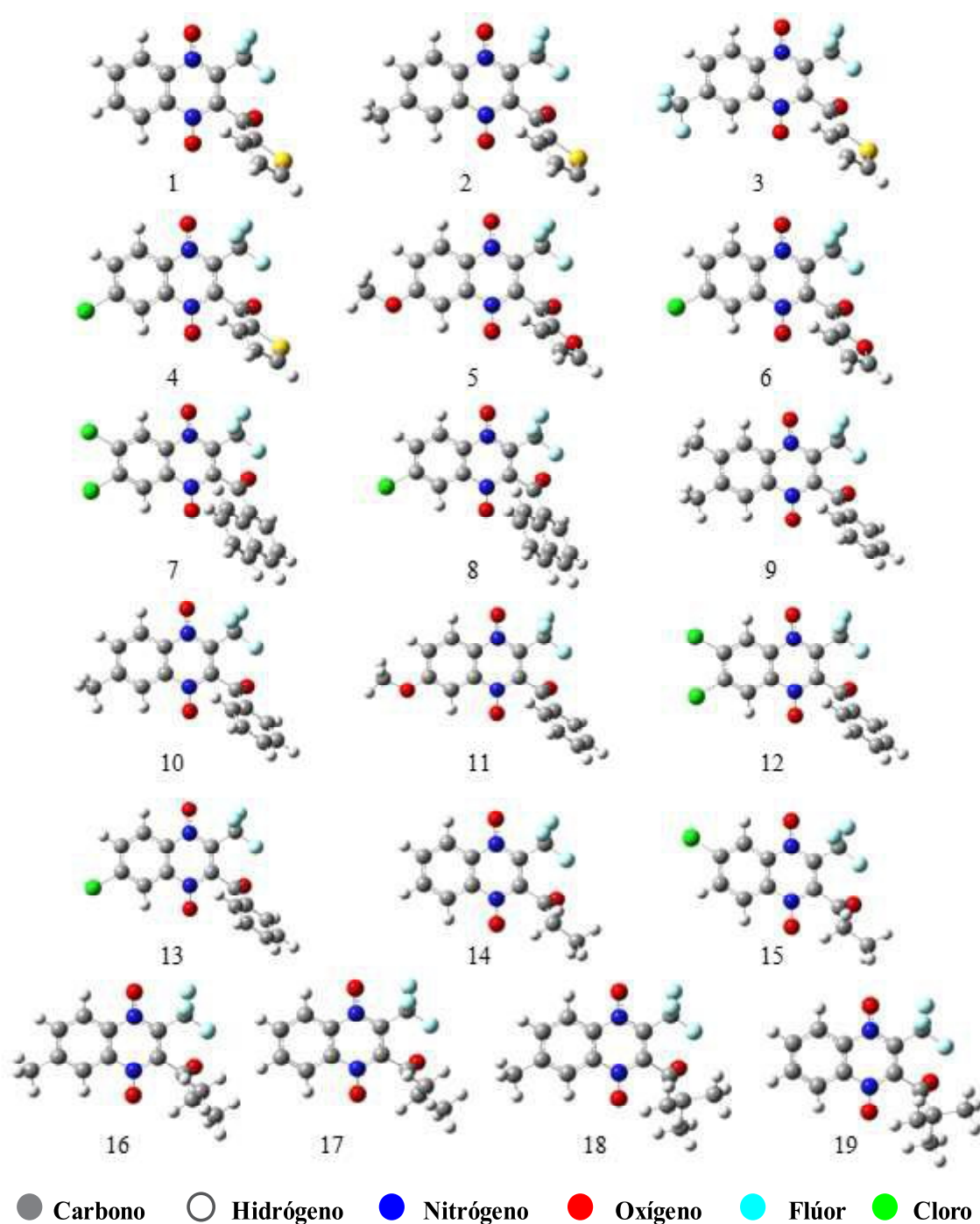


Figura 3: Estructuras de mínima energía de los derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina, obtenidas al nivel DFT B3LYP/6-31++G(d,p).

furanil (5 y 6) y exhiben un IC₅₀ menor a 1, incluso con menor IC₅₀ que la cloroquina (1 y 6) (MARIN *ET AL.* 2008).

Estructuras optimizadas

En la **Fig. 3** se muestran las estructuras optimizadas de cada compuesto obtenidas al nivel de DFT B3LYP/6-31++G(d,p). La prin-

Tabla 2. Descriptores moleculares seleccionados para el estudio QSAR y valores de bioactividad

Compuesto	log <i>P</i>	S.G.V.	N.E.R.	A.S.P. (Å ²)	Ovalidad	C. Total (10 ⁻⁴)	ln (1/ <i>IC</i> ₅₀)
1	1,53	96,67	3,00	64,01	1,21	3,86	1,61
2	1,97	98,67	3,00	64,01	1,23	3,15	0,36
3	2,45	122,67	4,00	64,01	1,23	1,57	0,10
4	2,15	98,44	3,00	64,01	1,23	3,15	0,22
5	1,09	110,00	4,00	82,47	1,25	2,23	0,22
6	1,80	103,78	3,00	73,24	1,22	3,15	2,30
7	5,01	119,56	3,00	64,01	1,22	0,30	-2,25
8	4,39	117,78	3,00	64,01	1,21	0,37	-2,30
9	3,38	106,00	3,00	64,01	1,23	1,82	-0,99
10	2,94	104,00	3,00	64,01	1,23	2,22	-0,53
11	2,40	110,00	4,00	73,24	1,25	1,57	-3,16
12	3,72	105,56	3,00	64,01	1,24	1,82	-2,43
13	3,12	103,78	3,00	64,01	1,23	2,23	-1,06
14	1,04	86,00	3,00	64,01	1,22	18,90	-0,87
15	1,66	87,77	3,00	64,01	1,24	15,43	-1,13
16	1,76	90,00	3,00	64,01	1,21	12,60	-0,64
17	1,33	88,00	3,00	64,01	1,19	15,43	-0,69
18	1,97	92,00	3,00	64,01	1,20	10,91	-0,74
19	1,53	90,00	3,00	64,01	1,18	13,36	-0,18

cial ventaja de este nivel de teoría, en comparación con otras aproximaciones en el campo de la química cuántica, es su capacidad para proporcionar resultados que describen con precisión la distribución de la densidad electrónica en el sistema, además, que estos resultados son coherentes con las observaciones experimentales (LEZAMA *ET AL.* 2009; SANTOS *ET AL.* 2020). Adicionalmente, se aplicó el criterio de la segunda derivada, para confirmar que todas las estructuras sean mínimas en las superficies de energía potencial (MCQUARRIE, 1986).

Descriptores moleculares

En la **tabla 2** se presentan los valores de los seis descriptores moleculares calculados que, de acuerdo a las correlaciones lineales múltiples aplicadas, mejor describen la actividad antimalárica de los compuestos estudiados. Se muestran cinco descriptores topológicos: número de enlaces rotables (N.E.R.), suma de grados de valencia (S.G.V.), área de superficie polar (A.S.P.), ovalidad y conectividad total (C.

Total); y un descriptor termodinámico: coeficiente de partición 1-octanol/agua (log *P*).

Modelos QSAR obtenidos

Empleando el análisis de regresión lineal múltiple y tomando en consideración los criterios de calidad estadísticas y de validación (*r*, *F*, *Q*² y SEP), se obtuvieron 5 modelos de relación cuantitativa estructura-reactividad. El coeficiente de correlación *r* cuantifica el ajuste lineal del modelo; el índice de Fisher *F* señala el grado de conformidad y/o factibilidad de la ecuación; mientras que *Q*² (índice de predictibilidad de validación cruzada) examina los resultados para garantizar que son independientes y señala la exactitud de los resultados obtenidos a través del modelo y, por último, SEP cuantifica el error estándar de la ecuación al momento de predecir la actividad biológica.

Para evaluar las correlaciones entre los factores presentes en los modelos QSAR, en la **tabla 3** se muestra la matriz de correlación

Tabla 3. Matriz correlación para los descriptores moleculares incluidos en el modelo QSAR

	log P	S.G.V.	N.E.R.	ASP	Ovalidad	C. Total	ln (1/IC₅₀)
log P	1,00						
S.G.V.	0,69	1,00					
N.E.R.	-0,16	0,50	1,00				
ASP	-0,29	0,25	0,66	1,00			
Ovalidad	0,27	0,42	0,42	0,42	1,00		
C. Total	-0,63	-0,86	-0,31	-0,25	-0,49	1,00	
ln (1/IC₅₀)	-0,58	-0,24	-0,10	0,17	-0,23	0,06	1,00

entre los descriptores moleculares. El log P es el descriptor que mejor se correlaciona linealmente con la actividad antimalárica en este estudio ($r > 0,50$). Además, como se observa en la **tabla 3**, dos descriptores utilizados (S.G.V. y C. Total) presentan una inter-

correlación significativa ($r > 0,75$), por lo que no fueron incluidos ambos en una misma ecuación.

A partir de todas las consideraciones mencionadas, se obtuvieron cinco modelos QSAR, descritos con las siguientes ecuaciones:

$$\ln (1/IC_{50}) = -2,19159 - 2,61598 \cdot \log P + 0,237121 \cdot \text{S.G.V.} - 5,16482 \cdot \text{N.E.R.} \quad [\text{Ec. 4}]$$

$r = 0,955$; $F = 52,210$; $Q^2 = 0,913$; $SEP = 0,387$; $N = 19$

$$\ln (1/IC_{50}) = -1,66684 - 2,65466 \cdot \log P + 0,240453 \cdot \text{S.G.V.} - 5,10893 \cdot \text{N.E.R.} - 0,0143679 \cdot \text{ASP} \quad [\text{Ec. 5}]$$

$r = 0,956$; $F = 37,190$; $Q^2 = 0,914$; $SEP = 0,384$; $N = 19$

$$\ln (1/IC_{50}) = -3,4294 - 2,62268 \cdot \log P + 0,237274 \cdot \text{S.G.V.} - 5,19375 \cdot \text{N.E.R.} + 1,08659 \cdot \text{Ovalidad} \quad [\text{Ec. 6}]$$

$r = 0,855$; $F = 36,630$; $Q^2 = 0,913$; $SEP = 0,386$; $N = 19$

$$\ln (1/IC_{50}) = -8,9172 - 1,47808 \cdot \log P - 1,79832 \cdot \text{N.E.R.} - 15,5913 \cdot \text{Ovalidad} - 2130,23 \cdot \text{C. Total} \quad [\text{Ec. 7}]$$

$r = 0,865$; $F = 10,400$; $Q^2 = 0,784$; $SEP = 0,657$; $N = 19$

$$\ln (1/IC_{50}) = -11,9835 - 1,54435 \cdot \log P - 1,89117 \cdot \text{N.E.R.} - 0,026499 \cdot \text{A.S.P.} - 2038,83 \cdot \text{C. Total} \quad [\text{Ec. 8}]$$

$r = 0,848$; $F = 8,930$; $Q^2 = 0,718$; $SEP = 0,694$; $N = 19$

Los modelos obtenidos demostraron una excelente calidad estadística, con coeficientes de correlación (r) superiores a 0,80 y valores de Q^2 por encima de 0,70. De acuerdo a la literatura, un modelo QSAR se considera aceptable cuando Q^2 se encuentra por encima de 0,50 (GOLBRAIKH & TROPSHA 2002)

La ecuación 5 se destaca por su excelente correlación lineal y capacidad predictiva ($Q^2 = 0,91$ y $r = 0,95$), siendo este el modelo con mayor capacidad predictiva para la actividad antimalárica de los compuestos estudiados. Asimismo, presenta el valor más bajo de error

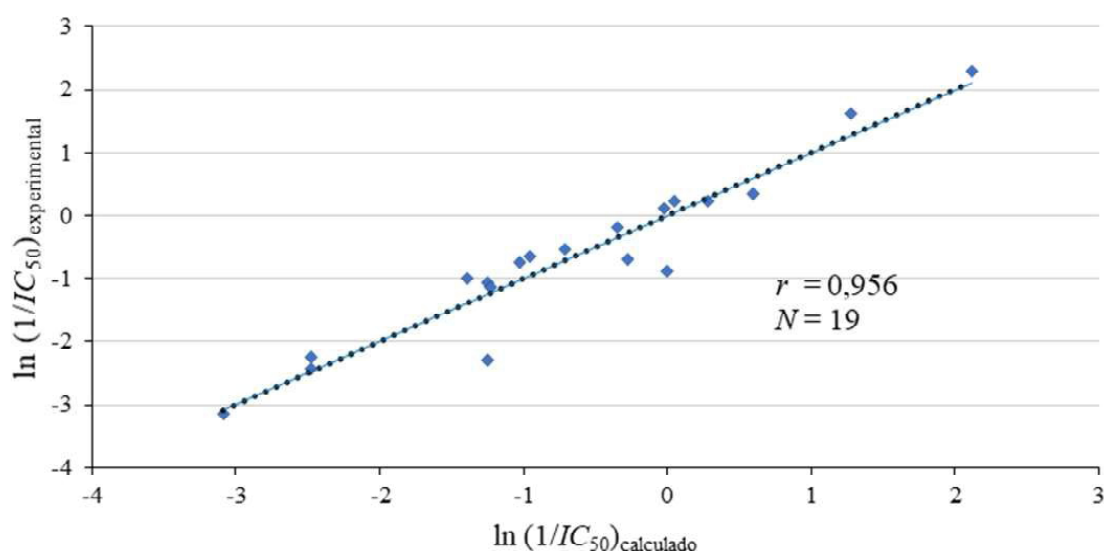
estándar de predicción ($SEP = 0,38$) y un alto valor del estadístico de Fisher ($F = 37,19$).

Por otro lado, en la **tabla 4**, se comparan los valores experimentales y los valores calculados por la ecuación 5. Se observa una buena concordancia entre los valores obtenidos usando dicha ecuación y, los datos experimentales reportados.

En la **Fig. 4**, se observa la linealidad entre los valores experimentales y los calculados por la ecuación 5, lo que indica la excelente capacidad predictiva de este modelo QSAR.

Tabla 4. Actividad antimalárica predicha por la ecuación 5.

Compuesto	Valor experimental	Valor calculado	Residuo
1	1,609	1,272	0,337
2	0,357	0,593	-0,236
3	0,105	-0,025	0,130
4	0,223	0,049	0,174
5	0,223	0,280	-0,057
6	2,303	2,116	0,187
7	-2,251	-2,473	0,222
8	-2,303	-1,250	-1,053
9	-0,993	-1,389	0,395
10	-0,531	-0,709	0,178
11	-3,161	-3,088	-0,073
12	-2,434	-2,477	0,043
13	-1,065	-1,253	0,188
14	-0,875	-0,001	-0,874
15	-1,131	-1,225	0,093
16	-0,642	-0,954	0,312
17	-0,693	-0,274	-0,419
18	-0,742	-1,027	0,285
19	-0,182	-0,348	0,165

Figura 4: $\ln (1/IC_{50})_{\text{experimental}}$ vs. $\ln (1/IC_{50})_{\text{calculado}}$ mediante la ecuación 5.

De acuerdo al modelo QSAR (ecuación 5) la actividad antimalárica de los derivados 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina depende de cuatro descriptores moleculares: S.G.V.; N.E.R; log P y A.S.P. Esta ecuación, indica que la bioactividad disminuye con el incre-

mento de N.E.R, A.S.P. y log P, mientras que aumenta con altos valores de S.G.V.

El descriptor log P, es el más significativo en términos de la permeabilidad celular, ya que el valor de este índice es directamente proporcional a la lipofilicidad y, por lo tanto, a la

solubilidad de las moléculas en membranas lipídicas (MALAVÉ ET AL. 2015; SOLIMAN ET AL. 2021). Para que un fármaco alcance el sitio de acción debe poder interactuar con membranas (medio lipofílico) y citoplasma (medio acuoso), de allí que el log P ideal debe tener un valor intermedio, donde no predomine ni el carácter hidrofóbico ni el hidrofílico (KUJAWSKI ET AL. 2012). Se ha demostrado que los fármacos con buena permeabilidad celular suelen tener valores moderados de log P (log P < 5), de acuerdo con la regla de cinco de Lipinski, que se utiliza para evaluar la capacidad de un compuesto químico de atravesar membranas biológicas y difundirse en el citoplasma (LIPINSKI ET AL. 2001; BENET ET AL. 2016). En cambio, compuestos con alta lipofilidad tienden a exhibir problemas de retención en la membrana celular y son menos selectivos en su unión con las proteínas (LEE & CHOI 2019). Si no se puede alcanzar o mantener una concentración adecuada de un fármaco en el tejido diana, incluso la sustancia in vitro más potente, puede ser un fármaco ineficaz (LEWANDOWSKI ET AL. 2020).

El modelo QSAR obtenido indica que un incremento de la lipofilidad de la estructura química (altos valores de log P) inciden en la disminución de la actividad antimalárica de los compuestos estudiados. En este sentido, los derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina, deben exhibir bajos valores de log P, idealmente, entre 0 y 2.

El descriptor topológico, suma de grados de valencia (S.G.V.), se relaciona con el tamaño y conectividad de la molécula, ya que representa la suma de los órdenes de los enlaces adyacentes a un átomo, incluyendo aquellos enlaces que involucren hidrógenos (LEWANDOWSKI ET AL. 2020). El modelo QSAR sugiere que un incremento en el valor de S.G.V. se relaciona con una mayor bioactividad. Esta correlación puede estar asociada a

la presencia de anillos de tiofenilo o furanilo en la posición R3 (**Figura 2**), en las moléculas que exhiben la actividad antimalárica más alta, y al mismo tiempo, presentan valores relativamente elevados de S.G.V. Sin embargo, valores muy altos de este índice topológico (S.G.V. > 120,00) pueden introducir otros factores estructurales que contrarrestan la actividad biológica.

Los resultados indican qué moléculas con valores superiores a 3, para el número de enlaces rotantes (N.E.R.), presentan una disminución en la actividad antimalárica. Una molécula, con un alto valor de N.E.R. será muy flexible y tendrá un mayor número de conformaciones energéticamente similares, siendo más difícil lograr un acoplamiento con el receptor y, por lo tanto, tendrá menor probabilidad de experimentar una interacción ligando-receptor exitosa (MALAVÉ ET AL. 2016).

En cuanto al descriptor área de superficie polar (A.S.P.), la ecuación 5 señala que un aumento en este parámetro resulta en una reducción de la actividad antimalárica de los compuestos analizados. Este descriptor se define como la suma de la superficie que abarca todos los átomos polares, generalmente oxígeno y nitrógeno, incluyendo los hidrógenos unidos (CLARK 2011; TEKIN ET AL. 2022). Su utilidad radica en medir la capacidad de un fármaco para atravesar las membranas celulares; las moléculas con un valor de A.S.P. superior a 140,00 Å² son tan altamente polares que difícilmente penetran las membranas celulares (PALM ET AL. 1997). Sin embargo, como se observa en la **tabla 2**, la mayoría de las estructuras químicas estudiadas presentan un valor de A.S.P. muy por debajo de 140,00 Å², por consiguiente, estas estructuras tienen la capacidad de penetrar las membranas celulares.

El modelo QSAR sugiere que la actividad antimalárica de los derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina

lina es el resultado de una baja lipofilidad (entre 0 y 2), un N.E.R. no mayor a 3, un A.S.P. inferior a 140,00 Å², y una S.G.V. entre 90,00 y 120.00

CONCLUSIONES

Los modelos QSAR desarrollados en esta investigación demostraron ser estadísticamente sólidos, con valores de $r > 0,80$ y $Q^2 > 0,70$. Entre estos modelos, la ecuación 5 destacó al exhibir la correlación estadística más alta ($r = 0,96$) y una capacidad predictiva sobresaliente ($Q^2 = 0,91$), lo que convierte a este modelo QSAR en una herramienta confiable para estimar y predecir la actividad antimalárica de moléculas de derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina. Asimismo, los resultados de este trabajo sugieren que la actividad antimalárica de estos compuestos está asociada a los descriptores topológicos: número de enlaces rotables, suma de grados de valencia y área de superficie polar; y a un descriptor termodinámico: coeficiente de partición 1-octanol/agua ($\log P$). Por lo tanto, la topología molecular de los derivados de 1,4-di-N-óxido de 3-trifluorometil-2-carbonilquinoxalina resulta relevante para estimar y predecir la actividad antimalárica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRAWAL V. K., SRIVASTAVA R. & KHADIKAR P. V. 2001. QSAR Studies on some antimalarial sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem.* 9(12): 3287–3293. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00241-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00241-3)
- BAREA C., PABÓN A., GALIANO S., PÉREZ-SILANES S., GONZALEZ G., DEYSSARD C., MONGE A., DEHARO E. & ALDANA I. 2012. Antiplasmodial and Leishmanicidal Activities of 2-Cyano-3-(4-phenylpiperazine-1-carboxamido) Quinoxaline 1,4-Dioxide Derivatives. *Molecules.* 17(8): 9451–9461. <https://doi.org/10.3390/molecules17089451>
- BECKE A. D. 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A.* 38(6): 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>
- BENET L. Z., HOSEY C. M., URSU O. & OPREA T. I. 2016 BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 101: 89–98. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>
- CARRILLO J. S., RIZZA C., ÁLVAREZ B. E., HERNÁNDEZ D., ÁLVAREZ J. G. y DOMENECH R. G. 2017. Aplicación de la topología molecular en la búsqueda de nuevos compuestos basados en azaaunonas derivados de las aunonas naturales como potenciales antimaláricos. *Nereis Rev. Iberoam. Interdiscip. Métodos, Model. Simulación.* 9: 49–62.
- CHATTERJEE M. & ROY K. 2023. Chapter 1 - Quantitative structure-activity relationships (QSARs) in medicinal chemistry (K. B. T.-C. Roy QSAR and Machine Learning Applications for Novel Drug Development (ed.); pp. 3–38). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18638-7.00029-3>
- CLARK D. E. 2011. What has polar surface area ever done for drug discovery?. *Future Med. Chem.* 3(4): 469–484. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.1>
- COHEN J. P., STURGEON G. & COHEN A. 2014. Measuring progress in neglected disease drug development. *Clin. Ther.* 36(7): 1037–1042. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.05.004>

- DE P., KAR S., AMBURE P. & ROY K. 2022. Prediction reliability of QSAR models: an overview of various validation tools. *Arch. Toxicol.* 96(5): 1279–1295. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03252-y>
- FAIRHURST R. M. & DONDORP A. M. 2016. Artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Microbiol. Spectr.* 4(3): 10–1128. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ei10-0013-2016>
- FOLEY M. & TILLEY L. 1998. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents. *Pharmacol. Ther.* 79(1): 55–87. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(98\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00012-6)
- FRISCH M. J., TRUCKS G. W., SCHLEGEL H. B., SCUSERIA G. E., ROBB M. A., CHEESEMAN J. R., SCALMANI G., BARONE V., MENNUCCI B., PETERSSON G. A., NAKATSUJI H., CARICATO M., LI X., HRATCHIAN H. P., IZMAYLOV A. F., BLOINO J., ZHENG G., SONNENBERG J. L., HADA M. y FOX D. J. 2009. *Gaussian 09 Revision A.2*.
- GÁLVEZ J., GLÁVEZ-LLOMPART M. & GARCÍA-DOMENECH R. 2012. Molecular topology as a novel approach for drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 7(2): 133–153. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.652083>
- GARCÍA-DOMENECH R., LÓPEZ-PEÑA W., SANCHEZ-PERDOMO Y., SANDERS J. R., SIERRA-ARAUJO M. M., ZAPATA C. & GÁLVEZ J. 2008. Application of molecular topology to the prediction of the antimalarial activity of a group of uracil-based acyclic and deoxyuridine compounds. *Int. J. Pharm.* 363(1): 78–84. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.07.003>
- GOLBRAIKH A. & TROPSHA A. 2002. Beware of q²! *J. Mol. Graph. Model.* 20(4): 269–276. [https://doi.org/10.1016/S1093-3263\(01\)00123-1](https://doi.org/10.1016/S1093-3263(01)00123-1)
- GOLUB G. H., HEATH M. & WAHBA G. 1979. Generalized cross - validation as a method for choosing a good ridge parameter. *Technometrics.* 21(2): 215–223. <https://doi.org/10.1080/00401706.1979.10489751>
- HANSCH C., HOEKMAN D., LEO A., WEININGER D. & SELASSIE C. D. 2002. Chem-bioinformatics: comparative QSAR at the interface between chemistry and biology. *Chem. Rev.* 102(3): 783–812. <https://doi.org/10.1021/cr0102009>
- IBEZIM E., DUCHOWICZ P. R., ORTIZ E. V. & CASTRO E. A. 2012. QSAR on aryl-piperazine derivatives with activity on malaria. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 110(1): 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2011.10.002>
- ISERT C., ATZ K. & SCHNEIDER G. 2023. Structure-based drug design with geometric deep learning. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 79: 102548. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sbi.2023.102548>
- KIRMANI S. A. K., ALI P. & AZAM F. 2021. Topological indices and QSPR/QSAR analysis of some antiviral drugs being investigated for the treatment of COVID-19 patients. *Int. J. Quantum Chem.* 121(9): e26594. <https://doi.org/doi.org/10.1002/qua.26594>
- KUJAWSKI J., POPIELARSKA H., MYKA A., DRABIŃSKA B. & BERNARD M. K. 2012. The log p parameter as a molecular descriptor in the computer aided drug design - an overview. *Comput. Methods*

- Sci. Technol.* 18(2): 81–88. <https://doi.org/10.12921/cmst.2012.18.02.81-88>
- LEE C., YANG W. & PARR R. G. 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* 37(2): 785. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- LEE Y. & CHOI S. Q. 2019. Quantitative analysis for lipophilic drug transport through a model lipid membrane with membrane retention. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 134: 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.020>
- LEWANDOWSKI W., LEWANDOWSKA H., GOLONKO A., SWIDERSKI G., SWISOCKA R. & KALINOWSKA M. 2020. Correlations between molecular structure and biological activity in «logical series» of dietary chromone derivatives. *PLoS One.* 15(8): e0229477. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0229477>
- LEZAMA J., MÁRQUEZ E., MORA J. R., CÓRDOVA T. & CHUCHANI G. 2009. Theoretical calculations on the mechanisms of the gas phase elimination kinetics of chlorocyclohexane, 3-chlorocyclohexene and 4-chlorocyclohexene. *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* 916(1–3): 17–22. <https://doi.org/10.1016/J.THEOCHEM.2009.08.029>
- LIPINSKI C. A., LOMBARDO F., DOMINY B. W. & FEENEY P. J. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46(1–3): 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- LÓPEZ Á. D., GÓMEZ I. I., MOREIRA L. R., ÁLVAREZ J. G. & DOMENECH R. G. 2013. Aplicación de la topología molecular en la predicción de la actividad antiprotozoaria de derivados del benzimidazol. *Nereis. Interdiscip. Ibero-American J. Methods, Model. Simulation.* 5: 9–17.
- MALAVÉ J. A., MÁRQUEZ BRAZÓN E. A., ROSAS F. O., LEZAMA J. A. y CABARCAS F. 2016. Estudio computacional de flavonoides con actividad anti-VIH1: aproximación QSAR a partir de descriptores moleculares, electrónicos, termodinámicos y topológicos. *Av. En. Química* 11(3): 113–122. <https://www.researchgate.net/publication/317028702>
- MALAVÉ J. A., MÁRQUEZ E. & LEZAMA J. A. 2015. Cálculo de descriptores moleculares topológicos en flavonoides con actividad anti-VIH-1. *Saber.* 27(1): 102–109. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-01622015000100013&lng=es&nrm=iso&tling=es
- MARÍN A., MOREIRA LIMA L., SOLANO B., VICENTE E., PÉREZ SILANES S., MAUREL S., SAUVAIN M., ALDANA I., MONGE A. & DEHARO E. 2008. Antiplasmodial structure–activity relationship of 3-trifluoromethyl-2-arylcarbonylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives. *Exp. Parasitol.* 118(1): 25–31. <https://doi.org/10.1016/J.EXPPARA.2007.05.009>
- MCQUARRIE D. 1986. *Statistical Mechanics.* Harper & Row.
- MELO-FILHO C. C., DANTAS R. F., BRAGA R. C., NEVES B. J., SENER M. R., VALENTE W. C. G., REZENDE-NETO J. M., CHAVES W. T., MURATOV E. N., PAVELEY R. A.,

- FURNHAM N., KAMENSKY L., CARPENTER A. E., SILVA-JUNIOR F. P. & ANDRADE C. H. 2016. QSAR-Driven Discovery of Novel Chemical Scaffolds Active against *Schistosoma mansoni*. *J. Chem. Inf. Model.* 56(7): 1357–1372. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00055>
- NGO HANNA J., NZIKO V. DE P. N., NTIE-KANG F., MBAH, J. A. & TOZE F. A. A. 2021. The use of minimal topological differences to inspire the design of novel tetrahydroisoquinoline analogues with antimalarial activity. *Heliyon.* 7(5): e07032 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.>
- PALM K., STENBERG P., LUTHMAN K. & ARTURSSON P. 1997. Polar molecular surface properties predict the intestinal absorption of drugs in humans. *Pharm. Res.* 14(5): 568–571. <https://doi.org/10.1023/A:1012188625088>
- PERKINELMER INFORMATICS. 2018. *Chem. Bio. Office Professional* 18.1.
- PHILLIPS M. A., BURROWS J. N., MANYANDO C., VAN HUIJSDUIJNEN R. H., VAN VOORHIS W. C. & WELLS T. N. C. 2017. Malaria. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3(1): 17050. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.50>
- ROY K., KAR S. & DAS R. 2015. Chemical information and descriptors. in *understanding the basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment* (pp. 47–80). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801505-6.00002-8>
- SANTOS J. L. F., KAUFFMANN A. C., DA SILVA S. C., SILVA V. C. P. & DE SOUZA G. L. C. 2020. Probing structural properties and antioxidant activity mechanisms for eleocarpanthraquinone. *J. Mol. Model.* 26(9): 233. <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04469-3>
- SATO S. 2021. Plasmodium-a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology. *J. Physiol. Anthropol.* 40(1) : 1. <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00251-9>
- SLATER A. F. G. 1993. Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in plasmodium falciparum. *Pharmacol. Ther.* 57(2): 203–235. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0163-7258\(93\)90056-J](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0163-7258(93)90056-J)
- SOLIMAN K., GRIMM F., WURM C. A. & EGNER A. 2021. Predicting the membrane permeability of organic fluorescent probes by the deep neural network based lipophilicity descriptor DeepFl-LogP. *Sci. Rep.* 11(1): 6991. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86460-3>
- TEKIN H. O., ALMISNED G., ISSA S., KAFYKÇY E., AROOJ M., ENE A., AL-BURIAHI M., KONUK M. & ZAKALY H. 2022. Molecular polar surface area, total solvent accessible surface area (sasa), heat of formation, and gamma-ray attenuation properties of some flavonoids. *Front. Phys.* 838725 <https://doi.org/10.3389/fphy.2022.>
- TODESCHINI R., CONSONNI V. & GRAMATICA P. 2009. Chemometrics in QSAR. In S. D. Brown, R. Tauler, & B. B. T.-C. C. Walczak (Eds.), *Comprehensive Chemometrics* (129–172). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-044452701-1.00007-7>
- TROPSHA A. & GOLBRAIKH, A. 2007. Predictive QSAR modeling workflow, model applicability domains, and virtual screening. *Curr. Pharm. Des.* 13(34): 3494–3504.

VICENT E., CHARNAUD S., BONGARD E., VILLAR R., BURGUETE A., SOLANO B., ANCIZU S., PÉREZ-SILANES S., ALDANA I., VIVAS L. & MONGE A. 2008. Synthesis and antiplasmodial activity of 3-furyl and 3-thienylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-Di-N-oxide derivatives. *Mol.* 13. 13(1): 69–77. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES13010069>

WARD K. E., FIDOCK D. A. & BRIDGFORD J. L. 2022. Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapies. *Curr. Opin. Microbiol.* 69: 102193. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102193>

WHO 2022. *World Malaria Report 2022*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>

WICHT K. J., MOK S. & FIDOCK D. A. 2020. Molecular mechanisms of drug resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *Annu. Rev. Microbiol.* 74(1): 431–454. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115546>

ZANNI R., GALVEZ-LLOMPART M., GARCIA-DOMENECH R. & GALVEZ J. 2020. What place does molecular topology have in today's drug discovery *Expert Opin. Drug Discov.* 15(10): 1133–1144. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1770223>

ZARRANZ B., JASO A., LIMA L. M., ALDANA I., MONGE A., MAUREL S. & SAUVAIN M. 2006. Antiplasmodial activity of 3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline di-N-oxide derivatives. *Rev. Bras. Ciências Farm.* 42(3): 357–361. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000300005>