

| | | | | | |
|--|---|-------|---|-------------------|----------------|
| <i>Nereis. Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación</i> | 7 | 27-37 | Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir | Valencia (España) | ISSN 1888-8550 |
|--|---|-------|---|-------------------|----------------|

Aplicación de topología molecular a la predicción de la actividad frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense* de compuestos bicíclicos derivados de la 4-metilpiperazina

Fecha de recepción y aceptación: 12 de noviembre de 2014, 10 de diciembre de 2014

José Rafael Bretón Martínez^{1,2,3}, Cinthia Delma Torrico Ovando¹, Nayra Torrico Ovando¹, María Gálvez-Llompert^{1,4}, Jorge Gálvez Álvarez^{1,4}, Ramón García-Doménech^{1,4*}

¹ Máster de Enfermedades Parasitarias Tropicales, Facultad de Farmacia. Universitat de València.

² Servicio de Pediatría. Hospital Doctor Peset, Valencia.

³ Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universitat de València.

⁴ Departamento de Química Física, Facultad de Farmacia. Universitat de València.

* Correspondencia: Avenida V. A. Estellés, s/n. 46100 (Burjassot) Valencia. España. E-mail: ramon.garcia@uv.es



ABSTRACT

Trypanosoma brucei rhodesiense causes the most virulent form of sleeping sickness in East Africa. Without treatment this disease has a fatal course. Currently, there are only five drugs in use and only one of them (melarsoprol) is effective in the final stage of the disease. To find new drugs with anti-trypanosomal activity, it has been developed a mathematical model based on molecular topology aimed at finding novel active compounds from a group of bicyclic derivatives of 4-methylpiperazine. Using linear discriminant analysis it was found a model that could correctly classify the activity of 93% of 32 compounds studied. In order to predict the antiparasitic activity, a multilinear regression analysis was carried out so that it was able to explain 86% of the variance. The validation of this model was made by cross-validation and a test of randomness. Finally, the selected model was applied to the search for new bicyclic compounds potentially active.

KEYWORDS: *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *QSAR Analysis*, *molecular topology*.

RESUMEN

Trypanosoma brucei rhodesiense es la causa de la forma más virulenta de la enfermedad del sueño en África del Este. Sin tratamiento esta enfermedad tiene un curso fatal. Por el momento solo hay 5 fármacos en uso y solo uno de ellos (melarsoprol) es eficaz en la fase final de la enfermedad. Se ha desarrollado un modelo topológico matemático encaminado a buscar nuevos compuestos con actividad antitripanosómica para un grupo de compuestos bicíclicos derivados de la 4-metilpiperazina. Utilizando el análisis lineal discriminante se encontró un modelo capaz de clasificar correctamente la actividad del 93% de 32 compuestos estudiados. Con el objetivo de predecir la actividad antiparasitaria, se realizó un análisis de regresión multilínea capaz de explicar el 86% de la varianza. La validación de este modelo fue realizada por el método de *cross-validación* y mediante un test de aleatoriedad. Finalmente, el modelo seleccionado fue aplicado para la búsqueda de nuevos compuestos bicíclicos con teórica actividad frente al *Trypanosoma brucei*.

PALABRAS CLAVE: *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *análisis QSAR*, *topología molecular*.

INTRODUCCIÓN

Los parásitos eucariotas de la especie *Trypanosoma brucei* son responsables de la tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño). Millones de personas de 36 países del África subsahariana están amenazadas por la enfermedad del sueño [1] y se estima que se producen alrededor de 30.000 casos cada año. Las dos subespecies, *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense*, son infecciosas en el hombre. Son transmitidas por la mosca tse-tse [2], *Trypanosoma brucei rhodesiense* es más virulenta y causa la enfermedad del sueño en África del Este. Es responsable de una enfermedad con inicio agudo y velocidad de progresión más rápida. La enfermedad sin tratamiento tiene un curso fatal. Por el momento hay 5 fármacos en uso (pentamidina, suramina, nifurtimox, eflornitina y melarsoprol), pero solo el melarsoprol es eficaz en la fase final de la enfermedad. Sin embargo, su admi-



nistración es dolorosa y tiene un riesgo de mortalidad asociada por encefalopatía en el 5-10% de los casos [3]. En el campo de la investigación de nuevas vacunas no se ha encontrado una alternativa realmente prometedora [4]. Por eso, la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la tripanosomiasis es de especial importancia.

En el estudio de relaciones cuantitativas estructura-actividad (análisis QSAR –*Quantitative Structure Activity Relationships*–) la topología molecular se ha convertido en una herramienta muy útil para caracterizar estructuralmente una molécula y predecir de forma rápida y precisa diversas propiedades físico-químicas y biológicas de esta [5-6]. La topología molecular se ha utilizado en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antiinflamatoria [7], antiherpética [8], antiepiléptica [9], broncodilatadora [10], citostática [11], antimicrobiana [12], antifúngica [13] y antimalárica [14-15], frente a la colitis ulcerosa [16], actividad antihistamínica [17] y actividad repelente de mosquitos [18], entre otras aplicaciones.

Existen asimismo estudios en la aplicación de la topología molecular en la búsqueda de compuestos activos frente a *Trypanosoma brucei* [19-21]. La actividad antitripanosómica de compuestos bicíclicos derivados de la 4-metilpiperazina fue estudiada por Faist *et al.* [22] y entre ellos se encontró que muchos mostraban actividad.

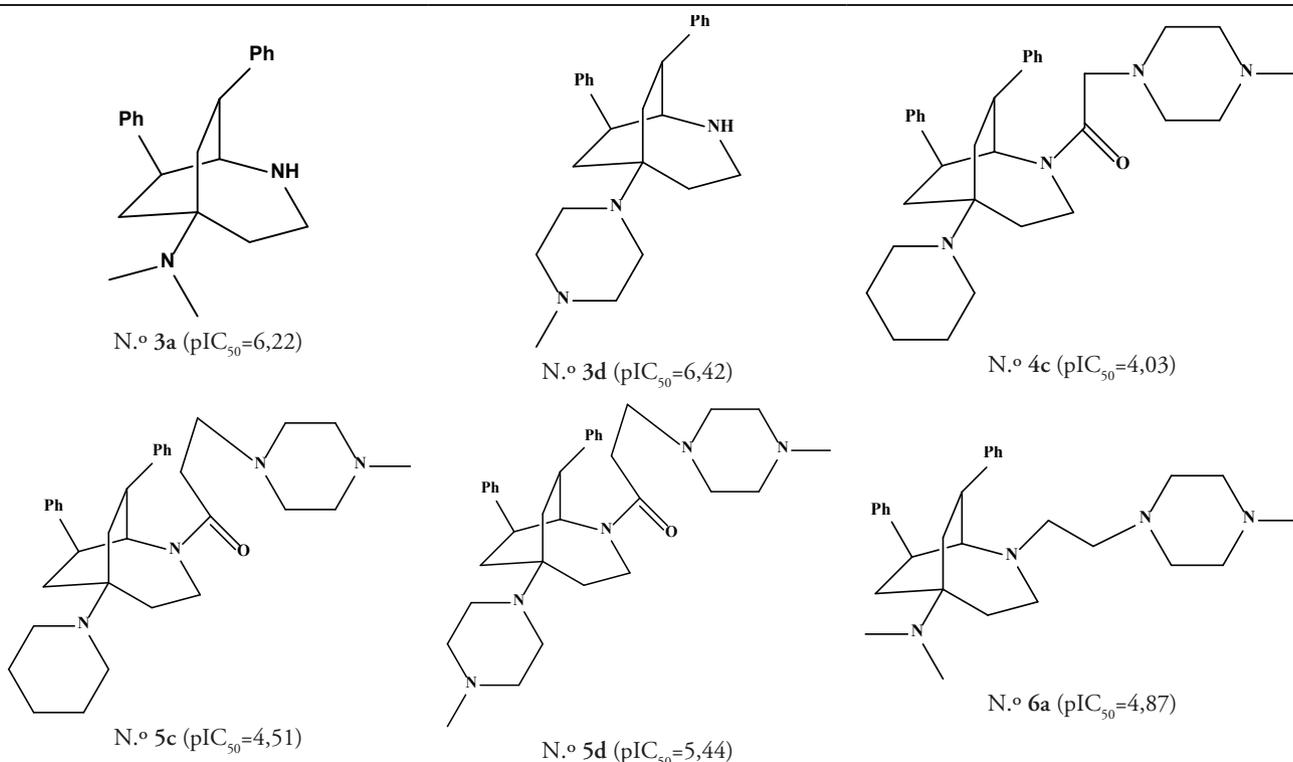
El objetivo del presente trabajo fue desarrollar modelos topológicos aplicando distintas técnicas de análisis estadístico (análisis discriminante y regresión multilínea) con el fin de caracterizar la actividad de los compuestos estudiados por Faist *et al.* y aplicarlos en la búsqueda de nuevos derivados con teórica actividad antitripanosómica.

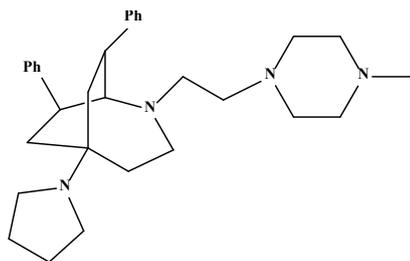
MATERIAL Y MÉTODOS

Compuestos analizados y ensayos realizados

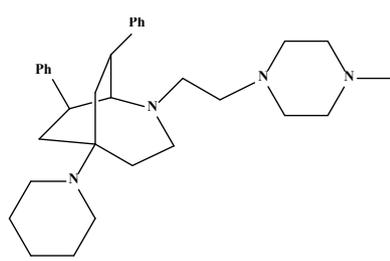
Se seleccionaron un total de 32 compuestos con estructura química base 2-azabicyclo-nonano y bicyclo-octano e incorporando el grupo 4-metilpiperacino o pirrolidino. La tabla 1 muestra la estructura de los compuestos estudiados, así como la actividad antiparasitaria frente a *T. brucei rhodesiense* en unidades de pIC_{50} ($pIC_{50} = -\log IC_{50}$) donde IC_{50} representa la concentración inhibitoria 50 micromolar (μM). La numeración de las moléculas seguida es la misma que la utilizada en el trabajo original de donde se ha sacado la información que aparece en la tabla 1 [22].

Tabla1. Estructura química de los compuestos estudiados y actividad antiparasitaria frente a *T. brucei rhodesiense*

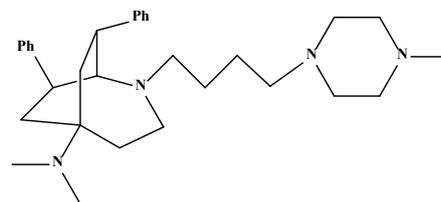




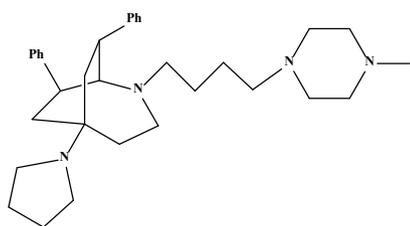
N.º 6b (pIC₅₀=5,20)



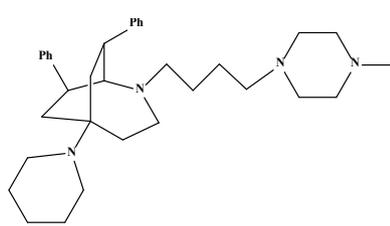
N.º 6c (pIC₅₀=4,36)



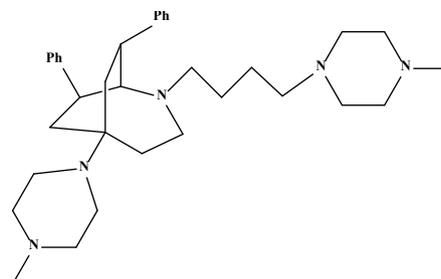
N.º 7a (pIC₅₀=4,94)



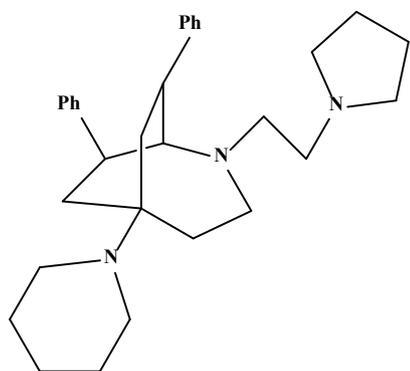
N.º 7b (pIC₅₀=5,16)



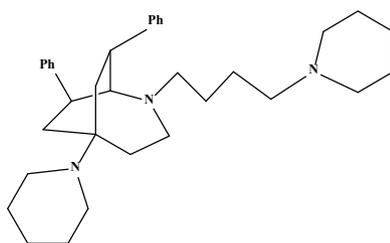
N.º 7c (pIC₅₀=4,76)



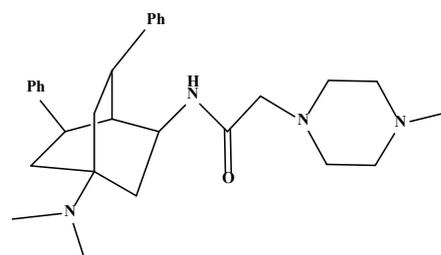
N.º 7d (pIC₅₀=5,18)



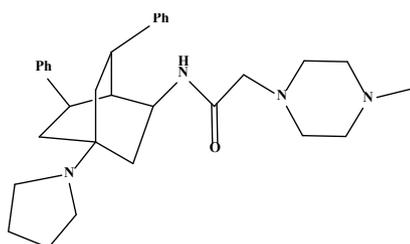
N.º 8c (pIC₅₀=4,59)



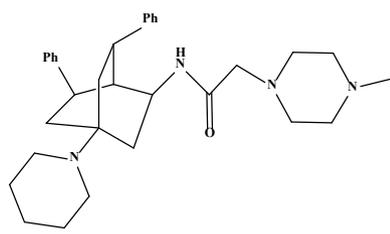
N.º 9c (pIC₅₀=4,73)



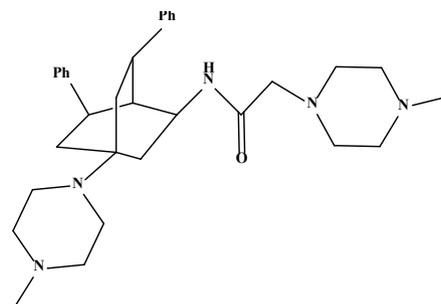
N.º 12a (pIC₅₀=5,80)



N.º 12b (pIC₅₀=5,95)

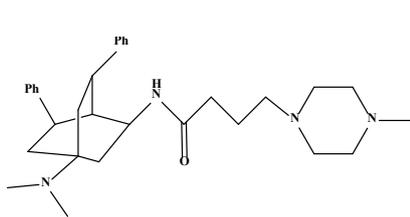
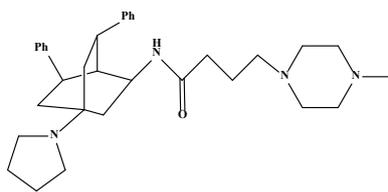
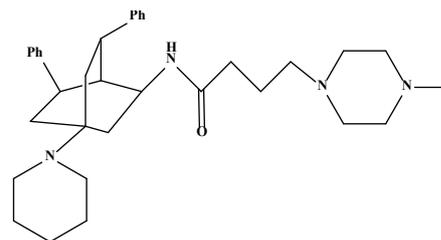
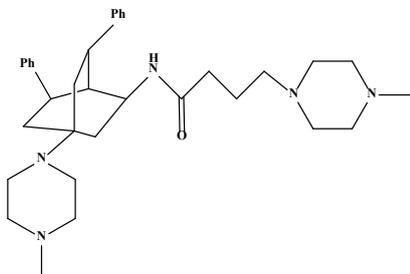
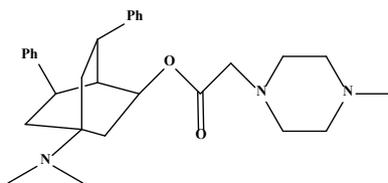
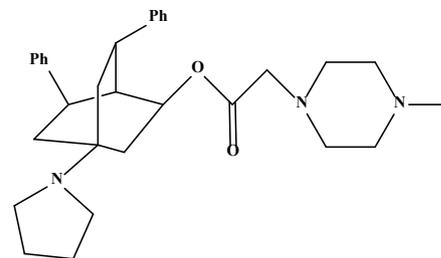
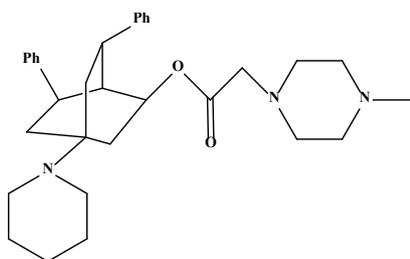
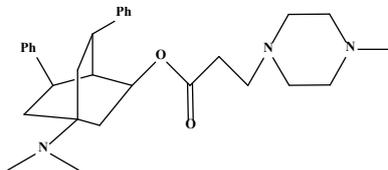
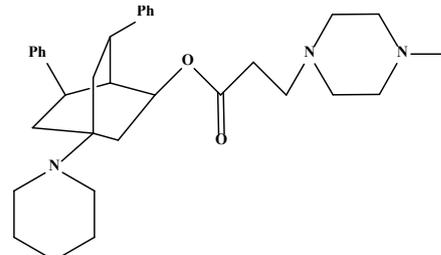
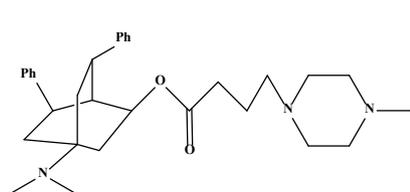
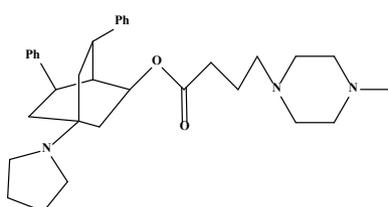
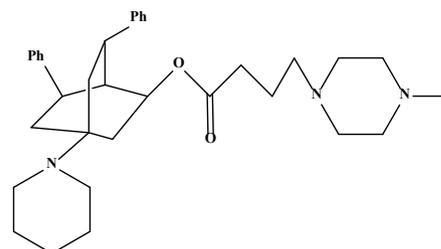
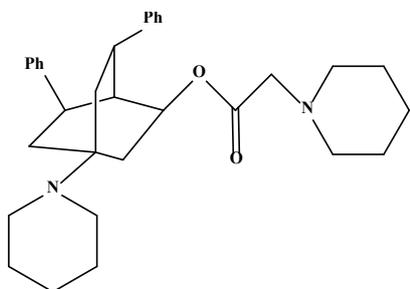
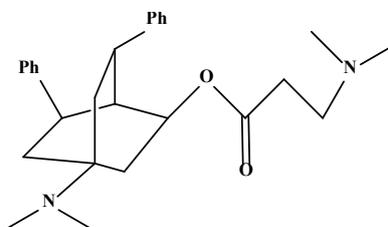


N.º 12c (pIC₅₀=6,16)



N.º 12d (pIC₅₀=5,69)



N.º 13a (pIC₅₀=5,56)N.º 13b (pIC₅₀=5,38)N.º 13c (pIC₅₀=6,07)N.º 13d (pIC₅₀=5,48)N.º 18a (pIC₅₀=6,89)N.º 18c (pIC₅₀=6,06)N.º 19a (pIC₅₀=6,68)N.º 19b (pIC₅₀=6,35)N.º 19c (pIC₅₀=7,06)N.º 20a (pIC₅₀=7,10)N.º 20b (pIC₅₀=6,82)N.º 20c (pIC₅₀=6,80)N.º 21c (pIC₅₀=6,06)N.º 22a (pIC₅₀=6,96)

Descriptores moleculares

Todos los compuestos analizados en este trabajo fueron caracterizados por un conjunto de 62 descriptores bien conocidos, entre ellos subgrafos tipo Randic, Kier y Hall de hasta cuarto orden (${}^m\chi_t$, ${}^m\chi_t^v$) [23,24], índices topológicos de carga de hasta quinto orden (J_m , G_m , J_m^v , G_m^v) [25], cocientes y diferencias entre los índices de conectividad de valencia y no valencia (${}^mC_t = {}^m\chi_t / {}^m\chi_t^v$ y ${}^mD_t = {}^m\chi_t - {}^m\chi_t^v$) e índice de Wiener [26], así como descriptores constitucionales sencillos tales como el número de vértices (N), longitud del grafo (L), número de ramificaciones (R), pares de ramificaciones (PR), etc. Los descriptores usados para ello se obtuvieron con el programa DESMOL11 [27].

Algoritmos QSAR

Análisis lineal discriminante

El objetivo del análisis lineal discriminante (ALD) es encontrar una función lineal capaz de discriminar entre compuestos activos e inactivos a partir de sus descriptores [28]. En el presente estudio, el grupo activo lo forman los compuestos con probada actividad antitripanosómica ($IC_{50} < 1 \mu M$) y el grupo inactivo los compuestos con valores de $IC_{50} > 1 \mu M$. La capacidad discriminante fue evaluada sobre la base del porcentaje en el que clasificó correctamente los compuestos dentro de cada grupo. El ALD fue realizado con la ayuda del programa Statistica [29]. La selección de los descriptores se basó en la F de Snedecor y el criterio de clasificación fue la distancia de Mahalanobis. El programa escoge las variables para calcular la función discriminante (FD) en un modo *stepwise*. A cada paso la variable que añade más a la separación de los grupos se incorpora a la función discriminante. La calidad de la función discriminante se evalúa por medio del parámetro lambda de Wilks, λ . La capacidad discriminante se expresó por medio del porcentaje de clasificación correcta para cada grupo.

Una vez obtenida la FD es interesante realizar el correspondiente diagrama de distribución de la actividad farmacológica (DDAF). Estos gráficos son útiles para determinar el intervalo de la FD en el que la expectativa, E, o probabilidad de encontrar compuestos activos, es máxima. Los DDAF son histogramas en los que se representa en el eje de ordenadas la E y en el eje de abscisas la FD. Para un intervalo arbitrario de FD, se puede definir la expectativa de actividad, E_a , como: $E_a = a/(i+1)$, donde a representa el número de compuestos activos en el intervalo dividido por el número total de compuestos activos e i representa el número de compuestos inactivos en el intervalo dividido por el número total de compuestos inactivos. La probabilidad de inactividad viene definida de forma simétrica por $E_i = i/(a+1)$. Esta representación nos da una buena visualización de las regiones de mínimo solapamiento y permite la selección de intervalos de la FD en los que la probabilidad de encontrar compuestos activos es máxima.

Análisis de regresión multilínea

La ecuación de regresión se obtuvo correlacionando el valor pIC_{50} con los mencionados índices topológicos por análisis de regresión multilínea [28] utilizando el programa Statistica [29]. El programa buscó combinaciones de 1, 2, 3... variables independientes y se seleccionó aquella que al optimizar un valor de $R^2 > 0,8$ comprendía el menor número de variables para evitar el sobreajuste. Para validar la función de predicción seleccionada se realizó una crosvalidación interna y un test de aleatoriedad. Para la validación interna se usó el algoritmo *leave-one-out*, en el que un compuesto se elimina del modelo y se recalcula su valor de actividad pIC_{50} con los restantes compuestos y los descriptores de la ecuación de regresión seleccionada. El proceso se repite tantas veces como compuestos se estudian. Con los valores predichos se determina el coeficiente de predicción Q^2 y se compara con el R^2 . Para el test de aleatoriedad, los valores de la propiedad se intercambian entre las moléculas de forma aleatoria y se recalculan R^2 y Q^2 . El modelo se considera estable si se obtienen valores de R^2 y Q^2 muy bajos y lejanos a los del modelo de regresión seleccionado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda de un modelo topológico matemático útil para predecir la actividad antitripanosómica se realizó en dos fases. En la primera se obtuvo una FD dirigida a distinguir entre compuestos activos e inactivos. En la segunda se obtuvo una función topológica capaz de predecir el valor de tal actividad en términos de pIC_{50} . Ambas funciones constituyen el marco del modelo matemático que va a permitir la búsqueda y selección de teóricos nuevos compuestos con actividad antitripanosómica.

Para conseguir la FD aplicamos el ALD a un total de 32 compuestos. El grupo activo lo forman los compuestos con $IC_{50} < 1 \mu M$, mientras que el inactivo los compuestos con valores de $IC_{50} > 1 \mu M$.



La FD seleccionada fue:

$$FD = -279,7 + 281,4^3 C_c - 6,788 R$$

Ec. 1

$$N = 32 \quad F = 39 \quad \lambda \text{ (lambda de Wilks)} = 0,269$$

Según esta función, un compuesto dado se clasificará con potencial actividad antitripanosómica, si $FD > 0$, y como inactivo si $FD < 0$. Los descriptores topológicos utilizados fueron ${}^3C_3 = {}^3\chi_c / {}^3\chi_c^v$ y R . Ambos descriptores informan sobre el grado de ramificación de la molécula. La función discriminante seleccionada clasificó correctamente como activos al 85,7% del grupo activo (12 de 14) y el 100% del grupo inactivo (18 de 18). Con ello el modelo fue capaz de clasificar correctamente la actividad del 93% de los compuestos. La tabla 2 muestra los resultados de clasificación obtenidos para cada compuesto (columnas 5, 6 y 7, representando la probabilidad de actividad, el valor numérico de FD y la clasificación del compuesto).

Tabla 2. Resultados obtenidos del análisis lineal discriminante y regresión multilínea para cada compuesto analizado

| Comp. | IC ₅₀ exp (mM) | pIC ₅₀ exp | Clas (exp) | Prob (Activ) | FD | Clas (calc) | pIC ₅₀ calc | Residual | pIC ₅₀ calc (vc) |
|-------|------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------|-------|----------------|------------------------|----------|--------------------------------|
| 3a | 0,6 | 6,22 | A | 0,998 | 6,3 | A | 6,22 | 0,007 | 6,21 |
| 3d | 0,38 | 6,42 | A | 0,922 | 2,5 | A | 6,42 | 0,000 | 6,42 |
| 4c | 92,01 | 4,04 | I | 0,029 | -3,6 | I | 4,59 | -0,549 | 4,80 |
| 5c | 30,79 | 4,51 | I | 0,029 | -3,6 | I | 4,58 | -0,073 | 4,61 |
| 5d | 3,62 | 5,44 | I | 0,000 | -8,1 | I | 4,81 | 0,628 | 4,55 |
| 6a | 13,54 | 4,87 | I | 0,004 | -5,6 | I | 5,13 | -0,264 | 5,15 |
| 6b | 6,35 | 5,20 | I | 0,001 | -7,5 | I | 4,88 | 0,322 | 4,85 |
| 6c | 43,66 | 4,36 | I | 0,001 | -7,5 | I | 4,88 | -0,515 | 4,92 |
| 7a | 11,5 | 4,94 | I | 0,004 | -5,6 | I | 5,13 | -0,193 | 5,14 |
| 7b | 6,99 | 5,16 | I | 0,001 | -7,5 | I | 4,88 | 0,280 | 4,85 |
| 7c | 17,57 | 4,76 | I | 0,001 | -7,5 | I | 4,88 | -0,120 | 4,89 |
| 7d | 6,67 | 5,18 | I | 0,000 | -10,7 | I | 5,25 | -0,075 | 5,25 |
| 8c | 25,56 | 4,59 | I | 0,005 | -5,4 | I | 4,41 | 0,187 | 4,37 |
| 9c | 18,43 | 4,73 | I | 0,005 | -5,4 | I | 4,41 | 0,329 | 4,35 |
| 12a | 1,6 | 5,80 | I | 0,267 | -1,0 | I | 5,88 | -0,083 | 5,88 |
| 12b | 1,13 | 5,95 | I | 0,110 | -2,1 | I | 5,68 | 0,270 | 5,64 |
| *12c | 0,69 | 6,16 | A | 0,110 | -2,1 | I | 5,68 | 0,485 | 5,61 |
| 12d | 2,06 | 5,69 | I | 0,001 | -6,9 | I | 5,95 | -0,268 | 5,98 |
| 13a | 2,74 | 5,56 | I | 0,267 | -1,0 | I | 5,90 | -0,334 | 5,92 |
| 13b | 4,15 | 5,38 | I | 0,110 | -2,1 | I | 5,70 | -0,315 | 5,73 |
| *13c | 0,86 | 6,07 | A | 0,110 | -2,1 | I | 5,70 | 0,369 | 5,65 |
| 13d | 3,3 | 5,48 | I | 0,001 | -6,9 | I | 5,97 | -0,490 | 6,01 |
| 18a | 0,13 | 6,89 | A | 0,997 | 5,6 | A | 6,74 | 0,144 | 6,73 |
| 18c | 0,87 | 6,06 | A | 0,993 | 5,0 | A | 6,59 | -0,534 | 6,64 |
| 19a | 0,21 | 6,68 | A | 0,997 | 5,6 | A | 6,78 | -0,100 | 6,79 |
| 19b | 0,45 | 6,35 | A | 0,993 | 5,0 | A | 6,63 | -0,287 | 6,66 |
| 19c | 0,087 | 7,06 | A | 0,993 | 5,0 | A | 6,63 | 0,427 | 6,60 |
| 20a | 0,08 | 7,10 | A | 0,997 | 5,6 | A | 6,78 | 0,320 | 6,74 |
| 20b | 0,15 | 6,82 | A | 0,993 | 5,0 | A | 6,63 | 0,191 | 6,62 |
| 20c | 0,16 | 6,80 | A | 0,993 | 5,0 | A | 6,63 | 0,162 | 6,62 |
| 21c | 0,87 | 6,06 | A | 1,000 | 10,1 | A | 6,35 | -0,293 | 6,37 |
| 22a | 0,11 | 6,96 | A | 1,000 | 12,0 | A | 6,59 | 0,373 | 6,56 |



La figura 1 muestra el diagrama de distribución de la actividad antitripanosómica obtenido con la función de discriminación (las barras blancas representan los compuestos inactivos y las negras los activos). Los compuestos activos se agrupan preferentemente en el intervalo entre -1 y 12 . Por tanto, un compuesto será clasificado como activo si muestra un valor de FD dentro de ese intervalo. Un compuesto se consideraría inclasificable si para él la $FD < -12$ o > 12 .

Para predecir el valor teórico de la actividad de cada compuesto se realizó un análisis de regresión multilínea utilizando los descriptores topológicos como variables independientes y pIC_{50} como variable dependiente.

La función seleccionada fue:

$$pIC_{50} = -33,67 + 16,69 {}^3C_c + 23,57 {}^4C_{pc} - 1,86 PR1 \quad \text{Ec. 2}$$

$$N = 32 \quad R^2 = 0,857 \quad Q^2 = 0,805 \quad EEE = 0,346 \quad F = 55,7 \quad p < 0,0001$$

La ecuación seleccionada muestra un valor de R^2 por encima de $0,8$ ($0,857$), lo que explica prácticamente el 86% de la varianza. Los descriptores topológicos que aparecen en la ecuación ${}^3C_3 = {}^3\chi_c / {}^3\chi_c^v$, ${}^4C_{pc} = {}^4\chi_{pc} / {}^4\chi_{pc}^v$ y $PR1$ evalúan, todos ellos, al igual que en la FD , el grado de ramificación molecular.

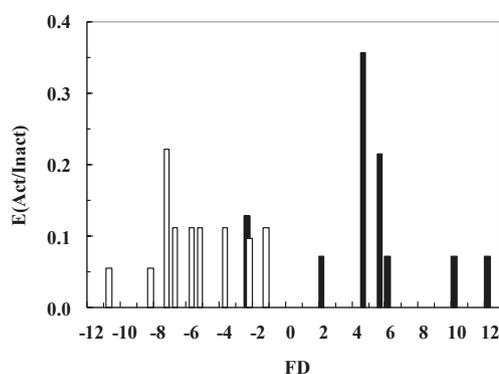


Figura 1. Diagrama de distribución de la actividad antitripanosómica obtenido con la función de discriminación FD .

La tabla 2 y la figura 2 muestran los resultados de predicción obtenidos para cada compuesto (columna 8). El residual más alto obtenido fue $0,628$ para el compuesto **5d** (columna 9, tabla 2). Este valor es inferior a dos veces el error estándar de estimación EEE , lo que indica que no existen *outliers*, es decir, compuestos a los que la función de predicción no pueda aplicárseles. La figura 3 muestra de manera gráfica lo apuntado anteriormente (el intervalo de ordenadas corresponde con el valor de EEE).

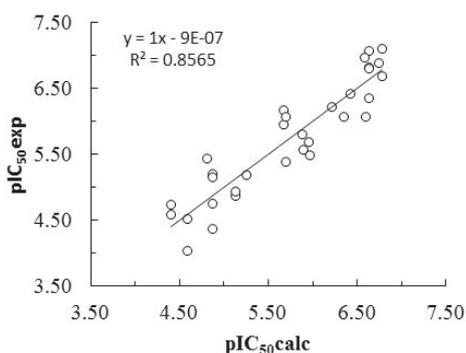


Figura 2. Representación gráfica de la actividad antitripanosómica experimental y la calculada para cada compuesto analizado.

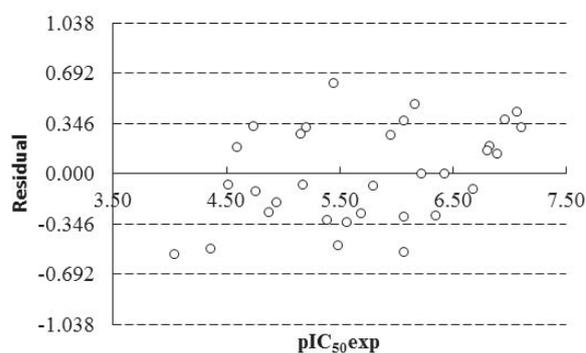


Figura 3. Representación gráfica de los residuales obtenidos para cada compuesto analizado.



La validación de la ecuación de regresión seleccionada fue realizada por el método de crossvalidación interna y el test de aleatoriedad. En cuanto al primero, se obtuvo un coeficiente de predicción $Q^2 = 0,805$, ligeramente inferior a R^2 , lo que sugiere un elevado poder predictivo (la columna 10 de la tabla 2 muestra los valores de pIC_{50} predichos por este método para cada compuesto). El test de aleatoriedad en el que se asignaron valores aleatorios a la variable dependiente mostró valores de R^2 y Q^2 muy bajos en comparación con los obtenidos con el modelo seleccionado (figura 4).

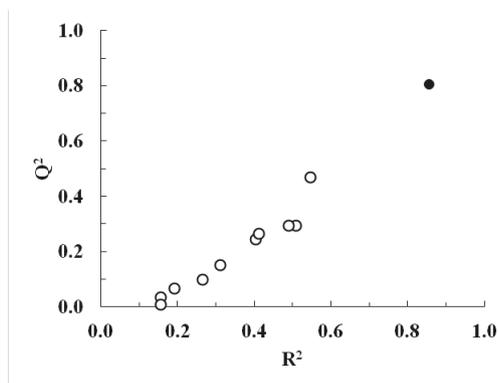


Figura 4. Test de aleatoriedad realizado con la función de regresión con pIC_{50} y el grupo de compuestos objeto de estudio.

Con los resultados del ALD y la regresión multilínea (ecuaciones Ec.1 y Ec.2) se ha obtenido un modelo topológico para la búsqueda de nuevos compuestos activos frente a *T. brucei rhodesiense*. Si el valor de $FD > -1$ y < 12 y el valor de $pIC_{50} > 6$ (que corresponde a una concentración $IC_{50} < 1\mu M$), el compuesto se clasificaría como potencialmente activo frente a ese parásito.

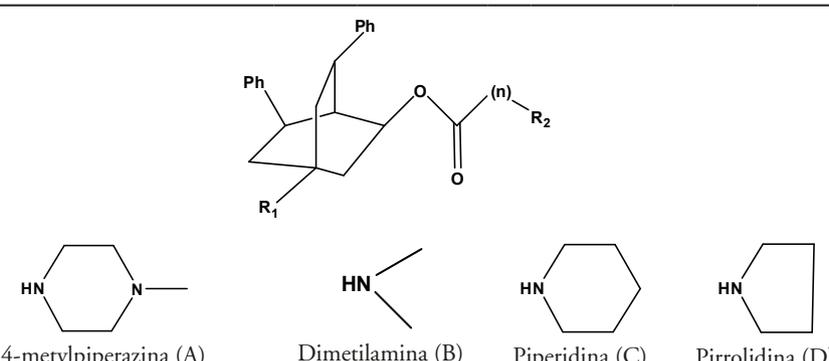
Partiendo de la estructura base de los compuestos n.º 18-22 que resultó ser la más activa, hemos realizado un cribado molecular construyendo nuevas moléculas al modificar los fragmentos 4-metilpiperazina (A), dimetilamina (B), piperidina (C) y pirrolidina (D) en las posiciones R_1 y R_2 (tabla 3), y la longitud “n” de la cadena hidrocarbonada.

En este cribado se han analizado, por una parte, la influencia de la longitud de la cadena “n” sobre la actividad antitripanosómica y, por otra, la presencia del fragmento 4-metilpiperazina (A) en la posición R_1 y los cuatro fragmentos utilizados (A, B, C y D) en la posición R_2 .

La longitud de la cadena “n” no altera apreciablemente la actividad antiprotozoaria (véanse las moléculas Tryp04, Tryp15 y Tryp18). Al intercambiar el fragmento (A) a la posición R_1 , se observa una disminución apreciable de la actividad cuando colocamos el fragmento (C), piperidina, en posición R_2 , sea cual sea la longitud “n” (véanse la moléculas Tryp9 y Tryp11). Para los fragmentos A, B y D en posición R_2 , la actividad se mantiene en valores similares a los compuestos más activos estudiados (19c, 20a, 20b y 20c).



Tabla 3. Resultados del cribado molecular realizado con el modelo de predicción de actividad antitripanosómica seleccionado



| Compd. | R ₁ | R ₂ | n | FD | pIC ₅₀ | IC ₅₀ |
|--------|----------------|----------------|---|-------|-------------------|------------------|
| Tryp01 | A | A | 1 | -0,57 | 6,79 | 0,16 |
| Tryp02 | A | A | 2 | -0,57 | 6,82 | 0,15 |
| Tryp03 | A | A | 3 | -0,57 | 6,82 | 0,15 |
| Tryp04 | A | A | 4 | -0,57 | 6,82 | 0,15 |
| Tryp05 | A | B | 2 | 5,89 | 6,64 | 0,23 |
| Tryp06 | A | B | 2 | 5,89 | 6,64 | 0,23 |
| Tryp07 | A | B | 2 | 5,89 | 6,64 | 0,23 |
| Tryp08 | A | C | 1 | -4,32 | 5,37 | 4,30 |
| Tryp09 | A | C | 2 | -4,32 | 5,40 | 3,98 |
| Tryp10 | A | C | 3 | -4,32 | 5,40 | 3,98 |
| Tryp11 | A | C | 4 | -4,32 | 5,40 | 3,98 |
| Tryp12 | A | D | 1 | 4,97 | 6,59 | 0,26 |
| Tryp13 | A | D | 2 | 4,97 | 6,63 | 0,23 |
| Tryp14 | A | D | 3 | 4,97 | 6,63 | 0,23 |
| Tryp15 | A | D | 4 | 4,97 | 6,63 | 0,23 |
| Tryp16 | B | A | 4 | 5,63 | 6,77 | 0,17 |
| Tryp17 | D | A | 4 | 4,97 | 6,63 | 0,23 |
| Tryp18 | C | A | 4 | 4,97 | 6,63 | 0,23 |

CONCLUSIONES

En este trabajo se estudió la actividad antitripanosómica de 32 compuestos (tabla 1) cuya estructura química base estaba formada por derivados del 2-azabicyclo-nonano y bicyclo-octano, incorporando el grupo 4-metilpiperazina o pirrolidina. Con este fin, se obtuvieron dos modelos topológico-matemáticos capaces de predecir dicha actividad antiparasitaria a nivel cualitativo (Ec.1) y cuantitativo (Ec.2), respectivamente. Por último, se predijo la actividad antitripanosómica de diversos análogos estructurales de los compuestos que presentan mayor actividad antitripanosómica (compuestos n.º 18-22). A raíz de este cribado virtual diversos análogos estructurales demostraron potencial actividad antitripanosómica de rango similar o superior respecto a los compuestos de partida. Si bien se requiere testar estos compuestos frente a dicha actividad antitripanosómica, podemos afirmar que la topología molecular ha demostrado ser una metodología eficaz en la búsqueda de nuevos compuestos con actividad frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense*.



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Máster en Enfermedades Parasitarias Tropicales de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia por los medios y ayuda prestados en el desarrollo y preparación del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A. Taladriz, A. Healy, E. J. Flores Pérez, V. Herrero García, C. Ríos Martínez, A. A. Alkhalsi *et al.* Synthesis and structure-activity analysis of new phosphonium salts with potent activity against african trypanosomes, *J Med Chem* 55(6) (2012) 2.606-2.622.
- [2] V. Lutje, J. Seixas y A. Kennedy. Chemoterapy for second-stage Human African trypanosomiasis, *Cochrane Database Syst Rev* 8 (2010) CD006201. DOI:10.1002/14651858.CD006201.
- [3] B. B. Trunz, R. Jędrysiak, D. Tweats, R. Brun, M. Kaiser, J. Suwiński *et al.* 1-Aryl-4-nitro-1H-imidazoles, a new promising series for the treatment of human African trypanosomiasis, *Eur J Med Chem* 46 (2011) 1.524-1.535.
- [4] F. La Greca y S. Magez. Vaccination against trypanosomiasis: can it be done or is the trypanosome truly the ultimate immune destroyer and escape artist?, *Hum Vaccin* 7 (2011) 1.225-1.233.
- [5] J. Gálvez, M. Gálvez-Llompарт y R. García-Doménech. Molecular topology as a novel approach for drug discovery, *Expert Opin Drug Discov* 7 (2012) 133-153.
- [6] J. Gálvez, M. Gálvez-Llompарт, R. Zanni y R. García-Doménech. Molecular topology - dissimilar similarities, *Drug Discov Today Technol* 10 (2013) e475-81.
- [7] M. Gálvez Llompарт, M. C. Recio y R. García Doménech. Topological virtual screening: a way to find new compounds active active in ulcerative colitis by inhibiting necrosis factor -kB, *Mol Divers* 15(4) (2011) 917-926.
- [8] J. V. de Julián Ortiz, J. Gálvez, C. Muñoz-Collado, R. García Domenech y C. Gimeno Cardona. Virtual combinatorial syntheses and computational screening of new potential anti-herpes compounds, *J Med Chem* 42(17) (1999) 3.308-3.314.
- [9] L. Bruno-Blanch, J. Gálvez y R. García-Doménech. Topological virtual screening: a way to find new anticonvulsant drugs from chemical diversity, *Bioorg Med Chem Lett* 13(16) (2003) 2.749-2.754.
- [10] I. Ríos-Santamarina, R. García-Doménech, J. Gálvez, J. Morcillo Esteban, P. Santamaría y J. Cortijo. Getting new bronchodilator compounds from molecular topology, *Eur J Pharm Sci* 22(4) (2004) 271-277.
- [11] J. Gálvez, R. García Domenech, M. Gómez-Lechón y J. V. Castell. Use of molecular topology in the selection of new cytostatic drugs, *J Mol Theochem* 504 (2000) 241-248.
- [12] C. de Gregorio Alapont, R. García-Doménech, J. Gálvez, M. J. Ros, S. Wolski y M. D. García. Molecular topology: a useful tool for the search of new antibacterials. *Bioorg Med Chem Lett* 10(17) (2000) 2033-6.
- [13] L. Pastor, R. García Domenech, J. Gálvez, S. Wolski y M. D. García. New antifungals selected by molecular topology, *Bioorg Med Chem Lett* 8(18) (1998) 2.577-2.582.
- [14] N. Mahmoudi, J. V. de Julian-Ortiz, L. Cicerón, J. Gálvez, D. Mazier, M. Danis *et al.* Identificación de new antimalarial drugs by linear discriminant analysis and topological virtual screening, *J Antimicrob Chemother* 57(3) (2006) 489-497.
- [15] N. Mahmoudi, R. García Doménech, J. Gálvez, K. Farhati, J. F. Franetich, R. Sauerwein *et al.* New active drugs against liver stages of *Plasmodium* predicted by molecular topology, *Antimicrob Agents Chemother* 52 (2008) 1.215-2.
- [16] M. Gálvez-Llompарт, R. Zanni y R. García-Doménech. Modeling natural anti-inflammatory compounds by molecular topology, *Int J Mol Sci* 12 (2011), 9.481-9.503.
- [17] M.J. Duart, R. García-Doménech, G. M. Antón-Fos y J. Gálvez. Optimization of a mathematical topological pattern for the prediction of antihistaminic activity, *J Comput Aided Mol Des* 15(6) (2001) 561-572.
- [18] M. A. Martínez Rodríguez, R. J. Seguí López-Peñalver, G. Alcácer Tomás, J. Gálvez Alvarez, M. Gálvez-Llompарт y R. García-Doménech. Aplicación de la topología molecular a la predicción y optimización de la actividad repelente de mosquitos de derivados de la N-acylpiperidina, *Nereis* 6 (2014) 19-26.
- [19] T.J. Schmidt, A. M. Nour, S. A. Khalid, M. Kaiser y R. Brun. Quantitative structure-antiprotozoal activity relationships of sesquiterpene lactones, *Molecules* 14(6) (2009) 2.062-2.076
- [20] B. Guzmán Fernández, R. Zanni, M. Gálvez Llompарт y R. García Doménech. Aplicación de la topología molecular en la búsqueda de nuevos compuestos derivados del 4-nitro-imidazol activos frente al *Trypanosoma brucei*. *An Real Acad Farm* 78(4) (2012) 511-526.
- [21] T. J. Schmidt, F. B. da Costa, N. B. Lopes, M. Kaiser y R. Brun. In *silico* prediction and experimental evaluation of furanoheliangolide sesquiterpene lactones as potent agents against *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Antimicrob Agents Chemother* 58 (2014) 325-332.
- [22] J. Faist, W. Seebacher, R. Saf, R. Brun, M. Kaiser y R. Weis. New N-methylpiperazinyl derivates of bicyclic antiprotozoal compounds, *Eur J Med Chem* 47 (2012) 510-519.
- [23] L. B. Kier, L.H. Hall, Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research, *Academic Press, London* (1976).
- [24] L. B. Kier, L. H. Hall, Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis. *Wiley, New York* (1986).
- [25] J. Gálvez, R. García-Doménech, M. T. Salabert y R. Soler. Charge indexes. New topological Descriptors, *J Chem Inf Comput Sci* 34 (1994) 520-525.



- [26] H. J. Wiener. Structural determination of paraffin boiling points, *Journal of the American Chemical Society* 69(1) (1947) 17-20.
- [27] DESMOL11 Software. Unidad de Investigación de Diseño de Fármacos y Conectividad Molecular. Facultad de Farmacia Universitat de València, Spain.
- [28] R. García-Doménech, W. López-Peña, Y. Sánchez-Perdomo, J. R. Sanders, M. M. Sierra-Araujo y C. Zapata *et al.* Application of molecular topology to the prediction of the antimalarial activity of a group of uracil-based acyclic and deoxyuridine compounds, *Int J Pharm* 363(1-2) (2008) 78-84.
- [29] Statistica 8.0 (2008) Statsoft Inc <http://www.statsoft.com>.



