Facultad de Química-Farmacia

Centro de Bioactivos Químicos

TOMOCOMD-CARDD: Un Novedoso Enfoque para el Diseño '*Racional In-Silico*' de Fármacos Antimaláricos

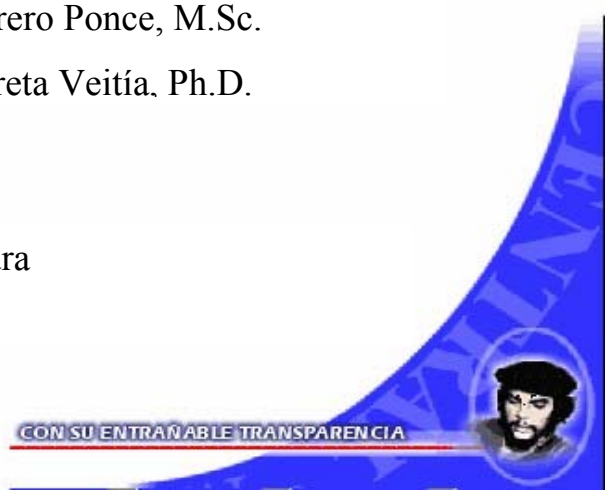
Tesis presentada en opción al grado de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Autor: Carlos Ricardo Romero Zaldivar

Tutores: Prof. Inst., Lic. Yovani Marrero Ponce, M.Sc.

Prof. Asist., Lic. Maité Ivarreta Veitía, Ph.D.

Santa Clara
2004



RESUMEN

Nuevos descriptores moleculares útiles para el diseño "*racional in silico*" de fármacos han sido aplicados a la modelación de la actividad antimalárica. El cálculo de los nuevos índices moleculares fue implementado en el programa ***TOMOCOMD-CARDD*** (***TO***pological ***MO***lecular ***COM***puter ***D***esign-***C***omputed ***A***ided '***R***ational' ***D***rug ***D***esign)**.** Los índices cuadráticos y lineales (estocásticos y no estocásticos) fueron usados junto con el análisis discriminante lineal (ADL) para desarrollar modelos QSAR-ADL que permitan la correcta predicción de la actividad antimalárica. Los modelos obtenidos describen adecuadamente la actividad biológica estudiada y en todos los casos clasifican correctamente más del 90.00% de los compuestos en la serie de entrenamiento. En orden de acceder a la robustez y al poder predictivo de los modelos encontrados, procedimientos de validación cruzada interna y externa fueron utilizados. Estas aproximaciones permiten obtener una adecuada explicación de la actividad antimalárica basado en rasgos estructurales evidenciando el rol preponderante de los enlaces de hidrógenos, la presencia de heteroátomos y de las propiedades relacionadas con el tamaño molecular en las interacciones con los sitios dianas antimaláricos. Posteriormente, los modelos desarrollados fueron usados en la simulación de una búsqueda virtual de inhibidores de la farnesil-transferasa (H-Ras) con actividad antimalárica; 84.61% de los inhibidores de la H-Ras usados en esta búsqueda virtual fueron correctamente clasificados por las modelos QSAR-ADL, indicando la habilidad del método ***TOMOCOMD-CARDD*** para el descubrimiento de nuevos compuestos líderes con nuevos mecanismos de acción. Finalmente, una serie de aminas aromáticas fueron diseñadas y seleccionadas como antimaláricos/inactivos por los modelos desarrollados. A partir de los compuestos diseñados, tres compuestos fueron sintetizados y evaluados experimentalmente para su efecto antimalárico sobre cepas K1 y Palo Alto; 100% de estos compuestos fueron bien clasificados, como activo o inactivo. El compuesto clasificado como activo por los modelos mostró actividad comparable a la cloroquina en ambas cepas del parásito.

GLOSARIO	
ITs	Índices Topológicos
TOMOCOMD	TOpological MOlecular COMputer Design
$\boldsymbol{q}_k(x)$, ${}^s\boldsymbol{q}_k(x)$	*k*-ésimo Índice cuadrático no estocástico y estocástico de la matriz de adyacencia entre vértices de un seudografo molecular, respectivamente
$\boldsymbol{f}_k(x)$, ${}^s\boldsymbol{f}_k(x)$	*k*-ésimo Índice lineal no estocástico y estocástico de la matriz de adyacencia entre vértices de un seudografo molecular, respectivamente
IC_{50}	Concentración Inhibitoria 50
EC_{50}	Concentración Efectiva 50
Log $(1/EC_{50})$	Logaritmo del inverso de la Concentración Efectiva 50
ADL	Análisis Discriminante Lineal
λ	Lambda de Wilks
D^2	Distancia de Mahalanobis al cuadrado
Fexp	Razón de Fisher experimental
NEM	Nueva Entidad Molecular
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships
SE	Serie de entrenamiento
SP	Serie de predicción
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
P. vivax	*Plasmodium vivax*
P. ovale	*Plasmodium ovale*
P. malariae	*Plasmodium malariae*
P. falciparum	*Plasmodium falciparum*

ÍNDICE

Pág.

RESUMEN
GLOSARIO

1 INTRODUCCIÓN **1**
Objetivos **2**

2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA **3**
2.1. Introducción **3**
2.2. La Enfermedad **3**
2.3 El Parásito **5**
2.4 Bioquímica del Parásito **7**
2.5 Índices globales de la Malaria **8**
2.6 Resistencia **10**
2.7 Inmunidad **10**
2.8 Drogas usadas en el tratamiento y profilaxis de la malaria **11**
2.8.1 Quinina y Quinidina **11**
2.8.2 Cloroquina **13**
2.8.3 Mefloquina **16**
2.8.4 Halofantrina **17**
2.8.5 Primaquina **18**
2.8.6 Antifolatos **20**
2.8.6.1 Proguanil y Cloroproguanil **20**
2.8.6.2 Pirimetamina **21**
2.8.6.3 Sulfonamidas y sulfonas **21**
2.8.7 Artemisinina y sus derivados **22**
2.8.8 Inhibidores de las Plasmepsinas I y II **24**

3 PARTE EXPERIMENTAL **27**
3.1. Enfoque Teórico. Definición de los Nuevos Descriptores Moleculares **27**
3.1.1 Índices Cuadráticos Moleculares **27**
3.1.2 Índices lineales Moleculares **31**
3.1.3 Índices Cuadráticos y Lineales Estocásticos **34**
3.2 Método Computacional. *TOMOCOMD-CARDD* software **36**
3.3 Análisis Estadístico de los Datos. Desarrollo de Funciones Discriminantes usando ADL **38**
3.4 Base de Datos de los Compuestos Usados en la Obtención de los Modelos ADL-QSAR **39**

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN **41**
4.1 Desarrollo de Modelos QSAR-ADL **41**
4.2 Interpretación en Términos Estructurales de los Modelos Obtenidos **48**
4.3 Virtual 'screening': *Una Promisoria Alternativa para la Selección y el Diseño Racional de Fármacos Antimaláricos* **52**
4.4 Descubrimiento de Nuevos Compuestos Antimaláricos **54**
5 CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS **56**
6 RECOMENDACIONES **57**
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
ANEXOS

1 INTRODUCCIÓN

If we take as our standard of importance the greatest harm to the greatest number, then there is no question that malaria is the most important of all infectious diseases.

Sir MacFarlane Burnet as quoted in D.J. Wyler, *N .Engl. J. Med.* 308, 875 (1983)

Ah, poor heart! he is so shaked of a burning quotidian tertian, that it is most lamentable to behold."

W. Shakespeare, in Henry V, Acto 2, Escena 1

La malaria, es una enfermedad infecciosa muy difundida en el mundo en los países cálidos y templados. Esta patología es un estado morboso, con frecuencia recurrente que se caracteriza por paroxismos febriles periódicos precedidos de escalofríos intensos y seguidos de sudoración profusa, producido por un protozoario del género Plasmodium. En los lugares endémicos es una afección que cursa generalmente de forma crónica recidivante, con esplenomegalia, leucopenia y anemia. Por sus repercusiones sociales y económicas constituye la enfermedad más cara del mundo (Roca, R. G. y Col., 1985).

De las enfermedades que afectan a los seres humanos, este flagelo es el más devastador a nivel mundial; siendo la infección por *P.falciparum* la que impone el máximo riesgo (Goodman Gilman y Col., 1996). Por este motivo la OMS propuso, a partir de 1955, un programa internacional para su erradicación. Esta afección es aún uno de los más serios y complejos problemas de salud que han afectado a la humanidad en la pasada y presente centuria. En este sentido, entre 300-500 millones de personas en el mundo son afectadas por esta enfermedad, presentándose alrededor de 120 millones de casos clínicos anualmente. Se ha reportado que entre 1.5 y 1.7 millones de personas perecen por malaria cada año y se estima que 1 millón de estas muertes son niños menores de cinco años de edad (Ann, 1997) y cada 30 segundos uno de estos pequeños fallece. Anualmente mueren más personas de malaria que los que fallecen de SIDA en las últimas 7 décadas.

Esta enfermedad es característica de naciones sub-desarrolladas o en vías de desarrollo, siendo este factor muy importante en el mantenimiento de la misma, ya que estos países no cuentan con los recursos suficientes para combatir adecuadamente esta epidemia. Adicionalmente, la obtención de los fármacos necesarios para el tratamiento de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas constituye un proceso extremadamente costoso para los pacientes que habitan en estos

países. La creciente resistencia a los fármacos antimaláricos útiles en la terapéutica actual es otro de los factores que ha propiciado gran sensibilidad social. En el caso especifico de la malaria, la resistencia ha sido definida como la "capacidad de un parásito de sobrevivir y/o multiplicarse a pesar de la administración y absorción de un fármaco en dosis normales, o superiores a esta" (Wernsdorfer y Payne, 1991).

En el presente, el diseño molecular constituye una intensa área de investigación en química y otras ramas del saber relacionadas. El auge de los métodos teóricos en estudios de relación cuantitativa estructura-actividad/propiedad y en el diseño 'racional' de fármaco asistido por computadora está justificado por varios factores sociales, económicos, políticos, ético-morales, entre otros: Algunos de estos factores que proporcionan un ímpetu adicional al desarrollo y aplicación de nuevos métodos –*in silico*- para que la búsqueda de nuevos agentes quimioterápicos eficaces sea más 'racional' son enunciados a continuación: a) el descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas [(producto del avance de la biología molecular, la ingeniería genética, la biotecnología, la proteómica y la bioinformática (PhaRMA Industry Profile, 2000)]. Como nuevos 'targets' antimaláricos se destacan la dihidroorotato dihidrogenasa (DHOD), y las Plasmepsinas I y II (Plm I, Plm II), b) los altos costos (230 millones de dólares) que presentan los métodos tradicionales de 'prueba y error' para la obtención de nuevas entidades moleculares (NEM) y su baja efectividad [necesita ensayar sobre 10 mil compuestos, de los cuales sólo 10 pasarán los ensayos y 1 solo puede convertirse en medicamento útil en terapéutica (Rogers, 1992; Johnson, 1994), y c) el largo tiempo de investigación (12 a 15 años) de cada principio activo, desde que se sintetiza hasta que se introduce en el mercado. Además, solo el 30% de los medicamentos recupera su costo de investigación (Johnson, 1994).

Una de las soluciones novedosas llevadas a cabo por las grandes transnacionales farmacéuticas, ha sido la introducción de nuevos paradigmas basados en la disponibilidad de grandes bibliotecas químicas y de sistemas robóticos para los bioensayos que permiten evaluar millones de compuestos en cientos de dianas farmacológicas (Kniaz, 2000; Herklots, 2000). Estos procedimientos experimentales son conocidos actualmente como *evaluación masiva* o por sus siglas en inglés HTS (acrónimo de **H**igh-**T**hroughput **S**creening) y aumentan considerablemente las expectativas de encontrar un nuevo 'cabeza de serie' y además facilita optimizar los más prometedores, pero representa un costo inalcanzable para la mayoría de los países (Devlin, 2000; Kniaz, 2000; Ladd, 2000). En conexión, el *screenig virtual* de bibliotecas químicas (Walters, 1998) ha emergido como una alternativa y/o como un enfoque complementario al HTS (Hann y Green, 1999; Venkatesh y Lipper, 2000). Por este medio, varias técnicas computacionales son usadas para seleccionar un reducido número de compuestos potencialmete activos de una gran

biblioteca química o combinatoria que esté disponible, a la cual podemos llamarla base de datos estructural.

Por tanto, los objetivos fundamentales de nuestro trabajo fueron los siguientes:

- ✓ Recolectar una gran base de datos de la literatura de compuestos reportados con actividad antimalárica sobre alguna especie de *Plasmodium* para acceder al análisis y la modelación confiable de la data.
- ✓ Obtener modelos QSAR-ADL utilizando descriptores ***TOMOCOMD-CARDD*** que permitan la identificación/selección y/o diseño de nuevos compuestos líderes potencialmente bioactivos.
- ✓ Desarrollar un exhaustivo proceso de validación interna y externa de los modelos encontrados, para demostrar la robustez y el poder predictivo de los mismos.
- ✓ Interpretar en términos estructurales los modelos obtenidos.

2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Introducción

El término malaria se originó en el siglo XVII en Italia, donde la muerte de los pacientes después de fiebres intermitentes, llamadas fiebres romanas se atribuía al aire malo de los pantanos. Estas fiebres ya se conocían antiguamente en China, India y Mesopotamia, pero el primer registro de fiebres cotidianas, tercianas y cuartanas fue hecho por Hipócrates en el siglo V a.n.e. Griegos y Romanos conocían la asociación entre estas fiebres y los pantanos (Beeson y Col., 1984).

El protozoario fue descrito por primera vez en la sangre de un paciente por Charles Laveran en 1880, el cual observó el parásito en un frotis sin teñir de sangre fresca. En 1891, Romanowsky creó una técnica para teñir frotis sanguíneos con el fin de estudiar con precisión la etapa eritrocítica de la malaria. En 1897 William Mac Callum observó la penetración y fertilización del gameto femenino y comprobó que había un ciclo sexual en la malaria. El papel del mosquito como vector palúdico fue postulado por Sir Patrick Manson después de demostrar que la filaria podía desarrollarse en los mosquitos. Los estudios de Sir Ronald Ross en 1898 demostraron que en el paludismo aviario, el protozoo se desarrollaba en el intestino de mosquitos infectados y emigraba a las glándulas salivales desde donde podía infectar pájaros sanos. Unos meses más tarde, Bignami, Bastianelli y Grassi comprobaron la transmisión del paludismo al hombre por mosquitos Anofeles (Beeson y Col., 1984).

2.2 La Enfermedad

La malaria humana es causada por cuatro especies de parásitos protozoarios del género *Plasmodium* (P). Estos son *P. falciparum, P. vivax, P. ovale y P. malariae*, entre los cuales hay breves diferencias en cuanto a los síntomas clínicos. *P. falciparum* es el más esparcido geográficamente de los cuatro y el más pernicioso, causando la mayoría de la morbilidad y mortalidad relatada de malaria. Otras especies de *plasmodium* infectan a gran variedad de aves, reptiles, anfibios y mamíferos (Ann, 1997).

Gran cantidad de factores intervienen en la transmisión y el mantenimiento de la malaria, condicionados en gran medida por las características de cada país o región, pues los aspectos climáticos y geográficos son de gran importancia. Los factores primarios (parásito, vector, hombre) son imprescindibles para que la enfermedad se produzca y los factores secundarios (biológicos, ecológicos y etiológicos) son los que condicionan su frecuencia, intensidad y persistencia. La distribución geográfica de la enfermedad varía, y en ella influye la temperatura; así, el mosquito no se desarrolla en lugares donde la temperatura es inferior a 15 ºC ni por encima

de 35ºC, también es difícil encontrarlo a una altura de 1500m por encima del nivel del mar (Roca y Col., 1985).

El parásito es transmitido de una persona a otra a través del vector: la hembra del mosquito anofelino. En las áreas más malariosas, varias especies son capaces de transmitir el parásito y estas especies varían según la región geográfica. El mosquito macho no transmite la enfermedad ya que este se alimenta de néctar, pero la hembra requiere de productos de sangre para producir los huevos. Estos mosquitos están presentes en casi todos los países del trópico y subtrópicos, y pican durante la noche y al amanecer (Ann, 1997).

P. vivax está difundido por todas las zonas templadas del mundo. *P. falciparum* abunda en las zonas cálidas de India, África (Ghana, Congo, Senegal, Zimbabwe), Guyana, sobre todo en verano y otoño. *P. ovale*, en la costa occidental de África y *P. malariae*, más circunscrito, está difundido por Sierra Leona, Argel, Mar Caspio, Mar Negro, Irak, Ceilán y otras islas del sur (Roca y Col., 1985).

Ha sido demostrado que la transmisión puede ocurrir de la transfusión de sangre infectada o de una madre a su hijo en el útero y por desinfección insuficiente de jeringuillas, aunque estas instancias son muy raras cuando las comparamos con la inoculación del mosquito (Ann, 1997; Roca y Col., 1985). El parásito se desarrolla en el intestino del mosquito y este pasa a la saliva cuando el mosquito infectado pica a una persona. Un mosquito que no esté infectado puede convertirse en infectado cuando ingiere como alimento, sangre de un humano infectado anteriormente. El parásito es transportado por la sangre hacia el hígado de la víctima donde estos invaden las células hepáticas y se multiplican. Después de 9-16 días ellos retornan a la sangre y penetran en los glóbulos rojos, y aquí nuevamente se multiplican y comienzan a destruir los hematíes (Ann, 1997; Roca y Col., 1985; Beeson y Col., 1984).

Los signos y síntomas de la infección por malaria son variables, pero el que más presentan los pacientes es la fiebre. Otros síntomas que se observan son el dolor de cabeza, dolores musculares, escalofríos, rápido incremento de la temperatura, y algunas veces vómitos, diarrea y tos. De las cuatro especies del parásito, solo la malaria *falciparum* puede llegar a producir absceso cerebral, puesto que infecta los glóbulos rojos y obstruye el paso de la sangre en el cerebro (Ann, 1997; Roca y Col., 1985; Beeson y Col., 1984).

Cuando el paciente no es tratado, la afección se va tornando mucho más agravante y pueden aparecer complicaciones como fallas renales, problemas hepáticos, edema pulmonar, convulsiones y la muerte. Aunque las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* son menos severas, los parásitos pueden permanecer en estado latente en el hígado por muchos meses. Lo que posibilita

que vuelvan a reaparecer los síntomas meses e incluso años después de haber recibido quimioterapia contra el parásito (Ann, 1997).

La malaria es diagnosticada por los síntomas clínicos y por la examinación de sangre en el microscopio; aunque en los últimos tiempos se ha demostrado que es un método inadecuado para determinar bajos niveles de parasitemia. La falta de sensibilidad del ensayo raramente afecta el diagnóstico y el tratamiento en los casos agudos, pero es una limitante para comprender el grado en el cual la malaria se convierte en crónica. Estudios realizados, en un área endémica, de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), revelan que más del 90% de la población expuesta al menos una vez al parásito han padecido malaria falciparum en estado crónico (Ann, 1997).

En el tratamiento de la malaria, la cura del paciente es una dificultad a definir. Debido a que pueden ocurrir recaídas y recrudescencia de la enfermedad, producto de los parásitos tisulares que pueden quedar después de un ataque primario que son los responsables de las recidivas que se observan en los pacientes (Roca y Col., 1985; Ann, 1997). Por tanto, una "cura definitiva" se produce cuando se elimina completamente el parásito del organismo y no vuelven a ocurrir recaídas (Ann, 1997).

La elección de agentes antimaláricos para el tratamiento en cada caso en particular, esta determinado por múltiples factores, tales como la especie del parásito causante de la infección, el estado de inmunidad adquirida del paciente, la susceptibilidad-resistencia del parásito ante los medicamentos antimaláricos y los recursos disponibles para los cuidados de salud. Las embarazadas tienen un alto riesgo de morir por malaria *falciparum*. También los niños son propensos a sufrir ataques severos puesto que no han desarrollado inmunidad. Sucede lo mismo con los viajeros no inmunes cuando viajan a áreas malariosas (Ann, 1997).

2.3 El Parásito

El ciclo de vida del parásito consta de dos fases: 1) la primera o asexuada, que se produce en el hombre, y 2) la segunda o sexuada, que se produce en el mosquito (Roca y Col., 1985).

1) Fase asexuada: cuando una hembra de Anofeles contaminada pica a una persona receptiva le inyecta líquido procedente de las glándulas salivales. En este proceso pueden liberarse esporozoitos, siempre que el mosquito haya ingerido 4 semanas antes sangre que contenía gametocitos machos y hembras (Beeson y Col., 1984). Los esporozoitos penetran inmediatamente en la circulación y tiene lugar una parasitemia, que dura menos de una hora. Durante este tiempo los esporozoitos se insertan en las células parenquimatosas del hígado, y se inicia la etapa pre-eritocítica. En esta etapa el huésped se muestra asintomático (Ann, 1997; Beeson y Col., 1984).

Después de un período de tiempo variable (6-8 días para *P. vivax*, 9 días para *P. ovale*, 12-16 días para *P. malariae*, y 5-7 días para *P. falciparum*), los merozoitos (4000 a 5000 por esporozoito) son liberados a la circulación e invaden a los eritrocitos y se inicia así la fase eritrocítica. En el caso de las malarias que no producen recaídas (*falciparum* y *malariae*) no quedan parásitos en el hígado. Cuando la malaria si provoca recaídas, varios de los merozoitos o esporozoitos se diferencian a un estado 'durmiente' donde no existe división (hipnozoito), así provee un reservorio de parásitos en el hígado que pueden activarse 5 años después de la infección inicial (Goodman Gilman y Col., 1996; Ann, 1997; Beeson y Col., 1984; Roca y Col., 1985).

La invasión del glóbulo rojo por el merozoito resulta en el desarrollo del estado de trofozoito. En esta fase el parásito tiene forma anular (Beeson y Col., 1984). El parásito se alimenta de una porción de la proteína de la hemoglobina y la hemozoina, un producto de degradación, que se acumula en el citoplasma de la célula huésped. Después, el parásito pasa por una división nuclear, posteriormente el eritrocito estalla y los merozoitos, los productos de degradación del parásito y los restos de célula son liberados. La presencia de estos restos es la causa de los episodios de fiebre y escalofrío asociados con la malaria. Los merozoitos liberados por la ruptura de los eritrocitos van a infectar más eritrocitos (Ann, 1997).

2) <u>Fase sexuada:</u> Cierto número de merozoitos se diferencian en gametocitos hembras y machos, los cuales son formas que están ocultas en los humanos. Cuando un mosquito toma sangre de una persona infectada, absorbe estos gametocitos y comienza una reproducción sexual en el tracto digestivo del mosquito. El primer evento que ocurre es la exflagelación del gametocito masculino, el cual es seguido por gametogénesis masculina y fertilización del gametocito hembra en la pared del intestino, en la forma de cocisto, y luego da lugar al origen del esporozoito. Este último, viaja hacia las glándulas salivales del mosquito y estará listo para una nueva ronda de infección (Ann, 1997; Goodman Gilman y Col., 1996; Roca y Col., 1985).

El término *recrudescencia* y *recaída* son usados para describir el retorno de los síntomas de la infección, debido a los diferentes reservorios del parásito. Cuando un paciente está libre de los síntomas por un período de tiempo más grande que el período usual de paroxismos, y entonces los síntomas clínicos de la malaria vuelven, la situación es denominada "recrudescencia", si el restablecimiento de la infección es resultado de la supervivencia de las formas eritrocíticas del parásito. Si el síntoma reaparece por la continua presencia de parásitos en el hígado, entonces se usa el término de "recaída". Solo *P. vivax* y *P. ovale* tienen hipnozoitos, estas son las malarias que provocan recaídas (Ann, 1997).

P. vivax, o 'malaria terciana benigna', presenta síntomas que recurren al segundo día; cada ciclo es completado dentro de 41-45 horas. Un tratamiento que elimine solo las formas eritrocíticas del

parásito, puede que no sea efectivo para lograr una cura radical para la infección por *vivax*. *Vivax* está ampliamente difundido geográficamente, con una notable excepción en África tropical. Esto está bien fundamentado por la ausencia del antígeno de superficie en los eritrocitos en la mayoría de los negros africanos, el cual requiere el *vivax* para la penetración a la célula (Horuk y Col., 1993).

P. ovale es el menos distribuido de todas las especies. Es otro de los tipos de malaria que provoca recaídas, su futuro es similar al de la infección por *P. vivax*. Tiene un ciclo eritrocítico que dura entre 49-50 horas. *P. vivax* y *P. ovale* solo infectan los eritrocitos jóvenes (Ann, 1997).

En la infección por *P. malariae* o 'malaria cuartana', los síntomas recurren cada 72 horas. Las formas eritrocíticas de la infección por *P. malariae*, pueden persistir durante mucho tiempo e infectar al huésped por décadas con muy baja densidad de parásitos. Aún así, no es considerada como una malaria que produzca recaídas. Los glóbulos rojos maduros son el 'target' de la infección por *P. malariae*.

En contraste, en la infección por *P. falciparum*, 'malaria terciana maligna o malaria tropical', los eritrocitos de todas las edades pueden ser infectados, por lo que un alto porcentaje de eritrocitos pueden ser parasitados. La infección de los eritrocitos hace que estos se vuelvan viscosos, lo que permite que estos se unan a las membranas de las células endoteliales. Producto de este fenómeno puede ocurrir una interrupción microcirculatoria en el cerebro. Este estado es denominado 'malaria cerebral'; delirio, coma, convulsiones y muerte también pueden suceder (Ann, 1997; Roca y Col., 1985).

La malaria *falciparum* está caracterizada por ciclos eritrocíticos de 48 horas. Es la más seria forma de infección, la más distribuida geográficamente, y la responsable de la mayoría de las muertes por malaria. En las áreas de intensa transmisión, las personas pueden ser infectadas por más de una de estas especies al mismo tiempo, causando complicaciones en el tratamiento.

Los humanos no son las únicas criaturas que son parasitadas por las diferentes especies de *plasmodios.* Otros parásitos y sus huéspedes son usados extensivamente en la investigación de malaria. Los parásitos humanos son estudiados en el mono búho (Ann, 1997).

El método más común para evaluar la actividad antimalárica de fármacos y compuestos experimentales, es la técnica de microdilución (Desjardins y Col., 1979), la cual fue modificada posteriormente por Milhous (Milhous y Col., 1985).

Las formas asexuales intraeritrocíticas ilustradas en la infección por *P. falciparum* son tratadas con series de compuestos a ensayar. La inhibición de la captación de hipoxantina [G-^{3}H] por el parásito sirve como un indicador de la actividad antimalárica. La adenosina [2,3-^{3}H] es usada como radioligando en este ensayo. Un nuevo procedimiento de producción de altas

concentraciones de *P. falciparum* en fase anular proporciona una nueva herramienta en las investigaciones de la malaria (Orjih y Col., 1987).

2.4 Bioquímica del Parásito

La biología y bioquímica del *Plasmodio* son tópicos muy interesantes. La información de estos campos son los impactos que tienen una mayor influencia en el diseño de nuevos fármacos antimaláricos.

En la mayoría de sus ciclos de vida en humanos, el plasmodio habita en los glóbulos rojos. Dentro de los eritrocitos, los parásitos se alimentan de la hemoglobina, digieren la proteína y se libera el hemo. El evento inicial es la endocitosis de la hemoglobina del huésped y esta es transportada a la vacuola alimenticia del parásito. Aquí es donde la porción proteica (globina) es degradada por una serie de enzimas proteolíticas. El hemo, el cual es liberado como un producto de degradación de la hemoglobina, como ferriprotoporfirina (IX) o (FP), la cual no puede ser metabolizada por el parásito. El hemo es tóxico para la mayoría de los sistemas biológicos, debido a su capacidad de generar especies reactivas de oxígeno (ERO) a partir del oxígeno molecular. En la mayoría de los organismos, el hemo es degradado a pigmento biliar; la detoxificación del hemo es producto de la actividad de la enzima hemo-polimerasa, la cual provoca la conversión de FP en polímeros de β-hematina (Fitch y Kanjananggulpan, 1987). La β-hematina no es tóxica debido a su insolubilidad en agua a ph fisiológico o ácido, y se nota el color carmelita oscuro del pigmento malárico o hemozoina.

El parásito de la malaria evade el sistema inmune, a través de procesos de continuas variaciones en proteínas específicas, en este caso particular, en la proteína de membrana del eritrocito (EMP-1) (Baruch y Col., 1995). Después de la infección de los eritrocitos, el *P. falciparum* sintetiza EMP-1, el cual se presenta en la superficie de estas células. Este EMP-1 le sirve a la célula infectada para unirse a otros eritrocitos que viajen por el torrente sanguíneo hacia los diferentes órganos. Debido a la presencia de esta proteína se pudiera esperar que el sistema inmune detecte la presencia de la infección. Pero, lo que sucede es que el parásito posee alrededor de 150 genes que codifican para la proteína EMP-1, con muy pocas diferencias entre ellas. Estos nuevos mecanismos de variación de EMP-1, le permiten al parásito escaparse de la destrucción del sistema inmune (Ann, 1997).

El *Plasmodio* sintetiza dihidrofolato por la única ruta metabólica presente en los microorganismos. El ácido *p*-amino-benzoico (PABA), el cual se une a una pteridina para formar el dihidropterato, gracias a la enzima dihidropterato sintetasa (DPHS), la cual no está presente en los mamíferos. La conjugación del dihidropterato con el glutamato forma dihidrofolato. En otro

orden, las células de los mamíferos obtienen el dihidrofolato a través de la reducción del ácido fólico que se obtiene por la dieta. Las sulfonamidas y las sulfonas, que son fármacos inhibidores de la DPHS, muestran selectividad tóxica contra el parásito, y son relativamente seguros para los humanos (Ann, 1997).

El parásito de la malaria no es capaz de utilizar las pirimidinas preformadas usando rutas metabólicas salvajes como lo hacen las células de los mamíferos. Además, el *Plasmodio* sintetiza pirimidinas de *novo*. Una importante diana enzimática es la dihidroorotato dihidrogenasa (DHOD), esta enzima cataliza la transformación de dihidroorotato a orotato, dicha sustancia es un intermediario en la ruta biosintética de las pirimidinas. Varios compuestos con actividad antimalárica como el Atovaquone, se ha demostrado que es un inhibidor de DHOD. En la síntesis de pirimidinas se necesita tetrahidrofolato como cofactor, así que compuestos que inhiban la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), y por lo tanto que supriman el suministro de tetrahidrofolato, serán efectivos como antimaláricos. Así por ejemplo, compuestos tales como Pirimetamina y el metabolito activo del Proguanil (Cicloguanil) que son inhibidores de la (DHFR), son agentes antimaláricos efectivos (Ann, 1997).

Los eritrocitos infectados por los *Plasmodios* sufren daños oxidativos; ya que el parásito causa una significativa 'oxidación' a la célula huésped humana. La célula puede ser colocada bajo estrés oxidativo, por las formas oxidantes (ERO) generadas por el parásito, y por el debilitamiento de los mecanismos de defensa de la propia célula. También se incrementa la formación de meta-hemoglobina (Ann, 1997).

2. 5 Índices globales de la Malaria

La malaria es endémica en 91 naciones y más del 40% de la población mundial vive en áreas donde la malaria se trasmite. En el 2001 se registraron en todo el mundo algo más de 40 millones de casos de malaria (Fossati y Col., 2003).

La distribución del total de casos por continente es la siguiente:

- América Latina: 1.052.947 casos (2,66% del total)
- África: 33.184.158 casos (82,93% del total)
- Asia: 5.686.319 casos (14,21% del total)
- Europa: 11.339 casos (0,03% del total)
- Oceanía: 81.216 casos (0,20 % del total)

Tomando en consideración los países y población de los mismos es necesario destacar varias particularidades en relación a la ubicación de la enfermedad (ver Tabla 2.1);

América Latina y el Caribe: Los 19 países incluidos en la información totalizan en torno al 92% de la población de la región. A excepción de Guyana y Suriname, la proporción de casos de malaria es relativamente baja, entre 0,001 y 0,8% del total. En Guyana y Suriname es algo superior al 3%.

África: La gran mayoría de los casos se concentra en la región Subsahariana. De los 44 países incluidos en el informe del PNUD, 41 son de esta región y gran parte de ellos registran tasas de infección superiores al 2 % de la población y en 8 son superiores al 15 %. No obstante, 7 países de esta zona presentan tasas inferiores al 1% de su población; se trata en general, de países de mayor población urbana y mayor nivel de desarrollo (Nigeria,

Tabla 2.1. Índices Globales de la Malaria.

País	Población Millones	Paludismo, 2001	
		% del total de pobl.	Total de Casos
A. Latina y Caribe	**472,4**	**0,223**	**1.052.947**
Argentina	37,0	0,001	370
México	98,9	0,006	5.934
R. Dominicana	8,4	0,006	504
Haití	8,1	0,015	1.215
Panamá	2,9	0,036	1.044
Costa Rica	4,0	0,038	1.520
Venezuela	24,2	0,094	22.748
Paraguay	5,5	0,124	6.820
Colombia	42,1	0,250	105.250
Perú	25,7	0,257	66.049
Brasil	170,4	0,344	586.176
Guatemala	11,4	0,350	39.900
Bolivia	8,3	0,379	31.457
Nicaragua	5,1	0,400	20.400
Honduras	6,4	0,543	34.752
Ecuador	12,6	0,686	86.436
Belice	0,2	0,856	1.712
Guyana	0,8	3,340	26.720
Suriname	0,4	3,485	13.940
Asia	**3.325,9**	**0,851**	**5.686.319**
Uzbegistán	24,9	0,001	249
Kirguistán	4,9	0,001	49
Líbano	3,5	0,001	35
Kazajstán	16,2	0,001	162
Rep. Arabe Siria	16,2	0,001	162
China	1.275,1	0,001	12.751
Corea Rep. De	46,7	0,009	4.203
Filipinas	75,7	0,015	11.355
Irán, Rep. Islámica	70,3	0,027	18.981
Oman	2,5	0,028	700
Arabia Saudita	20,3	0,033	6.699
Nepal	23,0	0,033	7.590
Bangladesh	137,4	0,040	54.960
Indonedia	212,1	0,048	101.808
Pakistán	141,3	0,058	81.954
Viet Nam	78,1	0,095	74.195
Tailandia	62,8	0,130	81.640
India	1.008,9	0,193	1.947.177
Myanmar	47,7	0,225	107.325
Bhután	2,1	0,283	5.943
Camboya	13,1	0,477	62.487
R. D. Popular Lao	5,3	0,755	40.015
Sri Lanka	18,9	1,111	209.979
Vanuatu	0,2	3,208	6.416
Yemen	18,3	15,200	2.781.600
Islas Salomón	0,4	16,971	67.884

País	Población Millones	Paludismo, 2001	
		% del total de pobl.	Total de Casos
Africa	**668,0**	**4,967**	**33.182.128**
Marruecos	29,9	0,001	299
Mauricio	1,2	0,001	12
Libia	5,3	0,002	106
Nigeria	113,9	0,030	34.170
Uganda	23,3	0,046	10.718
Sudáfrica	43,3	0,143	61.919
Chad	7,9	0,196	15.484
Kenya	30,7	0,545	167.315
Senegal	9,4	0,553	51.982
Etiopia	62,9	0,635	399.415
Djibouti	0,6	0,753	4.518
Tanzania	35,1	1,208	424.008
Namibia	1,8	1,466	26.388
Comoros	0,7	1,946	13.622
Niger	10,8	2,132	230.256
Gabón	1,2	2,202	26.424
Madagascar	16,0	2,363	378.080
Rep. Centroafric.	3,7	2,487	92.019
Guinea Ecuatorial	0,5	2,506	12.530
Swazilandia	0,9	2,913	26.217
Congo Rep.Dem.	50,9	2,963	1.508.167
Camerún	14,9	3,423	510.027
Eritrea	3,7	3,440	127.280
Mali	11,4	4,505	513.570
Bostwana	1,5	4,760	71.400
Zimbabwe	12,6	5,422	683.172
Congo	3,0	5,916	177.480
Burkina Faso	11,5	6,061	697.015
Rwanda	7,6	6,518	495.368
Angola	13,1	8,796	1.152.276
Togo	4,5	8,939	402.255
Sierra Leona	4,4	9,311	409.684
Guinea	8,2	11,161	915.202
Benín	6,3	11,915	750.645
Côte d'Ivoire	16,0	12,162	1.945.920
Sudán	31,1	13,937	4.334.407
Ghana	19,3	15,348	2.962.164
Guinea-Bissau	1,1	16,454	180.994
Gambia	1,3	17,376	225.888
Mozambique	18,3	18,108	3.313.764
Malawi	11,3	27,682	3.128.066
Sto Tomé y Príncipe	0,1	31,614	31.614
Zambia	10,4	34,274	2.564.496
Burundi	6,4	48,528	3.105.792
Europa: Turquía	66,7	0,017	11.339
Oceanía: Papúa N.G	4,8	1,692	81.216

Uganda, Sudáfrica, Chad, Kenia, Senegal y Etiopía). Los únicos tres países septentrionales (Marruecos, Libia y Djibouti) registran tasas muy bajas.

Asia: Los 26 países incluidos suman 3.325 millones de habitantes, cerca del 85% del total. En general, las tasas de malaria son bajas; solamente en 2 pequeños países (Yemen e Islas Salomón) existe una alta infección, superior al 15%. En el resto de los continentes, fuera de alguna excepción, los casos son esporádicos.

Los reportes inadecuados e irregulares, particularmente en zonas altamente endémicas, las cuales muchas veces están fuera del alcance de los servicios de salud posibilitan que se haga más difícil la obtención de información adecuada acerca de los verdaderos índices de la enfermedad. Es por tanto una prioridad dar un reporte severo y preciso de los casos complicados, las muertes y el número total de casos. Es muy importante que en África se vele por la seriedad de estas informaciones debido a su compleja situación producto del gran porcentaje de personas infectadas que existe en esta zona del planeta (Ann, 1997).

2.6 Resistencia

La resistencia se ha convertido en un fenómeno común en muchas enfermedades infecciosas tales como: tuberculosis, estafilococos, estreptococos, sífilis y SIDA. La malaria tampoco ha escapado de la resistencia por parte del parásito. Desde el pasado siglo se evidenció que varios pacientes afectados por la malaria, responden de manera insuficiente a la quinina. En estas personas se logró la cura después de un largo período de tiempo de administración del fármaco. En la actualidad se incrementa la resistencia a otros fármacos como la cloroquina, por parte del *P. falciparum*, lo que provoca que se ponga especial interés en el diseño de nuevos agentes antimaláricos, para eliminar la capacidad de supervivencia de la especie malárica más peligrosa (Ann, 1997).

La cloroquina no es el único agente que ha perdido efectividad contra el *P. falciparum*. En Sudamérica, el sudeste asiático y en focos localizados de África se ha desarrollado resistencia a la mezcla de sulfadoxina/pirimetamina. También en Tailandia se ha reportado que en más del 50% de los casos diagnosticados de malaria, estos no respondían a la terapia con Mefloquina. Mientras que en Viet Nam y en algunas áreas circunscritas de Tailandia, la sensibilidad a la quinina ha ido disminuyendo. Tailandia ha servido como un gran laboratorio, para constatar la resistencia del *P.falciparum* a los múltiples fármacos (Wernsdorfer y Col., 1994).

2.7 Inmunidad

La primera infección por malaria, ocurre con mayor porcentaje en niños menores de un año, en la mayoría de las áreas endémicas. A medida que estos niños van creciendo, adquieren una inmunidad funcional, que los protege de sufrir menos ataques clínicos y síntomas clínicos. Pese a

las múltiples exposiciones a la enfermedad, esta no confiere inmunidad (Ann, 1997 ; Roca y Col., 1985). Los adultos también pueden adquirir inmunidad, aunque en pequeñas proporciones, puesto que se observa una reducción sustancial de la infección. Un fenómeno que puede presentarse entre las personas que residen en áreas endémicas es la parasitemia asintomática. Por lo tanto, los niños de estas zonas poseen los mayores índices de mortalidad y morbilidad de la infección por malaria. Estos resultados son producto de una alta transmisión del parásito. Nuevos estudios desarrollados demuestran que en estas regiones endémicas, los parásitos maláricos tienen un alto grado de diversidad antigénica (Gupta y Col., 1994).

Las embarazadas, desarrollan una susceptibilidad única en el caso de la infección por malaria. La cual es conocida como "malaria materna", la cual es una entidad clínica distinta, y causa muchas dificultades relacionadas con el embarazo. Se incrementa el riesgo de aborto y el del parto prematuro, puede ocurrir además retardo del crecimiento fetal, anemia y niño con bajo peso al nacer. Se observa que cuando la madre adquiere malaria durante el estado de gestación aumenta en grandes dimensiones la mortalidad tanto para la madre como para el párvulo. La mujer adulta adquiere el mismo grado de inmunidad frente al parásito, igual al de un joven adulto. Pero una vez que es embarazada esta inmunidad adquirida disminuye marcadamente. Posteriormente con los sucesivos embarazos, la pérdida de la inmunidad es menos pronunciada (Ann, 1997).

Con el fin de explicar el déficit aparente de la inmunidad adquirida en la mujer gestante, los investigadores han estudiado el ligando de infección de los eritrocitos de las células titulares de la placenta (Fried y Duffy, 1996). El estudio se hizo con la especie de *P. falciparum*, se comprobó que los parásitos tienen gran preferencia por estas células titulares placentarias, y logran multiplicarse bastante en estas. La severidad de la infección es producto de la semejanza de estas células con sus sitios de unión. No obstante, como la mujer desarrolla inmunidad, a esta especie de *plasmodio*, la frecuencia y severidad en partos posteriores es menor (Ann, 1997).

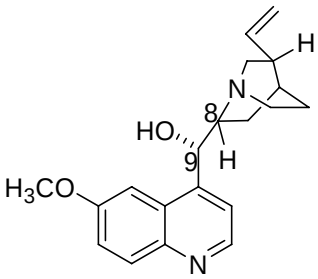
La falta de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), es una condición genética muy frecuente en las personas de zonas endémicas. La más común es la forma africana de G6PD, la cual está asociada con una reducción de entre el 46-58% del riesgo de padecer malarias severas (Ruwende y Col., 1995). Las personas que presentan deficiencia de la enzima G6PD, sus eritrocitos son muy susceptibles al daño oxidativo provocado por los EROs, debido a una disminución del poder reductor (disminución del glutatión reducido). Esta patología provoca entonces que los eritrocitos de estos pacientes mueran y no permiten que el parásito complete su ciclo de vida en ellos. Se ha comprobado también, que los pacientes con drepanocitosis adquieren *P. falciparum*, con tanta frecuencia como los que tienen hemoglobina normal. Pero en su caso la enfermedad es menos grave. Todo parece indicar que el parásito es menos capaz de dividirse

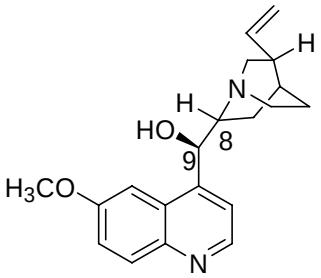
dentro de estos eritrocitos anormales (Ann, 1997; Beeson y Col., 1984). Otros ejemplos muy conocidos de hemoglobinopatías son la hemoglobina S (con célula en forma de hoz), la hemoglobina E y la talasemia que se manifiestan mucho en regiones endémicas (Martiney y Col., 1996). Estos defectos genéticos heredables parecen brindar una ventaja selectiva a las personas residentes en estas zonas de alta incidencia de malaria.

2.8 Drogas usadas en el tratamiento y profilaxis de la malaria

2.8.1 Quinina y Quinidina

Historia: El uso medicinal de la quinina (Figura 2.1) data de unos 350 años atrás, es la droga que más ha remediado los sufrimientos humanos en toda la historia (Greenwood, 1992). La fascinante historia de la maravillosa cura de la condesa de Chinchón, esposa del Virrey de Perú, por la administración de un remedio nativo producido a partir de infusiones de corteza de árbol, es sin duda increíble; pero muy lejos de la realidad. Dichas infusiones eran del árbol de la Chinchona, especialmente de la *Chinchona officinalis* y otras especies.





Quinina Quinidina

Figura 2.1. Estructura de la Quinina y su esterioisómero.

Esta planta es nativa de Sur-América, la cual es la fuente para un tratamiento efectivo de fiebres recurrentes (Goodman Gilman y Col., 1996; Ann, 1997). En el siglo XIX, los principios activos extraídos de la planta, fueron alcaloides, tales como: quinina, quinidina, cinconina y cinconidina. La síntesis de quinina fue desarrollada por primera vez por Woodward y Doering entre los años 1944-1945, y marcó una pauta en la moderna química sintética (Woodward y Doering, 1945).

Relación Estructura-Actividad (REA): La sustancia contiene un grupo quinolínico, unido por un enlace alcohólico secundario a un anillo quinuclidínico. Al anillo quinolínico está unida una cadena lateral metoxi (OCH_3) y un radical vinilo al anillo quinuclidínico. La quinidina posee la misma estructura que la quinina, excepto la configuración estérica del grupo alcohólico secundario. La esterioisomería en dicha posición tiene escasa importancia en la REA. La quinidina es 2 ó 3 veces más potente que la quinina, pero a su vez es mucho más tóxica (White, 1992). Sin embargo, la cinconina es más activa que su esterioisómero, cinconidina *in vitro* (Wesche y Col., 1990).

Los alcaloides naturales relacionados con la quinina, y los productos semisintéticos derivados de ella más bien difieren en la naturaleza de las sustituciones, en la cadena lateral. Cada modificación a la estructura química de la quinina, ocasiona cambios cuantitativos, pero no cualitativos en las acciones farmacológicas de los compuestos resultantes. Desde el punto de vista histórico, los estudios en cuestión han aportado los elementos necesarios, para la búsqueda de nuevos agentes antimaláricos más eficaces y menos tóxicos como la Mefloquina (Goodman Gilman y Col., 1996).

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de la quinina implica inhibición de la enzima hemo-polimerasa, dicho mecanismo se explicará con más exactitud en la sección de "Cloroquina". La quinidina inhibe la hemo-polimerasa ($IC_{50} = 90\mu M$) de forma más potente a su isómero quinina ($IC_{50} = 300\mu M$) (Slater y Cerami, 1992). La quinina se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α1 (AAG), presentes en el plasma humano (Wanwimolruk y Denton, 1992). En los pacientes con malaria, la concentración plasmática de AAG se incrementa, y la unión de la quinina a ella es mayor que en sujetos no infectados.

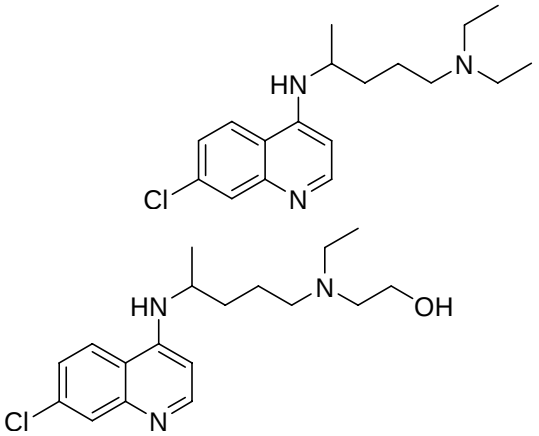
Aplicaciones terapéuticas: Con el advenimiento de nuevos compuestos sintéticos, el uso de la quinina como agente antimalárico de primera línea decayó. Pero con el surgimiento de la resistencia a los múltiples fármacos, la quinina ha vuelto como un agente importante en los casos severos (Ann, 1997). A pesar de su posible toxicidad, la quinina sigue siendo el esquizonticida prototípico para el tratamiento supresor y la cura de la infección por *P. falciparum*, resistente a cloroquina y a múltiples fármacos. La quinina actúa fundamentalmente como esquizonticida eritrocítico y tiene poco efecto sobre los esporozoitos y las formas preeritrocíticas de los parásitos. El alcaloide también es gametocida, contra *P. vivax* y *P. malariae*, pero no es así con el *P. falciparum*. Por dicho espectro de actividad, la quinina no se utiliza como profiláctico (Goodman Gilman y Col., 1996).

En los casos de resistencia a varios fármacos, suele combinarse con tetraciclina , ya que esta aumenta los niveles plasmáticos de quinina y por tanto potencia la acción. Cuando se usa como

monoterapia, la sensibilidad de la quinina va disminuyendo con el tiempo, un ejemplo de lo antes expuesto sucedió en un estudio que se realizó en Tailandia, donde el porcentaje de curados en el período comprendido entre 1978-1979 fue de 94%, entre1979-1980 de 86% y entre 1980-1981 76% (Karbwang y Col., 1991).

Reacciones adversas: El exceso de quinina o quinidina puede inducir síntomas tales como: pérdida de la audición, tinitos, disturbios visuales, 'rash' cutáneo, vértigo, náusea, vómitos y cambios en el sistema nervioso central, que incluyen dolor de cabeza, confusión y pérdida de la conciencia. La quinidina tiene efectos cardíacos más pronunciados que la quinina, y tiene una gran tendencia a provocar hipotensión. La hipoglucemia es otra complicación importante asociada al uso de estos fármacos, ya que ambos estimulan la liberación de insulina por parte del páncreas (Ann, 1997).

2.8.2 Cloroquina



Cloroquina Hidroxicloroquina

Figura 2.2. Estructura de dos 4-aminoquinolinas.

Historia: La cloroquina (Figura 2.2) es miembro de una gran serie de 4-aminoquinolinas, y tuvo un impacto positivo en la salud humana. Dicho compuesto fue sintetizado en 1934. Con el estallido de la Segunda Guerra Mundial, este compuesto se usó en gran escala con el fin de obtener un tratamiento eficaz para la agresiva infección. Después de varias décadas de uso como terapia de primera línea y agente profiláctico, todavía se utiliza en muchas partes del mundo, con muy buenos resultados que avalan su empleo (Goodman Gilman y Col., 1996; Ann, 1997).

REA: El anillo de quinolina le confiere gran actividad a la molécula. Las formas (dextro, levo y dextro-levo), tienen potencia igual en la infección malárica del pato, pero el isómero dextro, es un poco menos tóxico que el levo en los mamíferos. Un átomo de cloro en la posición 7 del anillo de

quinolina, le confiere actividad al compuesto contra la enfermedad en seres humanos. No obstante, si en su lugar se introduce como sustituyente bromo o yodo, y entre los dos nitrógenos cadenas laterales cortas de (2-3 carbonos) o largas de (10-12carbonos), los compuestos resultantes son activos contra cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina (Dibyendu y Col., 1998). Su metabolito principal es la desetilcloroquina, el cual es igualmente activo a la cloroquina, en cepas sensibles de *P. falciparum*. La hidroxicloroquina es un derivado de la cloroquina, en la cual uno de los sustituyentes *N*-etil de la cloroquina es *β*-hidroxilado. Este cambio la hace activa contra cepas de *P.falciparum* (Goodman Gilman y Col., 1996).

Mecanismo de acción: Antes de 1992 los resultados experimentales evidenciaban tres áreas fundamentales para la acción: 1) intercalación en el DNA, 2) hipótesis de la base débil y 3) toxicidad resultante de la interacción entre la (FP-Cloroquina). La cloroquina puede intercalarse en el DNA, pero solo a concentraciones más altas que las efectivas *in vivo*. Sin embargo, el grado de unión es altamente dependiente de la concentración y esto puede afectar el éxito del efecto biológico (Kwakye-Berko y Meshnick, 1989). Está demostrado que concentraciones de cloroquina tan bajas como 20µM, inhiben la transición a Z-DNA (Meshnick, 1990).

El parásito de la malaria posee una vacuola alimentaria, en la cual la hemoglobina es adquirida del citosol, por un proceso similar a la endocitosis y es degradada a aminoácidos, péptidos y se libera el hemo. El ambiente de la vacuola es ácido ph~5,2, muy parecido al del lisosoma de los mamíferos. La hipótesis que se sugiere, es que debido a la naturaleza dibásica de la cloroquina, esta posibilita una interacción con la vacuola ácida del parásito, y de ahí la actividad antimalárica. La presencia de esta cloroquina dibásica causa un aumento del pH de la vacuola, el cual puede inhibir la función de la enzima digestiva del parásito involucrada en la degradación de la hemoglobina (Krogstad y Col., 1985).

Por la hipótesis de la base débil, se pudiera predecir que todos los compuestos con pKa similar a la cloroquina pudieran tener actividad antimalárica similar, pero este no es el caso (Ginsburg y Geary, 1987). La captación del fármaco depende más bien de la estructura y no de las propiedades ácido-base (Veignie y Moreau, 1991).

Después de la digestión de la hemoglobina, el hemo es liberado como FP, la cual induce la hemólisis de los eritrocitos. La lisis de los parásitos maláricos, ha sido sugerida como el supuesto receptor de la cloroquina (Chou y Col., 1980). La FP es detoxificada por el parásito a través de la conversión de esta a hemozoina, el cual es un producto no tóxico. El complejo FP-cloroquina es tóxico a la célula. Por demora en el secuestro de FP, la cloroquina puede permitir tanto a la FP, como al complejo formado entre ellas ejercer efectos tóxicos (Fitch, 1986). El complejo FP-cloroquina, promueve fuertemente la peroxidación de los fosfolípidos anclados a la membrana,

lo cual puede sugerir una ruta alternativa para provocar la destrucción del parásito (Sugioka y Suzuki, 1991).

En 1962 Slater y Cerami, reportaron la identificación de la enzima hemo-polimerasa del *P. falciparum*, que cataliza la transformación del hemo a hemozoina (Slater y Cerami, 1992). La cloroquina y un número de estructuras relatadas como agentes antimaláricos, inhiben la actividad de esta enzima. La hemo-polimerasa está presente en la fracción insoluble de los eritrocitos infectados y no se encuentra en los eritrocitos normales (Chou y Fitch, 1992). El tratamiento con cloroquina, reduce la actividad de la enzima en un 80%, sin inhibir la liberación del hemo. Por tanto, si no ocurre polimerización, no hay hemozoina y el hemo se acumula y entonces aumenta la toxicidad para el parásito. Este experimento anterior se realizó en ratones parasitados, que fueron tratados con cloroquina (Chou y Fitch, 1993). En la Figura 2.3 se muestra el mecanismo de acción propuesto para la cloroquina (Ann, 1997).

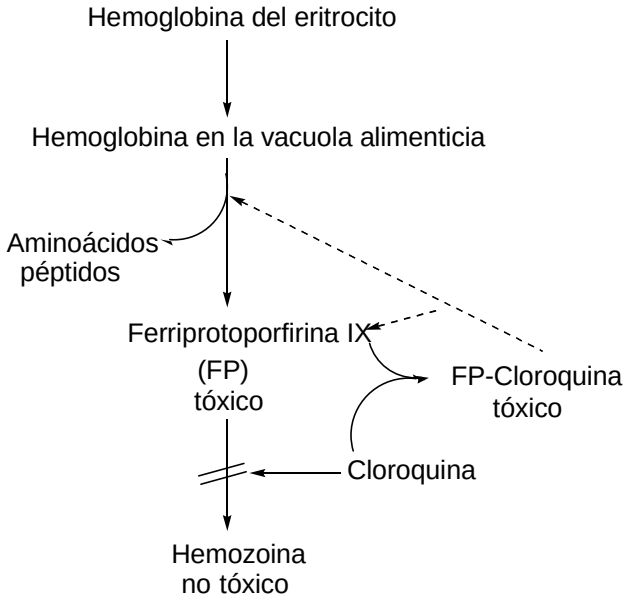


Figura 2.3. Modo de acción propuesto de la Cloroquina.

En la especie de *P. falciparum* se ha mostrado resistencia a la cloroquina, la cual esta relacionada mediante la expulsión de esta por una bomba celular. Este proceso requiere de energía, la cual proviene de la hidrólisis del ATP (Krogstad y Col., 1992). Además, la resistencia a la cloroquina parece estar ligada también a un defecto en el mecanismo de captación de cloroquina (Warhurst, 1988). Con el fin de resolver este problema, se descubrió que había fármacos que revertían la resistencia. Entre estos se encuentra el verapamilo, el cual es un bloqueador del canal de calcio. El sitio de la sensibilidad del 'target' del verapamilo en el parásito resistente no es conocido.

También están en la lista de estos reversores de la resistencia el Ketotifeno, Ciproheptadina, Fluoxetina y antidepresivos tricíclicos como la Desipramina (Ann, 1997).

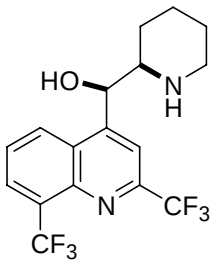
El gen implicado en la resistencia a las múltiples fármacos, en el *P. falciparum*, ha sido identificado con el nombre de (pfMDR1) (Foote y Col., 1989). El gen pfMDR1, es miembro de un grupo de genes que codifican para moléculas transportadoras, tales como la glicoproteína P (Glico-P). Estas proteínas actúan como bombas celulares disminuyendo la concentración citosólica del fármaco.

Aplicaciones terapéuticas: La cloroquina es muy eficaz contra las formas eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y cepas de *P. falciparum* sensibles a ella. Ejerce actividad contra gametocitos de las tres primeras especies, pero no con las de *P. falciparum*. El fármaco es inactivo contra las formas tisulares latentes de *P. vivax* o *P. ovale*, y no elimina las infecciones por dichas especies. Es el fármaco antimalárico que más se usa en el mundo, aunque su aplicación está disminuyendo por la aparición de cepas de *P. falciparum* resistente. Es mucho mejor que la quinina, puesto que es más potente y menos tóxico, y como fármaco supresor solo es necesaria su administración una vez por semana (Goodman Gilman y Col., 1996).

La cloroquina no tiene valor como profiláctico ni curativo definitivo en la malaria por *P. vivax*, ni la malaria provocada por *P. ovale* en humanos, pero si es altamente eficaz en la profilaxis y cura de la infección por *P. malariae* y cepas sensibles de *P. falciparum* que aún subsisten en Sur América y el Medio Oriente. El fármaco controla rápidamente los síntomas clínicos y la parasitemia de los ataques agudos. Casi todos los pacientes se tornan completamente afebriles a las 48 horas de haber recibido dosis terapéuticas. Según el ensayo de frotis de gota gruesa de sangre periférica, esta se muestra negativa en un tiempo de 48 a 72 horas (Goodman Gilman y Col., 1996).

Reacciones adversas: Pueden presentarse reacciones adversas tales como hipotensión y toxicidad cardiovascular, las cuales se han mostrado en niños tratados con inyecciones intramusculares. Otra manifestación es disturbios en la conducción cardíaca, especialmente cuando el tratamiento con el fármaco es muy extenso (Bustos y Col., 1994).

2.8.3 Mefloquina



Mefloquina

Figura 2.4. Estructura de un 4-quinolina-metanol.

Historia: En 1963, el programa de investigación de la malaria fue restablecido en el Instituto de Investigaciones Militares Walter Reed, con el objetivo de obtener nuevos fármacos prometedores para combatir a la cepas de *P. falciparum* resistentes, que surgían con gran frecuencia. Entre muchas de las 4-quinolina-metanoles estudiados con base en su semejanza estructural con la quinina, se advirtió que la mefloquina, era un compuesto inocuo y muy eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes (Ann, 1997; Goodman Gilman y Col., 1996).

REA: La presencia del triflúormetil en las posiciones 2 y 8, hace que sea el compuesto más activo de la serie. Aunque compuestos que tengan un grupo arilo en la posición 2 del anillo de quinolina, también tienen actividad antimalárica. Lo que sucede es que estos tipos de compuestos tienen niveles inaceptables de fototoxicidad. El cambio de este grupo arilo por el triflúormetil en el caso de la mefloquina, permite que el agente mantenga su actividad sin ocasionar fototoxicidad. El enlace de hidrógeno que se establece entre la amina y el hidroxilo es crítico en la conformación activa de la mefloquina y las estructuras relacionadas (Ann, 1997).

Mecanismo de acción: La mefloquina puede intercalarse en el DNA, y esto puede ser importante en su rápida acción como esquizonticida sanguíneo. Aún así no hay evidencia de que la mefloquina pueda intercalarse en el DNA, pese al esfuerzo que se hace con el fin de lograr este objetivo (Goodman Gilman y Col., 1996). La hipótesis de la base débil de la cloroquina (extensiva también a la mefloquina), actuando por incremento del pH de la vacuola alimentaria del parásito. El otro modo de acción esta relacionado con la posibilidad de la mefloquina para interrumpir la capacidad del parásito de detoxificar el hemo, aunque esta actividad no está bien demostrada. Basado en cambios ultraestructurales observados *in vitro*, la vacuola alimentaria del parásito es la diana primaria de acción de la mefloquina. Además la mefloquina muestra una alta afinidad por el hemo libre (Ann, 1997).

Aplicaciones terapéuticas: La mefloquina es el único antimalárico, que es recomendado para ser usado como agente profiláctico. En viajeros y personas que tengan riesgos de haber estado

expuestos a malaria *falciparum* resistente, la mefloquina es el compuesto de elección (Ann, 1997).

Con el sentido de retardar la resistencia a la cloroquina, se ha unido la mefloquina a otros medicamentos, pero al final siempre se vuelve a generar la resistencia. De todas estas combinaciones la más prometedora es la mefloquina-derivado de artemisinina, la cual fue estudiada en áreas donde la malaria *falciparum* es resistente a múltiples fármacos. La rapidez conque actúan los derivados de artemisinina en eliminar los parásitos, y la capacidad de la mefloquina para erradicar las formas latentes. Las combinaciones más exitosas son las formadas por artesunato/mefloquina (Price y Col., 1995) y artemeter/mefloquina (Karbwang y Col., 1995).

Reacciones adversas: Se pueden presentar vómitos, discinesia, náuseas, anorexia y malestar general (ter Kuile y Col., 1995).

2.8.4 Halofantrina

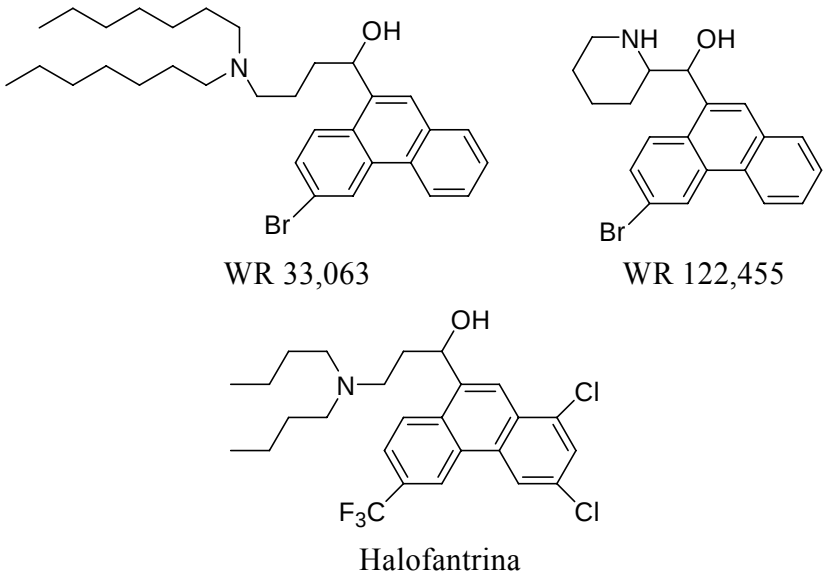


Figura 2.5. Estructura de tres fenantreno-metanoles.

Historia: El programa de quimioterapia de la segunda guerra mundial, identificó originalmente la actividad antimalárica de los fenantrenometanoles, al estudiar compuestos que poseían estructura similar a la quinina. Los primeros dos miembros de la serie que se examinaron fueron WR 33,063 y WR 122, 455, los cuales mostraron una actividad aceptable, en las cepas resistentes a la cloroquina (Ann, 1997). La halofantrina o (WR 171,669), fue sintetizada por Colwell (Colwell y Col., 1972) y es el tercer compuesto perteneciente a la familia de los fenantrenometanoles. La halofantrina se utiliza más bien como sustancia alternativa de la quinina y la mefloquina, para

combatir la malaria aguda, causada por cepas de *P. falciparum*, resistente a varios fármacos (Goodman Gilman y Col., 1996).

REA: En los estudios de relación estructura-actividad, se ha determinado, que la cadena lateral de dibutilaminopropanol, es un sutituyente que optimiza la actividad del compuesto en la posición 9 del sistema fenantrénico. Los ensayos que se han llevado a cabo en humanos, muestran que la halofantrina es el agente más prometedor para el tratamiento de la malaria (Cosgriff y Col., 1982).

Mecanismo de acción: Existen estudios que sugieren que la halofantrina interactúa con el hemo, de forma muy similar a como lo hace la cloroquina (Bryson y Goa, 1992), aunque también causa daño mitocondrial. Además, su principal acción es inhibir la bomba de protones presente en la célula huésped del parásito. Ejerce su acción también inhibiendo el flujo de protones dependiente de glucosa, en eritrocitos infectados por la especie de *P. berghei*. Conjuntamente, la halofantrina es un poderoso inhibidor selectivo de la subunidad catalítica del AMP-cíclico dependiente de proteína-quinasa (Ann, 1997).

Aplicaciones terapéuticas: Los ensayos clínicos que se le han realizado a la halofantrina demuestran la eficiencia del fármaco contra especies de *P. falciparum*, resistente a varios medicamentos; asimismo es eficaz contra *P. vivax*, y en muy pocos casos de *P. malariae* y *P. ovale*, lográndose buenos resultados. Los parásitos más maduros son particularmente vulnerables a su acción. Este compuesto, no ataca las formas tisulares latentes de *P. vivax*, ni los gametocitos de ninguna especie de *plasmodio*. La halofantrina no debe administrarse como profiláctico debido a que su eliminación es muy lenta, y esto provoca la aparición de cepas de *P. falciparum* fármaco-resistente (Goodman Gilman y Col., 1996).

Reacciones adversas: Las reacciones adversas que más se han presentado son: dolor abdominal, prurito, vómitos, diarrea, dolor de cabeza y rash (Ann, 1997).

2.8.5 Primaquina

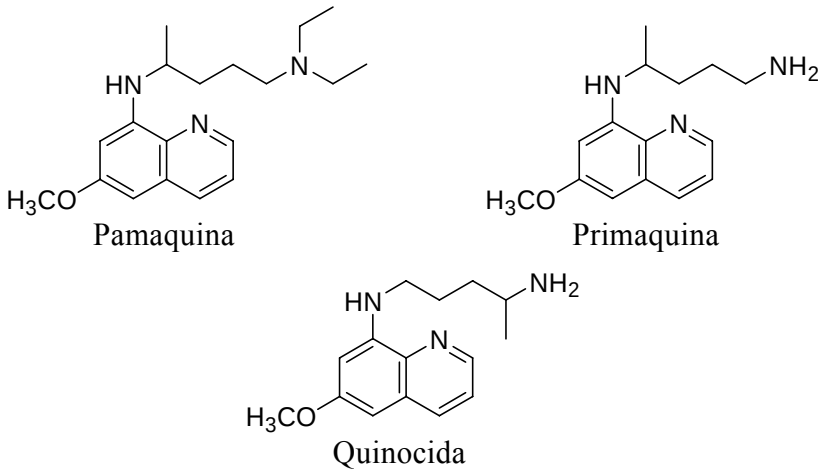


Figura 2.6. Estructura de tres 8-aminoquinolínicos.

Historia: La actividad plasmocida del azul de metileno, la cual fue descubierta por Erlich en 1891, se aprovechó posteriormente para sintetizar fármacos antimaláricos del tipo 8-aminoquinolínicos (Goodman Gilman y Col., 1996). El fármaco que se usó como prototipo fue la pamaquina (plasmocina), la que se introdujo en 1925. La acción de la pamaquina es diferente de la quinina, debido a su capacidad de evitar la malaria por recaídas. Cuando se inició la segunda guerra mundial, solo se contaba en el mundo con la pamaquina como tratamiento contra las recaídas. La terapia frente a la malaria *vivax*, requería de la asociación de pamaquina con quinina o quinacrina. Producto de su toxicidad el uso de la pamaquina declinó, y se buscaron entonces nuevos compuestos menos dañinos. Es entonces que surge la primaquina, este ha sido el fármaco de mayor uso de todos los derivados 8-aminoquinolínicos (Ann, 1997).

REA: El anillo quinolínico es imprescindible para la actividad, al igual que la función amina. Un sustituyente metil en la posición 4, del anillo de quinolina aumenta la actividad y es menos tóxico que la primaquina. Igualmente sustituyentes etilo y vinilo, en la posición 4 del anillo de quinolina, retienen la actividad y benefician el índice terapéutico. También la introducción de grupos oxiarilo y triflúoracetilo, en la posición 5, del anillo de quinolina hace que se aumente la actividad antimalárica (Ann, 1997). De igual modo la unión de aminoácidos o péptidos al grupo amino libre, hace que se aumente la actividad y se logró bajar la toxicidad (Bhat y Chaduri, 1985).

Mecanismo de acción: No se cuenta en la actualidad con métodos que permitan cultivar *in vitro* el *P. vivax*, y por tanto se conoce muy poco acerca del mecanismo de acción de estos compuestos. Sobre todo, la explicación de por qué son mucho más activas contra las formas tisulares y los gametos, y no así, con las formas eritrocíticas asexuadas de los plasmodios. La primaquina puede transformarse en una especie electrófila, que actúa como mediador de oxido-reducción. Esta

propiedad tal vez contribuya a los efectos antimaláricos, ya que genera especies de oxígeno reactivas, o puede interferir en el transporte electrónico dentro del parásito (Goodman Gilman y Col., 1996).

Aplicaciones terapéuticas: La primaquina se utiliza más bien para tratar la malaria recidivante producida por las especies de *P. vivax* y *P. ovale*, aunque también es efectiva en las etapas tisulares del *P. falciparum*. No obstante, es inefectivo en sus fases eritrocíticas, por lo que no se utiliza clínicamente para atacar la malaria que esta especie genera. Las 8-aminoquinolinas poseen notable efecto gametocida frente a las cuatro especies plasmódicas, y en particular tiene buena actividad contra el *P. falciparum*. La primaquina debe administrarse con un esquizonticida eritrocítico, por lo general se combina con cloroquina, para eliminar las etapas de dichos plasmodios que ocurren en los glóbulos rojos. Con esta asociación se evita que surja resistencia al fármaco. La actividad profiláctica de la primaquina es bien conocida, pero debido a su toxicidad es poco aceptada (Goodman Gilman y Col., 1996; Ann, 1997).

Reacciones adversas: Se observa hemólisis en personas que tienen deficiencia de la enzima G6PD. La conversión de la hemoglobina en metahemoglobina, es otro fenómeno desfavorable que puede ocurrir. También se han reportado otras reacciones como anorexia, náusea, cianosis, dolor epigástrico, dolor abdominal, calambres, malestar, orina oscura, vómitos y dolor vagal en el pecho. Además la primaquina induce mutaciones en los fetos, según estudios realizados (Fletcher y Col., 1988).

2.8.6 Antifolatos

2.8.6.1 Proguanil y Cloroproguanil

Historia: La cloroguanida (Paludrine), conocida comúnmente como proguanil, es un derivado de la biguanida que se sintetizó en 1945 en Inglaterra. El proguanil fue el compuesto más activo de los ensayados perteneciente a esta familia. La investigación de estos agentes permitió sintetizar posteriormente otros compuestos como la pirimetamina (Goodman Gilman y Col., 1996).

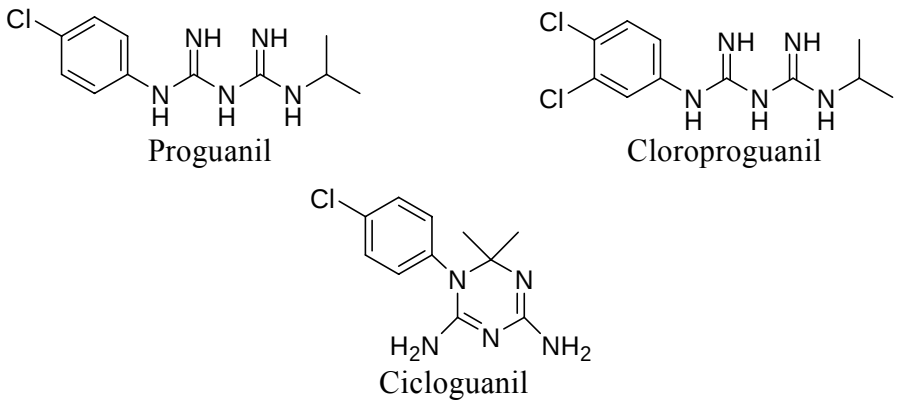


Figura 2.7. Estructura de tres derivados de las biguanidas.

REA: La presencia del cloro es esencial para la actividad, al igual que la amina. Cuando al proguanil se le introduce otro cloro en la posición 3, se obtiene el cloroproguanil, el cual es mucho más potente que el proguanil (Goodman Gilman y Col., 1996).

Mecanismo de acción: La actividad antimalárica del proguanil reside en su metabolito ciclisado: el cicloguanil. Esta teoría acerca de la actividad ha sido estudiada y se demostró que dependía totalmente del cicloguanil (Yeo y Col., 1994).

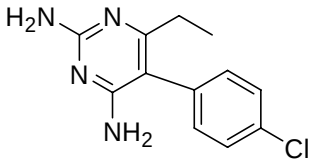
La enzima que efectúa la conversión de proguanil a cicloguanil es la citocromo P-450. El proguanil actúa mimetizando el dihidrofolato, y de esta forma inhibe la enzima DHFR del parásito, provocando el bloqueo de la síntesis de DNA y el agotamiento de los cofactores folatos. El *plasmodio* requiere el tetrahidrofolato como cofactor, para sintetizar las pirimidinas de *novo* debido a que los parásitos no tienen una ruta metabólica para sintetizar las pirimidinas. La unión del fármaco a la enzima del parásito es cien veces mayor, que la observada en los mamíferos. Los *plasmodios* muestran también resistencia al proguanil, esto es debido a una mutación en la proteína de la DHFR, y por consiguiente se reduce la afinidad por el sustrato normal y por el inhibidor. Cuando se manifiesta este tipo de resistencia, una de las formas de combatirla es utilizar sulfonamidas y sulfonas. Dichos compuestos son inhibidores de la enzima dihidropterato sintetasa (DPHS) y disminuyen la disponibilidad de dihidrofolato. Por esta razón es usual combinar los inhibidores de las enzimas DHFR y DPHS, y así aprovechar el sinergismo que se establece. Dicha terapia es utilizada en el tratamiento profiláctico (Ann, 1997).

Aplicaciones terapéuticas: El proguanil combinado con la cloroquina puede ser utilizado como profiláctico en áreas endémicas donde se manifieste resistencia a la cloroquina (Gozal y Col., 1991). También es empleado para tratar la mezcla de infecciones por malaria *vivax* y *falciparum*, presentes en zonas de África Oriental, del Sur y Central. La administración de proguanil no

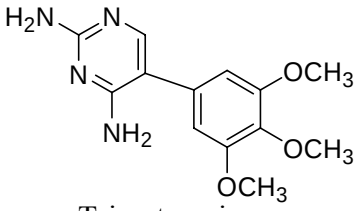
destruye los gametocitos del plasmodio, pero se desarrollan normalmente los gametos fecundados y enquistados en el intestino del mosquito (Goodman Gilman y Col., 1996).

2.8.6.2 Pirimetamina

Historia: La pirimetamina (Daraprim) pertenece a la familia de las diaminopirimidinas. Dicho compuesto fue introducido en 1950 por Burroughs Wellcome. En este momento los científicos se encontraban investigando posibles agentes que fueran antagonistas del ácido fólico, con el fin de emplearlos como terapia anticáncer. Se dieron cuenta que la pirimetamina tenía una estructura similar a otros antifolatos como el proguanil, y esto los llevó a ensayar la pirimetamina como posible antimalárico. Posteriormente comprobaron la semejanza estructural entre el cicloguanil, el cual es el metabolito activo del proguanil, y la pirimetamina, ambos fuertemente activos (Ann, 1997).



Pirimetamina



Trimetroprim

Figura 2.8. Estructura de dos diaminopirimidinas.

Mecanismo de acción: ver modo de acción del proguanil.

Aplicaciones terapéuticas: La pirimetamina no es un antimalárico de primera elección, producto de no ser eficaz contra las formas hepáticas de *P. falciparum*, debido a la creciente resistencia. Además, es ineficiente frente a los hipnozoitos de *P. vivax*, y no elimina los gametocitos de ninguna especie de *plasmodio*. En este sentido, lo que se hace generalmente es combinarlo con una sulfonamida o una sulfona, para así intensificar su actividad antifolato. Su uso está restringido al tratamiento supresor de la malaria *falciparum* resistente a la cloroquina, en regiones de África, donde no haya surgido resistencia (Goodman Gilman y Col., 1996).

Reacciones adversas: No se han reportado.

2.8.6.3 Sulfonamidas y sulfonas

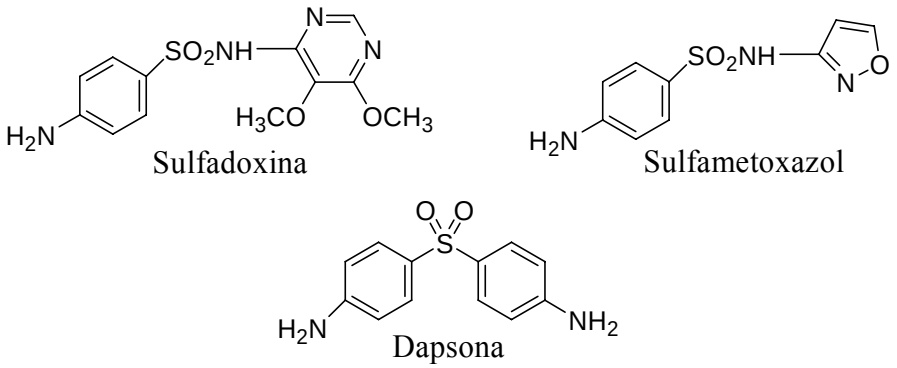


Figura 2.9. Estructura de dos sulfonamidas y una sulfona.

Historia: Muy poco después de ser descubiertas las sulfonamidas, se comprobó que estas tenían actividad antimalárica. Esta propiedad se investigó profundamente durante la segunda guerra mundial. También se evidenció que las sulfonas eran igualmente eficaces, y el primer estudio de Dapsona se realizó en una cepa de *P. falciparum* en el año 1943 (Goodman Gilman y Col., 1996).

REA Sulfonas: Se ha encontrado que muchos análogos de la dapsona, cuando se le introducen sustituyentes como hidroxilo, amino, cloro, metoxilo, o metilo sobre el anillo son inactivos. La sustitución de uno de los grupos amino por un grupo hidroxilo, nitro o hidroxilamino, provoca una marcada reducción de la actividad farmacológica. Cuando ambos grupos amino se reemplazan por hidroxilo, el compuesto resultante es inactivo. Además, si la función sulfona es reducida a sulfóxido, disminuye la actividad, y una reducción más profunda hasta tioéter, elimina la actividad completamente (Foye, 1987).

REA Sulfonamidas: El grupo sulfonamida ($-SO_2NH_2$) no es esencial en la actividad, pero la característica importante es que el azufre (S) está unido directamente al anillo de benceno. El grupo amino en posición para (p-NH_2), cuyo nitrógeno se ha distinguido como N^4, es fundamental. Puede sustituirse solamente por radicales que *in vivo*, vuelvan a generar el grupo amino libre. Las sustituciones en el grupo amida, cuyo nitrógeno se ha designado como N^1, se originan variaciones en la actividad de la molécula. No obstante, la sustitución del medio aromático heterocíclico en N^1, da como resultado que se formen compuestos mucho más potentes (Goodman Gilman y Col., 1996).

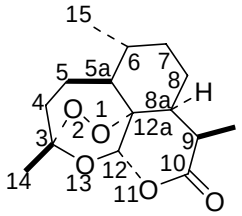
Mecanismo de acción: Tanto las sulfonamidas como las sulfonas, son tóxicas para el parásito malárico, puestos que ambas inhiben la enzima DPHS; dicho mecanismo ha sido explicado anteriormente.

Aplicaciones terapéuticas: Ambos tipos de compuestos son esquizonticidas eritrocíticos de acción lenta. Los dos agentes se usan acompañados de pirimetamina, para combatir la malaria

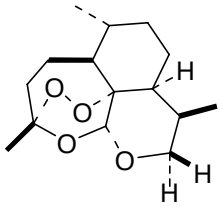
falciparum resistente a la cloroquina, sobre todo en zonas africanas (Goodman Gilman y Col., 1996).

Reacciones adversas: En el 1% de las personas bajo tratamiento con sulfas, pueden manifestarse reacciones adversas como anorexia, náusea y vómitos. Estos síntomas parecen ser originados en el sistema nervioso central (Goodman Gilman y Col., 1996).

2.8.7 Artemisinina y sus derivados



Artemisinina

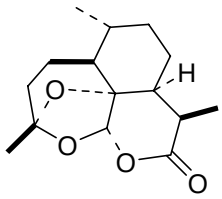


Deoxoartemisinina

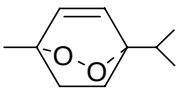
Figura 2.10. Estructura de dos derivados de artemisinina.

Historia: La corteza de la planta *Artemisia annua L*, ha sido usada por muchos siglos en China, como hierba medicinal para el tratamiento de la fiebre y de la malaria (Bai, 1993). Pero no fue hasta 1971, cuando los científicos chinos lograron aislar de una porción de la planta la sustancia de la acción medicinal (Luo y Shen, 1987). A la sustancia descubierta la llamaron artemisinina (qinghaosu, arteannuin), la cual fue determinada por rayos X. Este compuesto resultó ser una lactona sesquiterpénica, que contenía en su interior un endoperóxido. La utilidad de la artemisinina se ha visto limitada debido a que puede manifestarse la recrudescencia, bajo tiempo de vida media en el plasma y baja solubilidad tanto en medio acuoso como oleoso. Por estas dificultades, los científicos tratan de buscar alternativas para mejorar su eficiencia pues se trata de uno de los compuestos más potentes que existe en la actualidad en la lucha antimalárica (Ann, 1997).

R.E.A: El puente endoperóxido es esencial para la actividad. Esto es evidenciado en el caso de la deoxiartemisinina, en la cual dicho puente ha sido reducido a monooxi, y el compuesto resultante es completamente inactivo (ver figura 2.11). El endoperóxido es necesario, pero no suficiente para la actividad ya que compuestos como el Ascaridol, son inactivos a la máxima dosis tolerada (ver figura 2.11).



Deoxiartemisinina



Ascaridol

Figura 2.11. Estructura de dos compuestos sin actividad antimalárica. La presencia del puente endoperóxido es una condición necesaria pero no suficiente para la actividad antimalárica.

La funcionalidad del oxígeno en el anillo D, ya sea alcoxi o carbonilo no es necesaria para la actividad, ya que la deoxoartemisinina perdió la función carbonilo en la posición 10 y posee mayor estabilidad y tiempo de vida media en el organismo (Mankil y Col.., 1990). Un cambio en el anillo D, de 6 a 7 carbonos disminuye la actividad producto de cambios conformacionales. La presencia de un anillo A, provee a los compuestos de gran actividad, esto puede ser debido a la necesidad de cierto grado de rigidez en el sistema bicíclico AB. Si se cambia el oxígeno que está en la posición 11 por un nitrógeno da como resultado las 11-azaartemisininas, es decir hay una conversión de lactona a lactama. Si este nitrógeno introducido en la posición 11, se sustituye por cadenas alquílicas de (3-5 carbonos) y por aminas heterocíclicas como la 2-(amino metil)piridina, 2-(amino metil)tiofeno y 2-(amino metil)furano, se refuerza la actividad *in vitro* comparada con la artemisinina (Torok y Col., 1995).

Mecanismo de acción: Estos compuestos causan cambios morfológicos, que conllevan a una destrucción de la vacuola alimentaria del parásito. La ruptura de esta membrana causa la liberación de la enzima digestiva del *Plasmodio*, dando como resultado un efecto dañino en el citoplasma. Aún así, la acción de la artemisinina no es debido a el efecto directo en la estructura lipídica de la membrana. Además se ha observado cierta restricción bioquímica en cuanto a la síntesis de proteína (Ellis y Col., 1985).

Además, la artemisinina inhibe la formación de hemozoina y el catabolismo de la hemoglobina por parte del parásito. No obstante, el verdadero accionar de la artemisinina está mediado por radicales libres. El hierro del hemo reacciona con la artemisinina y comienzan a generarse especies radicálicas, producto de la ruptura hemolítica del puente endoperóxido (Zhang, y Col., 1992). Se ha observado en los compuestos antimaláricos activos que poseen peróxidos que estos agentes tienen grupos capaces de estabilizar cargas positivas, la cual es inducida por apertura heterolítica del anillo (ver Figura 2.12).

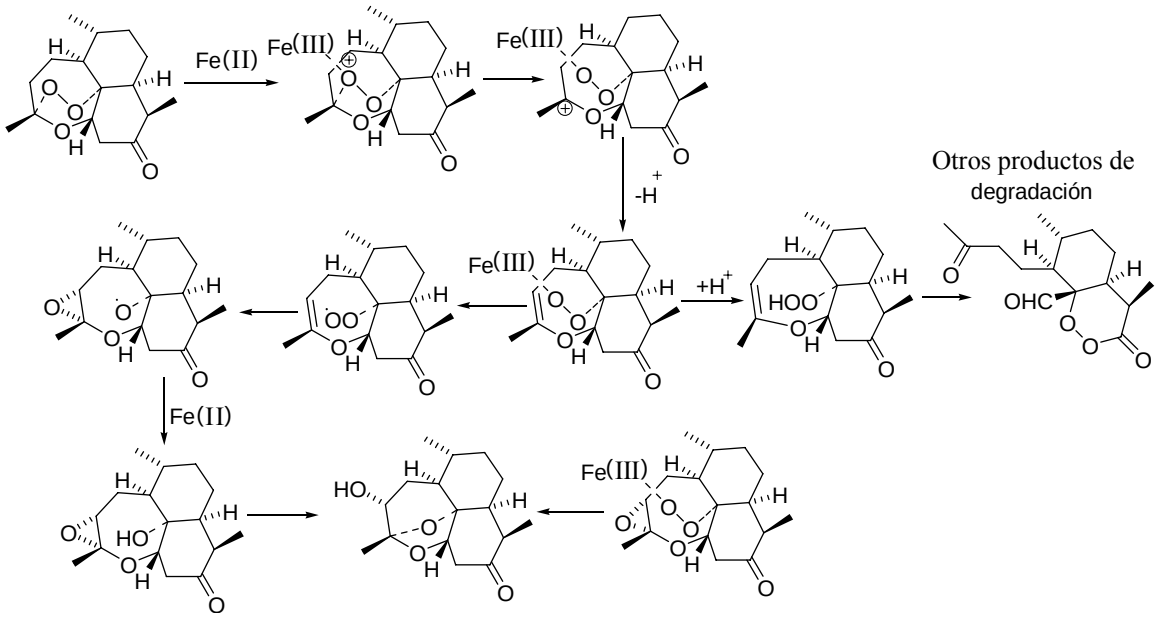


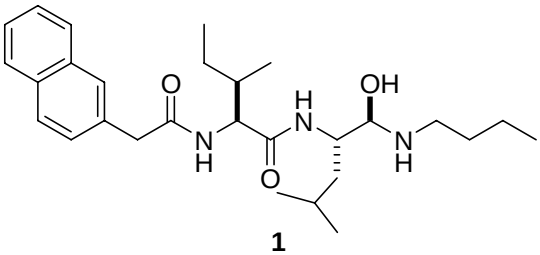
Figura 2.12. Mecanismo de acción de la artemisinina.

La selectividad de la toxicidad de la artemisinina por los eritrocitos infectados, es debido al endoperóxido. Los daños que se producen en la membrana es un resultado de la interacción entre el hemo y la artemisinina (Wei y Sadrzadeh, 1994).

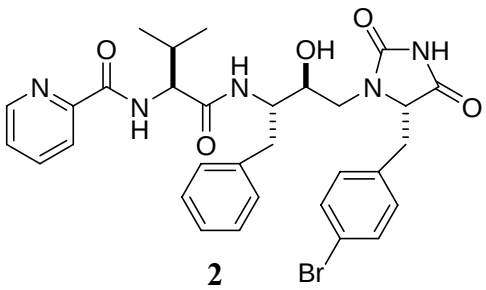
Aplicaciones terapéuticas: Los experimentos realizados en China han demostrado la eficacia de la artemisinina contra especies de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina (Butler y Wu, 1992).

Reacciones adversas: No se han reportado.

2.8.8 Inhibidores de las Plasmepsinas I y II



1



2

Figura 2.13. Estructura de dos inhibidores de las plasmepsinas.

Historia: Tres nuevas enzimas han sido identificadas como que digieren la hemoglobina en la vacuola alimentaria del parásito malárico, además de la hemo-polimerasa. Una de ellas es una cistein-proteasa (falcipaina) y las otras dos restantes constituyen aspartil-proteasas, conocidas comúnmente como plasmepsinas I y II (Plm I y Plm II). Ambas plasmepsinas tienen un alto gado de homología en sus secuencias (73% idéntica), y están estrechamente relacionadas con la estructura de la Catepsina D humana. Ambas iso-enzimas son capaces de hacer una ruptura inicial en las cadenas alfas de la hemoglobina en el enlace peptídico definido por las siguientes posiciones: Phe-33/Leu-34. Tanto la Plm I como la Plm II, han sido seleccionadas como 'targets' primarios, para el desarrollo de inhibidores de estas enzimas con actividad antimaláricas (Haque y Col., 1999).

REA: Un carbono β ramificado es preferido en la posición P2, y una cadena lateral hidrofóbica tales como bencil e isobutil, es preferida en la posición P1 del inhibidor de la plasmepsina II. Además, se recomienda que en P2 y P3, los sustituyentes impartan selectividad a los inhibidores basados en la estatina. Posteriormente se sintetizaron nuevos compuestos que no tenían el sustituyente alifático en la posición P2 con un núcleo de hidroxietilamina. La presencia de grupos amino hace que sean más activos contra la Plm I, que contra la Plm II. Sustituyentes grandes en P1' hace que el compuesto sea rápidamente acomodado en el sitio flexible S1' de la Plm II. Se ha comprobado que en P1', debe haber una cadena lateral de bifenilos rígida, la cual debe de tener sustituyentes extendidos, para su interacción con el sitio S1' de ambas plasmepsinas (Nöteberg y Col., 2003).

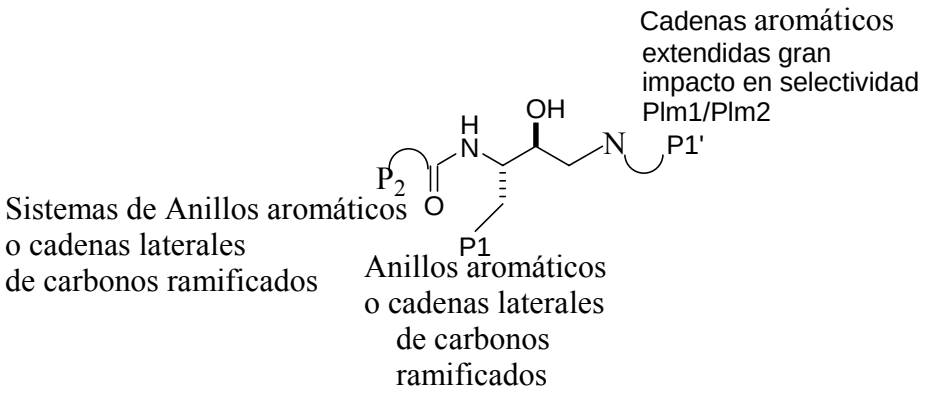
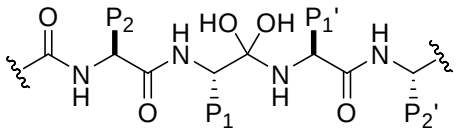
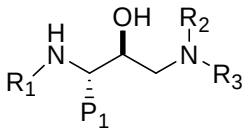


Figura 2.14. Esquema de la REA de los inhibidores de las plasmepsinas.

Mecanismo de acción: El clivaje del enlace peptídico es a través de un intermediario tetraédrico enlazado a una forma protonada de uno de los ácidos aspárticos en el sitio activo de la proteasa aspártica (ver Figura 2.15). Antes del 'clivaje' del enlace lábil, la protonación del sustrato ocurre sobre el nitrógeno, y entonces el zwiterión intermedio generado colapsa, y se empiezan a liberar los productos. Entre todos los intermediarios tetraédricos miméticos descubiertos, el hidroxietilamina es el más utilizado en el diseño de péptidos basados en el estado de transición (Nöteberg y Col., 2003).



Intermediario de la hidrólisis peptídico



Inhibidores basados en hidroxietilamina

Figura 2.15. Intermediario tetraédrico de hidrólisis y del isóstero de hidroxietilamina.

Aplicaciones terapéuticas: Se utilizan especialmente para combatir cepas de *P. falciparum*.

Reacciones adversas: No se reportan.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Enfoque Teórico. Definición de los Nuevos Descriptores Moleculares

3.1.1 Índices Cuadráticos Moleculares

En orden de obtener los descriptores ***TOMOCOMD-CARDD***, un vector molecular (**X**) es construido. Los componentes de este vector son valores numéricos de una propiedad que caracterizan cada tipo de átomo presente en la molécula (tales como la electronegatividad, densidad, radio atómico, etc) (Marrero-Ponce, 2003; Marrero-Ponce y Col., 2003; Marrero-Ponce y Col., 2004; Marrero-Ponce y Romero, 2002).

Dado una molécula constituida por n átomos (vector de $\Re^n$), los k^{th} índices cuadráticos moleculares, $\boldsymbol{q_k}(x)$ son calculados como una forma cuadrática (q: $\Re^n \rightarrow \Re$) en las bases canónicas como se muestra en la Ec. 3.1 (Marrero-Ponce, 2003; Marrero-Ponce y Col., 2003; Marrero-Ponce y Col., 2004; Marrero-Ponce y Romero, 2002),

$$q_k(x) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} {}^k a_{ij} X_i X_j$$

(3.1)

donde ${}^k a_{ij} = {}^k a_{ji}$ (Matriz cuadrada y simétrica), n es el número de átomos de la molécula y $X_1,\ldots,X_n$ son las coordenadas del vector molecular **X** en un sistema de vectores bases de $\Re^n$. Los valores de las coordenadas del vector dependen de la base escogida (Browder, 1996; Axler, 1996; Ross y Wright, 1990; Maltsev, 1976). En la llamada base canónica (natural), e_j las coordenadas de cualquier vector coinciden con los componentes del vector (Browder, 1996; Axler, 1996; Ross y Wright, 1990; Maltsev, 1976). Por esta razón, las coordenadas de los vectores pueden ser consideradas como pesos o etiquetas de átomos, permitiendo diferenciar entre heteroátomos.

Los coeficientes ${}^k a_{ij}$ son los elementos a_{ij} de la k^{th} potencia de la matriz de adyacencia entre vértices ($\mathbf{M}^k$) del seudografo molecular (G), la cual es utilizada como la matriz de la forma con respecto a la base canónica. Luego, **M** (G) ≡ **M** = [a_{ij}], donde n es el número de vértices, y los elementos a_{ij} se definen como sigue (Marrero-Ponce, 2003; Marrero-Ponce y Col., 2003; Marrero-Ponce y Col., 2004; Marrero-Ponce y Romero, 2002):

$a_{ij} = P_{ij}$ si $i \neq j$ y $\exists$ $e_k \in E$ / $e_k \sim v_i, v_j$

(3.2)

$= L_{ii}$ si $i = j$

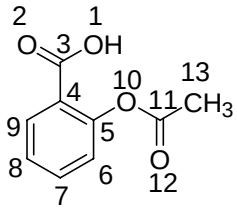
$= 0$ de otra forma

donde E(G) representa el conjunto de las aristas. P_{ij} es el número de aristas entre los vértices v_i y v_j. L_{ij} es el número de lazos en v_i.

Los elementos a_{ij} ($a_{ij} = P_{ij}$) de la matriz **M** representan los enlaces entre un átomo v_i y otro v_j. La matriz $\mathbf{M}^k$ provee el número de *caminos de longitud k* que une los vértices de v_i y v_j. Por esta razón, cada arista representa dos electrones del enlace covalente entre dos átomos v_i y v_j; y esto puede ser apreciado en las entradas a_{ij} y a_{ji} igual a 1, 2 y 3 de la matriz **M** ($k = 1$) cuando entre los átomos (vértices) v_i y v_j existe un simple, doble o triple enlace, respectivamente.

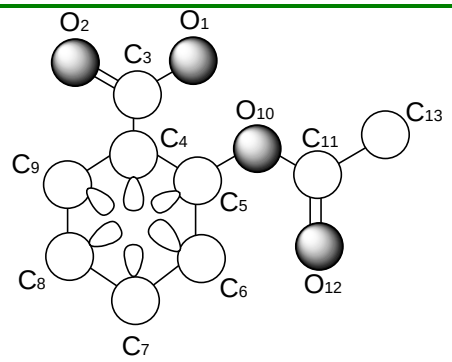
Las moléculas aromáticas como piridina, naftaleno, quinoleína, etc; donde existen más de una estructura canónica, los electrones de los orbitales PI (π) son representados como lazos sobre los átomos del anillo.

Tabla 3.1. Definición y cálculo de seis (k = 0-5) índices cuadráticos totales de la matriz de adyacencia entre vértices del seudografo molecular (G) de la molécula de ácido acetilsalicílico.



Ácido Acetilsalicílico

Estructura Molecular



Seudografo Molecular (G)
(Átomos de Hidrógenos Suprimidos)

$$q_0(x) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} {}^0a_{ij} X_i X_j = [X]^t\mathbf{M}^0[X]=102.4472$$

$$q_1(x) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} {}^1a_{ij} X_i X_j = [X]^t\mathbf{M}^1[X]=268.8912$$

$$q_2(x) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} {}^2a_{ij} X_i X_j = [X]^t\mathbf{M}^2[X]=373.5982$$

$$q_3(x) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} {}^3a_{ij} X_i X_j = [X]^t\mathbf{M}^3[X]=2566.8034$$

X = [O_1 O_2 C_3 C_4 C_5 C_6 C_7 C_8 C_9 O_{10} C_{11} O_{12} C_{13}]
Vector Molecular: $\mathbf{X} \in \Re^{13}$
En la definición de **X,** como vector molecular, los símbolos químicos de los elementos son usados para indicar el valor de electronegatividad correspondiente. Es decir, si nosotros escribimos O esto significa χ(O), electronegatividad de Mullinken del oxígeno o alguna otra propiedad atómica, que caracterice cada átomo en la molécula. Por tanto, si nosotros utilizamos las bases canónicas de R^{13}, las coordenadas del vector **X** coincide con los componentes del propio vector molecular (**X**).

$[X]^t$ =[3.17 3.17 2.63 2.63 2.63 2.63 2.63 2.63 2.63 3.17 2.63 3.17 2.63]

$[X]^t$ = transpuesto de X y este es el vector de coordenadas de el vector molecular, **X,** en la base canónica de R^{13} (una matriz fila)
X: vector de coordenadas del vector molecular, **X** en la base canónica de R^{13} (una matriz columna)

$q_4(x) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} {}^4a_{ij} X_i X_j$	$=[X]^t\mathbf{M}^4[X]=8381.1414$	$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$
$q_5(x) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} {}^5a_{ij} X_i X_j$	$= [X]^t\mathbf{M}^5[X]=25593.6122$	**$\mathbf{M}^1$ (G) : Matriz de adyacencia entre vértice (átomos) del seudografo molecular**

Los anillos aromáticos con una sola estructura canónica tales como el furano, tiofeno, pirrol, entre otros, son representados como *multigrafos*. Además, los $\boldsymbol{q_k}(x)$ pueden ser obtenidos mediante la expresión matricial representada en la Ec. 3.3 (Marrero-Ponce, 2003; Marrero-Ponce y Col., 2003; Marrero-Ponce y Col., 2004; Marrero-Ponce y Romero, 2002):

$$q_k(x) = \begin{bmatrix} X_1 & \cdots & X_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix}^k \begin{bmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_n \end{bmatrix}$$

(3.3)

o de forma más sencilla,

$\boldsymbol{q_k}(x) = [X]^t\, \mathbf{M}^{\boldsymbol{k}}\, [X]$
(3.4)

donde [X] es el vector columna (una matriz de $nx1$) de coordenadas de **X** en la base canónica de $\Re^n$, $[X]^t$ es la matriz transpuesta de [X] (una matriz de $1xn$) y $\mathbf{M}^{\boldsymbol{k}}$ la k^{th} potencia de la matriz **M** de el seudografo molecular G (Matriz de la forma cuadrática). En la Tabla 3.1 el cálculo de los primeros 6 índices cuadráticos moleculares es ejemplificado.

Uno de los criterios importantes de la lista de propiedades deseables para un nuevo IT es la posibilidad de definir localmente los descriptores (Randić, 1991). Este atributo se refiere al hecho de que el índice no sea obtenido solamente de forma global para una estructura, sino que también puedan ser definidos sobre determinados fragmentos de la propia estructura.

Es por ello que se ha propuesto una definición local (para átomos o tipos de átomos) de los índices cuadráticos moleculares. Estos descriptores moleculares han sido denominamos como *índices cuadráticos locales* de la matriz de adyacencia entre vértices de un seudografo molecular,

$\boldsymbol{q_{kL}}(x)$ en donde se ha mantenido la generalización a "análogos superiores" (como una secuencia de números) (Randić, 1991). La definición de estos descriptores, invariantes grafo-teóricas para un fragmento F_R dado, dentro de un seudografo específico (G) es la siguiente (Marrero-Ponce, 2003; Marrero-Ponce y Col., 2003; Marrero-Ponce y Col., 2004; Marrero-Ponce y Romero, 2002):

$$q_{kL}(x) = \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{m} {}^{k}a_{ijL} X_i X_j$$

(3.5)

donde m es el número de átomos del fragmento de interés y ${}^{k}\boldsymbol{a_{ijL}}$ es el elemento de la fila "i" y columna "j" de la matriz $\mathbf{M}^{\mathbf{k}}_{\mathbf{L}} = \mathbf{M}^{\mathbf{k}}(G, F_R)$ [$\boldsymbol{q_{kL}}(x) = \boldsymbol{q_k}(x, F_R)$]. Esta matriz se extrae de la matriz k^{th} potencia de **M** y contiene la información referida a los vértices del fragmento F_R de interés y también de su entorno molecular.

La matriz $\mathbf{M}^{\mathbf{k}}_{\mathbf{L}} = [{}^{k}a_{ijL}]$ y los elementos ${}^{k}a_{ijL}$ son definidos como se muestra a continuación:

${}^{k}a_{ijL}$ = ${}^{k}a_{ij}$ si tanto v_i como v_j son vértices contenidos en el fragmento de interés. **(3.6)**

= $^1/_2\, {}^{k}a_{ij}$ si v_i o v_j están contenidos en el fragmento de interés pero no ambos

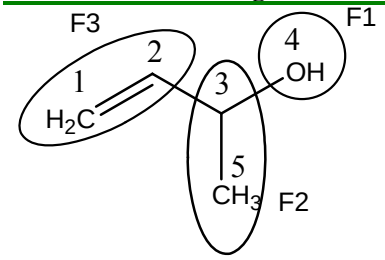
= 0 de otra forma

siendo ${}^{k}a_{ij}$ los elementos de la k^{th} potencia de **M**. Estos análogos locales también pueden ser expresados de forma matricial mediante la siguiente expresión:

$\boldsymbol{q_{kL}}(x) = [X]^t\, \mathbf{M}^{k}_{\mathbf{L}}\, [X]$
(3.7)

Nótese que si una molécula es particionada en Z fragmentos moleculares, la matriz $\mathbf{M}^k$ puede ser particionada en Z matrices locales $\mathbf{M}^{\mathbf{k}}_{\mathbf{L}}$, L = 1,...Z. La matriz k^{th} potencia de **M** es exactamente la suma de las k^{th} potencia de las Z matrices locales,

Tabla 3.2. **Matriz de adyacencia entre vértices (átomos) del seudografo molecular de orden cero, uno y dos y matrices locales de estos órdenes de cada uno de los tres fragmentos mostrados en la molécula de alcohol 1-metilalílico (But-3-en-2-ol).**



Estructura Molecular del Alcohol 1-metilalílico (But-3-en-2-ol)

$\mathbf{X} = [C_1\, C_2\, C_3\, O_4\, C_5]$ Vector Molecular: $\mathbf{X} \in \Re^5$ y $\Re^5 \in \mathbf{E}$;

E: Espacio vectorial Molecular

En la definición de **X,** como vector molecular, los símbolos químicos de los elementos son usados para indicar el valor de electronegatividad correspondiente. Es decir, si nosotros escribimos O esto significa $\chi(O)$, electronegatividad de Mullinken del oxígeno o alguna otra propiedad atómica, que caracterice cada átomo en la molécula. Por tanto, si nosotros utilizamos las bases canónicas de R^5, las coordenadas del vector **X** coinciden con los componentes del propio vector molecular (**X**).

X^t =[2.63 2.63 2.63 3.17 2.63]

X^t = transpuesto de X y este es el vector de coordenadas de el vector molecular, **X,** en la base canónica de R^5 (una matriz fila)

X: vector de coordenadas del vector molecular, **X,** en la base canónica de R^5

(una matriz columna)

Matriz de Adyacencia entre Vértices (Átomos) del Seudografo Molecular de Orden Cero, Uno y Dos

$$M^0(G) = I(G) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad M^1(G) = \begin{bmatrix} 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad M^2(G) = \begin{bmatrix} 4 & 0 & 2 & 0 & 0 \\ 0 & 5 & 0 & 1 & 1 \\ 2 & 0 & 3 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

Matrices Locales de Orden cero, uno y dos de cada uno de los tres Fragmentos Mostrados en la Molécula de Alcohol 1-metilalílico (But-3-en-2-ol).

$$M^0(G,F_1) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad M^1(G,F_1) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1/2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad M^2(G,F_1) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1/2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 1 & 1/2 \\ 0 & 0 & 0 & 1/2 & 0 \end{bmatrix}$$

$$M^0(G,F_2) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad M^1(G,F_2) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1/2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 1/2 & 1 \\ 0 & 0 & 1/2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad M^2(G,F_2) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1/2 \\ 1 & 0 & 3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1/2 \\ 0 & 1/2 & 0 & 1/2 & 1 \end{bmatrix}$$

$$M^0(G,F_3) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad M^1(G,F_3) = \begin{bmatrix} 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 1/2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad M^2(G,F_3) = \begin{bmatrix} 4 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 5 & 0 & 1/2 & 1/2 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{M^k} = \sum_{L=1}^{Z} M_L^k$$

(3.8)

o lo que es lo mismo $\mathbf{M^k} = [{}^k a_{ij}]$ donde,

$$^{\boldsymbol{k}}\boldsymbol{a_{ij}} = \sum_{L=1}^{Z} {}^k a_{ijL}$$

(3.9)

y los índices cuadráticos totales son iguales a la suma de los índices cuadráticos locales de los Z fragmentos,

$$\boldsymbol{q_k}(x) = \sum_{L=1}^{Z} q_{kL}(x)$$

(3.10)

Cada orden de los índices cuadráticos locales tiene un significado particular, especialmente para los primeros valores de *k,* contienen información sobre la estructura del fragmento F_R en sí, para valores mayores, contiene información sobre el entorno del fragmento F_R considerado dentro del seudografo molecular (G).

Ahora nosotros consideremos la molécula del alcohol 1-metilalílico (But-3-en-2-ol) como un simple ejemplo para mostrar cómo se computan los índices cuadráticos totales y locales. Para ello tomemos su representación en teoría de grafos (en este caso un multigrado) y su matriz de adyacencia entre vértices. La matriz de orden (potencia) cero, uno y dos del multigrado (G) y de las matrices locales de cada una de estas potencias de cada uno de los tres fragmentos mostrados en la molécula, son dados en la Tabla 3.2

3.1.2 Índices lineales Moleculares

Dado una molécula constituida por *n* átomos (vector de $\Re^n$), los k^{th} índices lineales locales (atómicos), $\boldsymbol{f_k}(x_i)$ son calculados como una aplicación lineal sobre $\Re^n$ [$\boldsymbol{f_k}(x_i)$: $\Re^n \rightarrow \Re^n$; entonces $\boldsymbol{f_k}(x_i)$: Endomorfismo sobre $\Re^n$] en las bases canónicas como se muestra en la ecuación ,

$$f_k(x_i) = \sum_{j=1}^{n} {}^k a_{ij} X_j$$

(3.11)

donde, ${}^k a_{ij} = {}^k a_{ji}$, *n* es el numero de átomos de la moléculas y X_j son las coordenadas del vector molecular (**X**) en el sistema de bases canónicas de $\Re^n$. Los coeficientes ${}^k a_{ij}$ son los elementos a_{ij} de la k^{th} potencia de la matriz de adyacencia entre vértices ($\mathbf{M}^k$) del seudografo molecular (G). O sea, que **M**(G) denota la matriz de $\boldsymbol{f_k}(x_i)$ con respecto a la bases canónicas.

Nótese, que los índice lineales atómicos son definidos como una transformación lineal $\boldsymbol{f_k}(x_i)$ sobre un espacio vectorial molecular, $\Re^n$. Esta aplicación, es una correspondencia que asigna a cualquier vector **X** en $\Re^n$ un vector $\boldsymbol{f}(x)$ de forma tal que:

$$f(\lambda_1 X_1 + \lambda_2 X_2) = \lambda_1 f(X_1) + \lambda_2 f(X_2)$$

(3.12)

para todo λ_1, λ_2 número reales y cualquier vector X_1, X_2 en $\Re^n$. En otras palabras, $\boldsymbol{f_k}(x_i)$ es una aplicación lineal dado que la imagen de la combinación lineal de dos vectores X_1 y X_2, $\lambda_1 X_1 + \lambda_2 X_2$; es igual a la combinación lineal de las imágenes $f(X_1)$ y $f(X_2)$, $\lambda_1 f(X_1) + \lambda_2 f(X_2)$. Esta condición se denomina *condición de linealidad* (Browder, 1996; Axler, 1996; Ross y Wright, 1990; Maltsev, 1976). La ecuación de definición (3.11) para $\boldsymbol{f_k}(x_i)$ puede ser escrita como una simple ecuación matricial:

$$f_k(x_i) = \begin{bmatrix} X'_1 \\ \vdots \\ X'_n \end{bmatrix}^k = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix}^k \begin{bmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_n \end{bmatrix}$$

(3.13)

o de forma más sencilla,

$\boldsymbol{f_k}(x_i) = [X']^k = \mathbf{M}^{\boldsymbol{k}}[X]$

(3.14)

donde [X] es el vector columna (una matriz de *n*x1) de coordenadas de X **en la base canónica de $\Re^n$, $[X]^t$ es la matriz transpuesta de [X] (una matriz de 1x*n*) y** M^k **la k^{th} potencia de la matriz** M **del seudografo molecular G (Matriz de la aplicación lineal).**

Este enfoque es similar al método **LCAO-MO,** siglas acrónimas de **L**inear **C**ombinations of **A**tomic **O**rbitals-**M**olecular **O**rbitals. Realmente nuestro enfoque (para k = 1) es una aproximación muy similar al método de Hückel extendido, dado que nuestra matriz considera tanto electrones sigma como pi.

La idea fundamental del método **LCAO-MO** es que los electrones en la molécula están acomodados en orbitales moleculares definidos justamente como los átomos los acomodan en orbitales atómicos. Es decir, los orbitales moleculares son formados por combinaciones lineales de átomos que componen el sistema, lo cual puede ser escrito de la siguiente forma:

$$\psi_i = \sum_{j=1}^{n} c_{ij}\varphi_j$$

(3.15)

Donde i es el numero de MO ψ [en nuestro caso, $\boldsymbol{f_1}(x_i)$]; j es el número de orbitales atómicos, φ– orbitales (en nuestro caso, X_j); c_{ij} (en nuestro caso, ${}^1a_{ij}$) son los coeficientes numéricos que definen la contribución individual de los AOs en un MO dado. La Tabla 3.3 muestra el cálculo de los índices lineales para cada átomo de la molécula de la molécula 2-aminobenzaldeido.

Los índices lineales totales constituyen funcionales lineales (Browder, 1996; Axler, 1996; Ross y Wright, 1990; Maltsev, 1976). (Algunos matemáticos usan el término *formas lineales*) sobre $\Re^n$. Es decir, los k^{th} índices lineales totales constituyen aplicaciones lineales de $\Re^n$ a escalares $\Re$ [$f_k(x)$: $\Re^n \rightarrow \Re$]. La definición matemática de este descriptor molecular es la siguiente:

$$f_k(x) = \sum_{i=1}^{n} f_k(x_i)$$

(3.16)

donde n es el número de átomos y $\boldsymbol{f_k}(x_i)$ son los índices lineales atómicos obtenidos por la Ec. 3.11. Entonces, una forma lineal $\boldsymbol{f_k}(x)$ puede ser escrita en forma matricial,

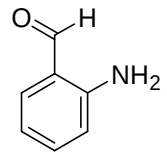
$f_k(x) = [u]^t [X']^k$
(3.17)

o

$f_k(x) = [u]^t \mathbf{M}^k [X]$
(3.18)

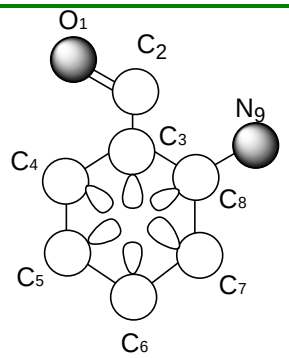
para todo vector molecular $\mathbf{X} \in \Re^n$. $[u]^t$ es un vector fila (matriz fila) unitario de dimensión n.

Tabla 3.3. Definición y cálculo de índices lineales totales y locales de la matriz de adyacencia entre átomos del seudografo molecular de la molécula 2-Aminobenzaldeído.



2-Amino-benzaldehido

Estructura Molecular



Seudograf o Molecular (G) (Átomos de H-suprimidos)

$\mathbf{X} = [O_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, N_9]$
Vector Molecular: $\mathbf{X} \in \Re^9$
En la definición de **X,** como vector molecular, el símbolo químico de cada elemento fue usado para indicar el correspondiente valor de electronegatividad. Es decir: Si nosotros escribimos O estos significa $\chi(O)$, electronegatividad de Mullinken (Cotton, 1970) o otra propiedad atómica, que caracterice cada átomo. Si nosotros utilizamos las bases canónicas de $\Re^9$, las coordenadas de cualquier vector molecular **X** coincide con los componentes del vector molecular.
[X] = [3.17, 2.63, 2.63, 2.63, 2.63, 2.63, 2.63, 2.63, 2.33]
[X]: vector columna de coordenadas de **X** en la base canónica de R^9 (una matriz de $nx1$)

$$f_1(x_i) = \sum_{j=1}^{n} {}^1a_{ij} X_j = \mathbf{M}^1[X] = \begin{bmatrix} 0 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} O_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_4 \\ C_5 \\ C_6 \\ C_7 \\ C_8 \\ N_9 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2C_2 \\ 2O_1 + 1C_3 \\ 1C_2 + 1C_3 + 1C_4 + 1C_8 \\ 1C_3 + 1C_4 + 1C_5 \\ 1C_4 + 1C_5 + 1C_6 \\ 1C_5 + 1C_6 + 1C_7 \\ 1C_6 + 1C_7 + 1C_8 \\ 1C_3 + 1C_7 + 1C_8 + 1N_9 \\ 1C_8 \end{bmatrix}$$

Los índices lineales locales para cada átomo de primer orden son calculados utilizando una aplicación lineal; $f_1(x_i)$: $\Re^n \rightarrow \Re^n$ tal que,
$f_1(O_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, N_9) = (2C_2, 2O_1+1C_3, 1C_2+1C_3+1C_4+1C_8, 1C_3+1C_4+1C_5, 1C_4+1C_5+1C_6, 1C_5+1C_6+1C_7, 1C_6+1C_7+1C_8, 1C_3+1C_7+1C_8+1N_9, 1C_8) = (5.26, 8.97, 10.52, 7.89, 7.89, 7.89, 7.89, 10.22, 2.63)$ y el índice lineal de toda la molécula (total) de primer orden es un funcional lineal;

$$f_1(x) = \sum_{i=1}^{n} f_1(x_i) = f_1(O_1) + f_1(C_2) + f_1(C_3) + f_1(C_4) + f_1(C_5) + f_1(C_6) + f_1(C_7) + f_1(C_8) + f_1(N_9) = 69.16$$

Índices lineales totales y locales de orden0-5 (k = 0-5)

Átomo (*i*)	$f_0(x_i)$	$f_1(x_i)$	$f_2(x_i)$	$f_3(x_i)$	$f_4(x_i)$	$f_5(x_i)$
O_1	3.17	5.26	17.94	42.08	146.96	400.72
C_2	2.63	8.97	21.04	73.48	200.36	676.25

C_3	2.63	10.52	37.6	116.2	382.33	1193.57
C_4	2.63	7.89	26.3	87.57	277.41	894.29
C_5	2.63	7.89	23.67	73.64	234.55	739.87
C_6	2.63	7.89	23.67	73.34	227.91	721.81
C_7	2.63	7.89	26	80.93	259.35	820.73
C_8	2.63	10.22	31.26	105.08	333.47	1080.23
N_9	2.33	2.63	10.22	31.26	105.08	333.47
Total	23.91	69.16	217.7	683.58	2167.42	6860.94

Como puede observarse, los k^{th} índices lineales totales son calculados sumando todos los índices locales (átomos) de todos los átomos en la molécula.

Además, si una molécula es particionada en Z fragmentos moleculares, los índices lineales totales pueden ser particionado en Z índices lineales locales $\boldsymbol{f_{kL}}(x)$, L = 1, …, Z. Es decir, los índices lineales totales de orden k pueden ser expresados como la suma de los índices locales de los Z fragmentos moleculares:

$$f_k(x) = \sum_{L=1}^{Z} f_{kL}(x)$$

(3.19)

Cada tipo de índice lineal local puede ser clasificado según el tipo de átomo que compone el fragmento. Así por ejemplo, se pueden calcular sobre heteroátomos, H-unido a heteroátomos (O, N y S), halógenos, cadenas alifáticas o aromáticas, entre otros.

3.1.3 Índices Cuadráticos y Lineales Estocásticos

Los k^{th} índices cuadráticos y lineales moleculares pueden ser calculados en términos de probabilidades si utilizamos como matriz de las aplicaciones las matrices estocásticas de cada una de la potencias de la matriz de adyacencia entre átomos del seudografo molecular. Como hemos planteado anteriormente, la matriz **M**(G) es una matriz de 'posicionamiento' de electrones. O sea, que **M**(G) es una matriz tipo-Hückel en donde se consideran tanto los electrones sigma como pi (solo los electrones de la capa de valencia) que se comparten para formar enlaces covalentes. Una forma similar de expresar el compartimiento de electrones y más relacionada con la densidad electrónica es describir la probabilidad con que los átomos comparten sus electrones. Las matrices estocásticas $\mathbf{S}^k$(G) pueden ser obtenidas dividiendo cada elemento ${}^k a_{ij}$ de $\mathbf{M}^k$(G) (electrones que comparte el átomo 'i' con el átomo 'j') entre el número de electrones que el átomo 'i' comparte con todos los demás átomos en la molécula a k-distancias, incluido el mismo [Esto es igual al grado del vértice de orden k, ${}^k\delta_i$, el cual puede ser calculado utilizando el

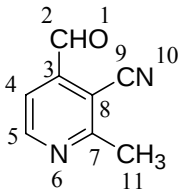
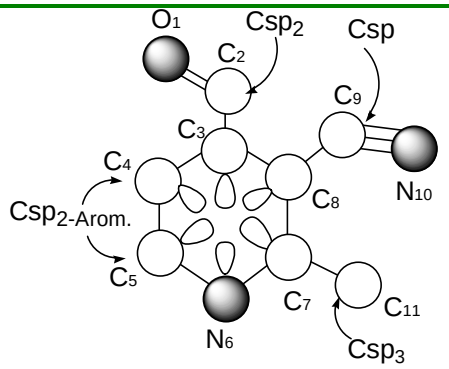
operador suma sobre las k^{th} potencia de la matriz **M**(G)]. Los elementos ${}^{k}s_{ij}$ se definen a continuación:

$$ {}^{k}s_{ij} = \frac{{}^{k}a_{i}}{\sum_{i=1}^{n} {}^{k}a_{i}} = \frac{{}^{k}a_{ij}}{{}^{k}\delta_{i}} $$

(3.20)

En la Tabla 3.4 se muestran las diferentes potencias de las matrices estocásticas **S**(G) obtenidas de la matriz **M**(G). Nótese, que $\mathbf{S}^{0}(G) = \mathbf{M}^{0}(G)$, siendo $\mathbf{M}^{0}(G)$ la matriz identidad. Este resultado es lógico si tenemos en cuenta que a orden cero los átomos no comparten sus electrones para formar enlaces por lo cual el 100% de sus electrones se encuentra sobre cada átomo (s_{ii} = 1). $\mathbf{S}^{1}(G)$ caracteriza el compartimiento de electrones a través de caminos de longitud 1, describiendo la probabilidad con que un átomo comparte sus electrones con el resto de los demás en un paso para formar enlaces covalentes. Así por ejemplo, el átomo de oxigeno carbonílico (O_1) comparte el 100% de sus electrones con el átomo de carbono del propio grupo funcional (C_2). A su ves, el átomo de carbono carbonílico comparte el 66% de sus electrones con el O_1 y el 33% restante con el carbono del ciclo aromático (C_3). El mayor por ciento de solapamiento entre los electrones entre los átomos que definen el enlace

Tabla 3.4. k^{th} Potencias de las Matrices Estocásticas.

 **4-Formyl-2-methyl-nicotinonitrile** **Estructura molecular**	 **Seudografo Molecular (G)** **(Atomos de H-Suprimidos)**
k^{th} potencia (k = 0, 1 y 2) de la matriz **M** de adyacencia entre vértices del seudografo molecular G	k^{th} potencia (k = 0, 1 y 2) de la matriz estocástica **S** del seudografo molecular G

$$M^{0}(G)\begin{bmatrix}1&0&0&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&1&0&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&0&1&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&1&0&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&1&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&1&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&0&1&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&1&0&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&1&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&0&1&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&0&0&1\end{bmatrix}\quad S^{0}(G)\begin{bmatrix}1&0&0&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&1&0&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&0&1&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&1&0&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&1&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&1&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&0&1&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&1&0&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&1&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&0&1&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&0&0&1\end{bmatrix}$$

$$M^{1}(G)\begin{bmatrix}0&2&0&0&0&0&0&0&0&0&0\\2&0&1&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&1&1&1&0&0&0&1&0&0&0\\0&0&1&1&1&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&1&1&1&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&1&1&1&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&1&1&1&0&0&1\\0&0&1&0&0&0&1&1&1&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&1&0&3&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&3&0&0\\0&0&0&0&0&0&1&0&0&0&0\end{bmatrix}\quad S^{1}(G)\begin{bmatrix}0&1&0&0&0&0&0&0&0&0&0\\0.66&0&0.33&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&0.25&0.25&0.25&0&0&0.25&0&0&0&0\\0&0&0.33&0.33&0.33&0&0&0&0&0&0\\0&0&0&0.33&0.33&0.33&0&0&0&0&0\\0&0&0&0&0.33&0.33&0.33&0&0&0&0\\0&0&0&0&0&0.25&0.25&0.25&0&0&0.25\\0&0&0.25&0&0&0&0.25&0.25&0.25&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&0.25&0&0.75&0\\0&0&0&0&0&0&0&0&1&0&0\\0&0&0&0&0&0&1&0&0&0&0\end{bmatrix}$$

$$M^{2}(G)\begin{bmatrix}4&0&2&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&5&1&1&0&0&0&1&0&0&0\\2&1&4&2&1&0&1&2&1&0&0\\0&1&2&3&2&1&0&1&0&0&0\\0&0&1&2&3&2&1&0&0&0&0\\0&0&0&1&2&3&2&1&0&0&1\\0&0&1&0&1&2&4&2&1&0&1\\0&1&2&1&0&1&2&4&1&3&1\\0&0&1&0&0&0&1&1&10&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&3&0&9&0\\0&0&0&0&0&1&1&1&0&0&1\end{bmatrix}\quad S^{2}(G)\begin{bmatrix}0.66&0&0.33&0&0&0&0&0&0&0&0\\0&0.625&0.125&0.125&0&0&0&0.125&0&0&0\\0.143&0.71&0.287&0.143&0.071&0&0.071&0.143&0.071&0&0\\0&0.1&0.2&0.3&0.2&0.1&0&0.1&0&0&0\\0&0&0.111&0.222&0.333&0.222&0.111&0&0&0&0\\0&0&0&0.1&0.2&0.3&0.2&0.1&0&0&0.1\\0&0&0.083&0&0.083&0.166&0.333&0.1666&0.083&0&0.083\\0&0.063&0.125&0.063&0&0.063&0.125&0.25&0.063&0.188&0.063\\0&0&0.077&0&0&0&0.077&0.077&0.769&0&0\\0&0&0&0&0&0&0&0.25&0&0.75&0\\0&0&0&0&0&0.25&0.25&0.25&0&0&0.25\end{bmatrix}$$

O_1-C_2 que entre los de los átomos que definen el enlace C_2-C_3 esta debido a la fortaleza de estos enlaces. En cambio, $\mathbf{S}^2$(G) tiene información de la interacción de los átomos utilizando uno intermedio (por medio de camino de longitud 2: a dos pasos). Una posibilidad es que los electrones que se compartan puedan regresar al átomo de partida (caminos de auto-retorno), lo cual es reflejado en los elementos ${}^2a_{ii}$ y ${}^2s_{ii}$. En este sentido, podemos observar un comportamiento lógico según la electronegatividad de las formas híbridas de los átomos de carbonos y otros que pueden presentar varias formas tridimensionales. Así por ejemplo, el átomo de carbono con mayor probabilidad es el C_9 (${}^2s_{ii}$ = 0.769), lo cual está relacionado con su mayor electronegatividad (Csp). Consecuentemente, el C_2 posee el segundo valor, lo cual es aceptable si tenemos en cuenta que es un carbono menos electronegativo (Csp_2), al presentar mayor contenido orbitálico p que el C_9, pero menos que los restantes carbonos con hibridaciones sp_3 o Csp_2 aromáticos. Le siguen los carbonos C_4 (0.3), C_5 (0.33) y C_7 (0.33), todos sp_2 aromáticos. En ese sentido, siguen los carbonos sp_2 aromáticos C_3 y C_8 con probabilidades de auto-retorno de 0.285 y

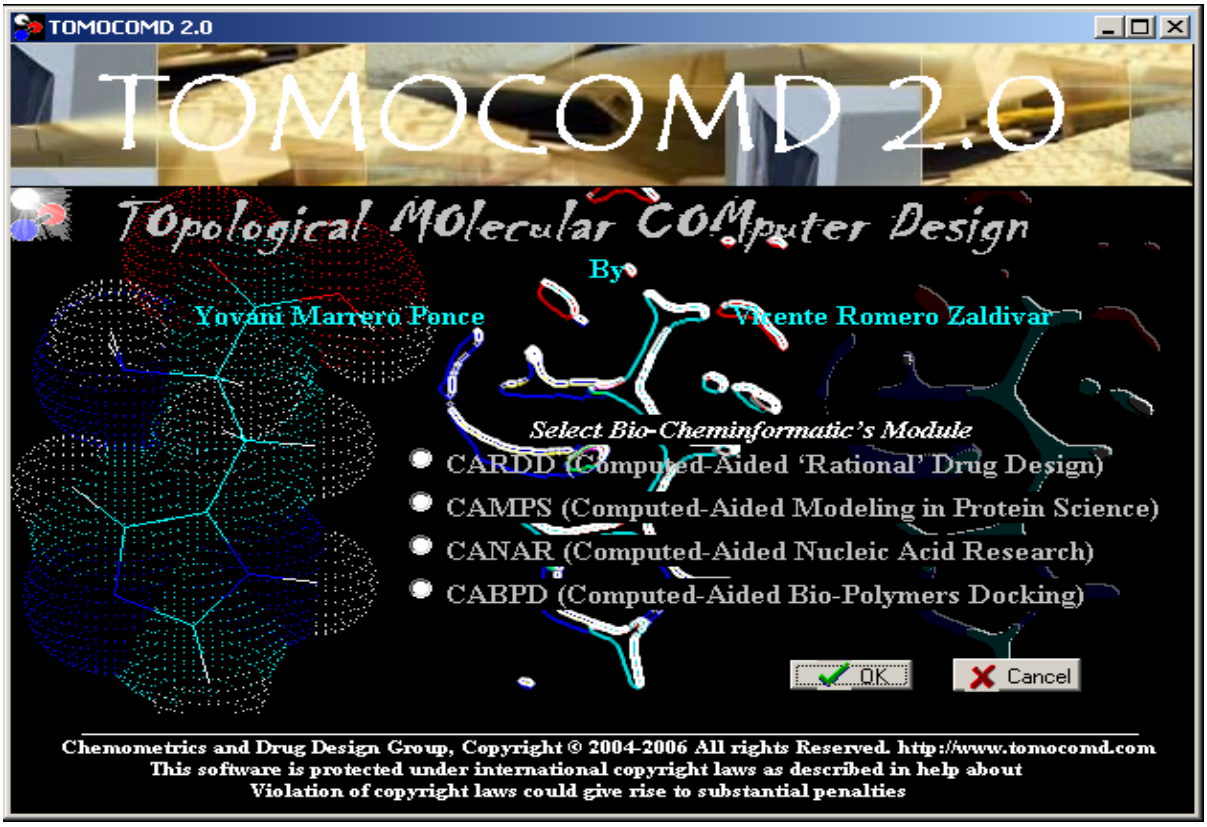
0.25, respectivamente. La ligera disminución de la probabilidad del carbono C_8 en relación al C_3 está debida a la interacción del primero con el C_9-N_{10}, el cual es un grupo topológicamente más electronegativo. Finalmente, el carbono sp3, C_{11} presenta solo una probabilidad de 0.25, lo cual es razonable al ser el menos electronegativo de todos los carbonos y por tanto existe una menor probabilidad de que los electrones retornen a el.

3.2 Método Computacional. *TOMOCOMD-CARDD* software

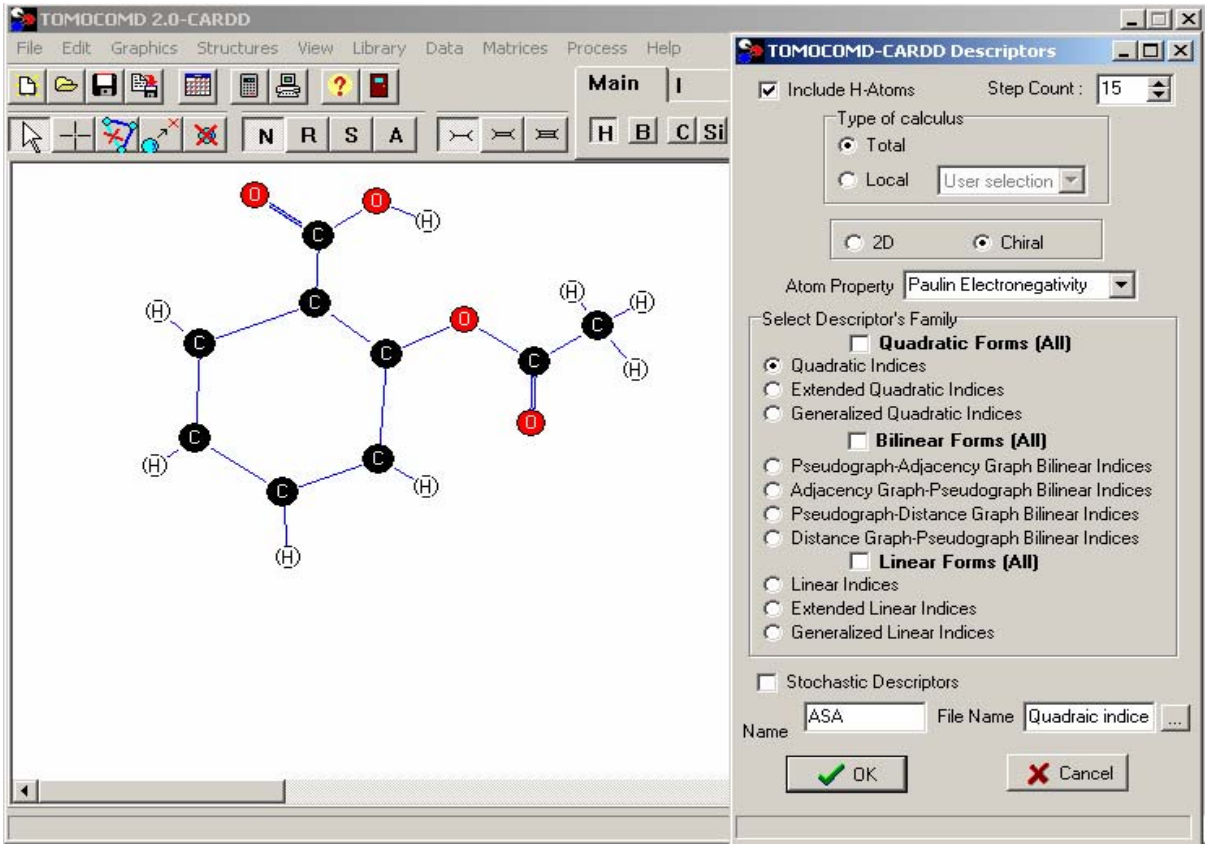
TOMOCOMD (Marrero-Ponce y Romero, 2002) es un programa interactivo para el diseño molecular e investigaciones bioinformáticas. El programa esta compuesto por cuatro módulos o subprogramas. Cada uno de estos módulos consta de una interfaz gráfica que facilita al investigador la representación de las moléculas (drawing mode) y el cálculo de varias familias de descriptores moleculares (calculation mode). Los módulos han sido denominados con las siguiente siglas acrónimas: CARDD (Computed-Aided 'Rational' Drug Design), CAMPS (Computed-Aided Modeling in Protein Science), CANAR (Computed-Aided Nucleic Acid Research) y CABPD (Computed-Aided Bio-Polymers Docking). En este trabajo, nosotros solo demostraremos los rasgos sobresalientes de uno de estos subprogramas: CARDD. Este módulo fue desarrollado basado en una filosofía amigable para el usuario, el cual no tiene que tener *a priori* ningún conocimiento de programación.

Los principales pasos para desarrollar un estudio QSPR/QSAR utilizando el enfoque topológico molecular ***TOMOCOMD-CARDD***, son resumidos brevemente a continuación:

1. Representar el seudografo molecular de cada una de las moléculas de la base de datos a analizar, usando el módulo de dibujo del software. Este procedimiento es llevado a cabo seleccionando el átomo deseado perteneciente a diferentes grupos de la tabla periódica en el momento de representar las moléculas,
2. Usar un 'peso' apropiado (etiqueta) de átomo, en orden de diferenciar cada tipo de átomo en la molécula. En este estudio hemos utilizado la electronegatividad de Paulin (Cotton, 1970),
3. Computar los índices cuadráticos totales y locales "de la matriz de adyacencia entre vértices del seudografo molecular". Este proceder es llevado a cabo en el módulo de cálculo del programa, el cual permite seleccionar la propiedad atómica y la familia que se desea calcular. Este programa genera una tabla en la cual las filas corresponden a los compuestos (casos) y las columnas a los índices moleculares calculados (variables).


TOMOCOMD 2.0
TOMOCOMD 2.0
TOpological MOlecular COMputer Design
By
Yovani Marrero Ponce
Vicente Romero Zaldivar
Select Bio-Cheminformatic's Module
CARDD (Computed-Aided 'Rational' Drug Design)
CAMPS (Computed-Aided Modeling in Protein Science)
CANAR (Computed-Aided Nucleic Acid Research)
CABPD (Computed-Aided Bio-Polymers Docking)
OK
Cancel
Chemometrics and Drug Design Group, Copyright © 2004-2006 All rights Reserved. http://www.tomocomd.com
This software is protected under international copyright laws as described in help about
Violation of copyright laws could give rise to substantial penalties

A


TOMOCOMD 2.0-CARDD
File Edit Graphics Structures View Library Data Matrices Process Help
Main
N R S A
H B C Si
TOMOCOMD-CARDD Descriptors
Include H-Atoms
Step Count : 15
Type of calculus
Total
Local
User selection
2D
Chiral
Atom Property
Paulin Electronegativity
Select Descriptor's Family
Quadratic Forms (All)
Quadratic Indices
Extended Quadratic Indices
Generalized Quadratic Indices
Bilinear Forms (All)
Pseudograph-Adjacency Graph Bilinear Indices
Adjacency Graph-Pseudograph Bilinear Indices
Pseudograph-Distance Graph Bilinear Indices
Distance Graph-Pseudograph Bilinear Indices
Linear Forms (All)
Linear Indices
Extended Linear Indices
Generalized Linear Indices
Stochastic Descriptors
Name
ASA
File Name
Quadraic indice
OK
Cancel

B

Figura 4.1. ***TOMOCOMD-CARDD*** Software: **A**, Ventana para seleccionar el modulo de trabajo. **B**, Interfaz gráfica del subprograma de diseño de fármacos.

4. Encontrar una o varias ecuaciones QSPR/QSAR usando técnicas estadísticas o de inteligencia artificial adecuada, tales como Regresión Lineal Múltiple (RLM), Análisis Discriminante Lineal (ADL), Redes Neuronales (RN), entre otras. Es decir, nosotros encontramos una relación cuantitativa entre una propiedad ***P*** y la estructura química codificada con los descriptores calculados. Así por ejemplo, la ecuación obtenida con los índices cuadráticos tomaría la siguiente apariencia:

   $\boldsymbol{P} = a_0\boldsymbol{q}_0(x) + a_1\boldsymbol{q}_1(x) + a_2\boldsymbol{q}_2(x) + \ldots + a_k\boldsymbol{q}_k(x) + c$ **(3.21)** donde ***P*** es la medida de la propiedad, $\boldsymbol{q}_k(x)$ [o $\boldsymbol{q}_{kL}(x)$] es el k^{th} índice cuadrático total [o local], y los términos $\boldsymbol{a}_k$*'s* son los coeficientes obtenidos por el análisis estadístico multivariable.

5. Probar la robustez y demostrar el poder predictivo de las ecuaciones QSPR/QSAR obtenidas usando procedimientos de validación interna y externa.
6. Desarrollar una interpretación estructural de los modelos QSAR/QSPR obtenidos, que permita interpretar la propiedad ***P*** estudiada.

De forma general, en este trabajo los índices cuadráticos calculados fueron los siguientes:

1) $\boldsymbol{q}_k(x)$ y $\boldsymbol{f}_k(x)$ [$\boldsymbol{q}_k^{H}(x)$ y $\boldsymbol{f}_k^{H}(x)$]; k^{th} índices cuadráticos y lineales totales sin considerar los átomos de hidrogeno en el seudografo molecular [Considerando H-átomos], respectivamente. Los índices cuadráticos y lineales estocásticos también fueron calculados: ${}^{s}\boldsymbol{q}_k(x)$ y ${}^{s}\boldsymbol{f}_k(x)$ [${}^{s}\boldsymbol{q}_k^{H}(x)$ y ${}^{s}\boldsymbol{f}_k^{H}(x)$].
2) ${}^{E}\boldsymbol{q}_{kL}(x)$ y ${}^{E}\boldsymbol{f}_{kL}(x)$ [${}^{E}\boldsymbol{q}_{kL}^{H}(x)$ y ${}^{E}\boldsymbol{f}_{kL}^{H}(x)$]; k^{th} índices cuadráticos y lineales locales (considerando el cálculo sobre heteroátomos: oxígeno, nitrógeno y azufre), respectivamente. Los índices estocásticos sobre heteroátomos, ${}^{Es}\boldsymbol{q}_{kL}(x)$ y ${}^{Es}\boldsymbol{f}_{kL}(x)$ [${}^{Es}\boldsymbol{q}_{kL}^{H}(x)$ y ${}^{Es}\boldsymbol{f}_{kL}^{H}(x)$]; también fueron calculados.
3) ${}^{H}\boldsymbol{q}_{kL}(x)$ y ${}^{H}\boldsymbol{f}_{kL}(x)$ [${}^{Hs}\boldsymbol{q}_{kL}(x)$ y ${}^{Hs}\boldsymbol{f}_{kL}(x)$]; k^{th} índices cuadráticos y lineales locales [considerando el cálculo sobre hidrógenos unidos a heteroátomos, (X-H siendo X = O, N, S) no estocástico y estocástico, respectivamente.

El conjunto de índices totales y locales computados para cada familia de descriptores moleculares es una caracterización única de cada compuesto y fueron utilizadas como variables independientes (parametrizando la estructura química) para el desarrollo de los modelos QSAR.

3.3 Análisis Estadístico de los Datos. Desarrollo de Funciones Discriminantes usando ADL

A pesar de que existen varias *técnicas quimiométricas* para generar funciones discriminantes (FD), tales como SIMCA o redes neuronales (RNs), nosotros hemos seleccionado el Análisis

Discriminante Lineal (ADL) en orden de obtener *funciones de clasificaciones* sobre la base de la simplicidad del método (van de Waterbeemd, 1995). Además, la contribución de fragmentos a la actividad farmacológica estudiada puede ser fácilmente derivada a partir de la FD lineal, lo cual es difícil o imposible a partir de relaciones no lineales tales como las derivadas utilizando RNs.

El ADL ha sido utilizado extensivamente en el diseño de fármacos por nuestro grupo de investigación (Estrada y Peña, 2000; Estrada y Col., 1998, 2000; González y Col., 2002, 2003). El grupo de valencia, también ha identificado nuevos compuestos líderes utilizando el mismo proceder (Gozalbes y Col., 1999; Gálvez y Col., 1993, 1996; Garcia-Domenech y Col., 1996).

La función discriminante se obtuvo a través de un ADL utilizando el programa STATISTICA 5.5 (Statsoft, 1999). Las variables incluidas en la ecuación del modelo fueron seleccionadas a través de un procedimiento de "*paso hacia adelante*" ('Forward Stepwise'). En todos los casos la *F* y la *tolerancia* fueron estadísticos usados para el control del proceder de selección. Siempre se utilizó, por defecto, como mínimo aceptable de *tolerancia* el valor de 0.01.

La calidad estadística del modelo se determinó por el análisis de la lambda de Wilks (λ), que permite evaluar la hipótesis de que dos o más grupos provienen de poblaciones con las mismas medias para un conjunto de variables (Alzina, 1989; van de Waterbeemd, 1995). La λ de Wilks toma valores en el rango de 0 (discriminación perfecta) a 1(no discrimina). También se calculó el cuadrado de la distancia de Mahalanobis (D^2) como criterio para determinar la existencia de dos poblaciones, la razón de Fisher ($F_{exp} > F_{tab,}\ \alpha = 0.05$) y el número de variables en la ecuación. Otro factor que tuvimos en consideración para evaluar la habilidad (poder discriminante) de la FD obtenida, fueron los *porcientos de buena clasificación* en cada uno de los grupos y del modelo en general en la serie de entrenamiento (SE) (van de Waterbeemd, 1995). La clasificación de los casos es desarrollada por medio de la *probabilidad de clasificación posterior*.

Los resultados de las probabilidades de clasificación para cada compuesto son dados utilizando el siguiente parámetro: $\Delta \boldsymbol{P}\% = [\boldsymbol{P}(\text{actv})-\boldsymbol{P}(\text{inactv})]x100$, donde $\boldsymbol{P}$(actv) es la probabilidad conque la ecuación clasifica un compuesto como activo. Contrariamente, $\boldsymbol{P}$(inactv) es la probabilidad con que el modelo clasifica un compuesto como inactivo.

Para acceder al *poder predictivo* del modelo QSAR-ADL obtenido, se desarrollaron procedimientos de *validación interna* y *externa* (Wold y Erikson, 1995; van de Waterbeemd, 1995).

3.4 Base de Datos de los Compuestos Usados en la Obtención de los Modelos ADL-QSAR

La aplicabilidad y la representatividad del presente método dependen de forma crítica de la selección de los compuestos que son utilizados como serie de entrenamiento para construir el modelo de clasificación. El aspecto más crítico en la construcción de la serie de entrenamiento es

garantizar la gran diversidad molecular de la data. En orden de asegurar esta diversidad molecular nosotros hemos seleccionado una data compuesta por una gran cantidad de entidades moleculares, algunos reportados como antimaláricos y el resto con una serie de otros usos farmacológicos. La data de compuestos activos fue seleccionada considerando toda la representatividad de los diferentes núcleos estructurales (cabeza de series o compuestos líderes) y los diferentes mecanismos de acción antimaláricos.

El conjunto de compuestos inactivos fue construido de la siguiente forma. Se seleccionó aleatoriamente una gran base de datos de fármacos con diferentes usos farmacológicos. Estos fármacos incluyen antibióticos, antifúngicos, antivirales, antibacterianos, antihipertensivos, vasodilatadores, antineoplásicos, cardiotónicos, antihistamínicos, sedativos, antidepresivos, etc. Está claro que la declaración de estos compuestos como 'inactivos' (sin actividad antimalárica) no garantiza que alguno de estos compuestos presente alguna actividad antimalarica aún no detectada. Este problema puede verse reflejado en los resultados de la clasificación de la serie de compuestos inactivos. Sin embargo, alguno de estos compuestos puede ser detectado (clasificado) por la función de clasificación como antimalárico. En este sentido, estas moléculas serían 'erróneamente' clasificadas como inactivas en un principio y pudieran ser escogidas para ser evaluadas experimentalmente.

El conjunto de la data de compuestos fue dividido aleatoriamente en dos subconjuntos. Uno de estos conjuntos es usado como serie de entrenamiento para el desarrollo de la función de clasificación y el otro es usado como serie de predicción externa. Los compuestos incluidos en la serie de predicción externa nunca fueron usados en el desarrollo de los modelos cuantitativos. Todos los compuestos fueron tomados de la literatura, fundamentalmente del Handbook Martin Negwer (Marting Negwer, 1987) y de la base de datos 'Merck Index' (Chapman & Hall, 1996), donde los nombres, sinónimos y fórmulas estructurales para cada uno de los compuestos pueden ser encontrados. Un gran número de compuestos evaluados recientemente han sido tomados de la literatura especializada (Ann, 1997; Domínguez y Col., 1997; De Dibyendu y Col., 1998; Hawley y Col., 1998; Rucker y Col., 1996; Ring y Col., 1993; Ryley y Peters, 1970; Basco y Col., 2001; Haque y Col., 1999; McKie y Col., 1998; Raynes, 1999; Tsai y Shen, 1994; Go y Col., 1998; Philipp y Col., 1998; Figgitt y Col., 1992; Nga y Col., 1998; Torok y Col., 1995; Avery y Col., 1994 1995, 1996; Posner y Col., 1996; Pu y Col., 1995; Posner y Col., 1992, 1995, 1996, 1997, 1998a, 1998b, 1998c, 1999, 2002; Lin y Col., 1997; Venugopalan y Col., 1994, 1995; Zouhiri y Col., 1998; Cumming y Col., 1998; Galas y Col., 1997; Ismail y Col., 1996; Ram y Col., 2000; Gironés y Col., 2001; Cheng y Col., 2002; Santos-Filho, y Hopfinger,2001; Jain y Col., 2002; Itoh y Col., 2000; Reichenberg y Col., 2001; Ryckebusch y Col., 2003; Noteberg y Col., 2003;

Murray y Col., 2001; Ohkanda y Col., 2001). En la Tabla 3.5 (ver Anexos) se muestran las estructuras químicas de los compuestos que no poseen nombre genérico o algún tipo de código internacional que las identifique.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Desarrollo de Modelos QSAR-ADL

Los modelos de clasificación obtenidos utilizando los índices cuadráticos o lineales no-estocásticos y estocásticos, junto con sus parámetros ADL-estadísticos, son dados a continuación**:**

$$Class = -10.059 -0.08844\boldsymbol{q}_0(x) +0.07085\boldsymbol{q}_1(x) +0.18907\boldsymbol{q}_0^{H}(x) -0.0256\boldsymbol{q}_2^{H}(x) +0.0528^{\mathbf{E}}\boldsymbol{q}_{2L}(x) +0.19849^{\mathbf{E}}\boldsymbol{q}_{1L}^{H}(x) -0.09913^{\mathbf{E}}\boldsymbol{q}_{2L}^{H}(x) -0.19816\,^{\mathbf{H}}\boldsymbol{q}_{1L}(x) +2.658x10^{-8.\mathbf{H}}\boldsymbol{q}_{15L}(x)$$

(4.1)

N = 1120 λ = 0.32 D^2 = 8.8 F(9, 1110) = 258.32 p<0.0000

$$Class = -8.7734\ 0.7734^{\mathbf{s}}\boldsymbol{q}_0^{H}(x) -1.20567^{\mathbf{s}}\boldsymbol{q}_2^{H}(x) +0.84022^{\mathbf{s}}\boldsymbol{q}_1^{H}(x) -1.0558^{\mathbf{Hs}}\boldsymbol{q}_{1L}(x) +0.29627^{\mathbf{Es}}\boldsymbol{q}_{1L}^{H}(x) -0.1833^{\mathbf{Es}}\boldsymbol{q}_{1L}(x) -0.3805^{\mathbf{s}}\boldsymbol{q}_3^{H}(x) +2.3858^{\mathbf{Hs}}\boldsymbol{q}_0(x) -0.7662^{\mathbf{Hs}}\boldsymbol{q}_{3L}(x) -1.1887\ ^{\mathbf{sH}}\boldsymbol{q}_{2L}^{H}(x)$$

(4.2)

N = 1120 λ = 0.35 D^2 = 7.7 F(10,1109) = 203.11 p<0.0000

$$Class = -8.91067 +0.49305\boldsymbol{f}_0^{H}(x) -0.1002\boldsymbol{f}_2^{H}(x) -0.00946\boldsymbol{f}_3(x) -0.40409^{\mathbf{H}}\boldsymbol{f}_{1L}(x) +3.1135\ x10^{-5\mathbf{H}}\boldsymbol{f}_{10L}(x) +0.35985\boldsymbol{f}_1(x) -0.12309^{\mathbf{E}}\boldsymbol{f}_{3L}^{H}(x) +0.0033^{\mathbf{E}}\boldsymbol{f}_{5L}^{H}(x)$$

(4.3)

N = 1120 λ = 0.35 D^2 = 7.92 F(8,1111) = 261.61 p<0.0000

$$Class = -8.3859\ 0.96266^{s}\boldsymbol{f}_0^{H}(x) -3.0412^{s}\boldsymbol{f}_2^{H}(x) -0.5636^{s}\boldsymbol{f}_4(x) +0.6599\,^{\mathbf{s}}\boldsymbol{f}_{15}(x) -2.6885^{\mathbf{Hs}}\boldsymbol{f}_{1L}(x) +2.8129^{Hs}\boldsymbol{f}_{14L}(x) +2.0570^{\mathbf{s}}\boldsymbol{f}_1^{H}(x) +1.5025^{\mathbf{Es}}\boldsymbol{f}_{0L}^{H}(x) -1.4299\ ^{\mathbf{Es}}\boldsymbol{f}_{15L}^{H}(x)$$

(4.4)

N = 1120 λ = 0.38 D^2 = 6.9 F(9,1110) = 202.73 p<0.0000

donde N es el número de compuestos**,** λ es el estadístico de Wilks, D^2 es el cuadrado de la distancia de Mahalanobis y F es el estadístico de Fischer.

Como se puede observar los 4 modelos han sido desarrollados utilizando la misma serie de entrenamiento. El objetivo fundamental de este proceder es obtener funciones a partir de espacios experimentales iguales, con el objetivo de llevar a cabo un estudio comparativo sobre el poder descriptivo de la actividad antimalárica de las diferentes familias de descriptores moleculares ***TOMOCOMD-CARDD*** utilizadas para obtener los modelos QSAR-ADL.

Tabla 4.1. Resultados de la Clasificación de los Compuestos Incluidos en las Series de Entrenamiento y Predicción.

		Descriptores no-estocásticos			**Descriptores Estocásticos**		
		Índices cuadráticos					
	Serie	**% Correct**	**(-)**	**(+)**	**% Correct**	**(-)**	**(+)**
Serie de Entrenamiento	**(-)**	96.34	658	25	95.02	649	34
	(+)	92.22	34	403	90.16	43	394
	Total	94.73	692	428	93.13	692	428
		Índices lineales					
	(-)	95.02	649	34	93.27	637	46
	(+)	92.45	33	404	88.79	49	388
	Total	94.02	682	438	91.52	686	434
		Índices cuadráticos					
Serie de Predicción	**(-)**	97.16	274	8	95.74	270	12
	(+)	88.13	19	141	89.38	17	143
	Total	93.89	293	149	93.44	287	155
		Índices lineales					
	(-)	95.03	268	14	93.97	265	17
	(+)	90.63	15	145	84.38	25	135
	Total	93.42	283	159	90.50	290	152

En el desarrollo de las funciones discriminantes fueron utilizados los índices cuadráticos (Ec. 4.1 y Ec. 4.2) y lineales (Ec. 4.3 y Ec. 4.4) no-estocásticos y estocásticos, respectivamente. En todos los casos la data de 1562 compuestos, fue dividida aleatoreamente en dos subgrupos, uno conteniendo 437 compuestos activos (antimaláricos) y 683 compuestos inactivos como serie de entrenamiento (1120 compuestos) y el otro conteniendo 160 compuesto activos y 282 inactivos como serie de predicción (442 compuestos).

En la Tabla 4.1 se sumarizan los resultados de la clasificación obtenidos en el ajuste de cada modelo utilizando la misma serie de aprendizaje. Los modelos obtenidos con los índices

cuadráticos describen de una forma más adecuada la actividad antimalárica que los lineales. Un comportamiento similar se presentó al comparar los indices no-estocásticos y los estocásticos, observándose en cada caso mejores resultados con el empleo de los primeros. No obstante, las diferencias en los porcentajes de buena clasificación no son estadísticamente significativas. En todos los casos se evidencian bajos porcientos de falsos activos e inactivos (ver Tabla 4.1). Los falsos activos son compuestos inactivos que los modelos los clasifica como antimaláricos y los falsos inactivos son los compuestos activos clasificados como inactivos por los modelos.

Una de las aplicaciones más importantes de un modelo QSAR es su uso en la predicción de la actividad de nuevas entidades químicas, que incluso no tienen que tener existencia física aún. En este sentido, uno de los criterios para la aceptación o no de un modelo QSAR como los que se han desarrollado en este trabajo, están

Tabla 4.2. Clasificación de los Compuestos Activos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Cuadráticos No-Estocásticos (Ec. 4.1) y Estocásticos (Ec. 4.2).

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Serie de Entrenamiento (Grupo Activo)					
Cinchonine	-78.57	-82.98	Chalcone	-94.93	-37.68
Hydroxychloroquine	59.02	62.34	Buquinolate	98.79	99.67
CDRI 87209	-24.92	-49.49	Decoquinate	99.89	99.97
WR 33,063	99.99	99.98	Methyl benzoquate	66.51	85.73
WR 122,455	23.30	31.60	Exifone	77.75	62.00
Pamaquine	80.67	69.16	Methylene blue	-99.46	-97.79
Primaquine	-60.69	-11.63	WR 197236	32.16	94.63
WR 225498	93.61	98.23	Piperaquine	59.26	86.15
WR 242511	95.01	98.80	Yingzhaosu A	98.50	94.47
M8506,Trifluoracetylprimaquine	80.20	-45.52	Yingzhaosu C	89.38	74.08
CDRI 8053	91.76	92.46	12278 R	99.04	99.29
Chloroguanide	-69.10	-17.19	Desferrioxamine	100.00	99.88
Chloroproguanil	-43.29	44.10	Secoartemisinim	98.73	96.47
Pyrimetamine	74.18	9.71	(+)- 4,5 Secoartemisinim	98.72	96.07
Trimethoprim	61.92	-14.10	Licochalcone A	0.51	47.43
Sulfalene	42.84	1.08	9-Desmethylartemisinin	86.42	71.90
Dapsone	-95.59	-49.40	Axisonitrile-3	-43.14	-26.20
Sulfisoxazole	89.26	76.08	Berbamine	96.19	98.80
WR 99210	91.41	96.91	Malagashanine	-68.27	-59.53
PS-15	80.75	97.82	Berberine	-98.70	-76.10
Artemisinin	96.84	94.52	10,12 Peroxycalamenene	85.32	71.56
Bispyroquine	98.93	92.18	Simalikalactone D	97.75	99.40
Fluornemethanol	91.18	99.06	Gutolactone	94.41	98.02
Artemisitene	92.24	90.38	Lissoclinotoxin A	96.94	30.43
Aminopterin	99.91	94.73	6,9 Didesmethylartemisinin	86.42	71.90

B-arteether	99.46	98.20	Lapinone	99.97	99.99
Benzonaphthyridine 7351	99.96	99.59	Gossypol	100.00	99.99
Tripiperakin	90.09	92.22	CN 10443	99.97	99.99
Sodium artesunate	99.69	97.85	Cycloleucine	-99.68	-98.48
Amquinate	49.39	80.70	Nitroguanil	14.31	0.64
Fluoroquine	82.84	94.42	Cloguanamil	-99.30	-90.26
Pentaquine	53.60	62.85	Metachloridine	42.22	14.50
Dabekhin	-36.27	-45.54	Supazine	29.66	-88.95
Methylchloroquine	90.61	90.15	Cilional	6.30	-60.17
RC- 12	73.00	80.52	WR 10 488	-38.75	82.47
Dimeplasmin	52.84	50.33	Acedapsone	-81.07	-16.01
Azamepacrine	98.96	98.75	Gentiopicrim	-96.18	-23.70
Mepacrine	98.00	96.87	Oxychlorochin	-2.11	20.35
6-demethyl-6-difluoromethyl B-arteether	99.87	99.86	Antimalarine	17.84	6.79
Tetracycline	95.35	93.96	Brindoxime	62.86	91.65
Doxycycline	89.78	93.53	Menctone	96.42	98.73
Clindamycin	87.13	99.86	Pyronaridine	99.89	98.90
Ciprofloxacin	-97.92	21.69	Quinacrine	97.88	96.80
Fenozan - 50 F	98.23	99.86	Amodiaquine	93.93	80.55
Arteflene	97.45	90.05	Aristochin	99.44	99.33
12-(3'-hydroxy-n-propyl)-deoxoartemisinin	99.59	98.65	2-(4-Metoxybenzoyl)-1-napthoil acid	-97.58	-93.39

Tabla 4.2. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Oxalic bis(2-hidroxy-1-napthylmethylene)hidrazide	62.88	-29.90			
Serie de Predicción (Grupo Activo)					
Quinine	-56.15	-61.41	Iso-artemisitene	95.21	88.86
Chloroquine	77.93	77.96	B-artemether	98.41	93.25
Mefloquine	49.30	42.50	Artelinic acid	99.76	98.31
Halofrantine	93.22	98.16	Methotrexate	99.54	87.52
Quinocide	-61.12	-4.28	Apicidin	100.00	100.00
WR 238,605	97.48	99.34	Naphthol blue-black	100.00	100.00
WR182393	31.77	80.98	7,7 Difluoro-B-arteether	99.87	99.84
Cycloguanil	-87.33	-85.04	9-Epiartemisinin	93.39	90.01
Sulfadoxine	69.93	41.35	Hydrolapachol	-75.01	6.04
Sulfamethoxazole	71.96	42.99	Atovaquone	-65.89	-24.04
Clociguanil	24.93	41.50	Cycloquin	100.00	99.99
Nitroquine	99.76	92.53	Amopyroquine	85.72	52.21
Dihydroartemisinin	96.60	87.33	Azithromycin	100.00	100.00
Lapacol	-88.44	-45.84	Brusatol	97.48	99.47
Dioncophyline B	95.41	74.06	Aecachinium	-11.21	15.84
Tebuquine	99.09	95.08	Hexalorxylol	-93.86	-95.27
Strychnobrasiline	-86.33	-90.25	WR 135 403	73.05	-5.14

Octanoylprimaquine	99.54	98.80	WR 226 253	30.63	77.24
Norfloxacin	-98.10	4.63	CI - 608	-42.29	99.67
Enpiroline	60.93	48.61	Endochin	79.02	76.76
Refigallol	97.51	92.07	Isopentachin	65.34	69.59
WR 194905	99.66	99.92	Floxacrine	24.78	48.64

[a]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.1 (usando los índices cuadráticos no-estocásticos); [b] Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.2 (usando los índices cuadráticos estocásticos): $\Delta P\% = [P(Activo) - P(Inactivo)]x100$; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuesto como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este índice ($\Delta P\%$) toma valores positivos cuando P(activo) > P(Inactivo). Por tanto, cuando $\Delta P\%$ es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).

basados en los estadísticos de la serie de predicción externa. En esta serie las Ecs 4.1-4.4 clasificaron correctamente el 88.13%, 89.38%, 90.63% y el 84.38% de los compuestos como activos y el 97.16%, 95.74%,

95.03% y el 93.97% de los compuestos inactivos, para un porcentaje de buena clasificación global de 93.89%, 93.44%, 93.42% y 90.50%, respectivamente. En la Tabla 4.1 se sumarizan los resultados de la clasificación obtenidos en la serie de validación cruzada y en las Tablas 4.2-4.5 se muestran las clasificaciones de los compuestos presentes en la series de entrenamiento y de predicción. El conjunto completo de compuestos incluidos en las series de entrenmiento y de predicción, también como sus probabilidades posteriores de clasificacion son mostrados en los anexos (Las Tablas 4.2-4.5 incluidas en los anexos muestran la serie completa de compuestos utilizados y en la Tabla 3.5 se dan las estructuras químicas de los compuestos representados por números).

Tabla 4.3. Clasificación de los Compuestos Inactivos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Cuadráticos No-Estocásticos (Ec. 4.1) y Estocásticos (Ec. 4.2).

nombre	**$\Delta P\%^a$**	**$\Delta P\%^b$**	**nombre**	**$\Delta P\%^a$**	**$\Delta P\%^b$**
Serie de Entrenamiento (Grupo Inctivo)					
Amantadine	-97.51	-95.25	Tiazesin hidrochloride	-92.93	-95.47
Dimepranol	-99.82	-99.75	Imipraminoxide	-14.81	-42.24
Radicinin	-95.51	-29.28	Prooksen	-98.45	-95.23
Halopropane	-98.18	-99.09	Domazoline fumarate	-96.57	-90.78
Roflurane	-99.23	-99.86	Xylometazoline	-72.47	-65.27
Methioflurane	-98.40	-98.21	Mtrafazoline	-89.46	-82.61

Cinromide	-98.55	-94.09	Nigrifactin	-97.14	-96.67
Zebromal	-96.66	-92.10	Perastine hydrocloride	-88.19	-90.74
Riodoxol	-97.44	-93.31	Oxaprotine hidrochloride	-97.39	-95.37
Ethoxene	-99.87	-99.72	Carnidazole	-33.60	-14.30
Ketoxal	-99.31	-99.55	Dimetridazole	-52.78	-76.98
Norflurane	-99.59	-99.94	Tramazoline hydrochloride	-89.85	-85.34
Tribromethanol	-99.75	-99.79	Phedrazine	-96.04	-88.52
Ethyl bromide	-99.89	-99.34	Naphazoline	-99.53	-98.79
Ethyl chloride	-99.89	-99.29	Tefazoline nitrate	-93.16	11.59
Moroxidine	-99.86	-99.10	N methylglucamine	-99.85	-98.33
Olmidine	-99.38	-96.07	Leucenol	-99.76	-97.71
Calcii bromoaminoacetas	-99.98	-99.96	Parnaquone	-76.44	0.04
Trichlorourethan	-99.79	-99.95	Antimoniato de meglumina	-99.85	-98.33
Thiourethane	-99.89	-99.51	Nitrofural	1.04	-65.84
Noxiptiline hidrochloride	-62.75	-72.85	Nafiverine	36.12	51.58
Fructosum Ferricum	-98.99	-99.53	Acidum sultosilicum	-99.15	-29.99
Ferrotrenine	-99.67	-99.57	Ciprofibrate	-79.74	-87.76
Chlorobutanol	-97.87	-99.04	724 Oxicodona	-76.67	-40.42
Vernelan	-99.95	-99.89	Morfina	-77.55	-60.77
Sedanfactor Solucion	-99.94	-99.76	Petidina	-95.19	-91.54
Cloretate	-90.67	-99.04	Tilidina	-91.44	-88.16
Benzylicum	-99.91	-99.84	Chlorphenesin carbamate	-99.51	-99.05
Metacaine	-96.77	-92.08	Phenprobamate	-99.58	-89.15
Subcutin	-97.03	-92.16	Mephenesin	-99.43	-98.25
Fluorotyrosinum	-98.32	-82.34	Pilokarpin	-98.85	-94.36
Thibenzazoline	-99.87	-99.64	Eseridine	-65.82	-78.23
Dimecamine	-85.18	-94.61	Tyrosam	-99.68	-98.67
Carbromide	-98.44	-94.47	Diampromide	-56.89	-68.58
Anticoman	-94.61	-29.63	Meglitinide	-83.13	-70.16
Furfurylurea	-90.97	-77.67	Calcii mesoxalas	-99.95	-99.97
Paraldehyde	-98.94	-99.33	Dipipanone	14.33	10.41
Hedonal	-99.43	-99.42	Hydroxypethidine	-83.79	-76.79
Aponal	-99.21	-99.57	ketobemidone	-79.80	-77.41
Butamben	-87.02	-67.76	Strychnocarpine	-88.86	-93.09
Chlorphenacemide	-99.77	-99.59	Medrylamine	-96.04	-97.25
Phenacemide	-99.85	-99.84	Metildipenhidramine	-96.35	-97.75
Mercaptothiazoline	-99.95	-99.86	Metaxalone	-98.75	-96.36
Tiouracilo	-98.75	-99.12	Carisoprodol	-85.50	-84.44
Almoxatone mesilate	-96.24	-75.18	Phenamacide hydrochloride	-79.81	-70.96

Diazoxide	-94.38	-84.17	BA 1	-99.98	-99.90
Guanabenz acetate	-98.09	-90.55	Norgamem	-99.95	-99.84
Pyrantel tartrate	-99.37	-98.43	EN-3638	-25.53	-49.23

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Aminoglutethimide	-61.43	-51.66	Difenilhidramine hidrocloride	-98.26	-98.92
Carbavin	-99.84	-99.89	Bromazine	-56.50	-71.39
Moxonidine	-67.62	-30.53	Basidalin	-99.66	-96.23
Mephenytoin	-97.78	-88.12	Oxiniacic acid	-99.78	-98.90
Primidone	-98.27	-91.89	Acipimox	-98.72	-94.26
Mezepine	-98.27	-97.60	Ethyl glutamate	-99.38	-96.94
Bifemelane Hidrochloride	-97.98	-91.30	Succinyl-Methionine	-97.41	-97.57
Glycyclamide	-52.72	-18.37	Metformin	-99.96	-99.68
Albutoin	-91.70	-67.98	Borimamide	-99.28	-92.71
Styptol	-99.14	-95.59	Cianothepin	-97.91	-93.36
Lodal	-99.77	-99.06	Metoxepin	-92.92	-86.25
Butanolum	-99.79	-99.09	Pimetine hydrochloride	-93.90	-98.24
Cupriaseptol	-99.70	-99.36	Itanoxone	-97.57	-92.78
Etamsylate	-96.73	-97.71	Fluperlapine	-90.64	-30.72
	Serie de Predicción (Grupo Inctivo)				
Dimaval	-99.96	-99.51	Orciprenaline sulfate	-79.18	-66.72
Quisqua lamine	-99.68	-98.20	Isofenefrine	-93.73	-87.49
Thiacetazone	-85.50	-91.77	Foscarnet	-99.99	-99.99
Clioquinol	-90.38	-76.41	Betaxolol	-35.66	-5.06
Stilonium iodide	-72.25	-71.00	Betaquil	-99.68	-99.82
Halothane	-99.39	-99.97	Luvatren	-97.45	-91.76
Cloral betaine	-99.85	-99.98	Hydramitrazine	65.98	13.60
Morantel tartrate	-98.67	-96.56	Dioxifedrine	-92.10	-89.97
Furazolidone	80.62	38.98	Exaprolol hydrochloride	-23.94	20.35
Centpiperalone	-98.48	-92.33	Mephentermine	-98.32	-98.90
Clomoxir sodium	-86.48	-88.61	Tetryzoline hydrochloride	-98.50	-96.42
Clofibrate	-82.10	-59.78	Apoatropine	-91.37	-90.15
Ciproximide	-98.47	-92.69	Fenoverine	-95.61	-44.62
Aloe-Emodin	-75.22	29.25	Propanoic acid	-99.91	-99.87
Oxyphenisatin Acetate	-75.54	-24.82	Fluorembichin	-99.44	-96.30
Oxaden	-75.55	-88.66	Novembitol	-99.05	-97.06
Chlormerodrin	-98.47	-99.61	Nifuron	96.33	93.92
Phensuximide	-99.67	-98.66	Vinconate	-95.37	-74.79
Dimepheptanol	-54.81	-76.41	Canfochinid	-56.15	-61.41
Clofenapic acid	-92.30	-91.87	Diisopromine	-29.24	-71.82
Vinamar	-99.80	-99.60	Acetylcholine	-99.75	-99.90
Saligenol	-99.72	-99.46	Dithiophos	-69.65	14.35

Percloroetane	-97.39	-99.89	Hydroxyamfetamine	-99.01	-96.23
Dimetrizadole	-54.09	-70.09	Phenylephrine	-99.27	-98.91
Guanoxabenz	-81.66	-97.83	Tymazoline hydrochloride	-92.83	-77.07

[a]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.1 (usando los índices cuadráticos no-estocásticos); [b] Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.2 (usando los índices cuadráticos estocásticos): ΔP% = [P(Activo) - P(Inactivo)]x100; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuesto como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este valor (ΔP%) toma valores positivos cuando P(activo)>P(Inactivo). Por tanto, cuando ΔP% es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).

Tabla 4.4. Clasificación de los Compuestos Activos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Lineales No-Estocásticos (Ec. 4.3) y Estocásticos (Ec. 4.4).

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Serie de Entrenamiento (Grupo Activo)					
Cinchonine	-64.88	-90.20	PS-15	92.86	55.35
Hydroxychloroquine	83.96	-2.84	Artemisinin	84.14	96.59
CDRI 87209	31.66	-29.61	Bispyroquine	99.69	58.94
WR 33,063	100.00	99.80	Fluornemethanol	72.51	97.19
WR 122,455	43.04	37.79	Artemisitene	67.70	93.35
Pamaquine	88.66	50.61	Lapinone	99.98	99.97
Primaquine	-52.34	-56.04	Benzonaphthyridine 7351	99.99	97.66
WR 225498	97.38	98.09	12278 R	99.69	89.75
WR 242511	97.59	95.10	Secoartemisinim	91.60	98.07
M8506,Trifluoracetylprimaquine	88.53	-28.35	(+)- 4,5 Secoartemisinim	89.91	98.61
CDRI 8053	97.63	88.40	9- Desmethylartemisinin	57.20	72.50
Chloroguanide	-42.15	-90.51	6,9 Didesmethylartemisinin	57.20	72.50
Chloroproguanil	21.64	-69.14	B-arteether	98.54	97.27
Pyrimetamine	32.38	16.56	Gossypol	99.99	99.99
Trimethoprim	74.22	48.24	CN 10443	99.98	99.97
Sulfalene	88.67	-76.03	Sodium artesunate	98.49	99.36
Dapsone	-47.39	-80.77	6-demethyl-6-difluoromethyl B-arteether	99.88	99.59
Sulfisoxazole	73.58	21.99	Tripiperakin	99.50	84.61
WR 99210	90.11	94.87	Nitroguanil	-99.09	-84.96
Menctone	98.23	97.14	Fluoroquine	89.22	79.32
Pyronaridine	99.95	91.02	Pentaquine	74.36	0.07
Quinacrine	98.00	92.95	Dabekhin	-71.43	-72.58
Amodiaquine	96.15	34.22	Methylchloroquine	92.33	78.46
Tetracycline	97.40	98.87	RC- 12	97.71	90.98

Doxycycline	95.74	98.53	Dimeplasmin	91.29	78.14
Clindamycin	99.77	99.15	Azamepacrine	99.40	96.77
Ciprofloxacin	-78.24	39.62	Mepacrine	98.83	93.19
Yingzhaosu A	96.01	91.42	Aristochin	99.70	99.39
Yingzhaosu C	5.35	64.68	Axisonitrile-3	-52.64	41.52
Arteflene	98.04	91.27	Berbamine	99.07	99.89
Fenozan - 50 F	92.68	98.93	Malagashanine	15.53	-28.40
Chalcone	-92.17	-50.42	Berberine	-94.49	-49.82
Exifone	95.58	60.64	10,12 Peroxycalamenene	-28.75	67.49
Methylene blue	-98.11	-80.10	Simalikalactone D	99.76	99.87
WR 197236	77.43	93.35	Gutolactone	99.48	99.71
Piperaquine	93.21	72.00	Lissoclinotoxin A	35.28	-66.20
Desferrioxamine	99.81	99.99	Licochalcone A	-41.54	61.31
2-(4-Metoxybenzoyl)-1-napthoil acid	-98.95	-72.24	Oxalic bis(2-hidroxy-1-napthylmethylene)hidrazide	-64.06	-53.98
Buquinolate	99.53	99.44	Decoquinate	99.98	99.84
Methyl benzoquate	77.31	80.48	Cycloleucine	-98.99	-94.85
Cloguanamil	-99.44	-95.12	Supazine	-61.64	-61.77
Metachloridine	86.39	-74.99	Cilional	30.40	-61.95
WR 10 488	29.71	61.65	Acedapsone	2.22	-38.26
Gentiopicrim	-2.47	-12.10	Antimalarine	49.99	-17.80
Oxychlorochin	49.97	-37.02	Brindoxime	60.08	86.76
Aminopterin	99.87	98.30	Amquinate	40.72	85.27

Tabla 4.4. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
12-(3'-hydroxy-n-propyl)-deoxoartemisinin	98.85	97.28			
Serie de Predicción (Grupo Activo)					
Quinine	-9.22	-65.72	B-artemether	96.39	94.12
Chloroquine	86.68	44.23	Artelinic acid	98.93	98.81
Mefloquine	94.83	57.15	Cycloquin	100.00	99.70
Halofrantine	94.93	97.73	7,7 Difluoro-B-arteether	99.83	99.74
Quinocide	-46.79	-69.71	Naphthol blue-black	99.98	99.81
WR 238,605	99.31	99.53	9-Epiartemisinin	73.30	91.49
WR182393	82.92	70.03	Lapacol	-85.29	-1.18
Cycloguanil	-94.38	-64.08	Tebuquine	97.24	82.62
Sulfadoxine	97.03	-40.89	Octanoylprimaquine	99.66	98.32
Sulfamethoxazole	58.11	-48.07	Brusatol	99.87	99.95
Clociguanil	-43.44	50.86	Floxacrine	51.48	84.21
Nitroquine	55.25	66.58	Aecachinium	19.99	21.43
Dihydroartemisinin	89.13	87.35	Methotrexate	99.33	98.80
Iso-artemisitene	82.79	88.62	Apicidin	100.00	100.00
Hydrolapachol	-61.40	29.98	Dioncophyline B	61.96	69.61
Atovaquone	-55.47	-36.17	Strychnobrasiline	-56.34	-42.27
Amopyroquine	94.45	-26.57	Hexalorxylol	-74.87	-97.05

Azithromycin	100.00	100.00	WR 135 403	56.88	-19.44
Norfloxacin	-86.47	61.65	WR 226 253	93.35	64.91
Enpiroline	95.56	62.22	CI - 608	95.33	97.68
Refigallol	98.56	93.71	Endochin	75.26	81.45
WR 194905	99.85	99.95	Isopentachin	78.60	20.34

[a]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.3 (usando los índices lineales no-estocásticos); [b]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.4 (usando los índices lineales estocásticos): $\Delta P\% = [P(Activo) - P(Inactivo)]x100$; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuesto como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este valor ($\Delta P\%$) toma valores positivos cuando P(activo) > P(Inactivo). Por tanto, cuando $\Delta P\%$ es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).

4.2 Interpretación en Términos Estructurales de los Modelos Obtenidos

Una inspección directa de los modelos ADL-QSAR reportados anteriormente muestra la importancia de la presencia de heteroátomos y de hidrógenos 'disociables' unidos a heteroátomos. En este sentido, los índices locales fueron seleccionados como mejores combinaciones de variables para describir la actividad antimalárica de los compuestos incluidos en la serie de entrenamiento. No obstante, en todos los modelos fueron incluidos variables totales, tales como los índices cuadráticos y lineales de orden cero, indicando la importancia de la talla y composición en átomos de las moléculas para su actividad. La alta contribución de variables locales puede ser función de que todos los modos de acción de los fármacos antimaláricos son directos y específicos, actuando sobre receptores, en donde las interacciones no covalentes débiles propiciadas por la distribución electrónica creada por los heteroátomos son de gran importancia. No obstante, en ambas ecuaciones están incluidas variables locales de órdenes superiores, demostrando que aunque se tenga una composición adecuada se necesita también un ambiente molecular adecuado para facilitar la interacción con los 'target' bioquímicos.

Tabla 4.5. Clasificación de los Compuestos Inactivos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Lineales No-Estocásticos (Ec. 4.3) y Estocásticos (Ec. 4.4).

nombre	**$\Delta P\%^a$**	**$\Delta P\%^b$**	**nombre**	**$\Delta P\%^a$**	**$\Delta P\%^b$**
Serie de Entrenamiento (Grupo Inactivo)					
Amantadine	-91.85	-98.78	Tiazesin hidrochloride	-80.81	-90.66
Glycerol	-99.81	-99.79	5-fluorocitosicine	-98.35	-89.41
Triacctonamine	-72.62	-60.11	Benzotef	-99.58	-98.58
Hemedin	-98.49	-98.74	Glucin	-84.81	-97.25
Plegarol	-43.80	-72.34	Hexestrol	-44.98	-52.07

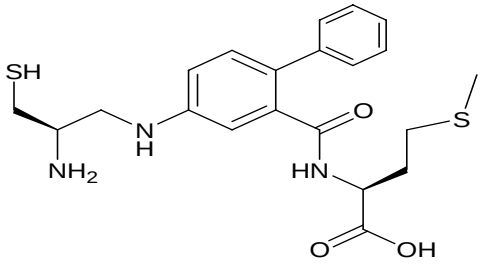
Methioflurane	-89.18	-98.10	Mtrafazoline	-95.25	-83.31
Dimepranol	-99.24	-99.33	Perithiaden	-98.79	-93.07
Alarmine	-96.93	-98.77	Caracemide	-99.84	-68.30
Pildralazine	-90.27	-72.43	Chloromethylsilatrane	-99.56	-99.64
Supazine	-61.64	-61.77	Ericolol	35.34	50.55
Ketoxal	-95.54	-96.67	Dimetridazole	-98.66	-95.45
Citenazone	-99.63	-98.10	Hachimycin	7.27	10.21
Disotat-Amp	-97.46	-97.03	Guanazole	-100.00	-99.88
Guancidine	-94.26	-85.64	Carbetimer	-99.87	-99.33
Olmidine	-96.11	-97.04	Leucenol	-97.40	-82.20
Moxonidine	11.00	-42.55	Basidalin	-97.30	-96.30
Methylthiouracil	-95.03	-96.07	Clodanolene	-77.46	-8.83
Tolazamide	-26.03	-47.60	O-acetilsalicylamide	-98.86	-92.21
Metadiphenii bromidum	-92.13	-72.46	Chinoin-401	21.20	7.28
Benfosformin	-99.99	-99.98	Mebenformin	-99.88	-99.46
Urethane	-99.97	-99.55	Fentanilo	-73.53	-80.18
Fencadium	-27.12	-95.98	Clorotepine	-69.92	-90.10
Styptol	-88.50	-87.15	Cianothepin	-94.05	-91.09
Hydroxindasate	-91.37	47.23	Azabuperone	3.05	-23.31
Vernelan	-99.90	-98.03	Morfina	-42.12	-84.79
Sedanfactor Solucion	-99.92	-98.93	Petidina	-91.40	-85.49
Bromothiazide	32.83	-96.78	Amifostine	-100.00	-99.95
Geroquinol	19.25	-11.73	Fosforotioic acid	-99.70	-98.18
Methonal	-99.45	-94.49	Bextrometorfano	-58.97	-68.91
Clomethiazole	-97.59	-97.74	Alylprodine	-59.72	-34.24
Fenaclon	-96.00	-96.25	Tironamine	-97.39	-88.76
Dicumarol	-68.47	60.72	Metaraminol	-97.54	-97.10
Methylpentynol	-99.15	-98.08	Dezocine	-56.14	-60.95
Carbromide	-97.25	-87.51	Diampromide	-64.78	-36.77
Cyclopropane	-99.74	-99.77	Racefemine	-70.03	-89.94
Norantoin	-99.60	-96.83	Bamipine	-90.32	-96.28
Paraldehyde	-95.66	-98.05	Dipipanone	-25.58	10.90
Hedonal	-99.62	-94.97	Hydroxypethidine	-65.95	-67.84
Aminoglutethimide	-78.79	-62.89	Difenilhidramine hidrocloride	-96.00	-98.04
Carbavin	-99.94	-98.43	Bromazine	33.40	-67.61
Chlorphenacemide	-99.81	-98.11	Medrylamine	-85.46	-92.25
Ethchlorvynol	-96.72	-96.71	Meptazinol	-63.94	-78.08
Fertaron	-99.69	-97.40	Mapyroxal	-99.92	-99.66
Ferrocal	-99.24	-96.59	Penferon	-94.78	-92.36
Phenolphthalol	-93.63	-94.45	Nicoclonate	-69.52	-25.91
Imekhin	-89.50	-70.97	Tuaminoheptane	-97.53	-96.29
Dimecamine	-83.55	-59.36	Tyrosam	-99.62	-99.06

Cryofluorane	-85.64	-99.98	Xylazine	-89.33	-84.88

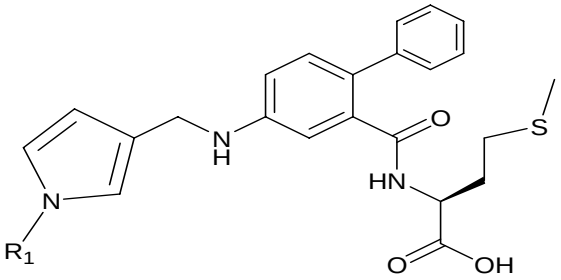
Table 4.5 *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Tribromethanol	-98.93	-99.77	Phedrazine	-63.75	-70.46
Ethyl bromide	-99.49	-99.35	Naphazoline	-99.73	-99.02
Isopryl	-98.74	-98.99	Meprobamate	-99.80	-34.39
Anaesthaminol	-69.86	-84.33	Guaifenesin	-93.43	-96.99
Butamben	-78.41	-81.61	Strychnocarpine	-80.03	-93.81
Thiophenobarbital	-97.83	-78.87	Benzyllephedrine	-94.47	-96.97
Alloxanthine	-32.43	-91.73	Isoprenaline	-36.93	-81.81
Auxinutril	-99.50	-99.38	Mephentermine	-98.34	-97.23
Pivalylindandione	-93.91	30.05	Octodrine	-95.27	-93.40
Cetovex	-96.75	-77.28	Tiopronin	-99.34	-95.28
Nitrodimethylin	-92.91	-99.26	Ordenina	-97.60	-98.24
Vincofos	-55.19	-67.29	KC-8973	-86.03	19.71
Nitrodimethylin	-92.91	-99.26	Ordenina	-97.60	-98.24
Serie de Predicción (Grupo Inactivo)					
DCF, BW 683c	-67.78	-80.83	Hydroxyamfetamine	-98.85	-98.19
Phenbutamide	-86.02	-80.16	Amidefrini mesilas	-96.48	-98.22
Dimepheptanol	-77.46	-62.48	Canfochinid	-9.22	-65.72
Dimetrizadole	-98.54	-86.47	Phenylephrine	-97.61	-98.60
Guanoxabenz	-92.68	-85.91	Tymazoline hydrochloride	-87.29	-64.56
Ciproximide	-97.27	-89.60	Fenoverine	-53.14	-48.76
Clofibrate	-52.15	-9.38	Apoatropine	-85.72	-74.30
Urefibrate	-86.49	-24.16	Caroverine	-7.69	51.22
Colestipol	-99.98	-99.69	Citiolone	-98.27	-97.17
Dextromoramide	-13.54	-53.41	Flusoxolol	94.76	69.79
Cyclocholine tosilate	-99.85	-99.86	Nafomine	-99.92	-98.50
Calcii diethylacetas	-98.51	-94.80	tiosalicilic acid	-98.74	-99.38
Cobalti besilas	-99.81	-99.77	Hadacidin	-99.87	-99.88
Iprazochrome	-87.20	-29.27	Imifos	-97.17	-95.31
Lemidosul	-83.11	17.05	Spiroplatin	-99.35	-97.04
Sulclamide	-75.03	-91.18	Xylose	-98.64	-99.46
Atrolactamide	-99.29	-96.78	3-hidroxyacetanilide	-93.55	-97.99
Aloe-Emodin	-51.45	9.85	Propanoic acid	-99.85	-99.39
Cintramide	-91.24	-75.47	Hydramitrazine	14.26	86.77
Sodium dipantoylferrate	-98.49	-93.72	Fluoxyplin	-96.30	-96.06
Metiapine	-77.76	-89.13	Flavoxate	-25.16	82.65
Gaplegin	-82.16	-33.56	Promoxolane	-49.41	-24.81
Clioquinol	-73.37	-78.02	Betaxolol	55.17	-56.27
Hidrocodona	-46.04	33.91	Bornaprolol hydrochloride	19.57	-47.40
meflopenhidramine	-74.89	-33.34	Arphamenine A	-97.24	-75.58
Tioxidazole	-90.74	-66.73	Oxyephedrine	-94.37	-96.44

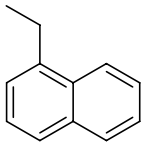
[a]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.3 (usando los índices lineales no-estocásticos); [b]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.4 (usando los índices lineales estocásticos): $\Delta P\% = [P(Activo) - P(Inactivo)]x100$; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuesto como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este valor ($\Delta P\%$) toma valores positivos cuando P(activo)>P(Inactivo). Por tanto, cuando $\Delta P\%$ es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).



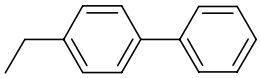
1(FTI-276)



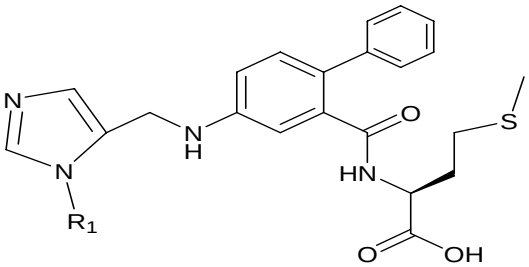
2-3



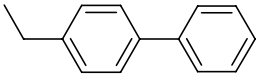
2(FTI-2218)



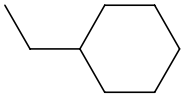
3(FTI-2217)



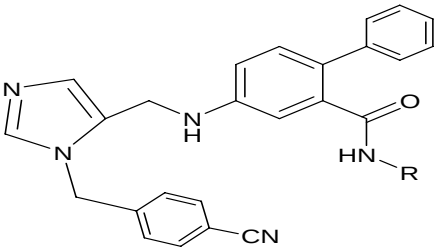
5-6



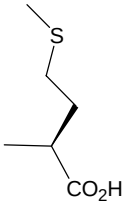
5(FTI-2220)



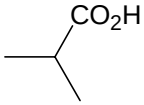
6(FTI-2238)



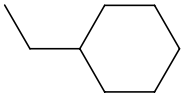
7-11



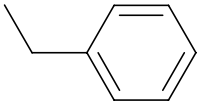
7(FTI-2289)



8(FTI-2277)



9(FTI-2278)



10(FTI-2279)

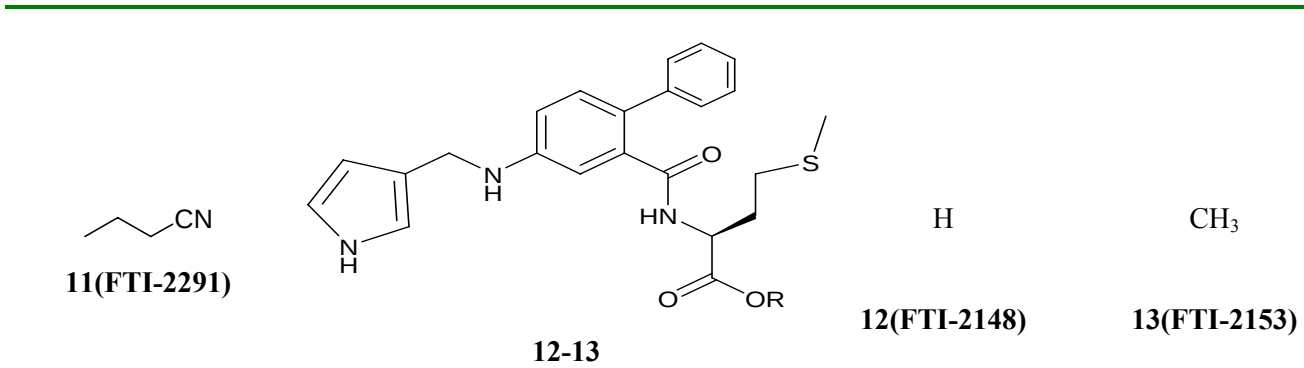


Figura 4.1. Estructuras de los inhibidores de la farnesil-transferasa protozoaria.

Tabla 4.6. Valores de ED_{50} para la Inhibición del Crecimiento del *P. faciparum* 3D7 y Valores de IC_{50} para la Inhibición de FTase Animal y el Proceso H-Ras. Resultados de la Clasificación de los Compuestos Utilizando los Modelos Obtenidos con los Descriptores ***TOMOCOMD-CARDD***

Compuestos	***P. falciparum* Infected RBC ED_{50} (30/03/2004 μg/mL)**	***P. falciparum* Infected RBC (% Inhibition)**	**Mammalian H-Ras Processing IC_{50}, μM (IC_{50} for ATPase, μM)**	**Classificación (Δ*P*%)**			
				Ec. 4.1	**Ec. 4.2**	**Ec. 4.3**	**Ec. 4.4**
1(FTI-276)	|>30	nd	1	21.28	58.45	-8.08	47.22
2(FTI-2218)	10	19.4	|>100	88.40	88.05	66.44	83.25
3(FTI-2217)	12	nd	|>100	93.44	90.88	78.18	86.45
4(FTI-2237)	|>30	nd	nd	82.79	68.94	51.09	70.16
5(FTI-2220)	5	89.1	|>100	97.13	92.63	98.27	93.23
6(FTI-2238)	10	72	nd	27.23	74.48	-5.38	77.77
7(FTI-2289)	13	86.3	5	-39.22	19.46	-77.65	25.72
8(FTI-2277)	3	nd	<100	69.39	90.44	31.11	71.04
9(FTI-2278)	3	nd	|>100	-25.08	26.14	-78.80	-21.78
10(FTI-2279)	4	nd	Nd	-61.68	38.75	-88.33	5.75

11(FTI-2291)	10	nd	20	18.90	36.45	28.70	54.53
12(FTI-2148)	|>30	0	0.2	50.17	77.67	67.98	78.28
13(FTI-2153)	2	99	0.02	21.28	58.45	-8.08	47.22

4.3 Virtual 'screening': *Una Promisoria Alternativa para la Selección y el Diseño Racional de Fármacos Antimaláricos*

El 'screening' virtual ha emergido como una interesante alternativa para la evaluación masiva de compuestos químicos (Drie y Lajiness, 1998; Walters y Col., 1998). Este proceso consiste en utilizar los modelos obtenidos en el 'screening' de grandes bases de datos en orden de encontrar un conjunto reducido de compuestos predichos con la actividad biológica deseada. Otras técnicas computacionales como uso de la investigación de clusters y similaridad/disimilaridad y/o técnicas de modelación molecular tales como 'docking' y superposición molecular, son también usados para el descubrimiento de farmacóforos y para optimizar el descubrimiento de los mismos.

Nosotros simularemos una búsqueda virtual de nuevos fármacos antimaláricos utilizando las funciones obtenidas con los descriptores ***TOMOCOMD-CARDD*** calculados.

Existen 2 enfoques diferentes para encontrar un nuevo compuesto antimalárico: 1) diseño de nuevos compuestos para ser sintetizados en un laboratorio químico y posteriormente evaluados experimentalmente o 2) encontrar compuestos conocidos, con otras actividades o usos, en bases de datos químicas y probar su actividad antimalárica experimentalmente. Ambos enfoques son importantes y muy utilizados en la práctica farmacéutica, el primero permite el diseño de nuevos cabezas de serie (compuestos líderes) con la actividad deseada, pero ellos necesitan ser primeramente sintetizados, evaluados farmacológicamente y finalmente tienen que pasar a través de rigurosos 'test' toxicológicos y farmacodinámicos. Sin embargo, los compuestos seleccionados con el segundo enfoque ya tienen métodos de síntesis bien establecidos y en muchos casos su comportamiento toxicológico y farmacodinámico es bien conocido, sobre todo para el caso de compuestos comercializados como fármacos. Por esta razón hemos seleccionado el segundo método de búsqueda para encontrar nuevos compuestos antimaláricos. Nosotros desarrollamos una exhaustiva búsqueda en el Merk Index (Chapman & Hall, 1996) y en el Martin Negwer handbook (Marting Negwer, 1987), buscando compuestos para ser evaluados en los modelos. Un reducido grupo fue identificado por las funciones discriminantes como posibles antimalaricos. Entre estos, nosotros podemos encontrar conocidos fármacos con otras propiedades farmacológicas y varios productos naturales con diversos usos.

Estos resultados son unos de los más importantes criterios de validación de los modelos desarrollados en este trabajo, pues estos son capaces de detectar una serie de compuestos como activos a partir de miles de compuestos incluidos en las bases de datos. Por supuesto que esto es un resultado preliminar y la actividad de los compuestos seleccionados como antimaláricos tienen que ser corroborada experimentalmente.

Para ejemplificar la metodología propuesta, hemos realizado una simulación de "screeening" virtual utilizando una serie de nuevos compuestos peptidomiméticos inhibidores de la enzima fanesiltransferasa, con potente actividad antimalárica (Ohkanda y Col., 2001). Estos compuestos han sido predichos con altas probabilidades posteriores de clasificación como antimaláricos (ver Tabla 4.6, y Figura 4.1). Este tipo de moléculas son desconocidas para los modelos desarrollados (desde el punto de vista estructural y de modo de acción; pues en la serie de entrenamiento no se tuvieron en cuenta compuestos análogos estructuralmente a estas entidades moleculares) por lo que este experimento virtual puede ser tomado como un proceso de descubrimiento de fármacos. Es decir, nosotros suponemos que nuestro laboratorio de síntesis orgánica ha obtenido una serie nueva de compuestos (un *sub-sistema*) los cuales serán evaluados en los modelos obtenidos en orden de predecir si estos poseen o no actividad antimalárica. Si consideramos a estos inhibidores enzimáticos como nuestra serie de "nuevos compuestos sintetizados", los modelos hubiesen tenido una total exactitud en la predicción de estos compuestos como antimaláricos al compararlos con los resultados experimentales que posteriormente se le realizarían. En este sentido, la utilización de los modelos hubiese permitido la identificación de un nuevo *sub-sistema* compuesto por un nuevo núcleo base (compuesto lider o cabeza de serie). Esta simulación demuestra el poder predictivo y extrapolativo de los modelos obtenidos que posibilitan identificar/seleccionar nuevos compuestos lideres con nuevos modos de acción.

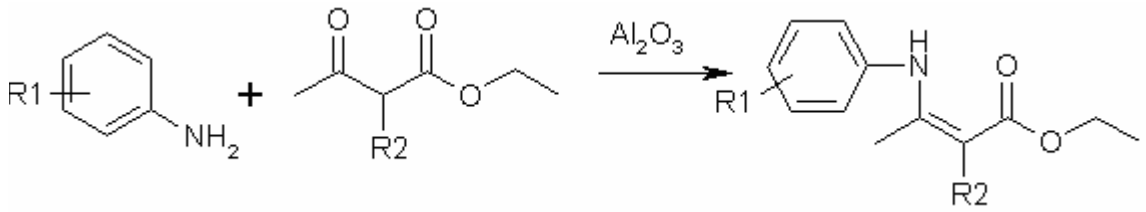
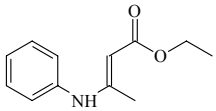
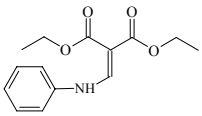
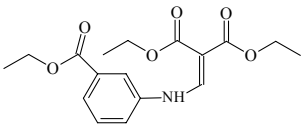
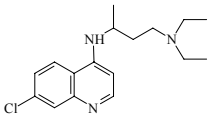


Figura 4.2. Esquema de reacción.

Tabla 4.7. Aminas Diseñadas en el Presente Estudio, su Clasificación (ΔP%) Según el Enfoque ***TOMOCOMD-CARDD***, y su Actividad Antimalárica contra Dos Cepas de *Plasmodium*. Además, la Actividad Antimalárica del Fármaco utilizado como Patrón (Chloroquina) También es Mostrado.

Compound	**Structure**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**ΔP%[c]**	**ΔP%[d]**	**MIC(pmol/well)[e]**	
						K1	Palo Alto

1		-93.09	-78.83	100.00	-91.08	100	100
2		-63.02	-1.25	100.00	-23.60	>100	>100
3		**31.21**	**89.02**	**100.00**	**82.22**	**32**	**16**
Chloroquine		**77.93**	**77.96**	**86.68**	**44.23**	**8**	**4**

[a-d]Resultados de la clasificación de los compuestos abtenida a partir de las Ecs. 4.1-4.4, respectivamnete: ΔP% = [P(Activo) - P(Inactivo)]*x*100; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuestos como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este valor (ΔP%) toma valores positivos cuando P(activo) > P(Inactivo). Por tanto, cuando ΔP% es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).

4.4 Descubrimiento de Nuevos Compuestos Antimaláricos

En el presente trabajo hemos empleado el enfoque "racional" de selección (descubrimiento) de nuevos compuestos con antividad antimalárica. En este sentido, nosotros hemos seleccionado una familia de aminas aromáticas *N*-sustituidas para ser estudiadas por este método. El proceso de diseño comenzo con la representación gráfica de la estructura química de varias aminas aromáticas obtenidas en uno de nuestros grupos de investigación y otras no sintetizadas aún. Posteriormente se computaron los descriptores ***TOMOCOMD-CARDD*** incluidos en los modelos QSAR-ADL obtenidos los cuales fueron utilizados para la evaluación virtual de estos compuestos. A partir de estos resultados se seleccionó una sola familia de aminas aromáticas para ser sintetizadas utilizando la estrategia mostrada en la Figura 4.2. Los compuestos sintetizados son mostrados en la Tabla 4.7. Como se puede observar, solo el compuesto 3 fue previamente clasificado como activo acorde con su actividad antimalárica por los cuatro modelos desarollados. Este compuesto y los dos clasificados como inactivos por los modelos fueron evaluados experimentalmente para su efecto antimalárico sobre dos cepas de *plasmodium*. Los resultados de la clasificación *in silico* y de la evaluación farmacológica experimental son mostrados en la Tabla 4.7.

Como se evidencia en la Tabla 4.7, solo el compuesto clasificado teóricamente como antimalárico tuvo actividad comparable con el fármaco usado como patrón o referencia (cloroquina), en

completa concordancia con las predicciones teóricas. De acuerdo con el criterio de buena clasificación, el 100% de estas aminas fueron bien clasificadas.

Es difícil hacer comentarios adecuados acerca de las relaciones estructura-actividad, pues la serie experimental es muy pequeña. Es decir, que una data mayor es necesaria en orden de obtener claridad en las relaciones estructura-actividad para esta serie de compuestos. No obstante, el objetivo principal de nuestro trabajo es solamente mostrar las posibilidades del enfoque ***TOMOCOMD-CARDD*** en la búsqueda de nuevos compuestos antimaláricos. Sin embargo, los hallazgos reportados aquí demuestran que nuestro enfoque es adecuado en la discriminación de compuestos con actividad antimalárica de los inactivos.

5. CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Como consideración general se puede indicar que en el presente trabajo se ha propuesto un nuevo método químico-computacional que permite la optimización o racionalización de procesos tales como la búsqueda de nuevos fármacos antimaláricos. En particular se pueden destacar las siguientes conclusiones:

- ☑ Se recopiló una gran base de datos de la literatura de compuestos reportados con actividad antimalárica sobre alguna de las especies de *Plasmodium*, lo cual nos permitió acceder al análisis y la modelación confiable de la data.
- ☑ Los descriptores ***TOMOCOMD-CARDD*** (no-estocásticos y estocásticos) fueron aplicados a la modelación de la actividad antimalárica. Todos los modelos QSAR-ADL obtenidos fueron exhaustivamente validados utilizando procedimientos de validación interna y externa.
- ☑ Los modelos desarrollados fueron interpretados en términos estructurales y fueron usados en la evaluación '*in silico*' de grandes bases de datos. Los modelos obtenidos, con los descriptores ***TOMOCOMD-CARDD***, reconocieron nuevos compuestos líderes e identificaron nuevos *sub-sistemas* moleculares, como bioactivos. Esta estrategia de diseño/descubrimiento (selección) *virtual* de nuevas entidades químicas es 'racional', ya que los compuestos que sean seleccionados como antimaláricos por los modelos tendrían métodos de síntesis bien establecidos y en muchos casos su comportamiento toxicológico y farmacodinámico también serían conocidos, lo cual posibilita un ahorro enorme de recursos y de animales de laboratorio. La utilización de esta metodología de trabajo conlleva a un resultado final totalmente aplicable a la estrategia de trabajo del CBQ en su inmediato devenir, siendo también de posible utilización por otras instituciones científicas y académicas de nuestro país, cuyo principal objetivo sea la racionalidad en la obtención de nuevos potenciales candidatos a fármacos.

Quisiera finalizar el presente trabajo utilizando como buen pretexto unas palabras de Paul Dirac, las cuales resumen el papel de las matemáticas en las ciencias naturales y exactas:

> "If seems to be one of the fundamental features of nature that fundamental physics laws are described in terms of a mathematical theory of great beauty and power, needing quite a high standard of mathematics for one understand it you may wonder: why is nature constructed along these lines?
> One can only answer that our present knowledge seems to show that nature is so constructed. We simple have to accept it. One could perhaps describe the situation by saying that god is a mathematician of a very high order, and the used very advanced mathematics in constructing the universe."

6. RECOMENDACIONES

Luego de concluido el trabajo y atendiendo a los resultados obtenidos, a continuación indicamos las recomendaciones fundamentales:

- Realizar ensayos farmacológicos (de actividad y de modo de acción) que permitan corroborar la actividad predicha, a las moléculas del CBQ y a los compuestos de bases de datos internacionales, identificados como nuevos compuestos líderes.
- Diseñar, sintetizar y evaluar análogos sustituidos en varias posiciones de nuevos compuestos líderes con el objetivo de optimizar su actividad biológica.
- Aplicar a la predicción e interpretación (en términos estructurales) de la actividad antimalárica de compuestos químicos, otros descriptores moleculares definidos e implementados computacionalmente en el programa ***TOMOCOMD-CARDD***, para validar sus potencialidades en el diseño 'racional y sostenible' de fármacos antimaláricos.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

> A bibliography is provided not only as a guide to further reading, but also in acknowledgment of works I have consulted and used
>
> R. A. Close

Alzina, R. B. Introduccion Conceptual al Análisis Multivariable. Un Enfoque Informático con los Paquetes SPSS-X, BMDP, LISREL Y SPAD; PPU, SA: Barcelona, Capít 8-10, Vol. **1**, 202-264 (1989)

Ann, D. C. Antimalarial Agents. In: Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Fith Edition, Vol. **5,** Therapeutic Agents, Edited by Manfred E. Wolf. John Wiley & Sons, Inc. (1997)

Avery, M. A.; Bonk, J. D.; Chong, W. K. M.; Mehrota, S.; Miller, R.; Milhous, W.; Goins, D. K.; Venkatesan, S.; Wyandt, C.; Khan, I.; and Avery, B. A. Structure-Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 2. Effect of Heteroatom Substitution at O-11: Synthesis and Bioassay of N-Alkyl-11-aza-9-desmethylartemisinins. J. Med. Chem., **38**, 5038-5044 (1995)

Avery, M. A.; Gao, F.; Chong, W. K. M.; Hendrickson, T. F.; Inman, W. D.; and Crews P. Synthesis, Conformational Analysis, and Antimalarial Activity of Tricyclic Analogs of Artemisinin. Tetrahedron Vol., **50**, 957-972 (1994)

Avery, M. A.; Mehrotra, S.; Johnson, T. L.; Bonk, J. D.; Vroman, J. A.; and Miller, R. Structure-Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 5. Analogs of 10-Deoxoartemisinin Substituted at C-3 and C-9. J. Med. Chem., **39**, 4149-4155 (1996)

Axler, S. Linear Algebra Done Right. Springer-Verlag: New York, 37-70 (1996)

Bai, D. Pure Appl. Chem., **65**, 1103-1112 (1993)

Baruch, D.I.; Pasloske, B.L.; Snigh, H. B.; Bi, X.; Ma, X. C.; Feldman, M.; Taraschi, T. F. and Howard, R. J. Cell., **82**, 77-87 (1995)

Basco, L. K.; Dechy-Cabaret, O.; Ndounga, M.; Meche, F. S.; Robert, A. and Meunier, B. In vitro Activities of DU-1102, a New Trioxaquine Derivative, Against Plasmodium falciparum Isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy., **45**, 1886-1888 (2001)

Beeson, P. B.; Mc Dermott, W. and Wynngaarden, J. B. Editorial Pueblo y Educación: Habana. Cuba. Tratado de Medicina Interna de Cecil, Tomo 1, Volumen II, Capít 10, 681-690 (1984)

Belsey, D. A.; Kuh, E. and Welsch, R. E. Regression Diagnostics, Wiley, New York, (1980)

Bhat, B. and Chaduri, A. P. Indian J. Chem., **24B**, 419-423 (1985)

Browder, A. Mathematical Analysis. An Introduction. Springer-Verlag, New York, Inc., 176-296 (1996)

Bryson, H. M. and Goa, K. L. Drug Evaluation., **43**, 236-258 (1992)

Bustos, M. D. G.; Gay, F.; Diquet, D.; Thomare, P. and Warot, D. Trop. Med. Parasitol., **45**, 83-86 (1994)

Butler, A. R. and Wu, Y. L. Chem. Soc. Rev., **21**, 85-90 (1992)

Chapman & Hall. The Merk Index. Twelfth Edition. (1996)

Cheng, F.; Shen, J.; Luo, X.; Zhu, W.; Gu,j.; Ji, R.; Jiang, H.; and Chen, K. Molecular Docking and 3-D-QSAR Studies on the Possible Antimalarial Mechanism of Artemisinin Analogues. Bioorganic & Medicinal Chemistry., **10**, 2883–2891 (2002)

Chou, A. C.; Chevli, R. and Fitch, C. D., Biochemistry **19**, 1543-1549 (1980)

Chou, A. C. and Fitch, C. D. Life Sciences., **51**, 2073-2078 (1992)

Chou, A. C. and Fitch, C. D. Biochim. Biophys. Res. Commun., **195**, 422-427 (1993)

Colwell, W. T.; Brown, V.; Christie, J.; Lange, J.; Reese, C.; Yamamoto, K. and Henry, D. W. J. Med. Chem., **15**, 771-775 (1972)

Cosgriff, T. M.; Boudreau, E. F.; Pamplin, C.; Doberstyn, E. B.; Desjardins, R. E. and Canfield, C. J. Am. J. Trop. Med. Hyg., **31**, 1075-1079 (1982)

Cotton, F. A. Advanced Inorganic Chemistry. Ed. Revolucionaria: Habana, Cuba.,103 (1970)

Cumming, J. N.; Wang, D.; Park, S. B.; Shapiro, T. A.; and Posner, G. H. Desing, Synthesis, Derivatization, and Structure-Activity Relationships of Simplified, Tricyclic, 1,2, 4- Trioxane Alcohol Analogues of the Antimalarial Artemisinin. J. Med. Chem., **41**, 952-964 (1998)

De Dibyendu.; Krogstad, F. M.; Byers, L. D.; and Krogstad, D. J. Structure-Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4- Aminoquinolines. Journal. Med. Chem., **41**, 4918-4926 (1998)

Desjardins R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, D. E. and Chulay, J. D. Antimicrob, Agents Chemother., **16**, 710-718 (1979)

Devlin, J. P. Ed., High Throughput Screening, Marcel Dekker: New York (2000)

Domínguez, J. N.; López, S.; Charris, J.; Iarroso, L.; Lobo, G.; Semenov, A.; Olson, J. E. and Rosenthal, P. J. Synthesis and Antimalarial Effects of Phenothiazine Inhibitors of a Plasmodium Falciparum Cystein Protease. J.Med.Chem., **40**, 2726-2732 (1997)

Drie, J. H. V and Lajiness, M. S. Drug Discovery Today., **3**, 274-283 (1998)

Ellis, D. S.; Li, L. H.; Gu, H. M.; Peters, W.; Robinson, B. L.; Tovey, G. and Warhurst, D. C. The Chemotherapy of Rodent Malaria XXXIX. Ultra Structural Changes Following Treatment with Artemisinine of Plasmodium berghei Infection in Mice, with Observations of

the Localization of [^{3}H] Dihydroarteimsinin in P. falciparum in vitro. Ann. Trop. Med. Parasitol., Basingstoke, **79**, 367-374 (1985)

Estrada, E.; Peña, A. and García-Domenech, R. Designing sedative/hypnotic Compounds from a Novel Substructural Graph-theoretical Approach. J. Comput.–Aided Mol. Design., **12**, 583-595 (1998)

Estrada, E. and Peña, A. In Silico Studies for the Rational Discovery of Anticonvulsant Compounds. Bioorg. Med. Chem., **8**, 2755-2770 (2000)

Estrada, E.; Uriarte, E.; Montero, A.; Teijeira, M.; Santana, L.; De Clercq, E. A Novel Approach for Virtual Screening and Rational Design of Anticancer Compounds. J. Med. Chem., **43**, 1975-1985 (2000)**a**

Figgitt, D.; Denny, W.; Chvalitshewinkoon, P.; Wilairat, P.; and Ralph, R. In vitro Study of Anticancer Acridines as Potential Antitrypanosomal and Antimalarial Agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy., **36**, 1644-1647 (1992)

Fitch, C. D., Parasitol. Today, **2**, 330-331, 3-4 (1986)

Fitch, C. D. and Kanjananggulpan, P. J. Biol. Chem., **262**, 15552-15555 (1987)

Fletcher, K. A.; Barton, P. F. and Kelly, J. A. Biochem. Pharmacol., **37**, 2683-2690 (1988)

Foote, S. J.; Thompson, J. K.; Cowman, A. F. and Kemp, D. J., Cell., **57**, 921-930 (1989)

Fossati, F.; Aspíroz, J. R. and Mendoza, Y. Servicio Cidutal Estadística, (2003): **http://www.utal.org**

Foye, W.O. Principios de Química Farmacéutica., Capít. 31, 789-790 (1987)

Fried, M and Duffy, P. E. Science., **272**, 1502-1504 (1996)

Galas, M.; Cordina, G.; Bompart, J.; Bari, M. B.; Jei, T.; Ancelin, M. L.; and Vial, H. Antimalarial Activity of Molecules Interfering with Plasmodium falciparum Phospholipid Metabolism. Structure-Activity Relationships Analysis. J. Med. Chem., **40**, 3557-3566 (1997)

Gálvez, J.; Garcia, R.; Julian-Ortiz, J. V.; Soler, R. Topological Approach to Analgesia. J. Chem. Inf. Comput. Sci., **34**, 1198-1203 (1994)

Gálvez, J.; Gomez-Lechón, M. J.; Garcia-Domenech, R. and Castell, J. V. New Cytostatic Agents Obtained by Molecular Topology. Bioorg. Med. Chem. Lett., **6**, 2301-2306 (1996)

Garcia-Domenech, R.; Garcia-March, F. J.; Soler, R.; Gálvez, J.; Antón-Fos, G. M.; Julián Ortiz, J. V. New Analgesics Designed by Molecular Topology. Quant. Struct.-Act. Relat., **15**, 201-207 (1996)

Ginsburg, H. and Geary, T.G. Biochem. Pharmacol., **36**, 1567-1576 (1987)

Gironés, X.; Gallegos, A. and Carbó-Dorca, R. Antimalarial Activity of Synthetic 1,2,4-trioxanes and Cyclic Peroxy Ketals, a Quantum Similarity Study. Journal of Computer-Aided Molecular Design., **15**, 1053–1063 (2001)

Go, M. L.; Ngiam, T. L.; Tan, A. L. C.; Kuaha, K. and Wilairat, P. Structure-activity Relationships of some indolo(3,2-c)quinolines with Antimalarial Activity. European Journal of Pharmaceutical Sciences., **6**, 19-26 (1998)

Golbraikh, A.; Tropsha, A. Beware of q^2!. J. Mol. Graphic Modell., **20**, 269-276 (2002)

González, H.; Olazabal, E.; Castañedo, N.; Hernádez, I.; Morales, A.; Serrano, H.S.; González, J. and Ramos R. Markovian chemicals "in silico" Design (MARCH-INSIDE), a Promising Approach for Computer Aided Molecular Design II: Experimental and Theoretical Assessment of a Novel Method for Virtual Screening of Fasciolicides. J. Mol. Mod., **8**, 237–245 (2002)

González, D. H.; Marrero, Y.; Hernández, I.; Bastida, I.; Tenorio, I.; Nasco, O.; Uriarte, E.; Castañedo, N.; Cabrera, M.; Aguila, E.; Marrero, O.; Morales, A. and Pérez, M. 3D-MEDNEs: An Alternative "In Silico" Technique for Chemical Research in Toxicology. 1. Prediction of Chemically Induced Agranulocytosis, Chem. Res. Toxicol., **16**, 1318 – 1327 (2003)

Goodman, A. G.; Ruddo, R. W.; Molinoff, P. B.; Limbird, L.E. and Harmand, J. G. Editorial: McGraw-Hill Interamericana Editores. S.A de C.V: México, D.F. México. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Vol 2. Capít 40, 1025-1040 (1996)

Gozal, D.; Hengy, C. and Fadat, G. Antimicrob. Agents Chemother., **35**, 373-376 (1991)

Gozalbes, R.; Galvez, J.; Moreno, A.; Garcia-Domenech, R. Discovery of New Antimalarial Compounds by use of Molecular Connectivity Techniques. J. Pharm. Pharmacol., **51**, 111-117 (1999)

Greenwood, D. J. Antimicrob. Chemother., **30**, 417-427 (1992)

Gupta, S.; Trenhome, K.; Anderson, R. M. and Day, K. P. Science., **263**, 961-963 (1994)

Hann, M. and Green, R. Curr. Opin. Chem. Biol., **3**, 379 (1999)

Haque, T. S.; Skillman, A. G; LEE, C. E.; Habashita, H.; Gluzman, I. Y.; Swing, T. J. A.; Goldberg, D. E.; Knuts, I. D. and Ellman, J. A. Potent, Low-molecular-weight non-peptide Inhibitors of Malarial Aspartyl Protease Plasmepsin II. J. Med. Chem., **42**, 1428-1440, (1999)

Hawley, S. R.; Bray, P. G.; Mungthin, M.; Atkinson, J. D.; O'Neill, P. M. and Ward, S. A. Relationship between Antimalarial Drug Activity, Accumulation, and Inhibition of Heme Polymerization in Plasmodium falciparum In Vitro. Antimicrobial Agents and Chemotherapy., **42**, 682-686 (1998)

Herklots, H. Mod. Drug. Discov., **46**, (2000)

Horuk, R.; Chitnis, C. E.; Darbonne, W. C.; Colby, T. J.; Rybicki, A.; Hadley, T. J. and Miller, L. H., Science., **261**, 1182-1184 (1993)

Ismail, F. M. D.; Dascombe, M. J.; Carr, P.; and North, S. E. An Exploration of the Structure-activity Relationships of 4- Aminoquinolines: Novel Antimalarials with Activity. J. Pharm. Pharmacol., **48**, 841-850 (1996)

Itoh, T.; Shirakami, S.; Ishida, N.; Yamashita, Y.; Yoshida, T.; Kimb, H. S.; and Watayab, Y. Synthesis of Novel Ferrocenyl Sugars and their Antimalarial Activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **10**, 1657-1659 (2000)

Jain, R.; Vangapandu, S.; Jain, M.; Kaur, N.; Singhb, S.; and Singhb, P. P. Antimalarial Activities of Ring-Substituted Bioimidazoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **12**, 1701–1704 (2002)

Johnson, L. IUCr. Newsletter., **2**, 5 (1994)

Karbwang, J.; Molunto, P.; Buena, D. and Harinasuta, T. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health., **22**, 72-76 (1991)

Karbwang, J.; Na-Banchang, A.; Thanavibul, A.; Ditta-in, M. and Harinasuta, T. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., **89**, 296-298 (1995)

Krogstad, D. J.; Schlesinger, P. H. and Gluzman, I. Y. J. Cell Biol., **101**, 2302-2309 (1985)

Krogstad, D. J.; Gluzman, I. Y.; Herwaldt, P. H.; Schlesinger, P. H. and Wellems, T. E. Biochem. Pharmacol., **43**, 57-62 (1992)

Kwakye-Berko, F. and Meshnick, S. R. Mol Biochem. Parasitol., **35**, 51-56 (1989)

Lin, A. J.; Zikry, A. B.; and Kyle, D. E. Antimalarial Activity of New Dihydroartemisinin Derivatives. 7. 4- (p-Substituted phenyl)-4 (R or S)-[10 (alpha or beta)-hydroartemisininoxy]butyric Acids. J. Med. Chem., **40**, 1396-1400 (1997)

Luo, X. D. and Shen, C. C. Med. Res. Rev., **7**, 29-52 (1987)

Maltsev, A. I. Fundamentos del Álgebra Lineal. Mir: Moscow., 68-262 (1976)

Mankil, J.; Xan, L.; Bustos, D. A.; Elsohly, H. N.; McChesney, J. D. and Milhous, W. B. J. Med. Chem., **33**, 1516-1518 (1990)

Marrero-Ponce, Y. and Romero, V. ***TOMOCOMD*** software. Central University of Las Villas. ***TOMOCOMD*** (***TO***pological ***MO***lecular ***COM***puter ***D***esign) for Windows, version 1.0 is a Preliminary Experimental Version; in Future a Professional Version will be Obtained upon Request to Y. Marrero., (2002) yovanimp@qf.uclv.edu.cu; ymarrero77@yahoo.es

Marrero-Ponce, Y. Total and Local Quadratic Indices of the Molecular Pseudograph's Atom Adjacency Matrix: Applications to the Prediction of Physical Properties of Organic Compounds. Molecules., **8**, 687-726 (2003) http://www.mdpi.org

Marrero-Ponce, Y.; Cabrera, M. A.; Romero, V.; Ofori, E. and Montero, L. A. Total and Local Quadratic Indices of the "Molecular Pseudograph's Atom Adjacency Matrix". Application to Prediction of Caco-2 Permeability of Drugs. Int. J. Mol. Sci., **4**, 512-536 (2003) www.mdpi.org/ijms/

Marrero-Ponce, Y.; Nodarse, D.; González-Díaz, H.; Ramos de Armas, R.; Romero-Zaldivar, V.; Torrens, F. and Castro, E. Nucleic Acid Quadratic Indices of the "Macromolecular Graph's Nucleotides Adjacency Matrix". Modeling of Footprints after the Interaction of Paromomycin with the HIV-1 Ψ-RNA Packaging Region. CPS: Physchem., (2004)

Martiney, J. A.; Cerami, A. and Slater, A.F.G. Mol. Med., **2**, 236-246 (1996)

McKie, J. H.; Douglas, K. T.; Chan, C.; Roser, S. A.; Yates, R.; Read, M. ; Hyde, J. E.; Dascombe, M. J.; Yuthavong, Y. and Sirawaraporn, W. Rational Drug Desing Approach for Overcoming Drug Resistance: Application to Pyrimethamine Resistance in Malaria. J. Med. Chem., **41**, 1367-1370 (1998)

Meshnick, S. R. Parasitol. Today., **6**, 77-79 (1990)

Milhous W. K.; Weatherley, N. F.; Bowdre, J. H. and Desjardins, R. E. Antimicrob. Agents Chemother., **27**, 525-530 (1980)

Murray, P. J. ; Kranz, M. ; Ladlow, M. ; Taylor, S. ; Berst, F. ; Holmes, A. B. ; Keavey, K. N. ; Laxa-chamiec, A. ; Seale, P. W. ; Stead, P. ; Upton, R. J. ; Croft, S. L. ; Clegg, W. ; and Elsegood, M. R. J. The Synthesis of Cyclic Tetrapeptoid Analogues of The Antiprotozoal Natural Product Apicidin. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 773-776.

Negwer, M. Organic-Chemical Drugs and their Synonyms. Ed. Akademie-verlag., vol.**1**, vol.**2** (1987)

Nga, T. T. T.; Menage, C.; Begue, J. P.; Delpon, D. B. and Gantier, J. C. Synthesis and Antimalarial Activities of Fluoroalkyl Derivatives of Dihydroartemisinin. J. Med. Chem., **41**, 4101-4108 (1998)

Nöteberg, D.; Hamelink, E.; Hultén, J.; Wahigren, M.; Vrang, L.; Samuelsson, B. and Hallberg, A. Design and Synthesis of Plasmepsin I and Plasmepsin II Inhibitors with Activity in Plasmodium falciparum-Infected Cultured Human Erythrocytes. J. Med. Chem., **46**, 734-746 (2003)

Ohkanda, J.; Lockman, J. W.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Croft, S. L.; Kendrich, H.; Harrell, M. I.; Feagin, J. E.; Blaskovich, M. A.; Sebti, S. M. and Hamilton, A. D. Peptidomimetic Inhibitors of Protein Farnesyltransferase Show Potent Antimalarial Activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **11**, 761-764 (2001)

Orjih, A. U.; Ryerse, J. S. and Fitch, C. D. Experientia., **50**, 34-39 (1994)

Pharma Industry Profiles. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. W.H., (2000)

Philipp, A.; Kepler, J. A.; Johnson, B. H. and Carroll, F. I. Peptide Derivatives of Primaquine as Potential Antimalarial Agents. J. Med. Chem., **31**, 870-874 (1998)

Posner, G. H.; Oh, C. H.; Gerena, L. and Milhous, W. K. Extraordinarily Potent Antimalarial Compounds: New, Structurally Simple, easily Synthesized, Tricyclic 1,2,4-Trioxanes. J. Med. Chem., **35**, 2459-2467 (1992)

Posner, G. H.; McGarvey, D. J.; Oh, C. H.; Kumar, N.; Meshnick, S. R. and Asawamahasadka, W. Structure-Activity Relationships of Lactone Ring-Opened Analogs of the Antimalarial 1,2,4-Trioxane Artemisinin. J. Med. Chem., **38**, 607-612 (1995)

Posner, G. H.; Tao, X.; Cumming, J. N.; Klinedinst, D.; and Shapiro, T. A. Antimalarially Potent, Easily Prepared, Fluorinated Endoperoxides. Tetrahedron Letters., **37**, 7225-7228 (1996)

Posner, G. H.; Wang, D.; González, L.; Tao, X.; Cumming, J. N.; Klinedints, D. and Shapiro, T. A. Mechanism-Based Desing of Simple, Symmetrical, Easily Prepared, Potent Antimalarial Endoperoxides. Tetrahedroon Letters., **37**, 815-818 (1996)**a**

Posner, G. H.; González, L.; Cumming, J. N.; Klinedints, D. and Shapiro, T. A. Synthesis and Antimalarial Activity of Heteroatom-Containing Bicyclic Endoperoxides. Tetrahedron., **53**, 37-50, (1997)

Posner, G. H.; O'Dowd, H.; Caferro, T.; Cumming, J. N.; Ploypradith, P.; Xie, S. and Shapiro, T. A. Antimalarial Sulfone Trioxanes. Tetrahedron Letters., **39**, 2273-2276 (1998)

Posner, G. H.; Cumming, J. N.; Woo, S. H.; Ploypradith, P.; Xie, S. and Shapiro, T. A. Orally Active Antimalarial 3-Substituted Trioxanes: New Synthetic Methodology and Biological Evaluation. J. Med. Chem., **41**, 940-951 (1998)**a**

Posner, G. H.; O'Dowd, H.; Ploypradith, P.; Cumming, J. N.; Xie, S. and Shapiro, T. A. Antimalarial Cyclic Peroxy Ketals. J. Med. Chem., **41**, 2164-2167 (1998)**b**

Posner, G. H.; Parker, M. H.; Northrop, J.; Elias, J. S.; Ploypradith, P.; Xie, S. and Shapiro, T. A. Orally Active, Hydrolytically Stable, Semisynthetic, Antimalarial Trioxanes in The Artemisinin Family. J. Med. Chem., **42**, 300-304 (1999)

Posner, G. H.; Northrop, J.; Paik, I. H.; Borstnik, K.; Dolan, P.; Kensler, T. W.; Xiec, S. and Shapiro, T. A. New Chemical and Biological Aspects of Artemisinin-Derived Trioxane Dimers. Bioorganic & Medicinal Chemistry., **10**, 227–232 (2002)

Price, R. N.; Noten, F.; Luxemburger, C.; Kham, A.; Brochman, A.; Chongsuphajaisiddhi,T and White, N. J. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., **89**, 523-527 (1995)

Pu, Y. M.; Torok, D. S.; and Ziffer, H.; Pan, X. Q. and Meshnick, S. R. Synthesis and Antimalarial Activities of Several Fluorinated Artemisinin Derivatives. J. Med. Chem., **38**, 4120-4124 (1995)

Ram, V. J.; Saxena, A. S.; Srivastavab, S. and Chandrab, S. Oxygenated Chalcones and Bischalcones as Potential Antimalarial Agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **10**, 2159-2161 (2000)

Randić, M. Generalized Molecular Descriptors. J. Math. Chem., **7**, 155-168 (1991)

Raynes, K. Bisquinoline antimalarials: their role in Malaria Chemotherapy. International Journal for Parasitology., **29**, 367-379 (1999)

Reichenberg, A.; Wiesner, J.; Weidemeyer, C.; Dreiseidler, E.; Sanderbrand,; Altincicek, B.; Beck, E.; Schlitzerc, M. and Jomaa , H. Diaryl Ester Prodrugs of FR900098 with Improved In Vivo Antimalarial Activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **11**, 833–835 (2001)

Ring, C. S.; Sun, E.; Mekerrow, J. H.; Lee, G. K.; Rosenthal, P. J.; Kurtz, I. D. and Cohen, F. E. Structure-based Inhibitor Desing by Using Protein Models for the Development of Antiparasitic Agents. Proc. Natl. Acad. Sci., **90**, 3583-3587 (1993)

Roca, R. G.; Smith, S. V.; Presilla, E. P.; Losada, J. G.; Pérez, H. P.; Rodríguez, B. S.; Llamos, N. S. and Valle, C. S. Editorial: Pueblo y Educación**:** Habana. Cuba. Temas de Medicina Interna, Vol. **3**, Capít 66, 440-445 (1985)

Rogers, M. Newsweek., **14**, 9 (1992)

Ross, K. A. and Wright, C. R. B. Matemáticas Discretas. Prentice Hall Hispanoamericana: Mexico., (1990)

Rucker, G.; Schenkel, E. P.; Manns, D.; Mayer, R.; Heiden, K. and Heinzmann, B. M. Sesquiterpene Peroxides from Senecio Selloi and Eupatorium rufescens. Planta Med., **62**, (1996)

Ruwende, C; Khoo, S. C; Snow, R. W.; Yates, S. N. R.; Kwiatkowski, S.; Gupta, S.; Warn, P.; Allsopp, C. E. M.; Gilbert, S. C.; Peschu, N.; Newbold, C. I.; Greenwood, B. M.; Marsh, K. and Hill, A. V. S. Nature., **376**, 246-249 (1995)

Ryckebusch, A.; Deprez-Poulain, R.; Maes, L.; Debreu-Fontaine, M. A.; Mouray, E.; Grellier, P and Sergheraert, C. Synthesis and in Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of N1-(7-Chloro-4-quinolyl)-1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine Derivatives. J. Med. Chem., **46**, 542-557 (2003)

Ryley, J. F. and Peters, W. The Antimalarial of some Quinolone Esters. Annals of Tropical Medicine and Parasitology., **64**, (1970)

Santos-Filho, O. A.; and Hopfinger, A. J. A Search for Sources of Drug Resistance by the 4D-QSAR Analysis of a set of Antimalarial Dihydrofolate Reductase Inhibitors. Journal of Computer-Aided Molecular Design., **15**, 1–12 (2001)

Slater, A. F. G. and Cerami, A. Nature., **355**, 167-169 (1992)

STATISTICA ver. 5.5, Statsoft. Inc., (1999)

Sugioka, Y. and Suzuki, M. Biochim. Biophys. Acta., **1074**, 19-24 (1991)

ter Kuile, F. O.; Luxemburger, C. and White, N. J. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., **89**, 660-664 (1995)

Torok, D. S. and Ziffer, H.; Meshnick, S. R. and Pan, X. Q. Synthesis and Antimalarial Activities of N-Substituded 11-Azaartemisinins. J. Med. Chem., **38**, 5045-5050 (1995)

Torok, D.S. and Ziffer, H. Synthesis and antimalarial activities of N-Azaartemisinins. J.Med.Chem. Columbus., **38**, 5045-5050 (1995)

Tsai, C. S.; and Shen, A. Y. Synthesis and Bilogical Evaluation of Some Potential Antimalarials. Arch. Pharm., **327**, 677-679 (1994).

van de Waterbeemd, H. Discriminant Analysis for Activity Prediction. In: Manhnhold, R., Krogsgaard-Larsen, L., Timmerman, H. (Eds.), Methods and Principles in Medicinal Chemistry. Chemometric Methods in Molecular design, Van Waterbeemd, H. (Ed.), VCH, Weinhiem., Vol. **2**, 265-288 (1995)

Veignie, E. and Moreau, S. Ann. Trop. Med. Parasitol., **85**, 229-237 (1991)

Venkatesh, S. and Lipper, R. A. J. Pharm. Sci., **89**, 145. (2000)

Venugopalan, B.; Bapat, C. P. and Karnik, P. J. Synthesis of a Novel Ring Contracted Artemisinin Derivative. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **4**, 751-752 (1994)

Venugopalan, B.; Bapat, C. P.; Karnik, P. J.; Chatterjee, D. K.; Iyer, N. and Lepcha, D. Antimalarial Activity of Novel Ring –Contracted Artemisinin Derivatives. J. Med. Chem., **38**, 1992-1927 (1995)

Walters, W. P.; Stahl, M. T. and Murcko, M. A. Drug Discovery Today., **3**, 160, (1998)

Wanwimolruk, S. and Denton, J. R. J. Pharm. Pharmacol., **44**, 806-811 (1992)

Warhurst, D. C. Parasitol. Today., **4**, 211-213 (1988)

Wei, N. and Sadrzadeh, M. H. Biochem. Parasitol., **48**, 737-741 (1994)

Wernsdorfer, W.H and Payne, D. Pharmacology and Therapeutics, **50**, 95-121(1991)

Wernsdorfer, W. H.; Chongsuphajaisiddhi, T.; Salazar, N. P. Southeast Asian J. Trop. Med. Publich Health., **25**, 11-18 (1994)

Wesche, D. L. and Black, J. J. Trop. Med. Hyg., **93**, 153-159 (1990)

White, N. J. Antimalarial Pharmacokinetics and Treatment Regimens. Br. J. Clin. Pharmacol., **34**, 1-10 (1992)

Wold, S. and Erikson, L. Statistical Validation of QSAR Results. Validation Tools; In: Manhnhold, R., Krogsgaard-Larsen, L. Timmerman, H. (Eds.). Methods and Principles in Medicinal Chemistry. Vol. **2**, Chemometric Methods in Molecular Design, Van Waterbeemd, H. (Ed.), VCH, Weinhiem. 309-318 (1995)

Woodward, R. B. and Doering, W. E. J. Am. Chem. Soc., **67**, 860-874 (1945)

Yeo, A. E. T.; Edstein, M. D.; Shanks, G. D. and Rieckmann, K. H. Ann. Trop. Med. Parasitol., **88**, 587-594 (1994)

Zhang, F.; Gosser, J. D. K. and Meshnick, S. R. Hemin-catalyzed Decomposition of Artemisinin (Qinghaosu).Biochem. Pharmacol., **43**, 1805-1809 (1992)

Zouhiri, F.; Desmaele, D.; d 'Angelo, J.; Riche, C.; Gay, F. and Cicéron, L. Artemisinin Tricyclic Analogs: Role of a Methyl Group at C-5a. Tetrahedron Letters., **39**, 2969-2972 (1998)

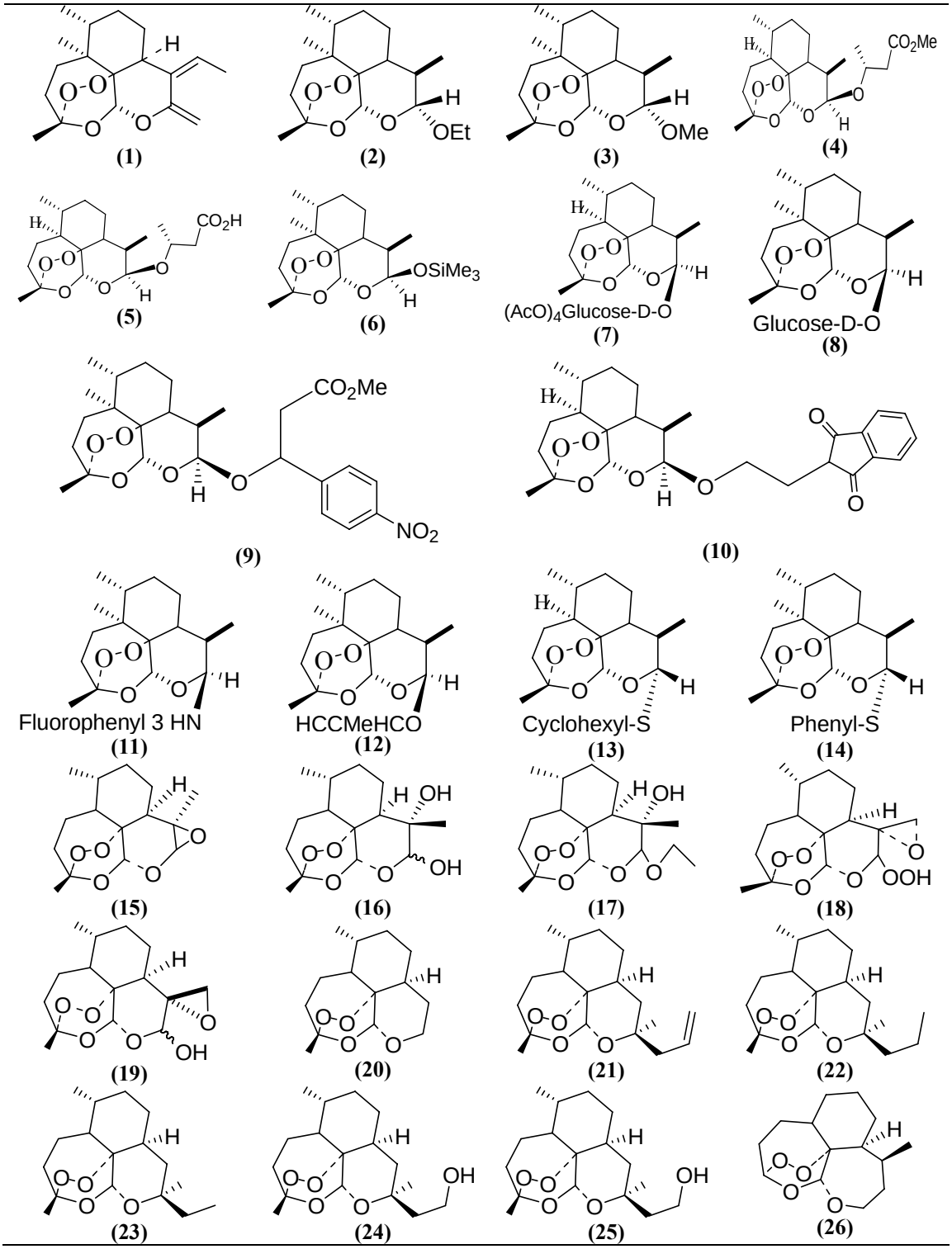
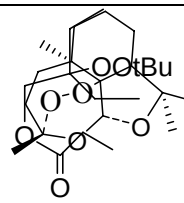
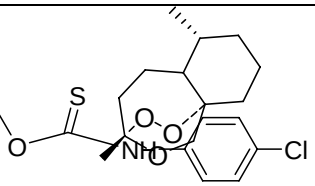


Tabla 3.5. Estructura Molecular de Los Compuestos Antimaláricos Seleccionados de la Literatura más Actual.

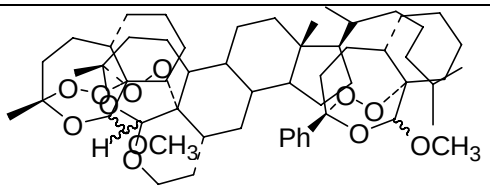
Tabla 3.5. *Cont.*



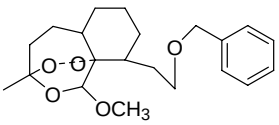
(27)



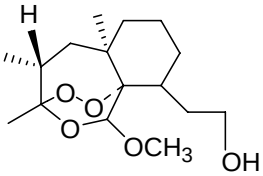
(66) **(28)**



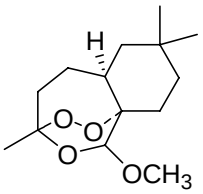
(29) **(67)** **(30)**



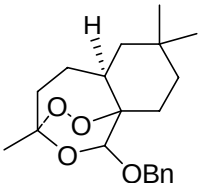
(31)



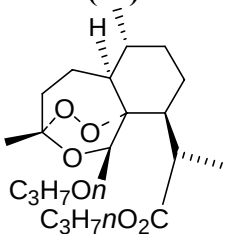
(32)



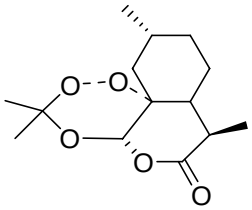
(33)



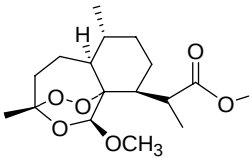
(34)



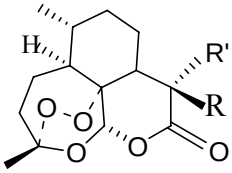
(35)



(36)

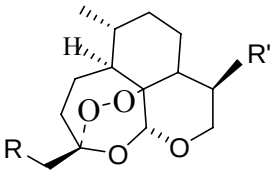


(37)

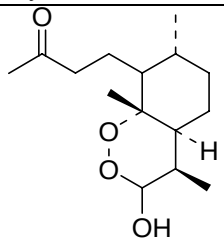


(38-47)

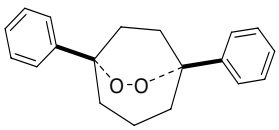
no	R	R'	no	R	R'	no	R	R'
38	CH_3	CH_3	**39**	Et	H	**40**	*n*-Propyl	H
41	*i*-Propyl	H	**42**	*n*-Butyl	H	**43**	*n*-pentyl	H
44	Tretradecyl	H	**45**	$(CH2)_3Ph$	H	**46**	CH_2COOH	H
47	CH_2CHCH_2	H	**48**	Me	H	**49**	Et	H
50	*n*-Propyl	H	**51**	EtO_2CCH_2	H	**52**	Me	*n*-Butyl
53	*n*-Propyl	*n*-Butyl	**54**	EtO_2CCH_2	*n*-Butyl			



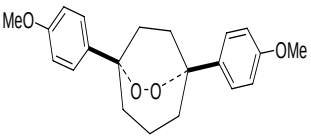
(48-54)



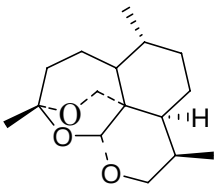
(55)



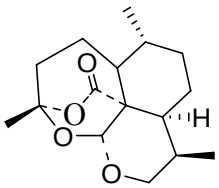
(56)



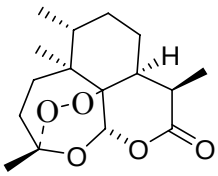
(57)



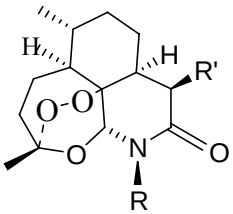
(58)



(59)



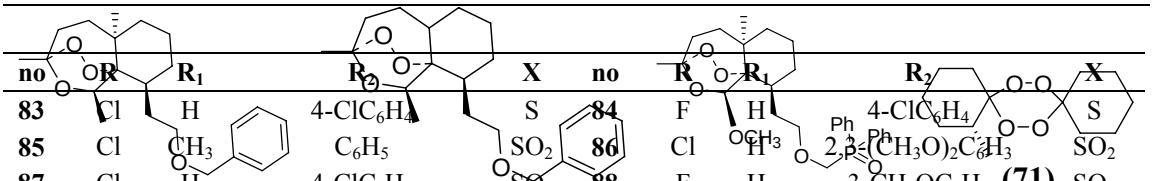
(60)



(61-65)

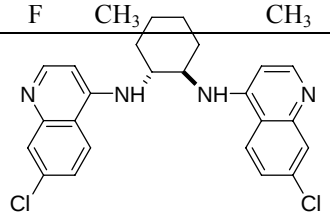
no	R	R'	no	R	R'	no	R	R'
61	H	CH_3	**62**	CH_3	H	**63**	*i*-butyl	CH_3
64	CH_2-(2-pyridyl)	CH_3	**65**	CH_2 CHO	CH_3			

Tabla 3.5. *Cont.*

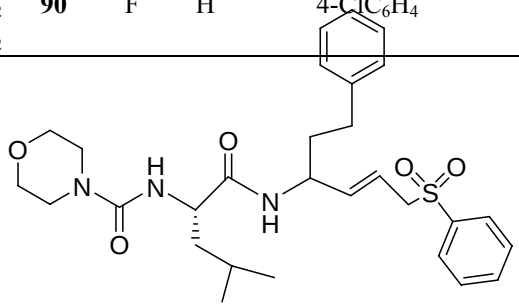


no	R	R_1	R_2	X	no	R	R_1	R_2	X
83	Cl	H	4-ClC_6H_4	S	**84**	F	H	4-ClC_6H_4	S
85	Cl	CH_3	C_6H_5	SO_2	**86**	Cl	H	2,3-$(CH_3O)_2C_6H_3$	SO_2
87	Cl	H	4-ClC_6H_4	SO_2	**88**	F	H	3-$CH_3OC_6H_4$	SO_2
89	F	H	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$	SO_2	**90**	F	H	4-ClC_6H_4	SO_2
91	F	CH_3	CH_3	SO_2					

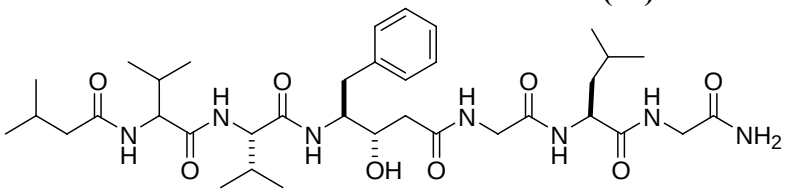
(68) **(69)** **(70)** **(71)**



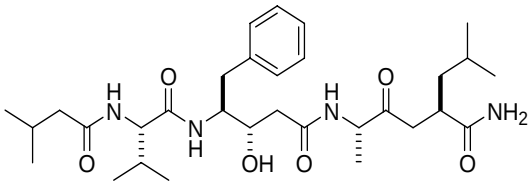
(72)



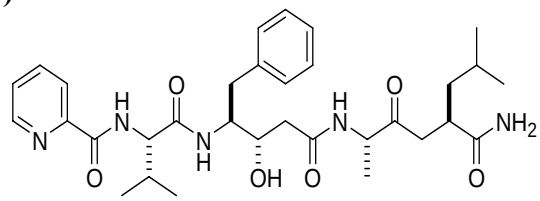
(73)



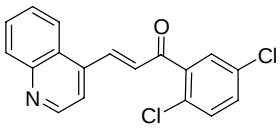
(74)



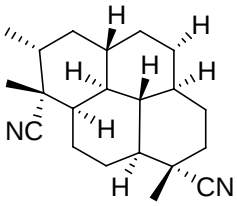
(75)



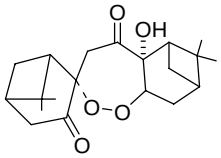
(76)



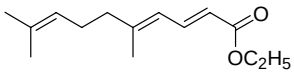
(77)



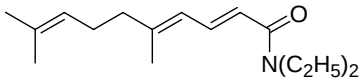
(78)



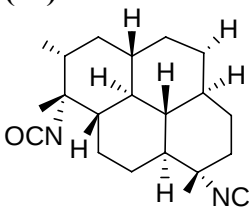
(79)



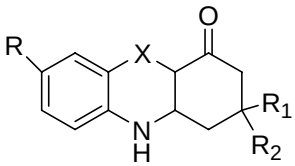
(80)



(81)

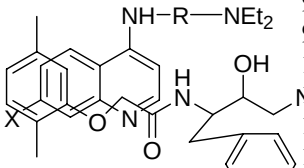


(82)



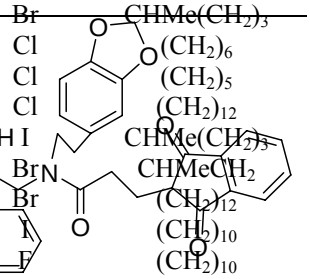
(83-91)

Tabla 3.5. *Cont.*

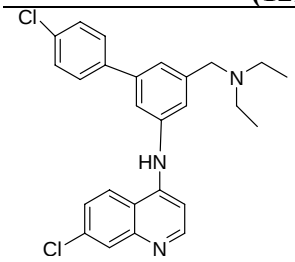


(92-110)

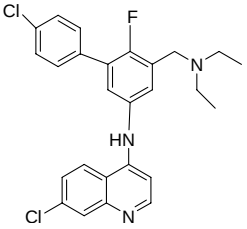
no	X	R	no	X	R
92	Cl	$(CH_2)_3$	**93**	Br	$CHMe(CH_2)_3$
94	Cl	$(CH_2)_4$	**95**	Cl	$(CH_2)_6$
96	Cl	$CHMeCH_2$	**97**	Cl	$(CH_2)_5$
98	Cl	$(CH_2)_8$	**99**	Cl	$(CH_2)_{12}$
100	Cl	$(CH_2)_{10}$	**101**	I	$CHMe(CH_2)_3$
102	I	$CHMeCH_2$	**103**	Br	$CHMeCH_2$
104	CF_3	$(CH_2)_{12}$	**105**	Br	$(CH_2)_{12}$
106	Br	$(CH_2)_{10}$	**107**	I	$(CH_2)_{10}$
108	I	$(CH_2)_{12}$	**109**	F	$(CH_2)_{10}$
110	F	$(CH_2)_{12}$			



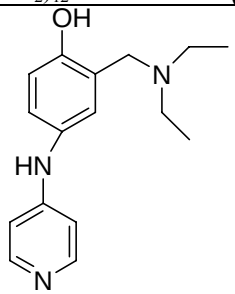
(129) **(130)**



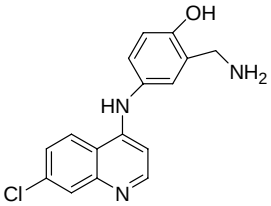
(111)



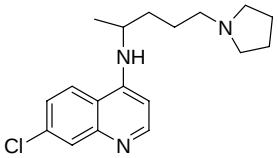
(112)



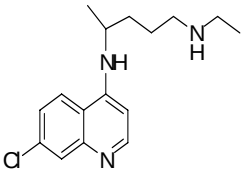
(113)



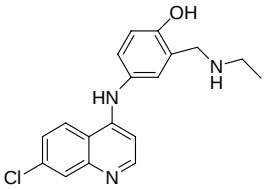
(114)



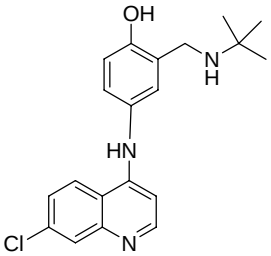
(115)



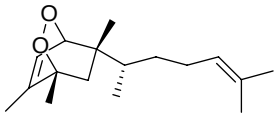
(116)



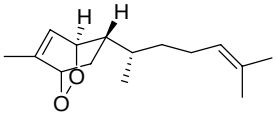
(117)



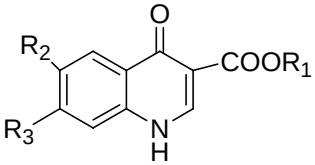
(118)



(119)

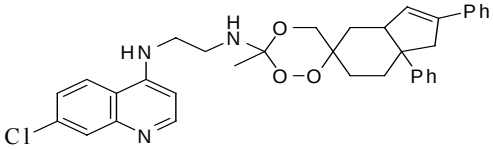


(120)



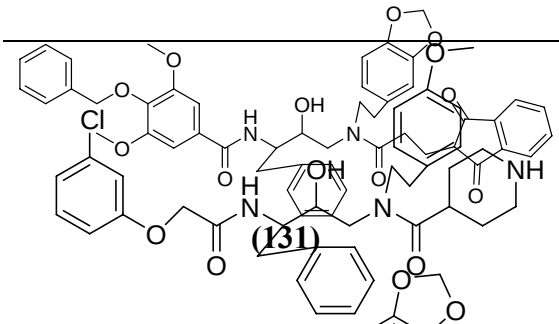
(121-127)

no	R_1	R_2	R_3	no	R_1	R_2	R_3
121	C_2H_5	*n*-C_3H_7-	*p*-$ClC_6H_4CH_2O$-	**122**	CH_3	*n*-C_4H_9-	$C_6H_5OCH_2CH_2O$-
123	CH_3	*n*-C_4H_9-	*p*-$CH_3C_6H_4OCH_2CH_2O$-	**124**	C_2H_5	*n*-C_4H_9-	$C_6H_5O(CH_2)_6O$-
125	CH_3	CH_2=$CHCH_2O$-	$C_{12}H_{25}O$-	**126**	C_2H_5	*n*-C_3H_7O-	$C_{12}H_{25}O$-
127	CH_3	*n*-C_4H_9-	*n*-$C_8H_{17}O$-				

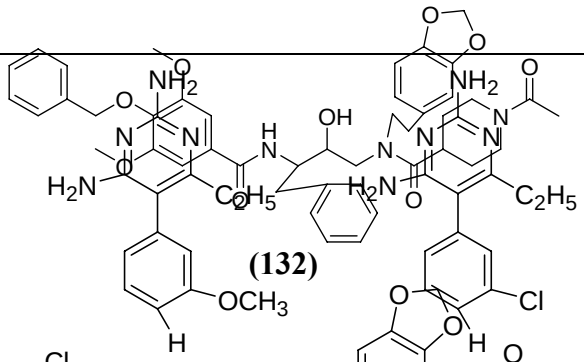


(128)

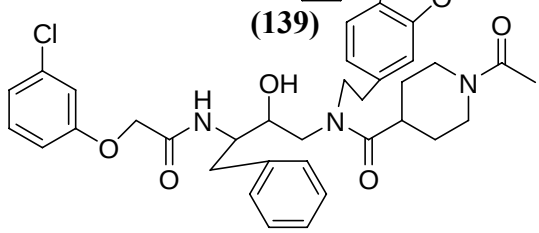
Tabla 3.5. *Cont.*



(131)

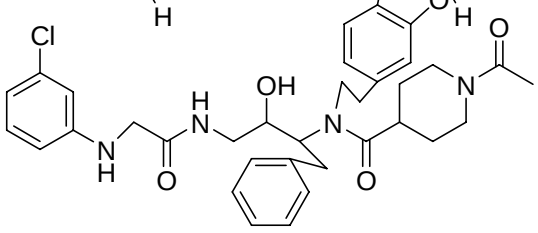


(132)

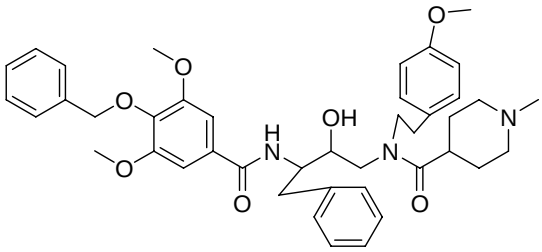


(139)

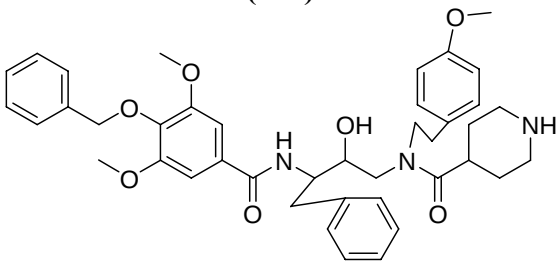
(133)



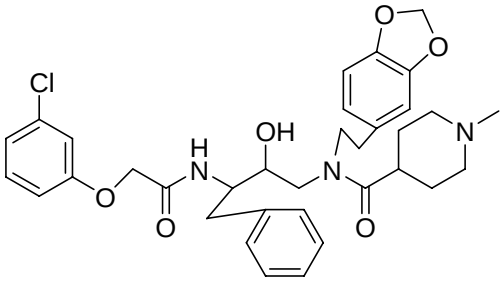
(134)



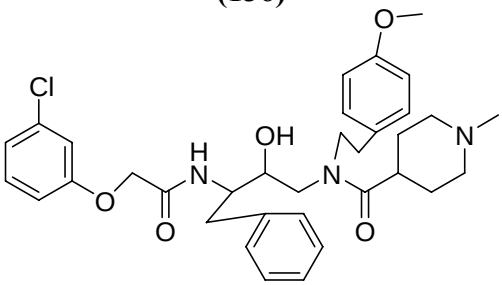
(135)



(136)



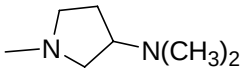
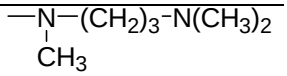
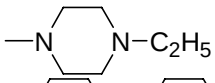
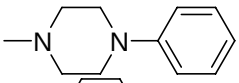
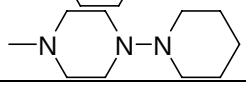
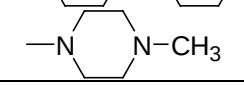
(137)



(138)

Tabla 3.5. *Cont.*

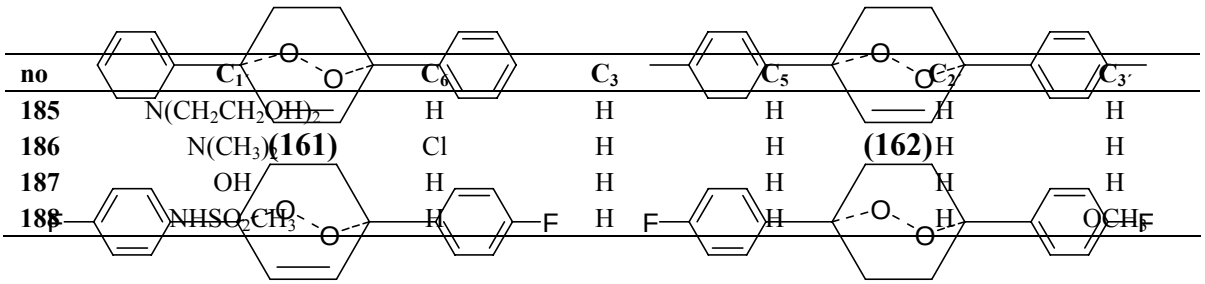
					(140)				**(141)**
no	**R_2**	**R_3**	**R_7**	**R_4**					
159	H	CH	Cl	**(142)**	**(143)** **(160)**				
(144)					**(145)**			**(146)**	

	no	**R**	**no**	**R**
(147-152)	**147**		**148**	
	149		**150**	
	151		**152**	

(153) **(154)** **(155-159)**

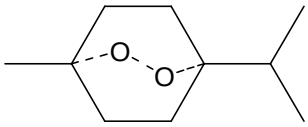
no	**R_2**	**R_3**	**R_7**	**R_4**	**no**	**R_2**	**R_3**	**R_7**	**R_4**
155	H	CH	Cl		**156**	H	CH	CF_3	
157	Ph	N	H		**158**	H	CH	Cl	

Tabla 3.5.*Cont.*

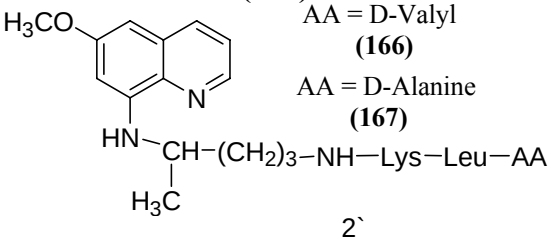


no	$C_{1'}$	C_6	C_3	C_5	$C_{2'}$	$C_{3'}$
185	$N(CH_2CH_2OH)_2$	H	H	H	H	H
186	$N(CH_3)_2$	Cl	H	H	H	H
187	OH	H	H	H	H	H
188	$NHSO_2CH_3$	H	H	H	H	OCH_3

(161) **(162)** **(163)** **(164)**

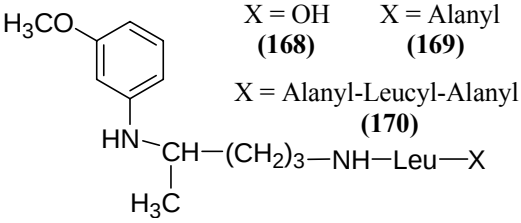


(165)



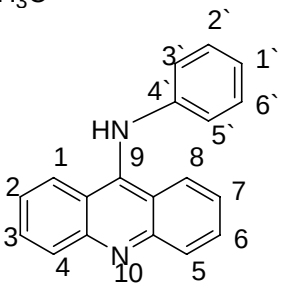
AA = D-Valyl **(166)**

AA = D-Alanine **(167)**



X = OH **(168)** X = Alanyl **(169)**

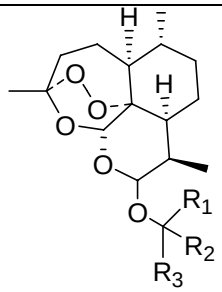
X = Alanyl-Leucyl-Alanyl **(170)**



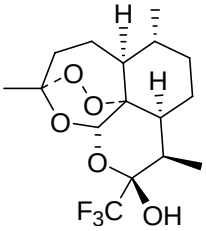
(171-188)

no	$C_{1'}$	C_6	C_3	C_5	$C_{2'}$	$C_{3'}$
171	$NHCH_3$	H	H	H	H	H
172	$N(CH_2CH_3)(CH_3)$	H	H	H	H	H
173	$NH(CH_2)_2CH_3$	H	H	H	H	H
174	$NH(CH_2)_5CH_3$	H	H	H	H	H
175	NH_2	Cl	H	H	H	H
176	NHC_2H_5	H	H	H	H	H
177	$NH(CH_2)_3CH_3$	H	H	H	H	H
178	NH_2	H	H	H	H	H
179	$N(CH_3)_2$	H	H	H	H	H
180	$N(C_2H_5)_2$	H	H	H	H	H
181	$NHCOOCH_3$	H	H	H	H	H
182	$NHCH_3$	OCH_3	H	H	H	H
183	NHC_2H_5	Cl	H	H	H	H
184	$NHCH_2CH_2OH$	H	H	H	H	H

Tabla 3.5.*Cont.*

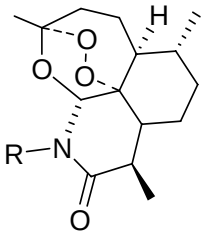


(189-198)

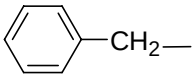
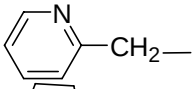
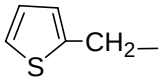
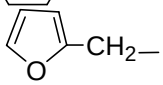


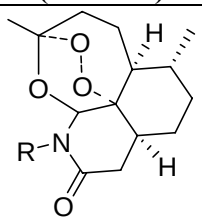
(199)

no	R_1	R_2	R_3	no	R_1	R_2	R_3
189	CF_3	H	H	**190**	CF_2CF_3	H	H
191	$CF_2CF_2CF_3$	H	H	**192**	CF_2CHFCF_3	H	H
193	CF_3	CH_3	H	**194**	CF_3	C_6H_5	H
195	CF_3	CF_3	H	**196**	CF_3	CF_3	C_6H_5
197	C_6F_5	C_6F_5	C6F5	**198**	CF_3	COOEt	H



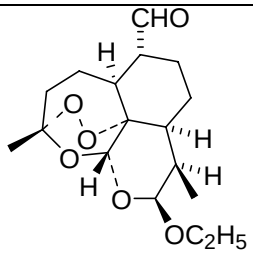
(200-208)

no	R	no	R
200	$-CH_2CH{=}CH_2$	**201**	$-CH_3$
202		**203**	
204		**205**	
206	H	**207**	$-CH_2CH(CH_3)_2$
208	$-CH_2CHO$		

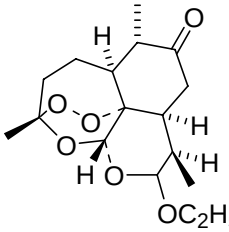


(209-220)

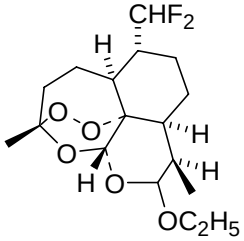
no	R	no	R
209	$CH_3CH_2CH_2$	**210**	C_4H_9
211	n-C_5H_{11}	**212**	i-C_5H_{11}
213	$(CH_3)_2NCH_2CH_2$	**214**	HO_2CCH_2
215	$HO_2C(CH_2)_5$	**216**	$(CH_3)_3CO_2CCH_2$
217	$C_6H_5CH_2$	**218**	p-$ClC_6H_4CH_2$
219	$C_6H_5(CH_2)_2$	**220**	$C_6H_5(CH_2)_3$



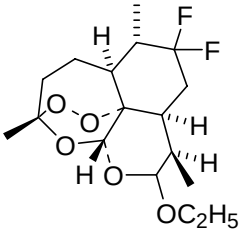
(221)



(222)

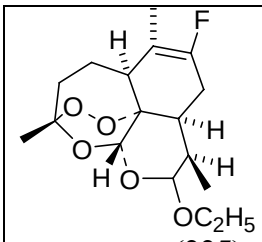


(223)

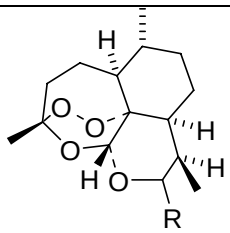


(224)

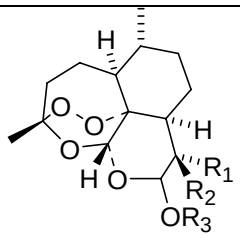
Tabla 3.5. *Cont.*



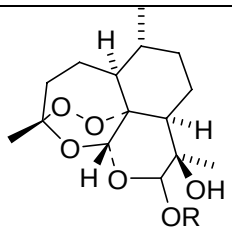
(225)



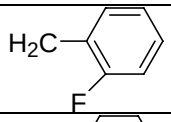
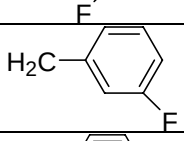
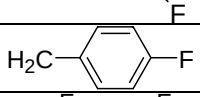
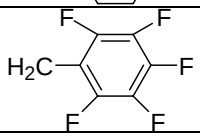
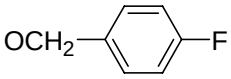
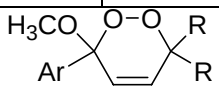
(226-230)



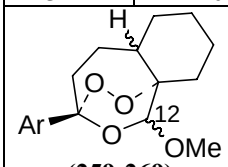
(231-234)



(235-238)

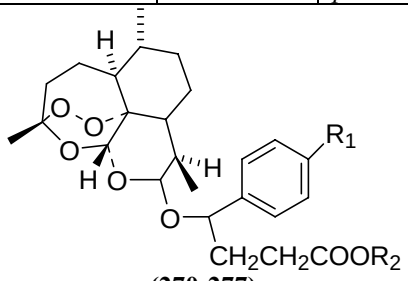
no	R	no	R_1	R_2	R_3	no	R
226	CH_2CHO	**231**	OH	CH_3	CH_2CF_3	**235**	
227	$CH_2C(O)CH_3$	**232**	CH_3	OH	CH_2CF_3	**236**	
228	CH_2CHF_2	**233**	OH	CH_3	C_2H_5	**237**	
229	$CH_2CF_2CH_3$	**234**	CH_3	OH	C_2H_5	**238**	
230		 **(239-258)**					

no	Ar	R,R	no	Ar	R,R	no	Ar	R,R
239	Ph	Me, Me	**246**	3,4,5-$(MeO)_3Ph$	cycloheptyl	**253**	4-MeSPh	cyclohexyl
240	Ph	cyclopentyl	**247**	4-CF_3OPh	cycloheptyl	**254**	4-$MeS(O_2)Ph$	cyclohexyl
241	Ph	cyclohexyl	**248**	4-ClPh	cycloheptyl	**255**	4-NO_2Ph	cyclohexyl
242	Ph	cycloheptyl	**249**	4-FPh	cycloheptyl	**256**	4-ClPh	cyclohexyl
243	4-MeOPh	cyclobutyl	**250**	4-MeSPh	cycloheptyl	**257**	4-FPh	cyclohexyl
244	4-MeOPh	cyclohexyl	**251**	4-$MeS(O_2)Ph$	cycloheptyl	**258**	4-F_3CPh	cyclohexyl
245	4-MeOPh	cycloheptyl	**252**	4-EtPh	cycloheptyl			



(259-269)

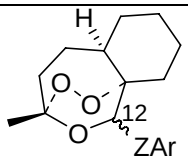
no	Ar	no	Ar	no	Ar
259	Ph	**260**	*p*-PhPh	**261**	1-naphtyl
262	*p*-$HOCH_2Ph$	**263**	*p*-$MeOCH_2Ph$	**264**	*p*-MeOC(O) OCH_2Ph
265	*p*-MeC(O) OCH_2Ph	**266**	*p*-(-*p*′-FPh CH_2OCH_2)Ph	**267**	*p*-FPh
268	*p*-F-*o*-MePh	**269**	*p*-CF_3Ph		



(270-277)

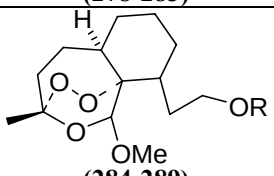
no	R_1	R_2	no	R_1	R_2
270	Cl	CH_3	**271**	F	CH_3
272	Br	CH_3	**273**	OCH_3	CH_3
274	Cl	H	**275**	F	H
276	Br	H	**277**	OCH_3	H

Tabla 3.5.*Cont.*

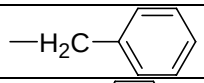
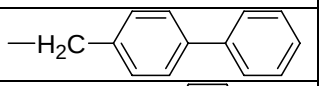
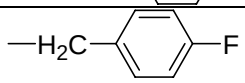
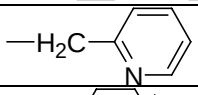
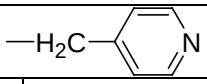
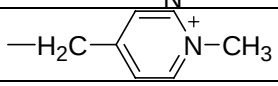


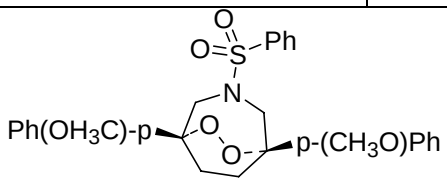
(278-283)

no	Z	Ar	no	Z	Ar
278	SO_2	*p*-MeOPh	**279**	SO_2	*p*-ClPh
280	SO_2	Ph	**281**	S	*p*-MeOPh
282	S	*p*-ClPh	**283**	S	Ph

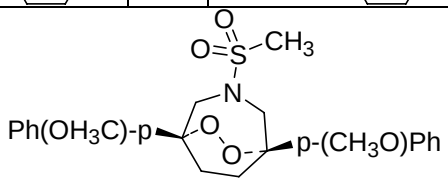


(284-289)

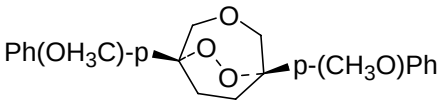
no	R	no	R
284		**285**	
286		**287**	
288		**289**	



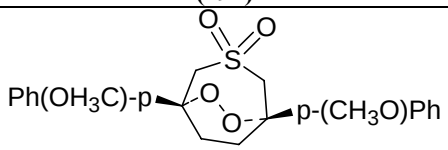
(290)



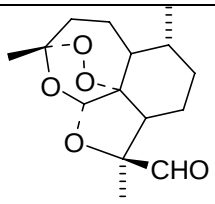
(291)



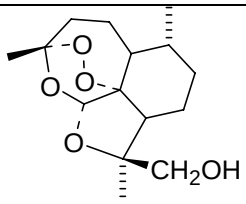
(292)



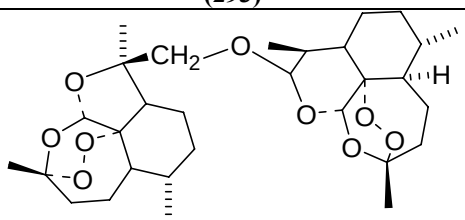
(293)



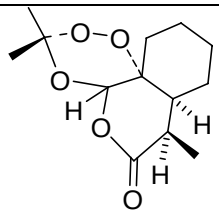
(294)



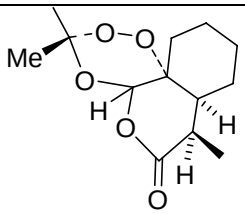
(295)



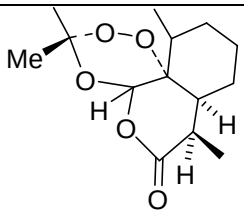
(296)



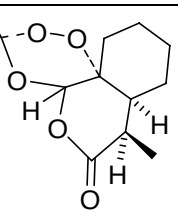
(297)



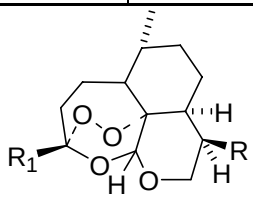
(298)



(299)



(300)

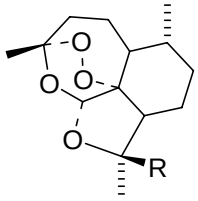


(301-316)

no	R_1	R	no	R_1	R
301	CH_3	H	**309**	$CH_3(CH2)_2$-	H
302	CH_3	CH_3CH_2	**310**	$CH_3(CH_2)_3$-	H
303	CH_3	$CH_3(CH2)_2$-	**311**	$(CH_3)_2CHCH_2$-	H

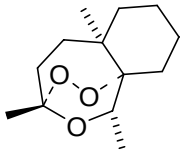
Tabla 3.5.*Cont.*

no	R_1	R	no	R_1	R
304	CH_3	$CH_3(CH_2)_3$-	**312**	$C_6H_5(CH_2)_4$-	H
305	CH_3	$CH_3(CH_2)_4$-	**313**	$C_6H_5(CH_2)_2$-	H
306	CH_3	$C_6H_5(CH_2)_3$-	**314**	*p*-$ClC_6H_4(CH_2)_3$-	H
307	CH_3	*p*-$ClC_6H_4(CH_2)_3$-	**315**	$(CH_2)_2COEt$	H
308	CH_3CH_2	H	**316**	$(CH_2)_2CO_2H$	H

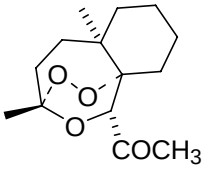


(317-328)

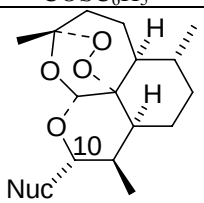
no	R	no	R
317	CHO	**318**	CH_2OCH_2CCH
319	$CH_2OCH_2CH{=}CH_2$	**320**	4-$NO_2C_6H_4COOCH_2$
321	4-$CH_3C_6H_4SO_2OCH_2$	**322**	4-$ClC_6H_4NHCOOCH_2$
323	4-$ClC_6H_4NHCSOCH_2$	**324**	4-$FC_6H_4NHCSOCH_2$
325	$CH_2OCSNHC_6H_5$	**326**	4-$CF_3C_6H_4CH_2NHCO$
327	4-$CF_3C_6H_4CH{=}CH$	**328**	$COSC_6H_5$



(329)



(330)



(331-347)

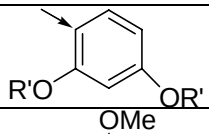
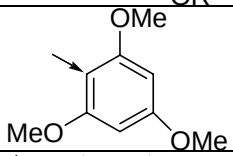
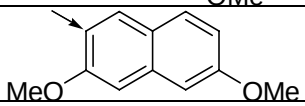
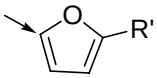
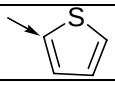
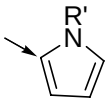
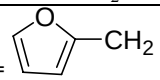
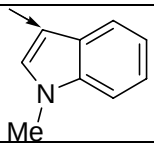
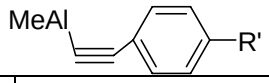
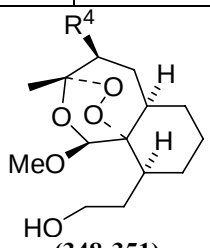
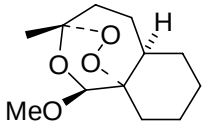
no	Aryl nucleophile and site of Attachment	10 Nuc Stereo Chemistry	Product trioxane
331		α	**R'**= Me
332		α	**R'**= Allyl
333		α	--
334		α	--
335		α	**R'**= H
336		α	**R'**= Me
337		α	**R'**= Et
338		α	**R'**= t-butyl
339		α	--
340		α	**R'**= Me
341		α	**R'**= $PhCH_2$
342		α	**R'**= 
343		α	**R'**= $EtOOCH_2$
344		α	--

Tabla 3.5.*Cont.*

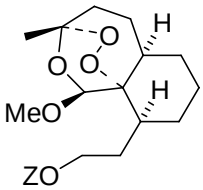
no	Aryl nucleophile and site of Attachment	10 Nuc Stereo Chemistry	Product trioxane
345		β	**R'= Cl**
346		β	**R'= F**
347		β	**R'= SMe**



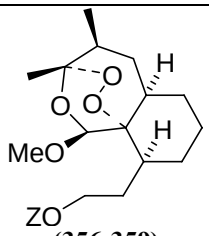
(348-351)



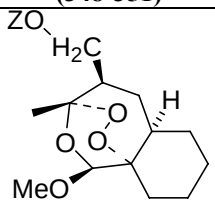
(352)



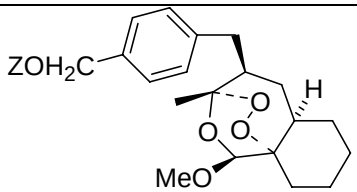
(353-355)



(356-359)



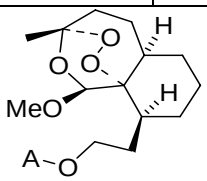
(360-361)



(362-363)

no	R^4
348	Me
349	$PhCH_2$
350	Me_3SiCH_2
351	H

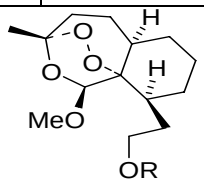
no	Z	no	Z	no	Z
353	$(PhO)_2$ P(O)	**354**	$PhCH_2$	**355**	*p*-$FPhCH_2$
356	$(PhO)_2$ P(O)	**357**	$PhCH_2$	**358**	*p*-$FPhCH_2$
359	H	**360**	*p*-$FPhCH_2$	**361**	H
362	*p*-$FPhCH_2$	**363**	H		



(364-378)

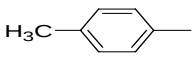
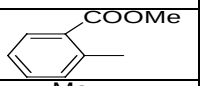
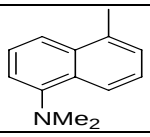
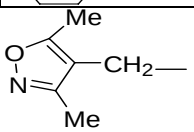
(373-375)

(376-378)



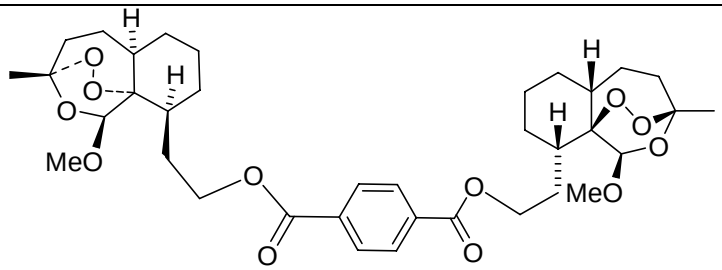
(379-382)

no	A	no	R	Z
364	$PhCH_2$	**373**	Ph	O
365	$MeOOCPhCH_2$	**374**	Et	O
366	$HOOCPhCH_2$	**375**	Et	S

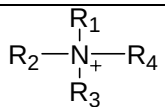
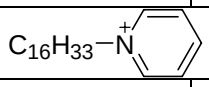
367	$Et_2NC(O)PhCH_2$	**no**	**R**	**no**	**R**
368	$Me_2NCH_2CH_2OOCPhCH_2$	**376**		**377**	
369	*t*-$BuOOCNHCH_2$	**378**		**no** **382**	**R** = 
370	Me_2N	**no**	**R**	**no**	**R**
371	Et_2N	**379**	Me	**380**	$PhCH_2$

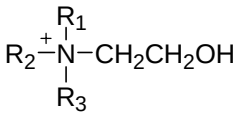
372	Ph_2N	**381**	$CH_2{:}CHCH_2$		

Tabla 3.5.*Cont.*



(383)

$HO\text{-}CH_2\text{-}CH(C_2H_5)NH\ C_{12}H_{25}$ **(384)**	 **(385-393)**			
no	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**
385	CH_3	CH_3	CH_3	$C_{12}H_{25}$
386	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5	$C_{12}H_{25}$
387	C_3H_7	C_3H_7	C_3H_7	$C_{12}H_{25}$
388	CH_3	CH_3	C_2H_5	$C_{12}H_{25}$
389	CH_3	CH_3	C_3H_7	$C_{12}H_{25}$
390	CH_3	CH_3	C_4H_9	$C_{12}H_{25}$
391	CH_3	CH_3	$Br\text{-}(CH_2)_2$	$C_{12}H_{25}$
392	CH_3	CH_3	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$
393	CH_3	CH_3	$C_6H_5\text{-}CH_2$	$C_{18}H_{37}$
394				

 **(395-400)**	**no**	**R_1**	**R_2**	**R_3**
	395	CH_3	CH_3	$C_{12}H_{25}$
	396	CH_3	CH_3	$C_{14}H_{29}$
	397	CH_3	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$
	398	C_2H_5	C_2H_5	$C_{12}H_{25}$
	399	C_2H_5	C_2H_5	$C_{14}H_{29}$
	400	C_2H_5	C_2H_5	$C_{18}H_{37}$

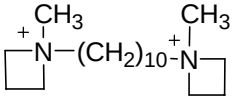
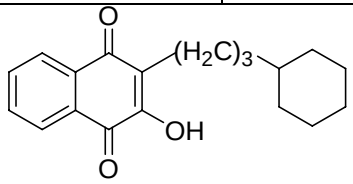
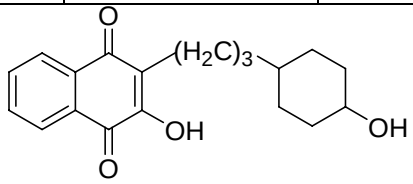
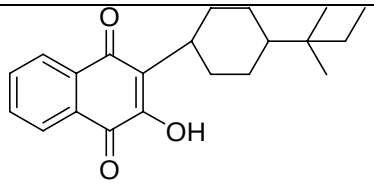
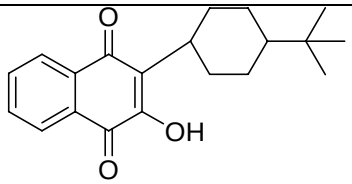
 **(401)**	 **(402)**	 **(403)**

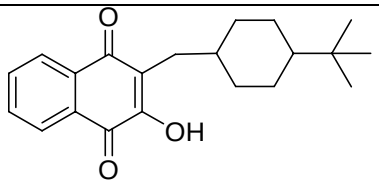
Tabla 3.5.*Cont.*



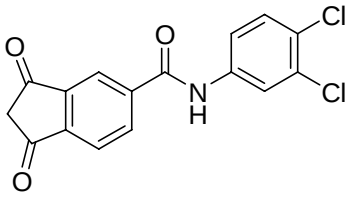
(404)



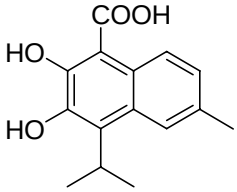
(405)



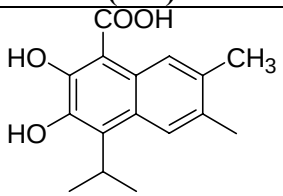
(406)



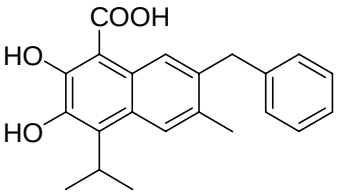
(407)



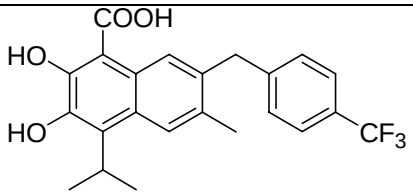
(408)



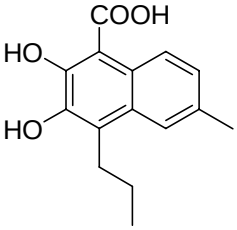
(409)



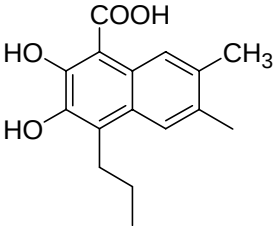
(410)



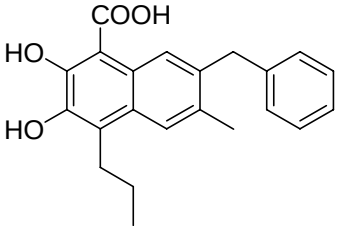
(411)



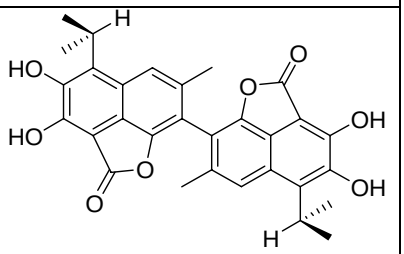
(412)



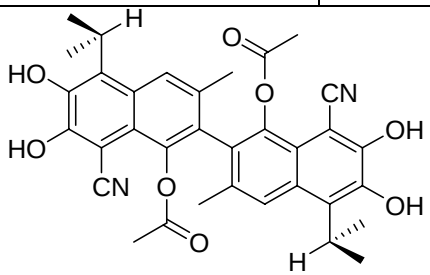
(413)



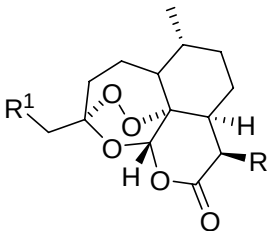
(414)



(415)



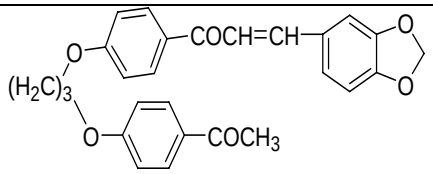
(416)



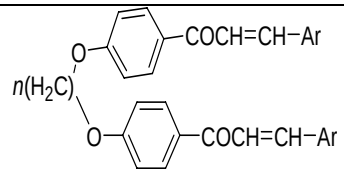
(417-431)

no	R^1	R	no	R^1	R	no	R^1	R
417	H	CH_3	**418**	CH_3	H	**419**	CH_3CH_2	H
420	$CH_3(CH_2)_2$	H	**421**	$(CH_3)_2CH$	H	**422**	EtO_2CCH_2	H
423	$C_6H_5CH_2$	H	**424**	*p*-$ClC_6H_4(CH_2)_2$	H	**425**	$C_6H_5(CH_2)_3$	H
426	CH_3	$CH_3(CH_2)_3$	**427**	$CH_3(CH_2)_2$	$CH_3(CH_2)_3$	**428**	$C_6H_5CH_2$	$CH_3(CH_2)_3$
429	*p*-$ClC_6H_4(CH_2)_2$	$CH_3(CH_2)_3$	**430**	$C_6H_5(CH_2)_3$	$CH_3(CH_2)_3$	**431**	EtO_2CCH_2	$CH_3(CH_2)_3$

Tabla 3.5. *Cont.*

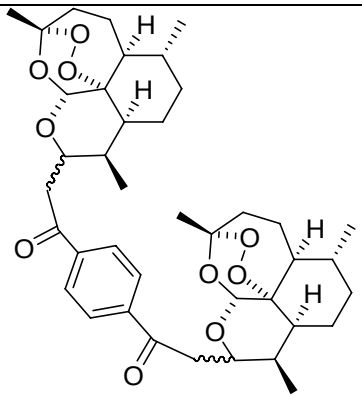


(432)

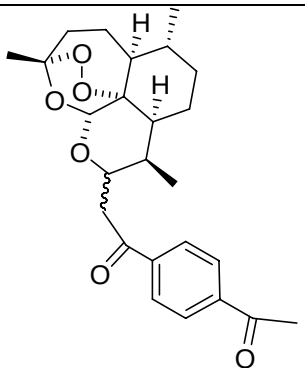


(433-436)

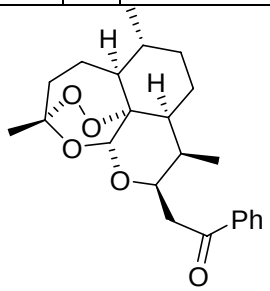
no	n	Ar
433	3	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$
434	3	3-$CH_3OC_6H_4$
435	4	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$
436	6	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$



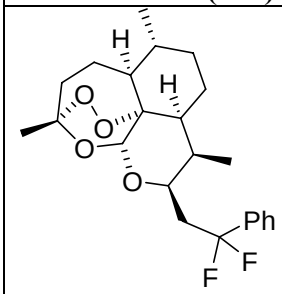
(437)



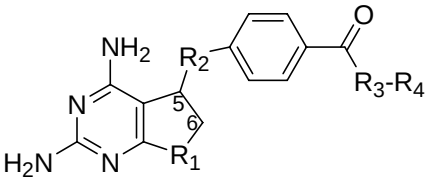
(438)



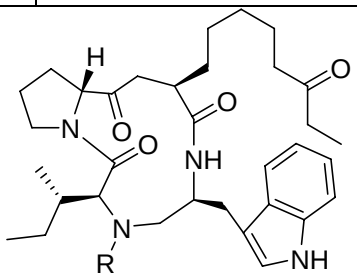
(439)



(440)

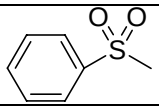


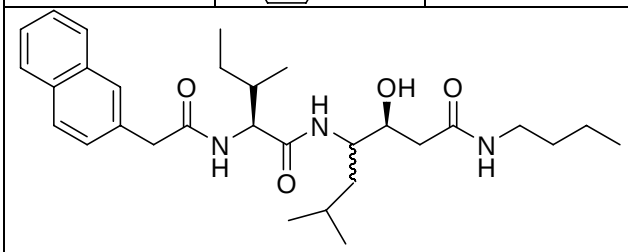
(441-448)



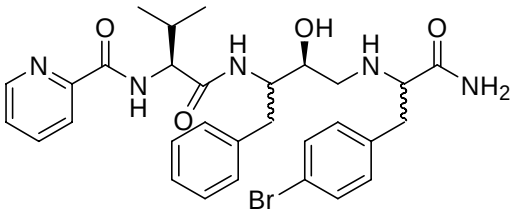
(449-451)

no	R_1	5-6	R_2	R_3-R_4	no	R_1	5-6	R_2	R_3-R_4
441	NH		CH_2	Glu	**442**	NH		$(CH_2)_2$	Glu
443	NH	H_2	$(CH_2)_2$	Glu	**444**	NH	H_2	$(CH_2)_3$Ph-3,4,5-$(OMe)_3$	
445	NH		$(CH_2)_2$	Glu	**446**	NH	H_2	$(CH_2)_2$-O-	Glu
447	O		$(CH_2)_2$	Glu	**448**	NH	H_2	$(CH_2)_2$-S-	Glu

no	R	no	R	no	R
449		**450**	H	**451**	Ac



(452)



(453)

Tabla 3.5.*Cont.*

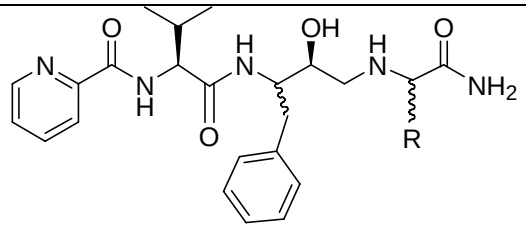
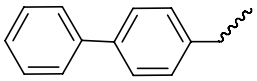
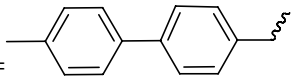
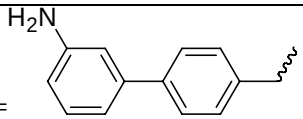
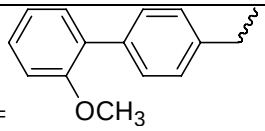
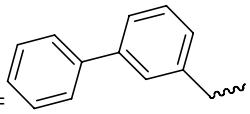
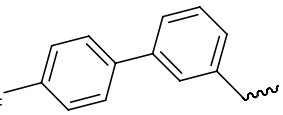
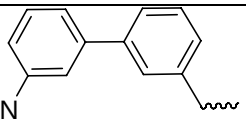
 **(454-460)**	R =  **(454)**
R =  **(455)**	R =  **(456)**
R =  **(457)**	R =  **(458)**
R =  **(459)**	R =  **(460)**

Tabla 4.2. Clasificación de los Compuestos Activos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Cuadráticos No-Estocásticos (Ec. 4.1) y Estocásticos (Ec. 4.2).

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
Serie de Entrenamiento (Grupo Activo)					
Cinchonine	-78.57	-82.98	21	99.51	97.25
Hydroxychloroquine	59.02	62.34	22	99.80	99.25
CDRI 87209	-24.92	-49.49	23	99.58	98.53
WR 33,063	99.99	99.98	24	99.15	97.41
WR 122,455	23.30	31.60	25	99.81	99.30
Pamaquine	80.67	69.16	27	99.43	97.76
Primaquine	-60.69	-11.63	Benzonaphthyridine 7351	99.96	99.59
WR 225498	93.61	98.23	28	89.19	55.96
WR 242511	95.01	98.80	30	87.92	78.59
M8506,Trifluoracetylprimaquine	80.20	-45.52	32	98.62	95.38
CDRI 8053	91.76	92.46	12278 R	99.04	99.29
Chloroguanide	-69.10	-17.19	34	99.05	91.65
Chloroproguanil	-43.29	44.10	Secoartemisinim	98.73	96.47
Pyrimetamine	74.18	9.71	(+)- 4,5 Secoartemisinim	98.72	96.07
Trimethoprim	61.92	-14.10	36	97.28	90.48
Sulfalene	42.84	1.08	9- Desmethylartemisinin	86.42	71.90
Dapsone	-95.59	-49.40	38	96.82	94.96
Sulfisoxazole	89.26	76.08	39	96.86	95.56
WR 99210	91.41	96.91	40	98.52	97.72
PS-15	80.75	97.82	42	99.31	98.82
Artemisinin	96.84	94.52	43	99.68	99.39
Bispyroquine	98.93	92.18	44	100.00	100.00
Fluornemethanol	91.18	99.06	46	93.61	76.93
Artemisitene	92.24	90.38	47	96.35	91.84
1	96.28	95.98	6,9 Didesmethylartemisinin	86.42	71.90
B-arteether	99.46	98.20	49	98.76	97.63
2	99.46	98.20	50	99.42	98.78
3	98.41	93.25	51	99.59	99.00
Sodium artesunate	99.69	97.85	53	99.97	99.93
4	99.92	99.39	54	99.98	99.94
Tripiperakin	90.09	92.22	55	98.43	86.20
6	99.80	99.84	56	67.86	57.39
7	100.00	99.97	58	-3.51	-34.71
9	100.00	100.00	59	-12.31	7.31
10	99.74	99.89	60	96.84	94.52
11	99.87	99.72	61	97.41	95.21
13	99.97	99.85	62	94.82	86.91
14	99.61	98.32	64	99.66	99.22
6-demethyl-6-difluoromethyl B-arteether	99.87	99.86	65	98.04	96.57
15	96.82	89.50	66	99.96	99.78
17	99.93	99.49	67	100.00	99.99

Gossypol	100.00	99.99	69	99.13	94.98
CN 10443	99.97	99.99	70	99.82	99.19
19	94.71	78.19	Lapinone	99.97	99.99

Tabla 4.2. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
Menctone	96.42	98.73	Amquinate	49.39	80.70
Pyronaridine	99.89	98.90	Fluoroquine	82.84	94.42
Quinacrine	97.88	96.80	Pentaquine	53.60	62.85
Amodiaquine	93.93	80.55	Dabekhin	-36.27	-45.54
Tetracycline	95.35	93.96	Methylchloroquine	90.61	90.15
Doxycycline	89.78	93.53	RC- 12	73.00	80.52
Clindamycin	87.13	99.86	Dimeplasmin	52.84	50.33
Ciprofloxacin	-97.92	21.69	Azamepacrine	98.96	98.75
Yingzhaosu A	98.50	94.47	Mepacrine	98.00	96.87
Yingzhaosu C	89.38	74.08	Aristochin	99.44	99.33
Arteflene	97.45	90.05	85	-71.82	49.28
Fenozan - 50 F	98.23	99.86	87	-48.74	83.75
71	99.96	99.70	88	-32.86	94.05
Exifone	77.75	62.00	89	7.74	97.73
Methylene blue	-99.46	-97.79	91	-46.42	90.73
WR 197236	32.16	94.63	Chalcone	-94.93	-37.68
Piperaquine	59.26	86.15	93	76.68	72.17
Desferrioxamine	100.00	99.88	95	84.78	84.98
73	20.65	97.49	96	27.28	36.77
74	100.00	100.00	98	96.48	95.76
76	99.91	99.98	100	99.22	98.85
77	-94.93	-37.68	101	74.79	63.20
78	37.64	65.03	102	20.16	8.58
Axisonitrile-3	-43.14	-26.20	104	99.95	99.73
Berbamine	96.19	98.80	105	99.82	99.60
Malagashanine	-68.27	-59.53	107	99.10	97.92
Berberine	-98.70	-76.10	108	99.80	99.44
10,12 Peroxycalamenene	85.32	71.56	109	99.41	99.73
Simalikalactone D	97.75	99.40	111	96.94	92.76
Gutolactone	94.41	98.02	112	99.75	99.88
Lissoclinotoxin A	96.94	30.43	114	47.17	16.46
Licochalcone A	0.51	47.43	115	52.93	46.97
80	-68.79	-66.99	117	82.38	64.15
82	53.09	78.94	118	97.89	86.49
Cycloleucine	-99.68	-98.48	119	93.97	86.23
Nitroguanil	14.31	0.64	120	93.97	86.23
Cloguanamil	-99.30	-90.26	2-(4-Metoxybenzoyl)-1-napthoil acid	-97.58	-93.39
Metachloridine	42.22	14.50	Oxalic bis(2-hidroxy-1-napthylmethylene)hidrazide	62.88	-29.90
Supazine	29.66	-88.95	122	88.04	94.51
Cilional	6.30	-60.17	123	94.17	97.32
WR 10 488	-38.75	82.47	124	99.80	99.92
Acedapsone	-81.07	-16.01	125	99.91	99.96
Gentiopicrim	-96.18	-23.70	127	99.52	99.80

Oxychlorochin	-2.11	20.35	Buquinolate	98.79	99.67
Antimalarine	17.84	6.79	Decoquinate	99.89	99.97
Brindoxime	62.86	91.65	Methyl benzoquate	66.51	85.73

Tabla 4.2. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
129	95.56	99.73	198	99.98	99.52
130	99.39	99.98	199	99.74	86.16
132	97.75	98.70	200	98.99	98.06
133	98.13	99.10	202	99.24	98.36
135	99.59	99.80	203	99.66	99.22
136	93.93	96.73	204	99.39	98.95
138	96.30	94.60	206	97.41	95.21
139	93.52	96.99	207	99.81	99.62
140	77.16	-10.48	208	98.04	96.57
142	88.96	97.24	209	39.07	37.12
144	99.42	94.41	210	66.06	61.91
146	99.79	98.93	211	82.59	78.36
147	96.43	38.38	213	16.90	-33.73
148	97.38	45.26	214	-33.42	-73.97
150	97.64	59.61	216	93.08	62.92
152	92.52	19.03	217	9.20	-14.27
153	93.93	80.55	219	44.10	12.75
155	98.72	98.47	220	69.35	42.47
156	99.89	98.85	221	98.77	97.12
157	99.92	99.75	222	99.35	98.47
159	99.86	99.75	223	99.72	99.73
160	100.00	99.99	224	99.87	99.84
162	62.55	69.90	225	99.50	99.76
163	75.87	99.44	226	99.76	97.81
165	79.43	58.53	227	99.76	97.81
166	99.99	100.00	228	99.91	99.99
167	99.95	100.00	229	99.95	99.68
169	92.03	98.55	230	99.83	99.87
170	99.98	100.00	231	99.85	90.58
171	57.56	-56.76	232	99.85	90.58
173	92.33	54.73	233	99.53	98.42
174	99.21	92.36	234	99.53	98.42
176	83.78	21.00	235	99.85	99.90
177	96.40	74.06	236	99.85	99.89
178	71.92	-28.04	237	99.85	99.89
180	87.24	40.86	238	100.00	100.00
181	72.38	-35.77	239	25.26	-10.30
182	79.90	-17.06	241	73.84	64.94
184	70.82	-10.13	242	86.88	80.21
185	59.95	-18.12	243	53.81	52.29
187	36.95	-51.85	245	94.08	91.72
188	81.32	27.42	246	98.86	98.82
189	99.83	89.37	248	93.53	94.44
191	100.00	98.39	249	95.01	98.68
192	100.00	99.74	250	95.25	93.87

194	99.95	98.53	252	96.95	96.04
195	99.98	95.83	253	90.09	88.46
196	99.99	99.51	255	99.95	99.82

Tabla 4.2. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
256	86.62	89.51	318	98.85	93.43
257	89.60	97.46	320	100.00	99.99
259	87.92	78.59	321	96.59	99.73
260	97.87	99.77	322	99.94	99.66
261	90.64	88.00	324	99.99	99.97
262	92.98	87.73	325	99.96	99.54
264	95.22	92.62	326	99.96	99.72
265	98.01	93.41	327	99.90	99.03
266	99.46	99.77	330	97.84	87.39
268	97.81	99.35	331	99.85	99.56
269	98.10	94.71	332	99.98	99.94
270	99.98	99.94	333	99.93	99.85
271	99.99	99.99	335	99.30	98.37
272	99.98	99.92	336	99.76	99.17
273	99.98	99.90	337	99.89	99.75
275	99.97	99.94	338	99.98	99.91
276	99.96	99.69	340	99.27	96.95
277	99.97	99.64	341	99.78	98.88
279	75.80	99.20	342	99.80	99.40
280	55.18	96.95	343	99.92	99.62
281	98.46	94.03	345	99.91	99.99
282	98.31	96.01	346	99.93	100.00
284	99.22	93.46	347	99.94	99.99
285	99.67	97.29	348	97.09	91.33
287	99.65	96.62	350	99.26	99.93
288	99.53	96.09	351	93.89	79.52
289	98.90	89.88	352	86.46	49.74
291	-19.07	89.48	353	99.61	98.44
292	92.39	99.39	355	99.72	99.59
293	35.57	99.86	356	99.82	99.38
294	96.82	89.50	357	99.63	97.35
296	100.00	100.00	359	97.09	91.33
297	94.30	84.43	360	99.39	99.35
298	97.28	90.48	362	99.88	99.81
300	89.37	84.27	363	98.40	90.02
301	94.43	82.06	364	99.07	97.20
302	98.75	95.85	366	99.55	97.76
304	99.73	98.89	367	99.96	99.96
305	99.87	99.42	369	99.96	99.25
306	99.76	98.09	370	98.15	91.24
308	97.36	95.38	371	99.78	99.34
309	98.76	97.63	372	99.75	99.20
310	99.42	98.78	374	99.60	98.20
312	99.76	98.92	375	99.91	99.66
313	98.90	96.06	376	92.48	99.40

314	99.75	99.45	378	94.78	99.65
316	97.30	86.66	379	97.41	80.71
317	96.82	89.50	380	99.22	93.46

Tabla 4.2. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
381	98.97	92.33	423	98.69	96.49
383	100.00	100.00	425	99.71	99.04
384	71.34	89.80	426	99.85	99.85
385	-7.20	-43.10	427	99.97	99.96
386	90.77	88.59	428	99.87	99.76
387	99.02	98.93	430	99.99	99.96
388	42.74	16.00	431	99.98	99.97
390	83.94	71.50	432	-27.37	70.96
391	47.40	34.49	433	91.95	99.08
392	99.96	99.83	434	63.61	93.62
394	91.68	86.61	436	99.15	99.87
396	69.79	50.51	437	100.00	100.00
397	99.97	99.92	438	99.98	99.86
398	82.31	81.45	440	99.99	99.94
400	99.80	99.61	441	98.77	65.99
401	28.94	-34.41	442	99.27	80.60
403	-6.01	71.14	443	99.27	80.60
404	71.34	90.41	445	96.73	74.66
405	47.17	76.94	446	99.45	90.77
407	-87.02	38.69	447	96.73	74.66
408	23.59	-57.69	448	97.98	88.28
409	57.62	-25.69	Aminopterin	99.91	94.73
410	81.05	-3.05	449	100.00	100.00
412	20.66	-53.74	450	100.00	100.00
413	55.52	-20.27	451	100.00	100.00
414	79.97	2.69	452	99.62	99.91
416	100.00	100.00	453	97.71	99.02
12-(3'-hydroxy-n-propyl)-deoxoartemisinin	99.59	98.65	454	98.19	98.83
417	96.84	94.52	456	99.89	99.78
418	96.86	95.88	457	99.21	99.60
419	98.52	97.89	459	99.17	99.44
421	99.30	98.53	460	99.96	99.90
422	99.30	98.53			
Serie de Predicción (Grupo Activo)					
Quinine	-56.15	-61.41	Iso-artemisitene	95.21	88.86
Chloroquine	77.93	77.96	B-artemether	98.41	93.25
Mefloquine	49.30	42.50	Artelinic acid	99.76	98.31
Halofrantine	93.22	98.16	5	99.81	97.77
Quinocide	-61.12	-4.28	8	99.78	99.70
WR 238,605	97.48	99.34	12	99.46	98.25
WR182393	31.77	80.98	7,7 Difluoro-B-arteether	99.87	99.84
Cycloguanil	-87.33	-85.04	16	97.03	88.18
Sulfadoxine	69.93	41.35	18	99.90	83.67
Sulfamethoxazole	71.96	42.99	20	97.35	90.75

Clociguanil	24.93	41.50	Cycloquin	100.00	99.99
Nitroquine	99.76	92.53	26	89.66	81.50
Dihydroartemisinin	96.60	87.33	29	86.46	49.74

Tabla 4.2. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
31	99.22	93.46	110	99.87	99.93
33	96.83	74.62	113	45.17	-19.31
35	99.77	99.08	116	16.28	59.12
37	97.61	89.77	Naphthol blue-black	100.00	100.00
9-Epiartemisinin	93.39	90.01	121	87.14	98.02
41	98.51	97.21	126	99.99	100.00
45	99.39	97.97	128	99.99	99.98
48	97.36	95.38	131	99.86	99.91
52	99.87	99.73	134	99.77	99.64
Lapacol	-88.44	-45.84	137	90.63	99.65
57	93.03	91.97	141	84.19	5.48
Tebuquine	99.09	95.08	143	98.72	98.47
63	99.81	99.62	145	-64.70	-42.74
Octanoylprimaquine	99.54	98.80	149	97.34	68.64
68	99.86	96.98	151	99.76	94.91
Hydrolapachol	-75.01	6.04	154	45.50	-40.79
Atovaquone	-65.89	-24.04	158	-19.20	-4.31
Amopyroquine	85.72	52.21	161	-1.60	13.24
Azithromycin	100.00	100.00	164	89.66	99.62
Norfloxacin	-98.10	4.63	168	50.93	83.44
Enpiroline	60.93	48.61	172	66.91	-20.95
Refigallol	97.51	92.07	175	85.74	36.93
WR 194905	99.66	99.92	179	26.85	-69.71
72	98.72	98.47	183	92.03	71.09
75	99.95	99.99	186	57.34	-18.38
Dioncophyline B	95.41	74.06	190	99.98	92.75
Strychnobrasiline	-86.33	-90.25	193	99.94	97.87
79	99.76	99.52	197	100.00	100.00
Brusatol	97.48	99.47	201	97.54	95.38
81	-21.85	-13.60	205	99.33	99.11
Hexalorxylol	-93.86	-95.27	212	82.49	71.64
WR 135 403	73.05	-5.14	215	81.93	44.87
WR 226 253	30.63	77.24	218	43.24	48.47
CI - 608	-42.29	99.67	240	51.21	41.69
Endochin	79.02	76.76	244	87.73	84.57
Isopentachin	65.34	69.59	247	97.20	55.46
Floxacrine	24.78	48.64	251	43.55	95.98
Aecachinium	-11.21	15.84	254	8.53	92.37
83	-22.22	19.18	258	95.60	90.81
84	-8.37	72.78	263	95.10	88.31
86	-6.26	91.60	267	95.42	98.56
90	-37.08	96.00	274	99.96	99.76
92	10.60	25.65	278	77.71	98.79
94	45.05	53.26	283	96.49	85.51
97	70.02	72.82	286	99.72	99.59

99	99.83	99.69	290	24.87	98.69
103	24.38	24.74	295	97.42	88.99
106	99.17	98.50	299	98.72	96.07

Tabla 4.2. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
303	99.42	97.85	382	99.99	99.90
307	99.88	99.50	389	68.47	51.02
311	99.42	98.34	393	99.27	96.56
315	99.59	99.00	395	10.04	-10.42
319	99.54	96.22	399	95.86	94.69
323	99.98	99.88	402	50.56	99.18
328	99.70	98.92	406	70.03	84.62
329	93.37	70.29	411	96.92	61.18
334	99.88	99.75	415	99.97	99.99
339	99.36	97.89	420	99.31	98.92
344	99.44	98.67	424	99.71	99.51
349	98.79	93.66	429	99.99	99.98
354	99.22	93.46	435	96.16	99.53
358	99.87	99.84	439	99.93	99.46
361	87.79	69.00	444	98.79	92.67
365	99.57	99.37	Methotrexate	99.54	87.52
368	99.89	99.68	Apicidin	100.00	100.00
373	99.61	98.44	455	99.14	99.44
377	92.58	99.75	458	98.24	98.84

[a]La estructura química de los compuestos representados por un número se muestra en la Tabla 3.5. [b]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.1 (usando los índices cuadráticos no-estocásticos); [c]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.2 (usando los índices cuadráticos estocásticos): ΔP% = [P(Activo) - P(Inactivo)]x100; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuestos como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este índice (ΔP%) toma valores positivos cuando P(activo) > P(Inactivo). Por tanto, cuando ΔP% es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).

Tabla 4.3. Clasificación de los Compuestos Inactivos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Cuadráticos No-Estocásticos (Ec. 4.1) y Estocásticos (Ec. 4.2).

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Serie de Entrenamiento (Grupo Inactivo)					
Amantadine	-97.51	-95.25	Tiazesin hidrochloride	-92.93	-95.47
4- chloro-6-cyano flavan	-98.31	-83.80	Imipraminoxide	-14.81	-42.24
Radicinin	-95.51	-29.28	Prooksen	-98.45	-95.23
TBHQ	-87.02	-88.93	Etoperidone hidrochloride	5.12	51.53
C3-DHCeA	-99.61	-96.38	Befuraline	-97.42	-88.47
BL-1743	-91.34	-81.29	Danitracen	-94.17	-95.52
Dimepranol	-99.82	-99.75	Perithiaden	-97.71	-95.93
LK-274	-99.89	-99.92	Mequitazine	-63.91	-74.70
Riodoxol	-97.44	-93.31	Oxaprotine hidrochloride	-97.39	-95.37
Ethoxene	-99.87	-99.72	Carnidazole	-33.60	-14.30
Ketoxal	-99.31	-99.55	Dimetridazole	-52.78	-76.98
Citenazone	-99.31	-94.88	Hachimycin	-91.90	52.32
Oxolin	-99.79	-92.36	Homidium	89.32	-41.22
Xenygloxal	-99.13	-99.70	Ipronidazole	15.28	17.77
Zalcitabine	-99.00	-93.69	Dimidium bromide	69.23	-80.49
Moroxidine	-99.86	-99.10	N methylglucamine	-99.85	-98.33
Brometenamine	-99.89	-99.79	Oxophenarsine	-63.16	-89.86
Calcii bromoaminoacetas	-99.98	-99.96	Parnaquone	-76.44	0.04
Trichlorourethan	-99.79	-99.95	Antimoniato de meglumina	-99.85	-98.33
Thiourethane	-99.89	-99.51	Nitrofural	1.04	-65.84
Urethane	-99.96	-99.94	Fentanilo	-74.13	-88.88
Etiron	-99.93	-98.95	720 Levacetilmetadol	-24.22	-55.09
Aleudrin"Beckmann"	-99.84	-99.70	721 Metadona	-68.56	-75.31
Chlorobutanol	-97.87	-99.04	724 Oxicodona	-76.67	-40.42
Vernelan	-99.95	-99.89	Morfina	-77.55	-60.77
Sedanfactor Solucion	-99.94	-99.76	Petidina	-95.19	-91.54
Cloretate	-90.67	-99.04	Tilidina	-91.44	-88.16
Alcabrol	-99.36	-99.31	Nalorfina	-65.63	-59.83
Methonal	-99.99	-94.68	Bextrometorfano	-80.69	-87.03
Clomethiazole	-99.57	-97.34	Alylprodine	-68.65	-73.03
Ferriscorbone magnesienne	-99.75	-99.11	Cyclazocine	-40.14	-65.24
Bason	-98.62	-95.38	Desomorphine	-72.85	-69.05
Methylpentynol	-99.33	-98.71	Dezocine	-35.11	-26.46
Carbromide	-98.44	-94.47	Diampromide	-56.89	-68.58
Baldrianol	-99.59	-99.30	Dimenoxadol	-85.57	-81.30
Methenamine	-100.00	-99.98	Dimethylthiambutane	-97.19	-96.98
Paraldehyde	-98.94	-99.33	Dipipanone	14.33	10.41
Hedonal	-99.43	-99.42	Hydroxypethidine	-83.79	-76.79
Aponal	-99.21	-99.57	ketobemidone	-79.80	-77.41
Amylurea	-99.70	-99.08	Levallorphan	-45.11	-70.13
Nevanide	-99.10	-99.41	Levorphanol	-73.48	-85.77
Ethchlorvynol	-98.85	-95.40	Meptazinol	-76.96	-83.55

Penthrichloral	-97.98	-99.13	Gobad	-99.79	-99.73
Ectylurea	-99.42	-98.42	Dioxoprometazine	-99.74	-69.09
Almoxatone mesilate	-96.24	-75.18	Phenamacide hydrochloride	-79.81	-70.96

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Aminoglutethimide	-61.43	-51.66	Difenilhidramine hidrocloride	-98.26	-98.92
Carbavin	-99.84	-99.89	Bromazine	-56.50	-71.39
SOG-18	-96.03	-93.25	Antazoline hydrocloride	-98.72	-97.94
Zonisamide	-93.38	-92.77	Cycliramine maleate	-70.57	-55.10
Acide valproique	-95.60	-93.59	Clorfenoxamine hydrocloride	-89.74	-90.98
LU 2443	-98.75	-99.08	Moxastine hydrocloride	-94.97	-97.58
Chlorphenacemide	-99.77	-99.59	Medrylamine	-96.04	-97.25
Phenacemide	-99.85	-99.84	Metildipenhidramine	-96.35	-97.75
Tetharbital	-97.35	-62.22	Ciclizine hydrocloride	-98.71	-99.21
MECap	-90.51	-87.04	Benzylfenilamino	-97.51	-98.64
UK-17022	-96.12	-3.19	Tolpropamine hydrocloride	-96.64	-98.38
Brofoxine	-94.09	-93.25	Homoclorciclicine	-97.30	-97.00
Norantoin	-99.70	-98.63	Bamipine	-95.08	-97.51
Beclamide	-98.92	-96.83	Pimetixene	-98.20	-94.03
Sultiame	-98.21	-90.45	Etiloxamine hydrocloride	-81.76	-80.17
Albutoin	-91.70	-67.98	Borimamide	-99.28	-92.71
Mephebarbital	-98.50	-95.15	Hiproheptine hydrocloride	-47.02	-19.71
Cinromide	-98.55	-94.09	Nigrifactin	-97.14	-96.67
Zebromal	-96.66	-92.10	Perastine hydrocloride	-88.19	-90.74
Athotoin	-99.11	-94.91	Azatidine maleate	-97.12	-94.87
Fenaclon	-98.41	-94.66	Tironamine	-97.77	-85.88
Pheneturide	-99.23	-98.82	Trazitiline	-64.54	-82.41
Tetrantoin	-98.44	-96.28	Clocinizine	-90.31	-90.24
Metindion	-97.35	-78.91	Quifenadine hydrocloride	-82.03	-90.91
Mesuximide	-99.31	-96.78	Acidum etidronicum	-99.95	-99.93
Metetoin	-98.33	-93.75	Nibet	-99.96	-99.98
Mephenytoin	-97.78	-88.12	Oxiniacic acid	-99.78	-98.90
Primidone	-98.27	-91.89	Acipimox	-98.72	-94.26
Hierro Girard	-99.98	-99.99	Mepiroxol	-99.82	-98.41
Ferroglycine sulfate	-99.99	-99.95	Meglutol	-98.99	-99.43
Ferrosi fumaras	-99.94	-99.95	MTTA	-99.38	-99.57
Fertaron	-99.95	-99.94	Mapyroxal	-99.65	-99.81
Iron aspartate	-99.95	-99.89	Choline glycerophosphate	-100.00	-99.93
Cobalti glutamas	-99.91	-99.78	Acide clofibrique	-96.73	-96.63
Ferrocholinate	-99.96	-99.95	Natrii fenbutyras	-99.32	-99.32
Feramid	-99.72	-99.68	Fenbutyramidum	-99.20	-98.87
Ferrosi ascorbas	-99.63	-95.39	Dipiridincarboxan	-93.66	-89.53
Ferrocal	-99.74	-99.93	Penferon	-95.37	-96.89
Fructosum Ferricum	-98.99	-99.53	Acidum sultosilicum	-99.15	-29.99
Ferrotrenine	-99.67	-99.57	Ciprofibrate	-79.74	-87.76
Ferroceron	-96.54	-91.36	Refortan	-95.93	-90.27
Phenolphthalein	-90.71	-51.99	Gemcadiol	6.38	-9.41
Arecoline	-99.73	-99.39	Acetiromate	-77.57	-55.16
Bisacodyl	-61.86	-70.41	Acidum fenofibricum	-92.74	-83.14
Danthron	-93.26	-60.30	Treloxinate	-93.43	-54.27

Emodin	-18.87	28.70	Dulofibrate	-65.36	7.89
Phenolphthalol	-83.73	-89.65	Nicoclonate	-83.79	-26.51
Picosulfate	-99.96	-97.53	Nicofibrate hydrochloride	-68.95	-44.91

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Butanolum	-99.79	-99.09	Pimetine hydrochloride	-93.90	-98.24
Cupriaseptol	-99.70	-99.36	Itanoxone	-97.57	-92.78
Etamsylate	-96.73	-97.71	Fluperlapine	-90.64	-30.72
Fencadium	-64.82	-93.28	Clorotepine	-93.43	-91.01
Adrenalone	-97.63	-96.73	Azaperone	-61.66	22.58
Carbazochrome sodium sulfonate	-98.83	-98.23	Pecajine	-92.45	-90.67
A-Peest	-93.78	-90.71	Dicarbine	-96.91	-98.16
Ferripyrinum	-96.80	-96.45	Trifluomeprazine	-63.07	-71.51
Hydrastinine hydrochloride	-99.64	-98.55	Meprotixol	-63.42	-77.09
Styptol	-99.14	-95.59	Cianothepin	-97.91	-93.36
Lodal	-99.77	-99.06	Metoxepin	-92.92	-86.25
Morfafen	-84.62	-49.39	Docloxytepin succinate	-85.71	-2.58
Polyurene	-92.72	79.10	Butropipazone	-77.95	-15.34
Pytamine hydrochloride	-42.69	-42.04	Triapride	-96.54	-0.23
DS-511	18.93	23.40	Rolipram	-73.09	-50.74
Hydroxindasate	-79.67	-38.65	Azabuperone	-73.90	-11.01
Cicletanine	-89.45	-66.90	Diclorpromazine	-86.92	-52.44
Metipamid	86.48	98.73	SCH 23390	-95.36	-92.89
Urea	-100.00	-99.99	Timelatem maleate	-89.04	-47.36
Guanamine	-98.23	-97.67	N-hidroxymetil-N-metilurea	-99.97	-99.91
Melamine	-91.53	-92.85	Perhidro,1,2,4,tiadiazine 1,1dioxide	-99.98	-99.71
Glycerol	-99.97	-99.85	5-fluorocitosicine	-99.59	-90.84
Succinic acid	-99.91	-99.96	*o,o* dietil ditiofosfate	-98.81	-96.65
Pamabron	-99.89	-99.08	Bis(*o*-etiltiofosfono)disulfide	-80.98	-62.00
Trometamol	-99.97	-99.38	5-bromo-2-metil-5nitro-1,3dioxane	28.38	-67.93
Hydracarbazine	-74.37	-98.81	2,4,5 triclofenol	-98.65	-87.24
Propazolamide	-53.19	-79.34	2,cloro-4nitro fenol	5.54	7.15
Methazolamide	-86.28	-95.88	Clorometil -5-nitro-2-furilketone	-5.07	-1.84
Theophylline-Merodrin	-99.45	-99.64	4- nitrofenol	-31.28	-52.89
Bromothiazide	4.72	-85.89	5-nitro-2-firfurilmetil eter	-30.60	-63.05
Carzenide	-92.29	-99.68	Bis(dimetiltiocarbamoyl)disulfide	-97.34	-99.16
DS-30	-97.02	-97.68	4-bromofenil isotiocianato	-99.79	-98.82
DS-1	-98.57	-99.44	(2-hidroxypropyl trimetilamonium hydroxide	-99.88	-99.86
Oradon	-93.17	-93.48	3,4,5,6 tetrabromo-O-cresol	-94.65	-64.25
Propamin"soviet	-99.94	-99.04	6 cloro-1,2-benzisotiazolidin-3-one	-97.04	-90.24
Cystamine	-99.66	-94.28	6-hidroxi-2-oxobenzoxatiole	-99.62	-97.44
Amifostine	-99.96	-99.57	2,4,6 tribromo-3-metilfenol	-97.40	-85.98
Quimbosan	-98.98	-97.25	4 clorobenzoico acid	-99.79	-99.57
Adeturon	-99.42	-99.83	2 mercapto benzotiazole	-98.80	-98.27
Ficusin	-99.85	-96.33	N(2,2,2 tricloro-1-	-99.00	-99.38

			(4morfolinyl) etil)formamide		
Mexamin	-99.60	-95.91	5(3 Iodopropargyloxy-2-metilio)pirimidine	-96.47	-26.74

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	ΔP%[a]	ΔP%[b]	nombre	ΔP%[a]	ΔP%[b]
Peucedanin	-95.40	-13.54	2(4 clorofenoxy)etanol	-99.62	-98.40
Geroquinol	-4.55	-46.79	Fosforotioic acid	-99.18	-95.12
MCHP	-87.11	-97.31	5-etil-*p*-aminobenzenetiosulfonate	-99.18	-54.97
Meglitinide	-83.13	-70.16	Tricloroetene	-99.78	-99.43
Calcii mesoxalas	-99.95	-99.97	Dimetilsulfoxide	-99.54	-99.84
Metformin	-99.96	-99.68	Trimetilsulfonium hidroxide	-99.93	-99.75
Tiforminhydrochloride	-99.94	-99.48	3-amino-4-hidroxibutanoico acid	-99.96	-99.75
Amformin	-99.23	-87.71	4(2 aminoetil)imidazole	-99.94	-99.21
PIDH	-97.00	-95.04	1H(piridotiazin-one)	-98.63	-98.02
CPSI	-99.97	-81.55	5-sulfonalicylic acid	-98.80	-99.07
Benfosformin	-99.83	-99.79	2 metoxynitrofenol	14.00	-9.97
Mebenformin	-99.77	-99.09	Salicilic acid dihidrogen fosfate	-99.95	-99.99
Glyclopyramide	-62.46	-55.34	1-fenilsemicarbazide	-99.33	-99.87
Carbutamide	-6.12	-2.00	N,N,2-trimetil-1,3-dioxalan-4-ylmetilamine	-99.40	-99.73
Metasulfanilbutylcarbamide	11.57	-1.13	2,2,2 tricloro-4-hidroxyacetanilide	-87.16	-97.76
Anticoman	-94.61	-29.63	4-hidroxyacetanilide	-97.42	-98.31
Furfurylurea	-90.97	-77.67	N-fenil acetidrazine	-96.16	-99.35
Glycyclamide	-52.72	-18.37	8-hidroxy-7-quinoline sulfonic acid	-95.18	-96.25
Tolazamide	5.54	-26.29	*o*-acetilsalicylamide	-98.73	-98.99
Synthalin B	-77.41	34.10	2-etoxybenzamide	-98.54	-97.95
Scyan	-99.97	-99.93	*p*-metoxyacetanilide	-97.98	-98.54
Enalaprilat	-69.93	-78.47	Etyl-p-amino benzoate	-97.03	-92.16
Ag 307	-99.83	-98.48	4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-3-(metilamino)-2H-indazole	-88.92	-92.69
Iodocholine	-99.91	-99.88	Triazino(5,6)quinoline	-92.17	-84.20
Nitricholine perchlorate	-4.92	-96.65	2,3 dihydro-9H-isoxazolo(3,2b)quinazolin-9-one	-96.80	-83.54
Disotat-Amp	-98.49	-95.20	Guanazole	-100.00	-99.94
Guancidine	-92.74	-80.01	Carbetimer	-99.96	-99.58
Diazoxide	-94.38	-84.17	BA 1	-99.98	-99.90
Guanabenz acetate	-98.09	-90.55	Norgamem	-99.95	-99.84
Mebetide	-97.35	-95.66	Cystogon	-99.70	-99.59
Hydralazine	-70.41	-99.02	Mitoguazone	-98.60	-99.52
Tiamenidine	-97.58	-83.44	Pyrimazid	-39.34	-99.26
Alarmine	-98.84	-99.42	Caracemide	-97.56	-98.77
Pildralazine	-39.93	-95.22	Chloromethylsilatrane	-99.98	-99.51
Oxdralazine	-64.75	-96.34	Etimidin	-98.69	-94.59
Clonidine	-96.52	-76.62	Sufosfamide	-99.96	-91.09
MJ 10459-2	-98.92	-93.52	Tegafun	-98.63	-73.50

Olmidine	-99.38	-96.07	Leucenol	-99.76	-97.71
Moxonidine	-67.62	-30.53	Basidalin	-99.66	-96.23
Guanclofine	-98.74	-78.27	Asperlin	-96.63	-95.39
Oxonazine	50.83	10.09	Pipobroman	-94.70	-70.46

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Triacctonamine	-82.36	-94.46	Benzotef	-99.78	-97.38
Hemedin	-99.29	-96.40	Glucin	-98.03	-96.89
Guanazodine sulfate	-99.09	-89.33	Dihydroxyacetone	-99.96	-99.92
Penbutamin	-90.33	-96.79	Acesulfame	-99.95	-98.50
Guanisoquine sulfate	-99.63	-98.57	Cyclamic acid	-99.66	-99.32
Tolonidine nitrate	-96.20	-87.04	Melizame	1.21	-73.24
Flutonidine hydrochloride	-94.48	-51.84	Phenetylurea	-98.43	-98.67
Barbismetylii iodidum	-87.17	-41.24	Aspartame	-97.18	-91.34
Vincamine methyl chloride	-35.37	-78.01	S 2346	-98.72	-96.47
Metadiphenii bromidum	-88.40	-87.65	Chinoin-401	-43.00	36.27
Trimetaphan camsilate	-93.06	-77.85	DL 204 IT	-88.23	-28.35
BAEA	-81.30	-77.15	Clanobulin	-89.48	-69.36
Pentaquinomethonium	-96.52	-91.97	Equilenin	-81.24	-74.34
Phenactropinium chloride	-57.76	-68.25	Diethylstilbestrol	-50.85	-37.63
Pentacynium chloride	-81.28	-88.78	Pipadrol hydrochloride	-79.31	-79.49
Trimethidinium methosulfate	-82.20	-96.85	Ethyllysergamide	-15.71	-63.27
Plegarol	-81.02	-89.25	Hexestrol	-22.31	-26.98
Oxamethonium iodide	-83.41	-91.28	Trenbdone	-77.34	-64.11
Oxaditon	-93.91	-97.41	Hydroxyestrone	-38.27	-33.91
Agentit	-96.97	-98.47	Methallenestril	-83.35	-81.08
Dicoline	-39.46	-52.63	Piperazine estrone sulfate	-95.57	-72.42
Fubrogonium iodide	-67.50	-42.05	Sigetin	-77.69	-44.17
Tetramethoquine methiodide	-99.36	-97.83	Epiestriol	-40.93	-41.94
Methyloxamethonium iodide	-93.75	-98.34	Nandrolone	-19.31	-27.91
Hexamethonium	-98.47	-99.63	Nandrolone sulfate sodium	-85.64	-63.80
Trepirium iodide	-99.27	-99.62	Mecysteine	-99.92	-98.94
Imekhin	-85.17	-97.43	Tuaminoheptane	-98.27	-85.38
Dimecamine	-85.18	-94.61	Tyrosam	-99.68	-98.67
Penhexamine	-82.83	-93.50	Solution A 40	-97.00	-94.61
Mecamylamine	-89.33	-92.05	Methophedrinum	-98.70	-96.16
Leptodactyline	-99.36	-99.64	Proxamine	-98.20	-82.55
Tetrammonii iodidum	-99.97	-99.97	Formetamate	-99.81	-99.42
Methylene chloride	-99.95	-99.78	Indanazoline hydrochloride	-95.02	-92.15
Cryofluorane	-98.36	-99.99	Xylazine	-86.60	-77.96
Frigen 113	-98.07	-99.98	Metizoline	-98.48	-95.48
Teflurane	-99.35	-99.97	Cirazoline	-98.60	-95.49
Norflurane	-99.59	-99.94	Tramazoline hydrochloride	-89.85	-85.34
Tribromethanol	-99.75	-99.79	Phedrazine	-96.04	-88.52
Ethyl bromide	-99.89	-99.34	Naphazoline	-99.53	-98.79
Ethyl chloride	-99.89	-99.29	Tefazoline nitrate	-93.16	11.59
Halopropane	-98.18	-99.09	Domazoline fumarate	-96.57	-90.78

Roflurane	-99.23	-99.86	Xylometazoline	-72.47	-65.27
Methioflurane	-98.40	-98.21	Mtrafazoline	-89.46	-82.61
Cyclopropane	-99.92	-99.78	Racefemine	-81.98	-77.33
Amedalin hidrochloride	-89.56	-60.93	Leiopyrrole	-42.80	-20.07
Noxiptiline hidrochloride	-62.75	-72.85	Nafiverine	36.12	51.58

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Isopropylium chloratum	-99.67	-98.96	Cypentil	-99.84	-99.22
Sevoflurane	-96.03	-99.74	Zoxazolamine	-99.48	-98.08
Fluroxene	-99.38	-99.93	Emylcamate	-98.28	-98.59
Vinyl ether	-99.89	-99.80	Cresotamide	-97.97	-98.54
Neothyl	-99.75	-99.50	Silamprobamate	-99.73	-90.91
Isopryl	-99.65	-99.65	Meprobamate	-99.16	-99.64
Benzylicum	-99.91	-99.84	Chlorphenesin carbamate	-99.51	-99.05
Metacaine	-96.77	-92.08	Phenprobamate	-99.58	-89.15
Subcutin	-97.03	-92.16	Mephenesin	-99.43	-98.25
Anaesthaminol	-87.41	-76.84	Guaifenesin	-99.38	-97.98
Naretin	-63.35	-63.88	Flucarbril	-99.24	-97.31
Acidum isobutiacilicum	-92.97	-82.61	Dichlormezanone	-99.84	-64.16
Tireobutil	-24.14	-55.35	Mephenoxalone	-99.35	-97.75
Menthol	-87.81	-81.16	Methocarbamol	-99.46	-99.33
Clormecaine hydrochloride	-90.92	-84.87	Ebubamate	-96.16	-98.20
Butamben	-87.02	-67.76	Strychnocarpine	-88.86	-93.09
Anatiroidol	-99.99	-99.84	Fenyripol hydrochloride	-94.34	-93.44
Basedol	-99.95	-99.77	AHR-2666	-98.42	-93.91
Mercaptothiazoline	-99.95	-99.86	Metaxalone	-98.75	-96.36
Tiouracilo	-98.75	-99.12	Carisoprodol	-85.50	-84.44
Bathyran	-99.79	-98.91	Pifexole	-88.86	-14.38
Thiamazole	-99.93	-99.89	Quiloflex	-96.48	-90.51
Methylthiouracil	-95.84	-97.89	Clodanolene	-88.14	-19.71
Thiamazol methyl iodide	-99.93	-99.91	Carmecolina cloruro	-99.89	-99.96
Basthioryl	-99.80	-99.82	Furtrethonium iodide	-99.89	-99.86
Propyllthiouracil	-80.82	-88.18	Methacholine chloride	-99.25	-99.77
Carbimazole	-99.61	-97.67	Ezerina	-98.43	-96.67
Bijodtyrosin	-98.02	-94.76	Tetrastigmine	-98.21	-88.35
Fluorotyrosinum	-98.32	-82.34	Pilokarpin	-98.85	-94.36
Thibenzazoline	-99.87	-99.64	Eseridine	-65.82	-78.23
Fenucil	-91.17	-96.70	Distigmine bromide	-77.13	-41.82
Diobutil	-84.66	-35.74	Alifedrine hydrochloride	-10.40	9.24
Thiophenobarbital	-91.77	-66.16	Benzyllephedrine	-96.35	-97.65
Acidum clodronicum	-99.95	-99.98	Isalon Diwag	-70.13	-80.64
Allantovanamide	-99.90	-99.39	Etilefrine pivalate	-67.13	2.50
Orotric	-99.89	-99.61	SY 28	-98.24	-95.52
Imexon	-99.93	-99.50	Pivenfrine	-87.59	-68.98
Isocalcio"Erba"	-99.80	-99.68	Bamethan sulfate	-90.42	-76.17
Treonin fosfatum	-99.98	-99.98	Varon	-98.72	-97.59
Alloxanthine	-63.61	-92.45	Isoprenaline	-79.28	-66.70
Mecytosine	-95.88	-96.73	Detenerol hydrochloride	-93.90	-87.58
Acustasin	-99.93	-99.63	Methoxyphenamine	-98.69	-98.08
Auxinutril	-99.94	-99.52	Mephentermine	-98.32	-98.90

Gaboxadol	-96.10	-92.09	Clorprenaline hydrochloride	-95.87	-82.90
Gluronsan	-99.86	-99.44	Phenylethanolamine	-99.88	-99.38
W 3580 B	-99.61	-99.51	Octopamine	-99.61	-98.20
Didym levulinate	-99.64	-99.82	Norepinephrine	-98.57	-94.65
Pivalylindandione	-95.02	-43.37	Octodrine	-96.34	-79.91

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Fluindarol	-97.78	-83.66	DIHNE	-95.79	-74.64
Omefin	-99.27	-89.80	Amfetamine	-99.68	-98.70
Xylocoumarol	-87.82	-60.31	Norephedrine	-99.61	-97.76
Phenprocoumon	-83.49	-41.58	Pulsoton	-98.99	-96.21
Dicumarol	-58.00	55.92	Metaraminol	-98.70	-93.51
Iowarfarin	-53.68	-25.85	Deoxyadrenaline	-98.00	-97.67
Warfarin	-71.56	-56.45	Corbadrine	-95.39	-81.75
Cyclocumarol	-90.72	-60.55	Isometheptene	-96.69	-96.33
Oxazidione	-97.58	-79.63	Cyclopentamine	-96.65	-95.80
Diphenadione	-96.97	-65.93	Homorenon	-93.14	-82.42
Etiphen	-73.94	24.09	Metamfetamine	-99.44	-99.33
Nitrodimethylin	63.89	-88.03	Ordenina	-99.05	-99.31
Methylis nicotinas	-99.81	-99.30	Etilefrine	-97.85	-93.92
Vasactin	-99.55	-99.61	Methyladrenaline	-95.82	-97.12
Ethiacin	-99.73	-98.70	*p*-Aminoephedrine	-94.17	-93.99
Nicorandil	80.40	-29.29	Propylhexedrine	-92.96	-92.02
Ampecyclal	-96.44	-86.22	Amezinium metilsulfate	-82.96	-83.47
Carpronium chloride	-99.61	-99.76	1195 L.D.2855	-96.49	-94.02
Sympatektoman-N	-98.00	-96.25	Dichlorisoprenaline	-91.46	-51.99
Nicodan percuton	-98.83	-93.61	Fostedil	-92.85	-60.19
Molsidomine	-42.56	-68.40	Isoxsuprine hydrochloride	-42.97	-19.53
Silidianin	-75.01	6.04	Dilevalol hydrochloride	15.02	-35.36
Sch 24937	-65.89	-24.04	Buphenine hydrochloride	-25.37	-23.85
Axisonitrile	-33.02	-42.78	Papaverine	-80.28	-53.48
Strychnobrasiline	-72.81	-83.50	Chinotoxin	-61.16	-6.31
AY-17605	-98.70	-76.10	Apovincamine	-83.11	-25.74
Cloguanamil	-99.30	-90.26	Vincamine	-40.90	-16.44
Dabhekhin	-36.27	-45.54	Ifenprodil tartrate	-20.06	-58.82
Feclomine	-41.27	-60.07	Diprofenehydrochloride	-12.91	12.90
Etomiololine	-46.70	-60.53	Nicergoline	-48.64	9.19
Hexalorxylol	-93.86	-95.27	Prenylamine	-76.07	-84.53
Supazine	29.66	-88.95	Ericolol	-25.22	46.62
Antimony sodium tioglycollate	-98.77	-99.75	K 4423	-60.69	-12.16
Dichorus	-99.82	-99.64	Penbutolol sulfate	-7.78	5.15
Metriponate	-99.36	-98.81	Pafenolol	-25.25	49.27
Safersan	-99.77	-99.42	Tolamolol hydrochloride	-70.13	-54.53
Lindane	-88.84	-30.44	IPS 339	-0.27	35.97
Actractil	-94.32	-80.28	Bevantolol hydrochloride	-67.12	-36.11
Bitricanate	-99.79	-98.20	Butyroxane	-67.06	-42.62
Certuna	-92.98	-97.76	Butopamine	-26.56	-26.28
Metilarecaidine	-99.73	-99.39	Dobutamine hydrochloride	23.92	10.89
Punicine	-97.96	-96.69	Carbazeran	36.61	69.35

Antienite	-99.75	-98.76	Neo-Coronaril	-64.60	-68.98
Bromotimol	-92.25	-83.00	Phenothrin	-11.69	12.96
Iodotimol	-92.89	-87.77	Bromopropylate	-39.63	-6.56
Famopos	-99.95	-86.92	Proclonol	-82.02	-57.95
Eucaliptol	-82.10	-94.51	Tibenzate	-99.33	-98.09

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Antafenite	-99.80	-99.20	Iodofenphos	-96.90	-67.06
Nitramisole hydrocloride	-22.50	-2.81	Asame	-98.93	-99.04
Pyrantel tartrate	-99.37	-98.43	EN-3638	-25.53	-49.23
Vincofos	-59.47	-43.54	KC-8973	-88.05	34.49
Feniodium cloride	-93.09	-24.05	Ethydine	-71.66	23.10
Phoxim	-58.89	29.59	Orazamide	-99.45	-98.55
Antiolimine	3.39	-99.14	Xanthine	-99.13	-97.15
Cetovex	-87.32	-60.10	Tiopronin	-99.76	-99.45
Crufomate	-96.65	-88.21	Nicoxamat	-98.11	-99.92
Pexantel	-94.02	-92.46	Acidum metioformicum	-99.32	-98.67
Ciclopramine	-92.32	-92.79	Orotonsan S	-99.43	-97.57
Dibenzepine Hidrochloride	-98.48	-94.11	Magnesii metioglicas	-99.13	-99.93
Mezepine	-98.27	-97.60	Ethyl glutamate	-99.38	-96.94
Bifemelane Hidrochloride	-97.98	-91.30	Succinyl-Methionine	-97.41	-97.57
Tandamine Hidrochloride	-90.82	-84.00	Acidum methenoxycinnamicum	-99.80	-99.47
Demexiptiline hidrochloride	-91.30	-83.12	Alibendol	-86.89	-77.36
Cimoxatone	-93.78	-89.29	Aminopromazine	-94.55	-97.23
Perafensine	-99.29	-94.14	Butaverine	-38.55	-37.16
Fluperlapine	-96.93	-55.98	N-Butylscopolammonium Bromide	-44.07	-34.80
Elanzepine	-96.13	-90.24	Cimetropium Bromide	-89.78	-90.74
Nortriptyline	-98.44	-97.45	Cinnamedrine	-93.50	-96.45
Mariptiline hidrochloride	-91.35	-59.06	Emepronium Bromide	-91.67	-97.02
Pridefine hidrochloride	-97.92	-96.89	Fenpiverinium Bromide	-71.41	-93.01
Doxepin hidrochloride	-98.28	-96.76	Flopropione	-74.85	-59.25
Dosulepin hidrochloride	-97.99	-97.53	Hymecromone	-99.14	-94.88
Serie de Predicción (Grupo Inactivo)					
DCF, BW 683c	-94.69	-78.48	Bis(etilmercuri)sulfide	-81.90	-73.38
3-Episiostatin B	-99.42	-98.41	Pentaclorofenol	-94.01	-9.38
Thiacetazone	-85.50	-91.77	Cloro(2 hidroxifenil)mercurio	-96.99	-99.23
Foscarnet	-99.99	-99.99	*o,o* dimetil-1-acetoxy 2,2,2 tricloromet anefosfonate	-96.46	-98.26
IMPY	-99.54	-99.10	3,5 dibromosalicylaldehide	-99.31	-95.32
SKF-23880 A	-98.35	-89.39	3,5 dibromosalicilyc amide	-96.91	-94.78
Cloral betaine	-99.85	-99.98	1-hidroxi-4,6-dimetil pirididone	-94.83	-98.45
Isopral	-99.29	-99.44	5(3 cloropropyl)4-metiltiazole	-99.07	-94.89
Bromobutanol	-97.76	-98.89	3 acetil-6-metil-2H-pyran-2,4(3H)dione	-98.71	-94.34
Agr 449	-99.90	-99.85	5-fenil-3-(triclorometil)tio 1,3,4-oxadioxol 2 (3H)one	-57.11	-84.64
Valerium Paul Thibault	-99.57	-99.48	1-Pirazolecarboxamidine	-99.76	-99.55

Cetohexazine	-97.01	-97.78	Carbamimidotioic acid	-99.83	-98.48
Ciproximide	-98.47	-92.69	Fenoverine	-95.61	-44.62
Metiapine	-94.13	-92.02	Flavoxate	-54.32	78.41
Cintramide	-97.47	-96.25	Hydramitrazine	65.98	13.60
Tetrabenazine mecilate	-29.42	-11.80	Moxaverine	-77.66	-52.13

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Bromisoval	-99.39	-98.64	Pirocatecol-3,5 disulfonic acid	-74.70	-94.23
Calcii diethylacetas	-99.05	-98.29	tiosalicilic acid	-99.46	-99.70
Gallobromolum	-79.73	-74.91	2 hidroxibenzamine	-99.25	-99.37
Mepentamate	-99.65	-99.63	5-amino-1-fenil-1H tetrazole	-35.42	-85.75
Trimethadione	-99.65	-98.45	propyl-5-tiazole carboxylic acid	-99.03	-97.91
Valpromide	-96.24	-89.56	Acetanilide	-99.18	-99.42
Atrolactamide	-99.27	-99.24	3-hidroxyacetanilide	-97.35	-98.30
IL-16	-98.01	-96.43	*o*-acetil-5-bromosalicylic acid	-98.77	-98.20
Buramate	-99.73	-99.51	*o* -acetyl-3-iodosalicylic acid	-98.87	-98.71
Phensuximide	-99.67	-98.66	*o* -Carbamoylpenoxi acetic acid	-99.29	-99.76
Nirvanol	-96.91	-92.68	N-metil acetanilide	-99.66	-99.61
Phenobarbital	-96.63	-87.52	4-hidroxipropionalilide	-94.25	-92.10
Phenythilone	-96.73	-92.02	*p*-Etoxyanilinometane sulfonic acid	-99.32	-97.11
Tiletamine hydrochloride	-86.27	-56.42	2-isopropil-4-pentenoyl urea	-98.10	-97.47
Ferro-Drops	-99.94	-99.90	7 Cloro-3,3 dihydro-2H,9H isoxazolo benzoxazin	-89.57	-46.07
Orotonsan Fe	-99.74	-99.41	6,7dihydroxi-4-metil coumarin bis (hidrogen sulfate)	-99.99	-96.80
Cobalti besilas	-99.93	-99.78	Hadacidin	-99.77	-99.97
Sodium dipantoylferrate	-99.64	-99.43	Fluoxyplin	-99.24	-94.49
Aloe-Emodin	-75.22	29.25	Propanoic acid	-99.91	-99.87
Oxyphenisatin Acetate	-75.54	-24.82	Fluorembichin	-99.44	-96.30
Bibrofenum	-98.88	-93.82	Etretin	-42.65	-62.90
Sango-Stop	-99.74	-99.00	Tetramin	-99.87	-99.72
Naftazone	-98.64	-98.86	Mitobronitol	-99.41	-92.61
Iprazochrome	-71.10	-86.45	Imifos	-99.45	-92.40
Lemidosul	-91.91	-44.66	Spiroplatin	-99.57	-93.52
Glycuril	-99.98	-99.98	Azapicyl	-95.02	-98.53
Acetazolamide	-76.25	-95.35	Uramustine	-96.77	-77.51
Oxaden	-75.55	-88.66	Novembitol	-99.05	-97.06
Chlormerodrin	-98.47	-99.61	Nifuron	96.33	93.92
Manna sugar	-99.89	-98.53	Razoxan	-94.00	-92.87
Sulclamide	-57.01	-97.69	Xylose	-99.93	-99.68
Mateina	-99.95	-97.67	Benzosulfimide	-98.69	-96.81
Pallirad	-99.98	-99.18	Dienestrol	-77.09	-75.40
WR 2823	-99.82	-98.39	Vinconate	-95.37	-74.79
Beroxan	-99.65	-89.53	Equilin	-65.86	-66.91
TA-078	-65.72	-51.24	Estrone	-35.04	-45.92
Tonyol	-99.95	-99.94	Drupanol	-32.62	-74.81
Etoformin hydrochloride	-98.12	-75.79	Estradiol	-33.34	-47.22
Phenformin hydrochloride	-99.73	-97.95	ASL-7003	-97.18	-93.71

Phenbutamide	-90.96	-68.94	Amidefrini mesilas	-98.95	-97.90
Centpiperalone	-98.48	-92.33	Mephentermine	-98.32	-98.90
Clomoxir sodium	-86.48	-88.61	Tetryzoline hydrochloride	-98.50	-96.42
Glyparamide	-49.24	-50.13	Fenoxazoline	-96.56	-88.36
Urefibrate	-95.89	-78.84	Caroverine	-58.45	10.45
Clofenapic acid	-92.30	-91.87	Diisopromine	-29.24	-71.82

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Bromcholine	-99.91	-99.86	Clonazoline hydrochloride	-99.00	-94.97
Abbott-31699	76.50	-33.99	Coumazoline	-96.75	-88.67
Guanoxabenz	-81.66	-97.83	Tymazoline hydrochloride	-92.83	-77.07
Dihydralazine	76.32	-99.21	Isopropylmethoxamine	-69.28	-32.03
MK-534	-98.50	-96.89	Oxymetazoline hydrochloride	-4.93	-10.79
Guanfacine hydrochloride	-99.08	-90.01	Orphenadrine hydrochloride	-96.35	-97.61
Guanoclor sulfate	-98.26	-86.10	Chlorzoxazone	-99.36	-97.11
Guanacline sulfate	-99.71	-98.74	Dimebamate	-99.82	-99.93
Guanoctine hydrochloride	-92.72	-87.38	DEP	-98.89	-95.20
Nicopholine	-99.40	-98.01	Styramate	-99.87	-99.89
Stilonium iodide	-72.25	-71.00	Betaquil	-99.68	-99.82
Paramyon	-75.15	-88.80	Glyketal	-82.39	-88.09
Gaplegin	-87.98	-95.64	Promoxolane	-82.48	-72.63
Dimecolonium iodide	-95.61	-98.46	Chlormezanone	-99.92	-88.75
Chlorisondamine chloride	-97.57	-84.76	Mephenesin carbamate	-99.50	-99.42
Tiamethonium iodide	-97.11	-98.31	Murexine	-99.44	-99.06
Temechin	-78.20	-95.11	Tartrate	65.98	13.60
Cyclocholine tosilate	-99.97	-99.94	Nafomine	-98.02	-99.73
Halothane	-99.39	-99.97	Luvatren	-97.45	-91.76
Ethylene	-99.96	-99.88	Lorbamate	-93.03	-91.79
Methoxyflurane	-99.27	-99.89	Fenyramidol hydrochloride	-95.71	-95.72
Aliflurane	-94.66	-93.53	Tybamate	-77.74	-70.54
Vinamar	-99.80	-99.60	Acetylcholine	-99.75	-99.90
Saligenol	-99.72	-99.46	Dithiophos	-69.65	14.35
Novasil	-97.49	-95.04	Pyrophos	-92.26	-55.37
Risocaine	-93.73	-82.04	Pyridostigmine bromide	-99.88	-99.63
Isobutamben	-87.08	-73.42	TV 399	-51.09	-70.60
Iodothiouracil	-97.71	-98.27	Doxaminol	-70.89	-64.08
Aminomethiazole bitartrate	-99.84	-99.52	MK-801	-89.08	-96.08
Mipimazole	-99.24	-97.79	Methyphemin,M6T	-95.73	-97.06
Beta-Dijodtyrosin	-95.72	-94.63	Etafedrine hydrochloride	-96.86	-96.82
Bentiuracil	-87.56	-96.12	Dimetofrine hydrochloride	-95.18	-92.61
Dimaval	-99.96	-99.51	Orciprenaline sulfate	-79.18	-66.72
Quisqua lamine	-99.68	-98.20	Isofenefrine	-93.73	-87.49
Pyrglutargine	-99.85	-99.67	Alfetamine	-99.30	-98.17
Eutrit	-99.93	-99.31	Dioxethedrin	-78.13	-54.45
Esorben	-99.83	-98.92	Norfefrine	-99.60	-98.18
Anisindione	-99.23	-90.24	Dopamine	-98.88	-96.04
N. H. C	-95.55	-80.77	Oxidopamine	-95.55	-87.26
Napharin	-47.36	7.68	Pacamine	-96.22	-92.10
Dan Shen-Su	-97.50	-98.43	Adrenaline borate	-92.83	-99.08
577 Cycloleucine	-99.68	-98.48	Cathine	-99.61	-97.76

Percloroetane	-97.39	-99.89	Hydroxyamfetamine	-99.01	-96.23
Dimetrizadole	-54.09	-70.09	Phenylephrine	-99.27	-98.91
Fospirate	-98.37	-83.15	Synephrine	-99.29	-98.92
Butonate	-96.87	-91.66	Ephinephrine	-97.44	-96.78
lobendazole	-89.45	-92.84	Phenamazoline	-99.11	-98.18
Clofibrate	-82.10	-59.78	Apoatropine	-91.37	-90.15

Tabla 4.3. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Antazonite	-97.91	-92.73	Pholedrine sulfate	-98.28	-98.03
Tioxidazole	-92.94	-74.97	Oxyephedrine	-97.81	-96.56
Morantel tartrate	-98.67	-96.56	Dioxifedrine	-92.10	-89.97
Amendol	-81.69	-37.66	Metanephrine	-98.15	-97.16
Desipramine dibudinate	-97.48	-94.83	AMT	-91.48	-90.95
Adinazolam	-89.35	-56.93	Phenoxybenzamine	-86.38	-85.01
Protriptyline hidrochloride	-98.21	-98.38	Benfurodil hemisuccinate	-82.14	-25.10
Spiroxepin	-96.11	-89.62	Aligeron	-96.83	-98.20
Ketimipramine	-95.97	-92.18	Belarizine	-87.80	-93.91
Binedaline hidrochloride	-91.65	-98.51	Odiphalin	-58.60	-57.25
Cotriptyline	-97.97	-97.56	Iprocrololhydrochloride	34.44	95.20
Litracen	-97.78	-92.14	PHQA 33	-80.04	-21.47
Furazolidone	80.62	38.98	Exaprolol hydrochloride	-23.94	20.35
Clioquinol	-90.38	-76.41	Betaxolol	-35.66	-5.06
Hidrocodona	-78.12	-47.96	Bornaprolol hydrochloride	-31.24	-5.49
723 Noscapina	-96.98	-38.51	Chinoin 103	-66.74	-11.81
Amiphenazole	-94.84	-97.02	D 2343-HCl	14.08	-3.73
Codeinemethylbromide	-95.31	-90.33	ROM-203	-88.47	-48.98
Dextromoramide	-42.81	-33.84	Flusoxolol	44.21	92.27
Dimepheptanol	-54.81	-76.41	Canfochinid	-56.15	-61.41
Tenalidine tartrate	-88.41	-86.32	Tioctilate	-55.25	-2.99
Fenyltoloxamine	-97.61	-98.37	Thanite	-76.10	-64.71
Prometazine hydrocloride	-95.85	-95.63	Heptenophos	-99.60	-98.43
meflopenhidramine	-86.79	-66.12	Arphamenine A	-95.45	-71.40
Ametobenzepine	-96.89	-97.35	Lipothiamine pyrophosphate	-95.00	-99.40
Histamithizine	-82.79	-84.28	Homocysteine thiolactone	-99.90	-98.15
Tripolidine hydrocloride	-77.51	-83.74	Tioliacic	-99.90	-99.85
Histapipendine	-89.69	-93.64	Oxomethionine sodium	-99.75	-99.52
Colestipol	-99.99	-99.03	Citiolone	-99.32	-97.58
Nicomethanol	-99.86	-99.71	Methioninol	-99.83	-99.67
Acide tizoprolique	-98.75	-98.33	Thioctamide	-82.66	-88.67
Metexaminum	-98.25	-87.20	Ambucetamide	-20.18	-20.06

[a]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.1 (usando los índices cuadráticos no-estocásticos); [b] Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.2 (usando los índices cuadráticos estocásticos): ΔP% = [P(Activo) - P(Inactivo)]*x*100; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuestos como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este valor (ΔP%) toma valores positivos cuando P(activo)>P(Inactivo). Por tanto, cuando ΔP% es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).

Tabla 4.4. Clasificación de los Compuestos Activos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Lineales No-Estocásticos (Ec. 4.3) y Estocásticos (Ec. 4.4).

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
Serie de Entrenamiento (Grupo Activo)					
Cinchonine	-64.88	-90.20	21	98.31	96.48
Hydroxychloroquine	83.96	-2.84	22	99.12	98.99
CDRI 87209	31.66	-29.61	23	98.11	98.27
WR 33,063	100.00	99.80	24	97.58	95.36
WR 122,455	43.04	37.79	25	99.44	98.43
Pamaquine	88.66	50.61	27	92.20	99.33
Primaquine	-52.34	-56.04	Benzonaphthyridine 7351	99.99	97.66
WR 225498	97.38	98.09	28	58.64	51.71
WR 242511	97.59	95.10	30	66.38	50.51
M8506,Trifluoracetylprimaquine	88.53	-28.35	32	95.78	95.45
CDRI 8053	97.63	88.40	12278 R	99.69	89.75
Chloroguanide	-42.15	-90.51	34	94.64	92.48
Chloroproguanil	21.64	-69.14	Secoartemisinim	91.60	98.07
Pyrimetamine	32.38	16.56	(+)- 4,5 Secoartemisinim	89.91	98.61
Trimethoprim	74.22	48.24	36	83.11	96.79
Sulfalene	88.67	-76.03	9- Desmethylartemisinin	57.20	72.50
Dapsone	-47.39	-80.77	38	82.48	97.70
Sulfisoxazole	73.58	21.99	39	86.65	94.87
WR 99210	90.11	94.87	40	93.48	97.73
PS-15	92.86	55.35	42	96.86	98.74
Artemisinin	84.14	96.59	43	98.51	99.42
Bispyroquine	99.69	58.94	44	100.00	100.00
Fluornemethanol	72.51	97.19	46	75.92	88.27
Artemisitene	67.70	93.35	47	87.54	92.15
1	79.90	96.85	6,9 Didesmethylartemisinin	57.20	72.50
B-arteether	98.54	97.27	49	96.76	93.75
2	98.54	97.27	50	98.46	97.08
3	96.39	94.12	51	99.04	98.12
Sodium artesunate	98.49	99.36	53	99.91	99.83
4	99.77	99.79	54	99.94	99.89
Tripiperakin	99.50	84.61	55	88.44	92.02
6	97.48	99.95	56	-52.08	1.96
7	100.00	100.00	58	63.74	18.64
9	99.91	99.98	59	42.07	78.05
10	99.21	99.82	60	84.14	96.59
11	99.83	98.61	61	87.10	95.42
13	99.90	99.63	62	73.02	94.22
14	98.29	95.44	64	97.10	99.16
6-demethyl-6-difluoromethyl B-	99.88	99.59	65	93.51	96.67

arteether					
15	92.60	90.01	66	99.83	98.98
17	99.72	99.41	67	100.00	99.98
Gossypol	99.99	99.99	69	98.24	91.07
CN 10443	99.98	99.97	70	96.93	98.28
19	93.13	79.88	Lapinone	99.98	99.97

Tabla 4.4. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
Menctone	98.23	97.14	Fluoroquine	89.22	79.32
Pyronaridine	99.95	91.02	Pentaquine	74.36	0.07
Quinacrine	98.00	92.95	Dabekhin	-71.43	-72.58
Amodiaquine	96.15	34.22	Methylchloroquine	92.33	78.46
Tetracycline	97.40	98.87	RC- 12	97.71	90.98
Doxycycline	95.74	98.53	Dimeplasmin	91.29	78.14
Clindamycin	99.77	99.15	Azamepacrine	99.40	96.77
Ciprofloxacin	-78.24	39.62	Mepacrine	98.83	93.19
Yingzhaosu A	96.01	91.42	Aristochin	99.70	99.39
Yingzhaosu C	5.35	64.68	85	63.78	-42.70
Arteflene	98.04	91.27	87	88.51	17.93
Fenozan - 50 F	92.68	98.93	88	91.38	66.07
71	96.39	98.29	89	97.85	89.71
Exifone	95.58	60.64	91	88.57	65.27
Methylene blue	-98.11	-80.10	Chalcone	-92.17	-50.42
WR 197236	77.43	93.35	93	85.97	31.68
Piperaquine	93.21	72.00	95	92.12	57.41
Desferrioxamine	99.81	99.99	96	54.81	-10.70
73	97.00	91.18	98	98.18	84.70
74	100.00	100.00	100	99.59	94.86
76	99.96	99.99	101	84.86	10.65
77	-92.17	-50.42	102	49.81	-44.21
78	35.32	90.94	104	99.98	99.34
Axisonitrile-3	-52.64	41.52	105	99.90	97.71
Berbamine	99.07	99.89	107	99.53	89.55
Malagashanine	15.53	-28.40	108	99.89	96.44
Berberine	-94.49	-49.82	109	99.67	98.44
10,12 Peroxycalamenene	-28.75	67.49	111	93.59	70.84
Simalikalactone D	99.76	99.87	112	99.70	99.01
Gutolactone	99.48	99.71	114	52.00	-52.29
Lissoclinotoxin A	35.28	-66.20	115	81.14	-14.80
Licochalcone A	-41.54	61.31	117	89.39	-20.07
80	-68.58	-18.50	118	98.30	58.92
82	41.47	97.12	119	63.50	77.81
Cycloleucine	-98.99	-94.85	120	63.50	77.81
Oxalic bis(2-hidroxy-1-napthylmethylene)hidrazide	-64.06	-53.98	2-(4-Metoxybenzoyl)-1-napthoil acid	-98.95	-72.24
Cloguanamil	-99.44	-95.12	Nitroguanil	-99.09	-84.96
Metachloridine	86.39	-74.99	122	96.19	91.70
Supazine	-61.64	-61.77	123	97.14	97.19
Cilional	30.40	-61.95	124	99.92	99.59
WR 10 488	29.71	61.65	125	99.99	99.84

Acedapsone	2.22	-38.26	127	99.76	99.56
Gentiopicrim	-2.47	-12.10	Buquinolate	99.53	99.44
Oxychlorochin	49.97	-37.02	Decoquinate	99.98	99.84
Antimalarine	49.99	-17.80	Methyl benzoquate	77.31	80.48
Brindoxime	60.08	86.76	129	97.38	99.83
Amquinate	40.72	85.27	130	99.92	99.98

Tabla 4.4. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
132	99.75	99.12	200	94.46	98.78
133	99.74	98.92	202	92.81	98.44
135	99.95	99.77	203	97.10	99.16
136	99.65	96.21	204	97.70	98.82
138	99.57	95.77	206	87.10	95.42
139	99.27	94.42	207	98.44	99.85
140	35.36	21.85	208	93.51	96.67
142	89.87	86.98	209	67.55	73.07
144	98.24	44.54	210	83.56	83.14
146	99.34	93.18	211	91.88	91.99
147	96.61	41.25	213	68.71	46.34
148	97.15	65.61	214	20.24	10.39
150	97.27	20.28	216	96.49	96.87
152	94.13	-1.44	217	36.79	16.39
153	96.15	34.22	219	59.03	44.51
155	99.46	74.43	220	77.33	65.54
156	99.98	95.68	221	98.28	93.48
157	99.71	96.04	222	98.41	98.31
159	99.90	97.01	223	99.82	98.45
160	99.99	99.92	224	99.83	99.74
162	-80.42	55.89	225	98.81	99.49
163	9.57	96.17	226	98.98	98.83
165	2.90	57.13	227	98.98	98.83
166	100.00	100.00	228	99.92	99.81
167	99.97	100.00	229	99.89	99.69
169	98.31	99.16	230	99.64	99.67
170	99.99	100.00	231	99.92	94.30
171	9.48	-81.59	232	99.92	94.30
173	77.76	-45.18	233	99.15	97.83
174	97.57	35.42	234	99.15	97.83
176	55.42	-66.77	235	99.80	99.77
177	89.43	-21.27	236	99.80	99.75
178	22.28	-86.32	237	99.79	99.75
180	53.57	-17.50	238	100.00	100.00
181	18.47	-65.88	239	-61.54	-4.56
182	65.67	-44.47	241	13.63	34.70
184	48.94	-83.47	242	47.13	58.43
185	42.19	-75.57	243	4.49	41.01
187	-5.93	-86.96	245	82.39	87.21
188	76.11	-52.11	246	99.01	99.05
189	99.87	92.56	248	81.97	85.93
191	100.00	99.71	249	85.12	95.50

192	100.00	99.77	250	81.42	90.20
194	99.93	99.15	252	75.46	91.53
195	99.99	98.49	253	64.38	82.64
196	100.00	99.90	255	71.53	97.22
198	99.99	99.77	256	65.35	75.43
199	99.64	97.79	257	70.93	91.81

Tabla 4.4. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
259	66.38	50.51	321	96.19	99.46
260	82.21	96.21	322	99.82	99.66
261	36.77	65.96	324	99.92	99.87
262	80.80	69.24	325	99.64	98.46
264	81.87	91.05	326	99.93	99.87
265	91.99	91.06	327	99.58	99.40
266	99.09	98.80	330	88.19	94.20
268	93.63	98.16	331	99.68	99.62
269	97.65	92.90	332	99.96	99.85
270	99.96	99.93	333	99.93	99.91
271	99.97	99.98	335	98.57	97.23
272	99.96	99.91	336	99.18	99.25
273	99.96	99.94	337	99.59	99.68
275	99.90	99.93	338	99.86	99.95
276	99.87	99.67	340	97.84	97.05
277	99.88	99.78	341	99.00	97.94
279	96.39	95.36	342	99.70	98.95
280	87.42	86.73	343	99.80	99.52
281	95.33	87.31	345	98.84	99.98
282	95.20	86.22	346	99.06	99.99
284	98.54	86.70	347	98.82	99.99
285	97.92	93.76	348	93.38	88.06
287	99.39	92.40	350	95.60	99.98
288	99.20	90.85	351	88.43	68.36
289	98.36	89.81	352	68.09	46.59
291	-36.13	84.62	353	95.19	95.12
292	86.70	95.65	355	99.67	98.85
293	50.10	98.04	356	97.29	98.33
294	92.60	89.77	357	99.18	95.34
296	100.00	100.00	359	93.38	88.06
297	70.48	91.91	360	99.32	98.28
298	83.11	96.79	362	99.68	99.39
300	64.45	86.87	363	92.73	82.14
301	85.97	72.78	364	97.42	95.97
302	96.10	93.71	366	98.30	98.65
304	99.12	98.25	367	99.80	99.93
305	99.58	99.09	369	99.83	99.89
306	98.74	95.48	370	92.93	98.85
308	92.97	89.46	371	98.89	99.63
309	96.76	93.75	372	98.60	98.86
310	98.46	97.08	374	93.19	95.21
312	98.95	95.69	375	96.71	96.97

313	95.42	87.42	376	94.08	98.07
314	99.39	97.99	378	94.84	99.39
316	92.73	87.01	379	96.82	79.90
317	92.60	89.77	380	98.54	86.70
318	97.40	94.04	381	98.89	87.68
320	99.61	99.96	383	100.00	100.00

Tabla 4.4. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
384	89.93	43.50	425	97.90	98.30
385	25.53	26.91	426	99.14	99.83
386	91.11	85.45	427	99.82	99.95
387	99.11	98.34	428	98.95	99.65
388	59.50	53.14	430	99.88	99.93
390	89.80	84.04	431	99.89	99.97
391	84.10	51.15	432	41.98	77.87
392	99.97	99.78	433	98.76	99.70
394	95.57	60.95	434	80.54	95.84
396	88.07	52.43	436	99.87	99.95
397	99.99	99.71	437	100.00	100.00
398	90.26	67.77	438	99.84	99.93
400	99.89	98.46	440	99.95	99.92
401	66.94	14.87	441	98.48	91.34
403	43.90	50.58	442	99.20	95.16
404	74.13	95.53	443	99.20	95.16
405	55.59	91.12	445	96.98	96.01
407	-54.09	28.43	446	99.79	97.54
408	-58.57	12.27	447	96.98	96.01
409	-49.15	59.83	448	99.15	97.73
410	-37.00	63.39	Aminopterin	99.87	98.30
412	-54.83	3.23	449	100.00	100.00
413	-44.86	53.63	450	100.00	99.98
414	-32.15	57.56	451	100.00	100.00
416	99.70	100.00	452	99.31	99.91
12-(3'-hydroxy-n-propyl)-deoxoartemisinin	98.85	97.28	453	99.06	97.45
417	84.14	96.59	454	95.49	96.75
418	86.31	95.82	456	99.53	98.59
419	93.57	97.54	457	98.89	99.27
421	96.75	98.82	459	96.64	98.91
422	96.75	98.82	460	99.76	99.55
423	90.98	94.79			
Serie de Predicción (Grupo Activo)					
Quinine	-9.22	-65.72	B-artemether	96.39	94.12
Chloroquine	86.68	44.23	Artelinic acid	98.93	98.81
Mefloquine	94.83	57.15	5	99.28	98.92
Halofrantine	94.93	97.73	8	99.93	99.52
Quinocide	-46.79	-69.71	12	97.88	97.86
WR 238,605	99.31	99.53	7,7 Difluoro-B-arteether	99.83	99.74
WR182393	82.92	70.03	16	93.33	91.83
Cycloguanil	-94.38	-64.08	18	98.14	91.81

Sulfadoxine	97.03	-40.89	20	92.12	88.53
Sulfamethoxazole	58.11	-48.07	Cycloquin	100.00	99.70
Clociguanil	-43.44	50.86	26	85.13	39.14
Nitroquine	55.25	66.58	29	68.09	46.59
Dihydroartemisinin	89.13	87.35	31	98.54	86.70
Iso-artemisitene	82.79	88.62	33	88.30	87.80

Tabla 4.4. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
35	99.12	99.53	Naphthol blue-black	99.98	99.81
37	94.44	96.38	121	94.39	94.74
9-Epiartemisinin	73.30	91.49	126	100.00	99.97
41	92.95	97.41	128	99.86	99.74
45	95.54	96.68	131	99.98	99.96
48	92.97	89.46	134	99.97	99.83
52	99.57	99.37	137	98.66	99.53
Lapacol	-85.29	-1.18	141	73.66	16.16
57	62.72	88.55	143	99.46	74.43
Tebuquine	97.24	82.62	145	-85.13	-70.72
63	98.44	99.85	149	97.52	37.00
Octanoylprimaquine	99.66	98.32	151	99.78	83.94
68	98.90	97.19	154	27.55	-70.53
Hydrolapachol	-61.40	29.98	158	27.11	-65.85
Atovaquone	-55.47	-36.17	161	-88.56	-43.39
Amopyroquine	94.45	-26.57	164	50.09	97.71
Azithromycin	100.00	100.00	168	86.73	82.91
Norfloxacin	-86.47	61.65	172	15.73	-51.47
Enpiroline	95.56	62.22	175	71.35	-59.17
Refigallol	98.56	93.71	179	-27.37	-73.93
WR 194905	99.85	99.95	183	85.97	-17.87
72	99.46	74.43	186	36.86	-31.24
75	99.97	100.00	190	99.99	98.44
Dioncophyline B	61.96	69.61	193	99.94	98.72
Strychnobrasiline	-56.34	-42.27	197	100.00	100.00
79	99.03	99.80	201	83.86	98.25
Brusatol	99.87	99.95	205	97.84	99.24
81	-43.91	47.77	212	91.27	91.03
Hexalorxylol	-74.87	-97.05	215	90.58	88.40
WR 135 403	56.88	-19.44	218	77.40	66.74
WR 226 253	93.35	64.91	240	-23.31	5.84
CI - 608	95.33	97.68	244	66.08	77.55
Endochin	75.26	81.45	247	93.06	73.36
Isopentachin	78.60	20.34	251	48.71	89.13
Floxacrine	51.48	84.21	254	15.64	80.78
Aecachinium	19.99	21.43	258	91.44	89.63
83	71.26	-41.57	263	91.38	76.49
84	76.65	15.81	267	91.35	94.44
86	97.45	72.50	274	99.88	99.75
90	90.93	63.77	278	96.49	95.89
92	43.31	-25.14	283	83.52	57.65
94	69.20	4.09	286	99.67	98.85
97	84.01	33.96	290	62.49	95.79

99	99.91	98.29	295	92.63	92.66
103	52.85	-24.90	299	89.91	98.61
106	99.57	93.16	303	98.14	96.83
110	99.93	99.49	307	99.65	98.82
113	68.29	-74.75	311	98.37	96.99
116	45.46	-24.09	315	99.04	98.12

Tabla 4.4. *Cont.*

nombre[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]	**nombre**[a]	**ΔP%**[b]	**ΔP%**[c]
319	99.23	96.13	393	99.38	94.09
323	99.90	99.58	395	55.79	5.06
328	98.34	98.25	399	97.74	87.59
329	78.54	77.38	402	77.36	95.62
334	99.27	99.76	406	74.48	94.87
339	98.51	94.97	411	77.31	95.38
344	96.50	98.43	415	97.33	100.00
349	95.49	84.46	420	96.91	98.89
354	98.54	86.70	424	98.77	99.20
358	99.82	99.61	429	99.93	99.97
361	78.61	57.04	435	99.43	99.83
365	98.92	99.41	439	99.58	99.47
368	99.81	99.78	444	99.82	97.21
373	95.19	95.12	Methotrexate	99.33	98.80
377	97.86	98.98	Apicidin	100.00	100.00
382	99.92	99.83	455	96.61	98.90
389	79.18	75.53	458	95.53	96.74

[a]La estructura química de los compuestos representados por números son mostradas en la Tabla 3.5**.** [b]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.3 (usando los índices lineales no-estocásticos); [c]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.4 (usando los índices lineales estocásticos): ΔP% = [P(Activo) - P(Inactivo)]*x*100; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuestos como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este valor (ΔP%) toma valores positivos cuando P(activo) > P(Inactivo). Por tanto, cuando ΔP% es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).

Tabla 4.5. Clasificación de los Compuestos Inactivos Incluidos en la Series de Entrenamiento y Predicción usadas en el desarrollo y Validación de los Modelos QSAR-ADL usando los Índices Lineales No-Estocásticos (Ec. 4.3) y Estocásticos (Ec. 4.4).

nombre	ΔP%[a]	ΔP%[b]	nombre	ΔP%[a]	ΔP%[b]
Serie de Entrenamiento (Grupo Inactivo)					
Amantadine	-91.85	-98.78	Tiazesin hidrochloride	-80.81	-90.66
4- chloro-6-cyano flavan	-93.56	-82.93	Imipraminoxide	-66.73	-47.13
Radicinin	-76.27	45.13	Prooksen	-98.76	-86.34
TBHQ	-80.56	-79.70	Etoperidone hidrochloride	11.21	47.23
C3-DHCeA	-95.47	-98.32	Befuraline	-92.02	-84.61
BL-1743	-74.78	-74.82	Danitracen	-98.77	-94.34
Dimepranol	-99.24	-99.33	Perithiaden	-98.79	-93.07
LK-274	-99.74	-98.93	Mequitazine	-0.33	-85.16
Riodoxol	-49.54	-96.21	Oxaprotine hidrochloride	-99.44	-94.51
Ethoxene	-99.00	-99.76	Carnidazole	-97.63	-85.58
Ketoxal	-95.54	-96.67	Dimetridazole	-98.66	-95.45
Citenazone	-99.63	-98.10	Hachimycin	7.27	10.21
Oxolin	-98.41	-85.34	Homidium	-63.84	-56.04
Xenygloxal	-99.11	-94.44	Ipronidazole	-94.19	-25.14
Zalcitabine	-97.52	-90.51	Dimidium bromide	-84.06	-78.09
Moroxidine	-99.56	-99.76	N methylglucamine	-97.52	-97.45
Brometenamine	-99.43	-99.83	Oxophenarsine	-47.24	-97.79
Calcii bromoaminoacetas	-99.95	-98.39	Parnaquone	-52.58	-3.36
Trichlorourethan	-99.68	-99.83	Antimoniato de meglumina	-97.52	-97.45
Thiourethane	-99.94	-99.50	Nitrofural	-99.00	-79.35
Urethane	-99.97	-99.55	Fentanilo	-73.53	-80.18
Etiron	-99.95	-99.53	720 Levacetilmetadol	-73.06	-15.21
Aleudrin"Beckmann"	-99.27	-99.32	721 Metadona	-86.69	-29.91
Chlorobutanol	-93.97	-98.02	724 Oxicodona	-12.71	14.63
Vernelan	-99.90	-98.03	Morfina	-42.12	-84.79
Sedanfactor Solucion	-99.92	-98.93	Petidina	-91.40	-85.49
Cloretate	-52.23	-99.86	Tilidina	-87.70	-65.02
Alcabrol	-97.82	-98.03	Nalorfina	-13.56	-70.43
Methonal	-99.45	-94.49	Bextrometorfano	-58.97	-68.91
Clomethiazole	-97.59	-97.74	Alylprodine	-59.72	-34.24
Ferriscorbone magnesienne	-95.38	-84.06	Cyclazocine	-42.60	-57.38
Bason	-96.76	-94.27	Desomorphine	-47.73	-56.54
Methylpentynol	-99.15	-98.08	Dezocine	-56.14	-60.95
Carbromide	-97.25	-87.51	Diampromide	-64.78	-36.77
Baldrianol	-99.80	-95.93	Dimenoxadol	-69.83	-59.28
Methenamine	-99.96	-99.87	Dimethylthiambutane	-89.77	-94.08
Paraldehyde	-95.66	-98.05	Dipipanone	-25.58	10.90
Hedonal	-99.62	-94.97	Hydroxypethidine	-65.95	-67.84
Aponal	-99.61	-92.35	ketobemidone	-67.90	-61.56
Amylurea	-99.79	-95.76	Levallorphan	-36.19	-76.70
Nevanide	-98.76	-99.03	Levorphanol	-71.88	-81.24

Ethchlorvynol	-96.72	-96.71	Meptazinol	-63.94	-78.08
Penthrichloral	-60.88	-99.21	Gobad	-99.40	-98.98
Ectylurea	-99.78	-90.32	Dioxoprometazine hydrocloride	-80.07	-60.31
Almoxatone mesilate	-84.59	-45.79	Phenamacide hydrochloride	-73.69	-65.11

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Aminoglutethimide	-78.79	-62.89	Difenilhidramine hidrocloride	-96.00	-98.04
Carbavin	-99.94	-98.43	Bromazine	33.40	-67.61
SOG-18	-90.43	-91.54	Antazoline hydrocloride	-96.66	-98.23
Zonisamide	-98.56	-96.53	Cycliramine maleate	-41.71	-71.00
Acide valproique	-93.37	-70.59	Clorfenoxamine hydrocloride	-79.18	-74.04
LU 2443	-99.32	-98.76	Moxastine hydrocloride	-93.99	-92.23
Chlorphenacemide	-99.81	-98.11	Medrylamine	-85.46	-92.25
Phenacemide	-99.95	-99.27	Metildipenhidramine	-94.68	-94.21
Tetharbital	-98.47	36.01	Ciclizine hydrocloride	-97.50	-98.86
MECap	-89.33	-32.74	Benzylfenilamino	-92.53	-97.43
UK-17022	-14.29	-83.17	Tolpropamine hydrocloride	-98.32	-94.63
Brofoxine	-90.41	-82.77	Homoclorciclicine	-91.22	-95.86
Norantoin	-99.60	-96.83	Bamipine	-90.32	-96.28
Beclamide	-96.70	-97.75	Pimetixene	-99.06	-97.24
Sultiame	-93.80	-95.79	Etiloxamine hydrocloride	-78.10	-80.71
Albutoin	-87.36	-66.40	Borimamide	-98.85	-97.51
Mephebarbital	-99.52	-82.82	Hiproheptine hydrocloride	-29.19	-49.97
Cinromide	-97.58	-95.23	Nigrifactin	-95.08	-95.82
Zebromal	-81.57	-92.48	Perastine hydrocloride	-70.94	-94.83
Athotoin	-98.88	-93.93	Azatidine maleate	-99.09	-90.70
Fenaclon	-96.00	-96.25	Tironamine	-97.39	-88.76
Pheneturide	-99.80	-95.97	Trazitiline	-55.92	-80.01
Tetrantoin	-98.73	-93.94	Clocinizine	-83.37	-92.69
Metindion	-94.66	-58.60	Quifenadine hydrocloride	-76.88	-95.24
Mesuximide	-99.50	-85.44	Acidum etidronicum	-99.99	-99.89
Metetoin	-98.71	-81.15	Nibet	-99.88	-99.79
Mephenytoin	-97.98	-76.23	Oxiniacic acid	-99.40	-98.48
Primidone	-98.66	-88.77	Acipimox	-95.51	-91.70
Hierro Girard	-99.92	-99.45	Mepiroxol	-99.33	-98.87
Ferroglycine sulfate	-99.98	-98.45	Meglutol	-97.70	-97.69
Ferrosi fumaras	-99.82	-99.44	MTTA	-97.27	-98.83
Fertaron	-99.69	-97.40	Mapyroxal	-99.92	-99.66
Iron aspartate	-99.90	-98.03	Choline glycerophosphate	-99.98	-99.79
Cobalti glutamas	-99.81	-94.51	Acide clofibrique	-91.64	-73.04
Ferrocholinate	-99.84	-99.63	Natrii fenbutyras	-99.34	-98.51
Feramid	-99.63	-99.12	Fenbutyramidum	-99.49	-98.02
Ferrosi ascorbas	-89.78	-81.63	Dipiridincarboxan	-89.16	-91.96
Ferrocal	-99.24	-96.59	Penferon	-94.78	-92.36
Fructosum Ferricum	-90.79	-99.93	Acidum sultosilicum	-87.28	-71.32
Ferrotrenine	-98.89	-98.63	Ciprofibrate	-63.27	-35.27
Ferroceron	-94.65	-89.77	Refortan	-62.56	-72.83
Phenolphthalein	-95.30	-58.75	Gemcadiol	45.03	38.37
Arecoline	-98.76	-93.85	Acetiromate	5.62	-0.36
Bisacodyl	-89.27	-11.39	Acidum fenofibricum	-73.95	-48.37

Danthron	-93.87	-65.19	Treloxinate	-51.08	-26.98
Emodin	-29.41	41.63	Dulofibrate	-1.69	56.74
Phenolphthalol	-93.63	-94.45	Nicoclonate	-69.52	-25.91
Picosulfate	-100.00	-98.93	Nicofibrate hydrochloride	-29.31	-3.12

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Butanolum	-99.36	-99.40	Pimetine hydrochloride	-82.91	-96.25
Cupriaseptol	-99.14	-99.44	Itanoxone	-97.99	-73.46
Etamsylate	-87.64	-97.79	Fluperlapine	-79.53	-25.39
Fencadium	-27.12	-95.98	Clorotepine	-69.92	-90.10
Adrenalone	-90.40	-90.68	Azaperone	7.27	-0.63
Carbazochrome sodium sulfonate	-99.31	-91.21	Pecajine	-70.99	-90.30
A-Peest	-94.36	-84.53	Dicarbine	-89.53	-98.89
Ferripyrinum	-98.03	-90.65	Trifluomeprazine	32.49	-11.26
Hydrastinine hydrochloride	-97.65	-96.83	Meprotixol	-26.67	-59.23
Styptol	-88.50	-87.15	Cianothepin	-94.05	-91.09
Lodal	-98.83	-94.85	Metoxepin	-69.01	-64.74
Morfafen	9.59	-69.29	Docloxytepin succinate	-4.11	-42.43
Polyurene	-79.22	89.11	Butropipazone	-28.35	-29.68
Pytamine hydrochloride	-46.77	-15.18	Triapride	-53.98	15.81
DS-511	42.57	-54.82	Rolipram	-22.96	-42.85
Hydroxindasate	-91.37	47.23	Azabuperone	3.05	-23.31
Cicletanine	-68.82	-70.23	Diclorpromazine	-8.69	-36.15
Metipamid	-46.65	50.08	SCH 23390	-91.59	-89.03
Urea	-100.00	-99.97	Timelatem maleate	-29.42	-58.52
Guanamine	-97.56	-92.12	N-hidroxymetil-N-metilurea	-99.98	-99.76
Melamine	-88.42	-38.01	Perhidro,1,2,4,tiadiazine 1,1dioxide	-99.95	-99.90
Glycerol	-99.81	-99.79	5-fluorocitosicine	-98.35	-89.41
Succinic acid	-99.84	-99.45	*o*,*o* dietil ditiofosfate	-99.90	-99.41
Pamabron	-99.76	-99.11	Bis(*o*-etiltiofosfono)disulfide	-99.98	-99.64
Trometamol	-99.83	-99.03	5-bromo-2-metil-5nitro-1,3dioxane	-85.43	-95.79
Hydracarbazine	-98.24	-80.40	2,4,5 triclofenol	-79.37	-89.27
Propazolamide	-51.16	-90.66	2,cloro-4-nitro fenol	-91.68	-71.87
Methazolamide	-87.24	-95.92	Clorometil -5-nitro-2-furilketone	-86.90	-65.80
Theophylline-Merodrin	-99.68	-98.16	4- nitrofenol	-97.88	-90.65
Bromothiazide	32.83	-96.78	5-nitro-2-firfurilmetil eter	-93.40	-88.69
Carzenide	-96.02	-98.78	Bis(dimetiltiocarbamoyl)disulfide	-99.62	-95.13
DS-30	-99.07	-96.44	4-bromofenil isotiocianato	-99.61	-99.17
DS-1	-99.76	-99.05	(2-hidroxypropyl trimetilamonium hydroxide	-99.60	-99.01
Oradon	-91.39	-82.84	3,4,5,6 tetrabromo-*o* -cresol	-26.80	-65.33
Propamin"soviet	-99.91	-99.50	6 cloro-1,2-benzisotiazolidin-3-one	-94.12	-93.71
Cystamine	-99.85	-99.24	6-hidroxi-2-oxobenzoxatiole	-99.17	-98.04
Amifostine	-100.00	-99.95	2,4,6 tribromo-3-metilfenol	-73.11	-85.09
Quimbosan	-89.64	-98.56	4 clorobenzoico acid	-99.39	-98.78
Adeturon	-99.99	-99.97	2 mercapto benzotiazole	-98.48	-99.55
Ficusin	-99.63	-94.79	N(2,2,2 tricloro-1- (4morfolinyl)	-82.40	-99.71

			etil)formamide		
Mexamin	-99.17	-93.91	5(3 Iodopropargyloxy-2-metilio)pirimidine	-87.01	-53.53
Peucedanin	-89.96	36.44	2(4 clorofenoxy)etanol	-97.03	-98.45

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Geroquinol	19.25	-11.73	Fosforotioic acid	-99.70	-98.18
MCHP	-95.63	-88.41	5-etil-*p*-aminobenzenetiosulfonate	-97.61	-93.84
Meglitinide	-63.31	-27.46	Tricloroetene	-97.83	-99.49
Calcii mesoxalas	-99.76	-99.12	Dimetilsulfoxide	-99.91	-99.62
Metformin	-99.97	-99.42	Trimetilsulfonium hidroxide	-99.84	-98.14
Tiforminhydrochloride	-99.96	-99.51	3-amino-4-hidroxibutanoico acid	-99.90	-99.53
Amformin	-99.34	-97.58	4 (2 aminoetil) imidazole	-99.73	-99.50
PIDH	-89.41	-98.68	1H (piridotiazin-one)	-94.18	-98.58
CPSI	-99.19	-92.51	5-sulfonalicylic acid	-97.63	-97.83
Benfosformin	-99.99	-99.98	2 metoxynitrofenol	-90.01	-68.43
Mebenformin	-99.88	-99.46	Salicilic acid dihidrogen fosfate	-99.99	-99.88
Glyclopyramide	-47.74	-84.35	1-fenilsemicarbazide	-99.81	-99.61
Carbutamide	-19.01	-47.42	N,N,2-trimetil-1,3-dioxalan-4yl metilamine	-94.37	-98.98
Metasulfanilbutylcarbamide	2.62	-40.85	2,2,2 tricloro-4-hidroxyacetanilide	-43.65	-98.09
Anticoman	-96.99	-89.76	4-hidroxyacetanilide	-94.00	-98.00
Furfurylurea	-80.90	-79.77	N-fenil acetidrazine	-97.49	-99.17
Glycyclamide	-39.81	-33.39	8-hidroxy-7-quinoline sulfonic acid	-93.15	-97.60
Tolazamide	-26.03	-47.60	O-acetilsalicylamide	-98.86	-92.21
Synthalin B	-87.21	-71.35	2-etoxybenzamide	-97.74	-94.02
Scyan	-99.96	-99.90	p-metoxyacetanilide	-94.28	-96.84
Enalaprilat	-40.68	-24.81	Etyl-p-amino benzoate	-94.99	-95.12
Ag 307	-99.90	-98.82	4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-3-(metilamino)-2H-indazole	-88.25	-81.02
Iodocholine	-99.53	-98.89	Triazino(5,6)quinoline	-98.37	-94.68
Nitricholine perchlorate	-99.69	-98.44	2,3 dihydro-9H-isoxazolo(3,2b)quinazolin-9-one	-98.37	-89.05
Disotat-Amp	-97.46	-97.03	Guanazole	-100.00	-99.88
Guancidine	-94.26	-85.64	Carbetimer	-99.87	-99.33
Diazoxide	-67.27	-93.22	BA 1	-99.96	-99.36
Guanabenz acetate	-97.14	-94.60	Norgamem	-99.74	-99.40
Mebetide	-90.79	-97.73	Cystogon	-99.77	-97.94
Hydralazine	-98.99	-96.64	Mitoguazone	-89.18	-99.53
Tiamenidine hydrochloride	-82.55	-91.92	Pyrimazid	-96.90	-57.56
Alarmine	-96.93	-98.77	Caracemide	-99.84	-68.30
Pildralazine	-90.27	-72.43	Chloromethylsilatrane	-99.56	-99.64
Oxdralazine	-91.75	-85.02	Etimidin	-91.76	-96.42
Clonidine hydrochloride	-66.75	-90.31	Sufosfamide	-99.84	-98.77
MJ 10459-2	-96.61	-93.42	Tegafun	-90.04	-65.86
Olmidine	-96.11	-97.04	Leucenol	-97.40	-82.20
Moxonidine	11.00	-42.55	Basidalin	-97.30	-96.30
Guanclofine	-93.66	-95.88	Asperlin	-79.98	-87.20
Oxonazine	37.02	47.16	Pipobroman	-57.20	-53.13

Triacctonamine	-72.62	-60.11	Benzotef	-99.58	-98.58
Hemedin	-98.49	-98.74	Glucin	-84.81	-97.25
Guanazodine sulfate	-98.02	-97.87	Dihydroxyacetone	-99.71	-99.38
Penbutamin	-91.08	-43.52	Acesulfame	-99.93	-99.11

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Guanisoquine sulfate	-99.62	-98.70	Cyclamic acid	-99.78	-99.36
Tolonidine nitrate	-86.95	-92.09	Melizame	-96.29	-90.01
Flutonidine hydrochloride	-82.84	-75.28	Phenetylurea	-98.45	-96.36
Barbismetylii iodidum	-89.71	91.81	Aspartame	-93.13	-66.82
Vincamine methyl chloride	-35.95	-80.35	S 2346	-98.07	-84.44
Metadiphenii bromidum	-92.13	-72.46	Chinoin-401	21.20	7.28
Trimetaphan camsilate	-90.39	-75.89	DL 204 IT	-90.64	-37.84
BAEA	-16.32	14.75	Clanobulin	-71.66	-26.07
Pentaquinomethonium	-97.99	-93.23	Equilenin	-96.04	-66.44
Phenactropinium chloride	-18.11	-31.54	Diethylstilbestrol	-87.39	-54.11
Pentacynium chloride	-71.21	-56.93	Pipadrol hydrochloride	-74.62	-94.94
Trimethidinium methosulfate	-77.33	-11.97	Ethyllysergamide	-55.68	-78.19
Plegarol	-43.80	-72.34	Hexestrol	-44.98	-52.07
Oxamethonium iodide	-60.86	-55.29	Trenbdone	-84.77	-59.51
Oxaditon	-81.16	-75.44	Hydroxyestrone	-27.96	-33.51
Agentit	-85.46	-89.58	Methallenestril	-95.12	-18.40
Dicoline	22.97	8.97	Piperazine estrone sulfate	-99.25	-59.95
Fubrogonium iodide	-12.07	28.68	Sigetin	-87.12	-47.31
Tetramethoquine methiodide	-99.36	-68.97	Epiestriol	-22.50	-70.53
Methyloxamethonium iodide	-82.21	-64.82	Nandrolone	12.90	-24.08
Hexamethonium	-96.47	-75.87	Nandrolone sulfate sodium	-94.40	-20.69
Trepirium iodide	-96.89	-91.47	Mecysteine	-99.73	-91.64
Imekhin	-89.50	-70.97	Tuaminoheptane	-97.53	-96.29
Dimecamine	-83.55	-59.36	Tyrosam	-99.62	-99.06
Penhexamine	-79.53	-48.00	Solution A 40	-74.82	-97.20
Mecamylamine	-85.83	-76.75	Methophedrinum	-96.07	-86.06
Leptodactyline	-98.77	-98.18	Proxamine	-91.55	-88.52
Tetrammonii iodidum	-99.92	-99.05	Formetamate	-99.76	-91.96
Methylene chloride	-99.58	-99.78	Indanazoline hydrochloride	-93.30	-96.74
Cryofluorane	-85.64	-99.98	Xylazine	-89.33	-84.88
Frigen 113	-86.55	-99.97	Metizoline	-97.79	-96.23
Teflurane	-89.05	-99.95	Cirazoline	-94.63	-96.28
Norflurane	-93.51	-99.90	Tramazoline hydrochloride	-86.38	-94.36
Tribromethanol	-98.93	-99.77	Phedrazine	-63.75	-70.46
Ethyl bromide	-99.49	-99.35	Naphazoline	-99.73	-99.02
Ethyl chloride	-99.46	-99.35	Tefazoline nitrate	-93.22	-67.88
Halopropane	-49.09	-99.32	Domazoline fumarate	-95.73	-77.94
Roflurane	-88.77	-99.76	Xylometazoline hydrochloride	-92.74	-9.67
Methioflurane	-89.18	-98.10	Mtrafazoline	-95.25	-83.31
Cyclopropane	-99.74	-99.77	Racefemine	-70.03	-89.94
Isopropylium chloratum	-98.77	-98.69	Cypentil	-99.36	-99.58
Sevoflurane	20.22	-99.79	Zoxazolamine	-98.94	-94.03

Fluroxene	-90.69	-99.81	Emylcamate	-99.23	-76.39
Vinyl ether	-99.40	-99.74	Cresotamide	-98.02	-94.66
Neothyl	-98.78	-98.81	Silamprobamate	-99.98	79.39
Isopryl	-98.74	-98.99	Meprobamate	-99.80	-34.39

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	ΔP%[a]	ΔP%[b]	nombre	ΔP%[a]	ΔP%[b]
Benzylicum	-99.79	-99.82	Chlorphenesin carbamate	-98.43	-93.50
Metacaine	-94.06	-94.91	Phenprobamate	-99.89	-98.50
Subcutin	-94.99	-95.12	Mephenesin	-97.78	-97.80
Anaesthaminol	-69.86	-84.33	Guaifenesin	-93.43	-96.99
Naretin	-45.78	-83.43	Flucarbril	-97.38	-86.81
Acidum isobutiacilicum	-93.39	-77.26	Dichlormezanone	-90.95	-80.44
Tireobutil	-32.73	-32.51	Mephenoxalone	-96.09	-94.14
Menthol	-70.80	-88.11	Methocarbamol	-98.23	-92.55
Clormecaine hydrochloride	-57.23	-76.90	Ebubamate	-99.15	6.61
Butamben	-78.41	-81.61	Strychnocarpine	-80.03	-93.81
Anatiroidol	-100.00	-99.94	Fenyripol hydrochloride	-87.63	-97.92
Basedol	-99.91	-99.75	AHR-2666	-94.78	-75.51
Mercaptothiazoline	-99.86	-99.83	Metaxalone	-98.21	-87.24
Tiouracilo	-97.76	-98.94	Carisoprodol	-94.66	67.31
Bathyran	-99.86	-98.90	Pifexole	-92.20	-57.69
Thiamazole	-99.83	-99.74	Quiloflex	-50.69	-92.94
Methylthiouracil	-95.03	-96.07	Clodanolene	-77.46	-8.83
Thiamazol methyl iodide	-99.78	-99.61	Carmecolina cloruro	-99.91	-98.55
Basthioryl	-99.82	-97.32	Furtrethonium iodide	-99.44	-98.98
Propyllthiouracil	-78.29	-84.80	Methacholine chloride	-98.49	-95.03
Carbimazole	-99.58	-96.76	Ezerina	-98.76	-46.13
Bijodtyrosin	-89.69	-90.70	Tetrastigmine	-99.87	-97.34
Fluorotyrosinum	-95.32	-63.74	Pilokarpin	-94.12	-87.96
Thibenzazoline	-99.80	-99.42	Eseridine	-94.59	11.48
Fenucil	-94.74	-96.18	Distigmine bromide	-69.82	79.11
Diobutil	-11.88	-58.97	Alifedrine hydrochloride	34.28	-30.25
Thiophenobarbital	-97.83	-78.87	Benzyllephedrine	-94.47	-96.97
Acidum clodronicum	-99.99	-99.99	Isalon Diwag	-42.96	-75.80
Allantovanamide	-99.85	-77.98	Etilefrine pivalate	-59.21	41.03
Orotric	-99.76	-99.04	SY 28	-97.68	-96.20
Imexon	-99.68	-99.53	Pivenfrine	-83.56	11.34
Isocalcio"Erba"	-99.70	-97.44	Bamethan sulfate	-71.82	-91.48
Treonin fosfatum	-100.00	-99.52	Varon	-91.45	-89.88
Alloxanthine	-32.43	-91.73	Isoprenaline	-36.93	-81.81
Mecytosine	-94.33	-90.32	Detenerol hydrochloride	-84.38	-94.51
Acustasin	-99.90	-93.98	Methoxyphenamine	-97.17	-94.70
Auxinutril	-99.50	-99.38	Mephentermine	-98.34	-97.23
Gaboxadol	-95.50	-91.99	Clorprenaline hydrochloride	-84.75	-91.37
Gluronsan	-96.68	-97.70	Phenylethanolamine	-99.82	-99.57
W 3580 B	-98.98	-98.99	Octopamine	-99.26	-98.74
Didym levulinate	-99.33	-98.48	Norepinephrine	-96.04	-95.42
Pivalylindandione	-93.91	30.05	Octodrine	-95.27	-93.40
Fluindarol	-93.76	-59.89	DIHNE	-76.51	-89.82
Omefin	-99.22	-86.94	Amfetamine	-99.71	-99.34

Xylocoumarol	-96.47	-26.52	Norephedrine	-99.44	-99.03
Phenprocoumon	-90.03	-39.27	Pulsoton	-98.77	-98.16
Dicumarol	-68.47	60.72	Metaraminol	-97.54	-97.10
Iowarfarin	-51.79	3.34	Deoxyadrenaline	-94.24	-96.20

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Warfarin	-81.91	-23.14	Corbadrine	-88.20	-90.03
Cyclocumarol	-91.00	6.92	Isometheptene	-95.41	-92.38
Oxazidione	-91.55	-81.59	Cyclopentamine	-91.64	-95.81
Diphenadione	-98.18	-56.14	Homorenon	-74.89	-82.08
Etiphen	-89.90	45.71	Metamfetamine	-99.28	-98.95
Nitrodimethylin	-92.91	-99.26	Ordenina	-97.60	-98.24
Methylis nicotinas	-99.46	-98.90	Etilefrine	-93.30	-97.37
Vasactin	-99.57	-95.93	Methyladrenaline	-76.76	-94.42
Ethiacin	-98.89	-98.47	Para-Aminoephedrine	-90.16	-96.63
Nicorandil	-97.26	-96.24	Propylhexedrine	-83.11	-92.93
Ampecyclal	-95.07	-95.77	Amezinium metilsulfate	-71.88	-85.86
Carpronium chloride	-98.92	-94.79	1195 L.D.2855	-95.49	-92.98
Sympatektoman-N	-97.76	-91.31	Dichlorisoprenaline	-55.71	-71.89
Nicodan percuton	-97.01	-94.56	Fostedil	-96.23	-83.77
Molsidomine	-57.45	-86.14	Isoxsuprine hydrochloride	18.30	-69.11
Silidianin	-61.40	29.98	Dilevalol hydrochloride	1.18	-35.62
Sch 24937	-55.47	-36.17	Buphenine hydrochloride	-10.54	-74.00
Axisonitrile	-18.41	41.04	Papaverine	-48.11	17.26
Strychnobrasiline	-31.06	-20.85	Chinotoxin	-24.79	-24.89
AY-17605	-94.49	-49.82	Apovincamine	-71.76	15.65
Cloguanamil	-99.44	-95.12	Vincamine	-6.11	34.58
Dabhekhin	-71.43	-72.58	Ifenprodil tartrate	8.85	-77.06
Feclomine	-47.40	-56.98	Diprofenehydrochloride	-35.07	-12.85
Etomiololine	-63.43	-53.10	Nicergoline	26.06	53.49
Hexalorxylol	-74.87	-97.05	Prenylamine	-91.46	-93.91
Supazine	-61.64	-61.77	Ericolol	35.34	50.55
Antimony sodium tioglycollate	-99.44	-99.87	K 4423	-37.26	-52.22
Dichorus	-99.79	-99.69	Penbutolol sulfate	34.56	-13.64
Metriponate	-98.38	-95.68	Pafenolol	-12.20	5.13
Safersan	-99.68	-99.66	Tolamolol hydrochloride	-40.21	-36.14
Lindane	77.99	-79.37	IPS 339	-80.13	0.88
Actractil	-91.91	-68.99	Bevantolol hydrochloride	11.42	-16.73
Bitricanate	-99.89	-99.12	Butyroxane	1.21	-49.02
Certuna	-96.78	-85.51	Butopamine	10.61	-75.52
Metilarecaidine	-98.76	-93.85	Dobutamine hydrochloride	52.61	-45.39
Punicine	-92.97	-96.05	Carbazeran	1.27	74.47
Antienite	-98.52	-99.30	Neo-Coronaril	-60.27	-70.84
Bromotimol	-86.59	-75.25	Phenothrin	-21.70	72.48
Iodotimol	-87.57	-83.96	Bromopropylate	14.04	-0.22
Famopos	-99.91	-95.23	Proclonol	-62.62	-74.55
Eucaliptol	-72.03	-75.11	Tibenzate	-99.24	-98.26
Antafenite	-99.55	-99.42	Iodofenphos	-96.20	-91.37
Nitramisole hydrocloride	-97.90	-80.67	Asame	-98.09	-98.78

Pyrantel tartrate	-97.53	-97.20	EN-3638	-39.85	-48.66
Vincofos	-55.19	-67.29	KC-8973	-86.03	19.71
Feniodium cloride	-14.49	-49.94	Ethydine	-55.21	73.14
Phoxim	-97.53	-81.57	Orazamide	-96.41	-96.67

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Antiolimine	-71.38	-86.91	Xanthine	-94.47	-96.06
Cetovex	-96.75	-77.28	Tiopronin	-99.34	-95.28
Crufomate	-99.17	-44.59	Nicoxamat	-99.40	-99.02
Pexantel	-75.93	-80.42	Acidum metioformicum	-99.21	-99.14
Ciclopramine	-91.57	-89.96	Orotonsan S	-98.12	-91.12
Dibenzepine Hidrochloride	-95.84	-70.52	Magnesii metioglicas	-98.20	-99.54
Mezepine	-97.80	-95.64	Ethyl glutamate	-98.49	-62.00
Bifemelane Hidrochloride	-97.91	-92.02	Succinyl-Methionine	-90.97	-69.76
Tandamine Hidrochloride	-82.63	-58.11	Acidum methenoxycinnamicum	-99.29	-98.60
Demexiptiline	-99.07	-84.97	Alibendol	-52.84	-58.26
Cimoxatone	-51.04	-85.19	Aminopromazine	-75.46	-86.32
Perafensine	-99.11	-95.21	Butaverine	-4.20	-40.29
Fluperlapine	-92.39	-45.20	N-Butylscopolammonium Bromide	24.69	-14.18
Elanzepine	-95.24	-76.26	Cimetropium Bromide	-41.49	-83.66
Nortriptyline	-99.76	-95.73	Cinnamedrine	-92.44	-96.10
Mariptiline hidrochloride	-99.44	-76.96	Emepronium Bromide	-97.18	-90.79
Pridefine hidrochloride	-99.22	-96.69	Fenpiverinium Bromide	-91.67	-80.68
Doxepin hidrochloride	-98.69	-91.52	Flopropione	-22.34	-55.16
Dosulepin hidrochloride	-98.71	-93.98	Hymecromone	-98.68	-90.18
Amedalin hidrochloride	-87.16	-26.85	Leiopyrrole	-39.16	-3.24
Noxiptiline hidrochloride	-92.37	-64.78	Nafiverine	-37.80	53.52
Serie de Predicción (Grupo Inactivo)					
DCF, BW 683c	-67.78	-80.83	Bis(etilmercuri)sulfide	-92.02	-91.22
3-Episiostatin B	-97.80	-94.37	Pentaclorofenol	26.85	-23.78
Thiacetazone	-98.00	-95.43	Cloro(2 hidroxifenil)mercuri	-93.63	-99.74
Foscarnet	-99.99	-99.86	*o,o* dimetil-1-acetoxy 2,2,2 triclorometanefosfonate	-94.14	-97.41
IMPY	-98.90	-99.53	3,5 dibromosalicylaldehide	-89.78	-96.83
SKF-23880 A	-96.14	-97.95	3,5 dibromosalicilyc amide	-84.11	-86.56
Cloral betaine	-99.40	-99.87	1-hidroxi-4,6-dimetil piridídone	-98.54	-89.09
Isopral	-97.29	-99.39	5(3 cloropropyl)4-metiltiazole	-95.04	-95.88
Bromobutanol	-94.15	-98.50	3 acetil-6-metil-2H-pyran-2,4(3H)dione	-96.70	-64.32
Agr 449	-99.73	-99.50	5-fenil-3-(triclorometil)tio 1,3,4-oxadioxol 2 (3H)one	-97.00	-96.03
Valerium Paul Thibault	-99.25	-97.74	1-Pirazolecarboxamidine	-99.81	-99.60
Cetohexazine	-97.90	-93.66	Carbamimidotioic acid	-99.90	-98.82
Bromisoval	-99.37	-93.91	Pirocatecol-3,5 disulfonic acid	-50.32	-96.21
Calcii diethylacetas	-98.51	-94.80	tiosalicilic acid	-98.74	-99.38
Gallobromolum	39.42	-29.72	2 hidroxibenzamine	-98.81	-98.32
Mepentamate	-99.88	-96.00	5-amino-1-fenil-1H tetrazole	-99.06	-91.24
Trimethadione	-99.64	-84.74	propyl-5-tiazole carboxylic acid	-97.63	-95.57
Valpromide	-95.93	-70.38	Acetanilide	-98.53	-99.23
Atrolactamide	-99.29	-96.78	3-hidroxyacetanilide	-93.55	-97.99

IL-16	-98.79	-80.63	O-acetil-5-bromosalicylic acid	-96.71	-89.05
Cintramide	-91.24	-75.47	Hydramitrazine	14.26	86.77
Tetrabenazine mecilate	38.30	61.92	Moxaverine	-85.26	-13.17
Metiapine	-77.76	-89.13	Flavoxate	-25.16	82.65

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Buramate	-99.53	-98.98	*o*-acetyl-3-iodosalicylic acid	-96.85	-92.86
Phensuximide	-99.67	-95.60	*o*-Carbamoylpenoxi acetic acid	-98.81	-97.47
Nirvanol	-96.82	-89.66	N-metil acetanilide	-99.58	-98.25
Phenobarbital	-98.83	-72.90	4-hidroxipropionalilide	-87.07	-94.12
Phenythilone	-95.12	-88.63	*p*-Etoxyanilinometane sulfonic acid	-94.30	-98.77
Tiletamine hydrochloride	-41.51	-76.88	2-isopropil-4-pentenoyl urea	-99.03	-82.57
Ferro-Drops	-99.83	-99.02	7 Cloro-3,3 dihydro-2H,9H isoxazolo benzoxazin	-86.31	-74.96
Orotonsan Fe	-99.02	-96.05	6,7dihydroxi-4-metil coumarin bis(hidrogen sulfate)	-100.00	-97.34
Cobalti besilas	-99.81	-99.77	Hadacidin	-99.87	-99.88
Sodium dipantoylferrate	-98.49	-93.72	Fluoxyplin	-96.30	-96.06
Aloe-Emodin	-51.45	9.85	Propanoic acid	-99.85	-99.39
Oxyphenisatin Acetate	-94.38	54.95	Fluorembichin	-89.78	-98.21
Bibrofenum	-82.02	-95.24	Etretin	-88.78	55.46
Sango-Stop	-93.23	-95.43	Tetramin	-99.00	-99.76
Naftazone	-99.77	-94.34	Mitobronitol	-78.75	-96.80
Iprazochrome	-87.20	-29.27	Imifos	-97.17	-95.31
Lemidosul	-83.11	17.05	Spiroplatin	-99.35	-97.04
Glycuril	-99.93	-99.70	Azapicyl	-96.94	-95.20
Acetazolamide	-74.74	-97.17	Uramustine	-58.57	-79.06
Oxaden	-25.96	-87.44	Novembitol	-97.29	-98.00
Chlormerodrin	-98.46	-99.14	Nifuron	41.06	25.77
Manna sugar	-97.83	-98.52	Razoxan	-82.72	-69.43
Sulclamide	-75.03	-91.18	Xylose	-98.64	-99.46
Mateina	-99.81	-81.79	Benzosulfimide	-94.55	-98.64
Pallirad	-99.99	-99.52	Dienestrol	-95.04	-78.74
WR 2823	-99.98	-99.80	Vinconate	-91.43	-51.57
Beroxan	-98.17	-81.48	Equilin	-83.74	-54.61
TA-078	19.34	-55.22	Estrone	-49.56	-33.79
Tonyol	-99.69	-97.40	Drupanol	-60.60	-46.22
Etoformin hydrochloride	-98.71	-90.70	Estradiol	-35.27	-67.27
Phenformin hydrochloride	-99.86	-99.75	ASL-7003	-94.26	-97.13
Phenbutamide	-86.02	-80.16	Amidefrini mesilas	-96.48	-98.22
Centpiperalone	-96.07	-93.09	Mephentermine	-98.34	-97.23
Clomoxir sodium	-54.98	-69.63	Tetryzoline hydrochloride	-98.13	-97.68
Glyparamide	0.32	-54.45	Fenoxazoline	-90.58	-86.58
Bromcholine	-99.48	-98.86	Clonazoline hydrochloride	-98.92	-96.13
Abbott-31699	-86.59	-94.81	Coumazoline	-95.61	-92.85
Guanoxabenz	-92.68	-85.91	Tymazoline hydrochloride	-87.29	-64.56
Dihydralazine	-93.83	-81.57	Isopropylmethoxamine	-3.38	-18.47
MK-534	-83.80	-95.09	Oxymetazoline hydrochloride	-52.98	40.44

Guanfacine hydrochloride	-98.44	-93.85	Orphenadrine hydrochloride	-94.81	-94.07
Guanoclor sulfate	-96.82	-90.48	Chlorzoxazone	-97.34	-96.20
Guanacline sulfate	-99.52	-99.21	Dimebamate	-99.95	-77.24
Guanoctine hydrochloride	-93.85	-89.61	DEP	-96.28	-95.66
Ciproximide	-97.27	-89.60	Fenoverine	-53.14	-48.76

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Nicopholine	-96.14	-98.70	Styramate	-99.89	-99.47
Stilonium iodide	-84.33	-66.67	Betaquil	-99.86	-99.04
Paramyon	-93.96	29.81	Glyketal	-34.68	-69.90
Gaplegin	-82.16	-33.56	Promoxolane	-49.41	-24.81
Dimecolonium iodide	-87.34	-61.50	Chlormezanone	-97.48	-93.28
Chlorisondamine chloride	-59.93	-8.26	Mephenesin carbamate	-99.41	-94.24
Tiamethonium iodide	-92.55	-65.69	Murexine	-95.35	-96.94
Temechin	-76.16	-74.17	Tartrate	14.26	86.77
Cyclocholine tosilate	-99.85	-99.86	Nafomine	-99.92	-98.50
Halothane	-90.77	-99.93	Luvatren	-95.94	-80.48
Ethylene	-99.88	-99.87	Lorbamate	-95.78	39.90
Methoxyflurane	-90.14	-99.70	Fenyramidol hydrochloride	-89.38	-98.56
Aliflurane	-16.41	-88.52	Tybamate	-90.53	86.92
Vinamar	-99.09	-99.51	Acetylcholine	-99.34	-98.09
Saligenol	-99.00	-99.51	Dithiophos	-99.51	-92.26
Novasil	-95.21	-96.94	Pyrophos	-99.75	-95.45
Risocaine	-89.40	-89.29	Pyridostigmine bromide	-99.78	-96.38
Isobutamben	-80.08	-75.70	TV 399	-37.20	-82.94
Iodothiouracil	-92.67	-98.20	Doxaminol	-41.06	-67.55
Aminomethiazole bitartrate	-99.77	-99.26	MK-801	-96.53	-97.67
Mipimazole	-99.14	-98.20	Methyphemin,M6T	-93.55	-76.99
Beta-Dijodtyrosin	-83.03	-95.53	Etafedrine hydrochloride	-94.03	-95.93
Bentiuracil	-91.45	-94.97	Dimetofrine hydrochloride	-57.14	-70.94
Dimaval	-99.91	-99.51	Orciprenaline sulfate	-36.42	-82.35
Quisqua lamine	-99.96	-92.63	Isofenefrine	-83.14	-94.36
Pyrglutargine	-99.47	-98.76	Alfetamine	-99.09	-99.35
Eutrit	-99.05	-99.21	Dioxethedrin	-37.56	-77.95
Esorben	-96.63	-95.45	Norfefrine	-99.20	-98.70
Anisindione	-98.60	-80.43	Dopamine	-98.00	-96.86
N. H. C	-99.12	-79.96	Oxidopamine	-88.24	-87.78
Napharin	-66.40	27.73	Pacamine	-92.70	-91.05
Dan Shen-Su	-91.45	-95.61	Adrenaline borate	-98.56	-94.35
577 Cycloleucine	-98.99	-94.85	Cathine	-99.44	-99.03
Percloroetane	-88.97	-99.90	Hydroxyamfetamine	-98.85	-98.19
Dimetrizadole	-98.54	-86.47	Phenylephrine	-97.61	-98.60
Fospirate	-96.88	-91.17	Synephrine	-97.79	-98.63
Butonate	-97.47	-84.85	Ephinephrine	-88.57	-95.36
lobendazole	-90.87	-95.09	Phenamazoline	-95.23	-99.24
Antazonite	-92.18	-92.49	Pholedrine sulfate	-97.17	-97.26
Tioxidazole	-90.74	-66.73	Oxyephedrine	-94.37	-96.44
Morantel tartrate	-96.57	-91.98	Dioxifedrine	-72.65	-88.13
Amendol	-85.03	-24.60	Metanephrine	-89.75	-93.22

Desipramine dibudinate	-97.92	-91.87	AMT	-92.54	-97.89
Adinazolam	-80.17	-23.50	Phenoxybenzamine	-44.56	-88.76
Protriptyline hidrochloride	-98.28	-97.50	Benfurodil hemisuccinate	-85.02	62.09
Spiroxepin	-79.81	-76.87	Aligeron	-92.99	-98.38
Ketimipramine	-93.46	-73.39	Belarizine	-80.17	-95.63
Binedaline hidrochloride	-93.78	-94.06	Odiphalin	-60.13	-82.09

Tabla 4.5. *Cont.*

nombre	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**	**nombre**	**ΔP%[a]**	**ΔP%[b]**
Cotriptyline	-99.35	-90.94	Iprocrololhydrochloride	91.75	93.84
Litracen	-99.93	-79.11	PHQA 33	-30.80	-47.84
Furazolidone	-78.85	-39.80	Exaprolol hydrochloride	27.74	-32.28
Clioquinol	-73.37	-78.02	Betaxolol	55.17	-56.27
Hidrocodona	-46.04	33.91	Bornaprolol hydrochloride	19.57	-47.40
723 Noscapina	-51.91	28.91	Chinoin 103	-34.45	-78.55
Amiphenazole	-97.39	-97.88	D 2343-HCl	48.20	-15.14
Codeinemethylbromide	-85.19	-65.19	ROM-203	-3.81	-87.25
Dextromoramide	-13.54	-53.41	Flusoxolol	94.76	69.79
Dimepheptanol	-77.46	-62.48	Canfochinid	-9.22	-65.72
Tenalidine tartrate	-63.87	-81.93	Tioctilate	-43.64	-33.06
Fenyltoloxamine	-95.83	-95.80	Thanite	-76.71	-6.48
Prometazine hydrocloride	-88.40	-89.76	Heptenophos	-99.67	-97.59
meflopenhidramine	-74.89	-33.34	Arphamenine A	-97.24	-75.58
Ametobenzepine	-96.54	-94.61	Lipothiamine pyrophosphate	-99.94	-99.55
Histamithizine	-76.32	-81.42	Homocysteine thiolactone	-99.73	-98.27
Tripolidine hydrocloride	-82.47	-85.35	Tioliacic	-99.38	-98.91
Histapipendine	-76.00	-94.90	Oxomethionine sodium	-98.80	-96.84
Colestipol	-99.98	-99.69	Citiolone	-98.27	-97.17
Nicomethanol	-99.60	-99.71	Methioninol	-99.06	-97.35
Acide tizoprolique	-96.85	-96.22	Thioctamide	-87.19	-91.14
Metexaminum	-97.67	-95.84	Ambucetamide	7.15	28.77
Clofibrate	-52.15	-9.38	Apoatropine	-85.72	-74.30
Urefibrate	-86.49	-24.16	Caroverine	-7.69	51.22
Clofenapic acid	-94.13	-49.93	Diisopromine	-70.50	-63.52

[a]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.3 (usando los índices lineales no-estocásticos); [b]Resultados de la clasificación de los compuestos obtenida a partir de la Ec. 4.4 (usando los índices lineales estocásticos): ΔP% = [P(Activo) - P(Inactivo)]*x*100; donde P(activo) es la probabilidad con que las ecuaciones clasifican un compuestos como activo y P(Inactivo) es la probabilidad con que los modelos clasifican un compuesto como inactivo. Este valor (ΔP%) toma valores positivos cuando P(activo)>P(Inactivo). Por tanto, cuando ΔP% es positivo (negativo) el compuesto es clasificado como antimalárico (no-antimalárico).