ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE COMPUESTOS DERIVADOS DE 1,2,3-TRIAZOLES Y 1,2,4-TRIAZOLES USANDO TÉCNICAS QSAR

NORA ELENA ERASO BENAVIDES

Universidad de Nariño
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Programa de Química
San Juan de Pasto
2022

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE COMPUESTOS DERIVADOS DE 1,2,3-TRIAZOLES Y 1,2,4-TRIAZOLES USANDO TÉCNICAS QSAR

NORA ELENA ERASO BENAVIDES

Informe final en *modalidad investigación* presentado como requisito parcial para optar al título de Química

Director:
CESAR AUGUSTO MUJICA MARTINEZ
Doctor en Ciencias Naturales

Universidad de Nariño
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Programa de Química
San Juan de Pasto
2022

“Las ideas y conclusiones aportadas en el siguiente trabajo de grado son responsabilidad exclusiva del autor”.

Artículo 1º del Acuerdo No. 324 del 11 de octubre de 1966, emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

NOTA DE ACEPTACIÓN

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Cesar Augusto Mujica Martinez

Director

Nelson Humberto Hurtado Gutiérrez
Jurado 1

Jesús Antonio Cabrera Moncayo
Jurado 2

San Juan de Pasto, 14 de octubre de 2022

DEDICACIÓN

A mis padres Luis y María.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los directores del Grupo de Investigación en Fisicoquímica Básica y aplicada – GIFBA, los Doctores Cesar Augusto Mujica Martinez y Alfredo Calderón Cárdenas, por permitirme hacer parte de su equipo de trabajo; en especial, agradezco al doctor Cesar Mujica por su colaboración y compromiso en el desarrollo de este trabajo de grado, sus conocimientos enriquecieron esta investigación.

Gracias a los docentes que han contribuido en mi formación, así como a los jurados evaluadores por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo. Agradezco las palabras de aliento y los gestos de cada persona que se han dado en el camino hacia este logro.

RESUMEN

El núcleo heterocíclico triazol existe en dos formas isoméricas: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Un gran número de compuestos que exhiben actividad biológica contienen a alguno de los dos isómeros, en especial, como agentes antifúngicos. La frecuencia y espectro creciente de las enfermedades fúngicas invasivas han inducido un incremento en el uso de antifúngicos como los triazoles, no solo para uso médico, sino también para usos agrícolas y ganaderos, aun así, también se han presentado problemas como resistencias intrínsecas o adquiridas y efectos secundarios de los agentes antifúngicos actuales, esto, ha llevado a investigar nuevos compuestos con espectros más amplios, menor toxicidad y biodisponibilidad mejorada. Aun cuando las diferencias estructurales entre estos isómeros parecen ser mínimas, son ellas las que determinan la potencia y espectro antifúngico, la biodisponibilidad, interacciones del medicamento y potencial tóxico. A través de la técnica QSAR es posible elucidar las características que afectan diferencialmente la actividad biológica de uno u otro isómero, permitiendo planear variaciones estructurales sintéticamente viables buscando potenciar la actividad antifúngica y disminuir la toxicidad, es decir, un espectro que supere las resistencias creadas, que incluya los hongos emergentes y tenga una adecuada tolerabilidad.

En este trabajo se realizó un estudio QSAR a un conjunto de 98 compuestos, 55 1,2,3-triazol y 43 1,2,4-triazol, con actividad antifúngica frente a los hongos *Trichophyton mentagrophytes, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus* y *Penicillium marneffei.* Se obtuvieron ocho modelos QSAR con parámetros estadísticos robustos y con buena capacidad predictiva. El análisis de los descriptores presentes en los modelos permite concluir que aumentar la rigidez de los compuestos que contienen el anillo 1,2,4-triazol favorece su actividad antifúngica. La polarizabilidad es un factor determinante en las interacciones entre los compuestos y su receptor y las interacciones soluto-solvente. Se debe encontrar un balance adecuado entre las propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas, siendo necesario controlar la polaridad de los grupos sustituyentes al igual que su tamaño. Se concluye que los compuestos 1,2,4-triazol son más reactivos que los compuestos 1,2,3-triazol, lo que da cuenta su amplio uso en antifúngicos comerciales.

PALABRAS CLAVE:

Triazoles, Agentes antifúngicos, química computacional, descriptores moleculares, QSAR.

ABSTRACT

The triazole heterocyclic core exists in two isomeric forms: 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole. A large number of compounds that exhibit biological activity contain one of the two isomers, especially as antifungal agents. The frequency and spectrum of invasive fungal diseases have led to an increase in the use of antifungals such as triazoles, not only for medical use, but also in agriculture and livestock. Additionally, problems such as intrinsic or acquired resistance and side effects of current antifungal agents, has led to the investigation of new compounds with broader spectra, lower toxicity, and improved bioavailability. Although the structural differences between these isomers appear to be minimal, they determine the potency and antifungal spectrum, bioavailability, drug interactions, and toxic potential. Through the QSAR technique, it is possible to elucidate the specific characteristics that differentially affect the biological activity of one or another isomer, allowing to design synthetically viable structural variations seeking to enhance antifungal activity and reduce toxicity. That is, an improved spectrum that overcomes the created resistances, which includes emerging fungi and has adequate tolerability.

In this work, a QSAR study was carried out on a set of 98 compounds, 55 1,2,3-triazole and 43 1,2,4-triazole, with antifungal activity against the fungi *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, and *Penicillium marneffei*. Eight QSAR models with robust statistical parameters and good predictive capacity were obtained. The analysis of the descriptors in the models allows us to conclude that increasing the rigidity of the compounds containing the 1,2,4-triazole ring promotes their antifungal activity. Polarizability is a determining factor in the interactions between compounds and their receptor and solute-solvent interactions. An adequate balance must be found between hydrophobic and hydrophilic properties, being necessary to control the polarity of the substituent groups as well as their size. It is concluded that the 1,2,4-triazole compounds are more reactive than the 1,2,3-triazole compounds, which explains their broader use in commercial antifungals.

KEY WORDS:

Triazoles, Antifungal agents, computational chemistry, molecular descriptors, QSAR.

TABLA DE CONTENIDO

1 INTRODUCCIÓN 16
2 OBJETIVOS 23
2.1 Objetivo general 23
2.2 Objetivos específicos 23
3 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE 24
3.1 Fundamentos Teóricos 24
3.1.1 Triazoles 24
3.1.2 Enfermedades Fúngicas Invasivas 27
3.1.3 Dermatofitosis y triazoles como antifúngicos 28
3.1.4 CYP51 29
3.1.5 Resistencia a los antifúngicos 33
3.1.6 Química computacional 34
3.1.7 Relaciones cuantitativas estructura-actividad 38
3.2 Panorama de los Triazoles y QSAR 46
3.2.1 Breve historia de QSAR 48
3.2.2 Descriptores empleados en estudios QSAR 51
3.2.3 Aplicaciones exitosas y perspectivas 52
4 MATERIALES Y MÉTODOS 54
4.1 Diseño y optimización de las estructuras moleculares estudiadas 61
4.2 Cálculo de descriptores 61
4.3 Análisis estadístico 63
4.4 Modelos QSAR 63
4.5 Validación interna 64
4.6 Validación externa 64
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN 66
5.1 Modelos QSAR entre la actividad antifúngica de los isómeros 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol y sus descriptores moleculares 66
5.1.1 Optimizaciones de geometría 68
5.1.2 Tiempo de cálculo 68
5.1.3 Modelos QSAR iniciales 69
5.1.4 Análisis estadístico: Modelos QSAR finales 71
5.1.5 Validación de los modelos 74
5.1.5.1 Validación interna 74
5.1.5.2 Validación externa 75
5.1.6 Aplicación de los modelos QSAR 78
5.2 Análisis de los descriptores presentes en los modelos QSAR 80
6 CONCLUSIONES 93
7 RECOMENDACIONES 94
8 REFERENCIAS 95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Triazoles de importancia médica que contienen el núcleo 1,2,4-triazol. Fuente: Adaptado de la referencia 4. 17
Figura 2. Triazoles de importancia médica que contienen el núcleo 1,2,3-triazol. Fuente: Adaptado de la referencia 10. 18
Figura 3. Formas isoméricas del triazol: (a) 1,2,3-triazol y (b) 1,2,4 triazol. Fuente: Esta investigación. 25
Figura 4. Equilibrio tautomérico en isómeros de triazol. Fuente: Esta investigación. 26
Figura 5. Reacción de tres pasos catalizada por la enzima CYP51. Fuente: Adaptado de la referencia 72. 31
Figura 6. Interacción del Voriconazol con la enzima CYP51. Fuente: Adaptado de las referencias 81 y 82. 33
Figura 7. Historia de aparición de los azoles. Fuente: Adaptado de la referencia 4. 47
Figura 8. Línea temporal que representa el conteo de publicaciones científicas asociadas con el término *quantitative structure-activity relationship* en la base de datos PubMed. Fuente: Esta investigación. 50
Figura 9. Tiempo de cómputo para obtener estructuras de mínima energía. Fuente: Esta investigación. 69
Figura 10. Matriz de correlación para los descriptores moleculares calculados para el isómero 1,2,3-triazol. Fuente: Esta investigación. 71
Figura 11. Matriz de correlación para los descriptores moleculares calculados para el isómero 1,2,4-triazol. Fuente: Esta investigación. 72
Figura 12. Representación gráfica de Log(1/MIC) experimental vs. predicho por los modelos **(a)** TME4-F, **(b)** AFU4-F y **(c)** AFL4-F. Fuente: Esta investigación. 77
Figura 13. Estructuras y actividades calculadas computacionalmente de compuestos derivados de 1,2,4-triazol reportados por Gustin. Fuente: Adaptado de la referencia 81. 78
Figura 14. Frecuencia de los descriptores moleculares presentes en los modelos QSAR para cada isómero. Fuente: Esta investigación. 80
Figura 15. Porcentaje de *n-rot* en los compuestos estudiados que presentan desde 2 hasta 10 enlaces rotacionales para el isómero **(a)** 1,2,4-triazol y **(b)** 1,2,3-triazol. Fuente: Esta investigación. 83

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Metodología QSAR desarrollada en este trabajo. Fuente: Esta investigación.... 43
Tabla 2. Sistemas derivados de 1,2,3-triazol (en azul) con actividad antifúngica reportada. Fuente: Esta investigación. 55
Tabla 3. Sistemas derivados de 1,2,4-triazol (en rojo) con actividad antifúngica reportada. Fuente: Esta investigación. 58
Tabla 4. Denotación de modelos QSAR, incluyendo el hongo, el isómero y la correspondencia con modelo inicial o final. Fuente: Esta investigación. 67
Tabla 5. Descriptores moleculares calculados para los compuestos de estudio. Fuente: Esta investigación. 67
Tabla 6. Parámetros de regresión de los modelos QSAR iniciales. Ver texto para detalles. Fuente: Esta investigación. 69
Tabla 7. Modelos QSAR finales para el isómero 1,2,4-triazol. Fuente: Esta investigación. 73
Tabla 8. Modelos QSAR finales para el isómero 1,2,3-triazol. Fuente: Esta investigación. 73
Tabla 9. Actividad, expresada como Log(1/MIC), experimental y predicha por los modelos TME4-F, AFL4-F y AFU4-F. Fuente: Esta investigación. 76
Tabla 10. Actividad biológica predicha, en términos de Log(1/MIC), por los modelos TME4-F, AFL4-F, AFU4-F y PMA4-F. Fuente: Esta investigación. 79
Tabla 11. Valores promedio de los descriptores moleculares empleados en este trabajo. Fuente: Esta investigación. 81

GLOSARIO

Concentración mínima inhibitoria: La concentración mínima de un compuesto activo capaz de inhibir la proliferación de un microorganismo.

Descriptor: Valores numéricos que caracterizan las propiedades de las moléculas y permiten la manipulación y análisis de la información química estructural, pudiendo ser propiedades fisicoquímicas de una molécula o valores derivados aplicando técnicas algorítmicas a la estructura molecular.

Lipofilicidad: representa la afinidad de una molécula por un entorno lipofílico. Se mide comúnmente por su comportamiento de distribución en un sistema bifásico, ya sea líquido-líquido o sólido-líquido.

Métodos computacionales: Aproximaciones matemáticas implementadas computacionalmente para resolver la ecuación de Schrödinger con el fin de obtener propiedades químicas y físicas de un sistema molecular.

Modelo descriptivo: Modelo que representan un fenómeno, explicando lo que se conoce del fenómeno.

Modelo predictivo: Modelo que representa el comportamiento teórico de un fenómeno, pudiendo predecir una respuesta a partir de los datos proporcionados.

Regresión lineal simple y multivariable: Métodos para modelar una relación entre una variable dependiente y una variable independiente (regresión simple) o una variable dependiente y ciertas variables independientes (regresión multivariable), produciendo un modelo lineal.

Relación Cuantitativa Estructura-Actividad: Metodología utilizada tanto en química médica como en otros campos de la química en la que se relaciona la estructura química de un compuesto con su actividad biológica, por lo que es posible racionalizar la actividad con descriptores moleculares y hacer predicciones sobre otros sistemas químicos similares. También conocida como QSAR, por sus siglas en inglés.

Triazol: Compuesto heterocíclico cuya molécula se caracteriza por tener un anillo de tres átomos de nitrógeno y dos átomos de carbono. Se pueden describir dos isómeros: 1,2,4-triazol y 1,2,3-triazol, según la ubicación de los átomos de nitrógeno.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

E^-	Energía del anión
E^+	Energía del catión
E^0	Energía de la molécula neutra
Q^2	Coeficiente de determinación de validación cruzada
R_E^2	Coeficiente de determinación de validación externa
R_a^2	Coeficiente de determinación ajustado
R^2	Coeficiente de determinación
r_m^2	Parámetro de validación externa
Å	Angström
ADMET	Absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad
AE	Afinidad Electrónica
AM1	Austin Model 1
Cv	Capacidad calorífica
DE	Desviación Estándar
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
Ec.	Ecuación
EFI	Enfermedades Fúngicas Invasoras
EHOMO	Energía del orbital molecular más alto ocupado
ELUMO	Energía del orbital molecular más bajo desocupado
ES	Energía de Solvatación
ET	Energía Térmica
F	Test de Fisher
Log(1/MIC)	Logaritmo de la concentración mínima inhibitoria
LogP	Coeficiente partición *n*-octanol/agua
LOO	Técnica de validación cruzada, Leave One Out “Dejar uno fuera”
M	Masa
MD	Momento Dipolar
MIC	Concentración Mínima Inhibitoria
***n*-rot**	Número de enlaces rotacionales
PI	Potencial de Ionización
PRESS	Suma de cuadrados del error residual predicho
QSAR	Relación cuantitativa estructura-actividad
RLM	Regresión Lineal Múltiple
RM	Refractividad Molar
S	Entropía
SEP	Superficie de Energía Potencial
SSY	Suma de los cuadrados de la desviación de los valores experimentales de su valor promedio
TPSA	Área de Superficie Polar Topológica
u.a.	Unidades Atómicas

u.m.a.	Unidades de Masa Atómica
V	Volumen
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
α	Polarizabilidad
β	Blandura
η	Dureza
μ	Potencial electrónico
ω	Índice de electrofilicidad

1 INTRODUCCIÓN

Actualmente se conocen millones de compuestos orgánicos, muchos de ellos con sistemas heterocíclicos en sus estructuras. El triazol es un compuesto heterocíclico de cinco miembros que contiene tres átomos de nitrógeno y actúa como un bloque de construcción para muchos compuestos que tienen diversas aplicaciones.[1] El triazol puede existir en dos formas isoméricas: el 1,2,3-triazol y el 1,2,4-triazol. Aun cuando las diferencias estructurales parecen ser mínimas, son ellas las que determinan la potencia y espectro antifúngico, la biodisponibilidad, interacciones del medicamento y potencial tóxico.[2] Evitar la proliferación de enfermedades fúngicas invasivas (EFI) sigue siendo una ardua tarea para el siglo XXI.[3] Las infecciones por hongos afectan directamente a millones de personas cada año llegando a ser una causa importante de mortalidad en pacientes con funciones inmunes comprometidas; conjuntamente, el grupo de los microorganismos patógenos causales de las EFI se encuentra en ascenso. Los patógenos fúngicos *Cándida albicans, Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus* contribuyen colectivamente a más de un millón de muertes humanas cada año. Además de las infecciones fúngicas en humanos, las plantas y los animales también son susceptibles a enfermedades causadas por estos organismos.[4] Esta necesidad de antifúngicos no solo para uso médico, sino también para usos agrícolas y ganaderos, provoca una alta demanda de este tipo de compuestos. Actualmente el número de opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas es limitado cuando se compara con los disponibles para tratar infecciones bacterianas. Se debe tener en cuenta que los patógenos fúngicos están mucho más relacionados con el huésped, por lo que se requiere que los agentes antifúngicos actúen sobre estructuras específicas del hongo.[5] Debido a su similitud filogénica, los hongos y los humanos tienen rutas metabólicas análogas para la producción de energía, síntesis de proteínas y división celular. Por ello, existe una mayor dificultad en el desarrollo de fármacos antimicóticos selectivos que en el desarrollo de antibacterianos selectivos.[6]

Hasta la fecha, existe un gran número de compuestos que exhiben actividad biológica y que contienen a alguno de los dos isómeros.[1] Algunos de ellos han sido comercializados como agentes antifúngicos, por lo que se encuentran en medicamentos para el tratamiento de diferentes tipos de micosis. Muchos antifúngicos comerciales como Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol e Isavuconazol (Figura 1) contienen el núcleo triazólico, en particular, el 1,2,4-triazol, y son una alternativa farmacológica para el tratamiento de la enfermedad fúngica

[1] FAROOQ, Tahir. Advances in Triazole Chemistry. Elsevier, 2021.
[2] ODDS, Frank *et al*. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003; **11**(6): 272-279.
[3] GREGORÍ, Bárbara. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev. Cubana Farm*. 2005; **39**(2): 1-15.
[4] NOCUA, Laura et al. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev. Chilena Infectol*. 2020; **37**(3): 219-230.
[5] ROEMER, Terry; KRYSAN, Damian. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2014; **4**(5): a019703.
[6] GOLAN, David *et al*. *Principios de Farmacología: Bases Fisiopatológicas del Tratamiento Farmacológico*. 4ta ed. Wolters Kluwer; 2017.

invasora causada por *Aspergillus spp, Candida spp, Cryptococcus spp*, patógenos emergentes como los mucorales y micosis endémicas.[4] El mecanismo de acción de los triazoles, consiste en la inhibición de la biosíntesis del ergosterol del hongo a través de la inactivación de la enzima C-14-α-demetilasa (CYP51). La disminución del ergosterol más la acumulación de esteroles metilados causa una alteración de la membrana celular, la que se vuelve más permeable y vulnerable a daños.[2,7]

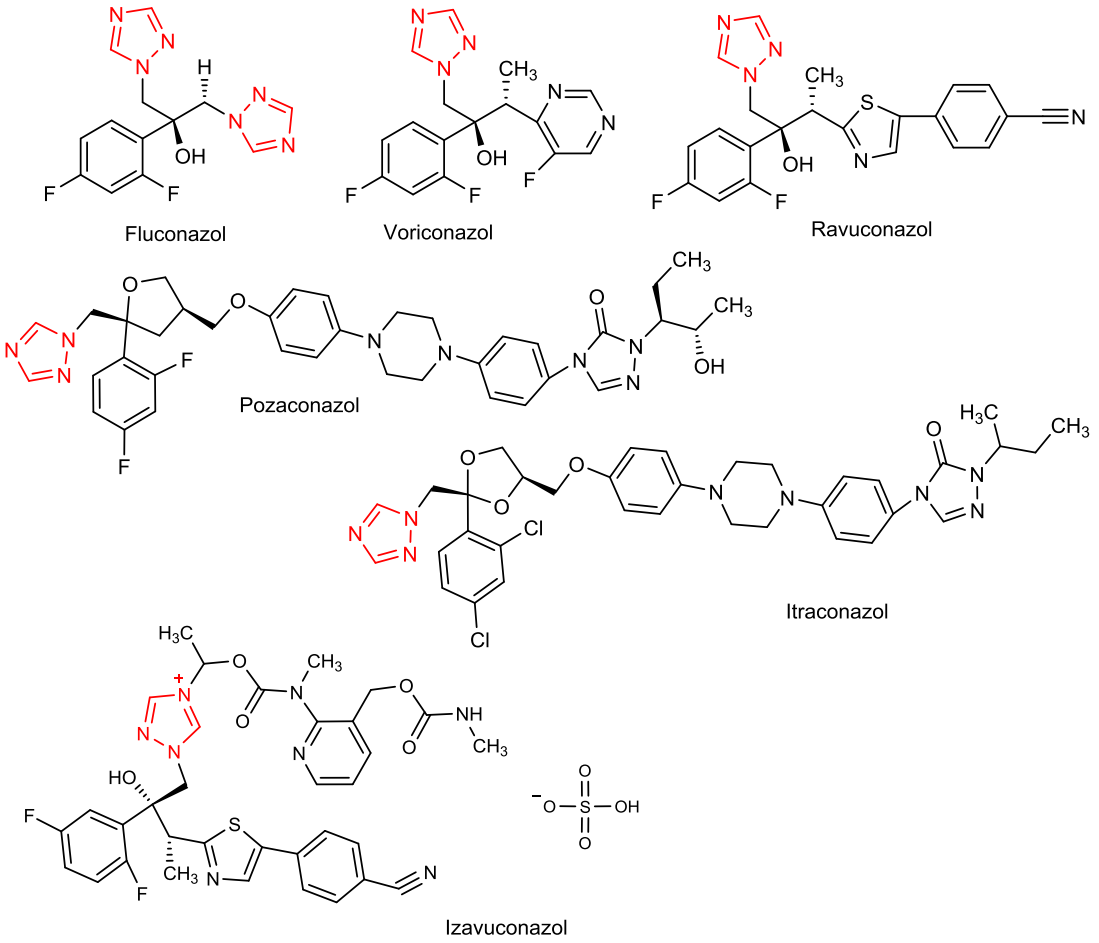


Figura 1. Triazoles de importancia médica que contienen el núcleo 1,2,4-triazol. Fuente: Adaptado de la referencia [4].

La mayoría de antifúngicos comerciales basados en azoles contienen en su estructura el núcleo 1,2,4-triazol (indicado en rojo en la Figura 1), siendo el Fluconazol el compuesto que normalmente se usa como referencia. No obstante, varios compuestos que contienen el núcleo 1,2,3-triazol, exhiben actividades antifúngicas comparables o incluso superiores a compuestos que contienen el

[7] TAPIA, Cecilia. Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. *Medwave*. 2005; **5**(4): e3548.

núcleo 1,2,4-triazol[8,9]. El núcleo 1,2,3-triazol (indicado en azul en la Figura 2) también se encuentra en varios medicamentos comerciales de importancia como la Cefatrizina, Tazobactam y Rufinamida.[10]

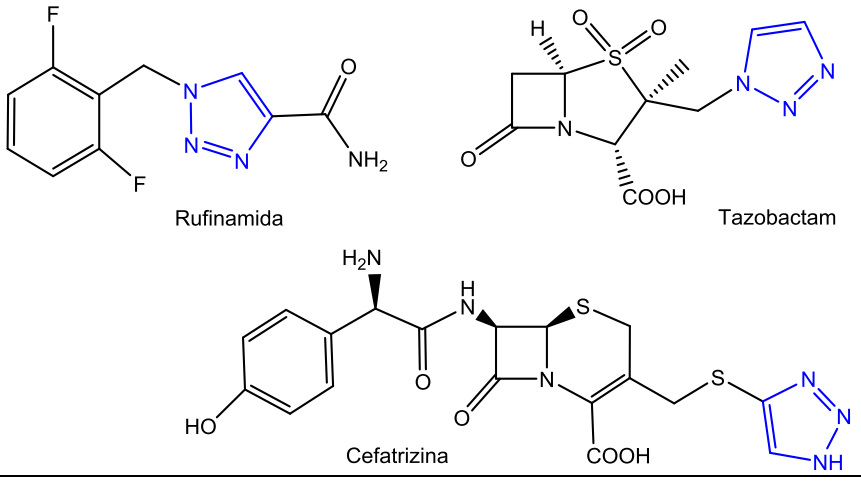


Figura 2. Triazoles de importancia médica que contienen el núcleo 1,2,3-triazol. Fuente: Adaptado de la referencia 10.

Se han realizado muchos estudios que reportan moléculas con actividad antifúngica, pero solo algunas son aplicables al tratamiento de las micosis sistémicas. Gran parte de los compuestos antifúngicos no pueden aplicarse en la práctica clínica por su toxicidad sobre las células humanas[11] y cada vez son más frecuentes los reportes de resistencia y efectos secundarios frente a los agentes antifúngicos actuales.[6] Los triazoles poseen efectos relacionados con hepatotoxicidad, alteraciones cardiovasculares, reacciones de hipersensibilidad al medicamento,[4] efectos neurológicos, además, pueden presentar interacciones farmacológicas.[10] Por lo tanto, existe la necesidad de diseñar nuevos agentes con propiedades mejoradas que puedan entrar en el proceso de desarrollo de un fármaco. Esto se puede realizar con ayuda de herramientas computacionales a partir del conocimiento de las principales propiedades moleculares que determinan la actividad biológica. Algunos derivados azólicos están en distintas fases de investigación, mientras otros no han sido objeto de avances significativos en años

[8] ESTRADA, Ana; CUEVAS, Erick. Design and Synthesis of Antifungal Compounds from 1,2,3-Triazoles through the Click Chemistry Approach. *OMCIJ*. 2019; **8**(2): 555734.
[9] NILKANTH, Aher *et al*. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; **19**(3): 759-763.
[10] CARRILLO, Alfonso *et al*. La utilidad clínica de los derivados triazólicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas. *Rev. Esp. Quimioter.* 2015; **28**(4): 169-182.
[11] RUIZ, Isabel; CUENCA, Manuel. Antifúngicos para uso sistémico. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009; **27**(6): 353-362.

de estudio.[12,13] La demanda de nuevos agentes con espectros más amplios, menor toxicidad y biodisponibilidad mejorada ha conllevado a la obtención de antifúngicos como Voriconazol y Ravuconazol, ambos derivados del Fluconazol (Figura 1). El desarrollo de estos nuevos agentes se logró a través de estudios de estructura-actividad que conllevaron a la optimización de la cadena lateral unida al triazol, resultando en mejores actividades farmacológicas.[14]

A pesar de las numerosas investigaciones sobre la síntesis y actividad biológica de compuestos azólicos, hasta el momento no se han encontrado reportes que permitan esclarecer las características estructurales que conlleven a una mejor actividad antifúngica de compuestos conteniendo uno u otro isómero. Por mínimas que sean las diferencias estructurales de los compuestos de estudio, estas pueden ser determinantes en la actividad biológica. Además, es importante tener en cuenta la relación entre su estructura y su función para garantizar la muerte del hongo sin provocar daños graves al organismo hospedero.[3] Una de las metodologías más utilizadas en este tipo de estudios es la que relaciona numéricamente la estructura química con su actividad biológica, los llamados estudios QSAR, denotados así por las siglas en inglés de *quantitative structure-activity relationships*. En general, la química computacional se refiere a una rama de la química que utiliza ordenadores y programas con algoritmos definidos para investigar, de una forma teórica, cualquier estructura o sistema químico, como pueden ser átomos/moléculas/iones en fase gas, en disolución, en estado sólido, reacciones químicas, etc., y poder así predecir diferentes propiedades, usando para ello la química cuántica, la fisicoquímica y la física molecular.[15] La metodología QSAR reúne un conjunto de técnicas computacionales relacionadas con diseño y visualización espacial de moléculas, cálculo de propiedades moleculares, bioinformática y estadística. Todo esto con la finalidad de hacer una predicción teórica de la actividad biológica que permita el diseño de nuevos compuestos con propiedades biológicas. Al ser una ciencia teórica, no se requiere de grandes inversiones en infraestructura, instrumentación, materiales y personal de laboratorio; lo que lo hace muy atractivo debido a su economía y rapidez, comparado con métodos experimentales.[16]

El uso de herramientas computacionales, a través de técnicas QSAR, permite partir de una estructura con actividad biológica conocida y hacer variaciones estructurales que, idealmente, conlleven a una mejor actividad biológica, esto, con base en el

---

[12] FIDEL, Paul *et al*. Efficacy of D0870 treatment of experimental Candida vaginitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; **41**(7): 1455-1459.

[13] KANAMARLAPUDI, Venkateswarlu *et al*. In-vitro activity of D0870, a new triazole antifungal drug, in comparison with Fluconazole and Itraconazole against *Aspergillus fumigatus* and *Candida krusei*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; **39**(6): 731-736.

[14] KHARB, Rajeev *et al*. Pharmacological significance of triazole scaffold. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2011; **26**(1): 1-21.

[15] SAX, Alexander. Computational chemistry techniques: Covering orders of magnitude in space, time, and accuracy. *Monatsh. Chem.* 2008; **139**(4): 299-308.

[16] TORRES, Carlos. Estudio de semejanza cuántica molecular de derivados de Indenopirazol con capacidad inhibitoria sobre CDK2 usando descriptores de la reactividad química basados en la teoría del funcional de la densidad. Tesis de Maestría, Universidad de Cartagena, 2016.

conocimiento de las principales propiedades moleculares que influyen de manera importante la actividad. El proceso de desarrollo del modelo QSAR se divide generalmente en tres etapas: preparación de datos, análisis de datos y validación del modelo.[17] Para construir un modelo QSAR se debe seleccionar un número de moléculas con valores conocidos de actividad biológica, luego, se calculan los descriptores moleculares, que pueden ser de tipo fisicoquímico, constitucional, geométrico, topológico y/o electrónico; estos se relacionan a través de regresión multilineal, en donde representan las variables independientes en el modelo QSAR y la actividad biológica se considera como la variable dependiente. Los modelos QSAR obtenidos permiten determinar las propiedades que afectan significativamente la actividad biológica y se pueden emplear para estimar la actividad de nuevos compuestos no utilizados en la construcción del modelo. El principal desafío en QSAR es seleccionar los descriptores que describan las características estructurales y fisicoquímicas más críticas asociadas con la actividad biológica.[18] La aplicación de los modelos QSAR depende de la significación estadística y la capacidad predictiva de estos modelos. La justificación del uso y la aplicación de un modelo QSAR particular dependen de la capacidad del modelo para predecir la actividad biológica de compuestos desconocidos con algún grado de certeza.[19] El modelo QSAR puede conducir a predicciones poco confiables de la actividad biológica si el modelo QSAR desarrollado no está validado. Por lo tanto, la validación de los modelos QSAR, después del desarrollo del modelo, es parte importante en los estudios QSAR.[17] Los descriptores moleculares pueden determinarse computacional y experimentalmente, estos, pueden describir características inherentes a la conectividad, grupos funcionales presentes y/o geometría molecular, por lo que pueden ser bidimensionales, tridimensionales o de dimensiones superiores. La naturaleza dimensional de los descriptores, depende del tipo de algoritmo empleado para calcularlos.[20]

Los descriptores incorporados en el desarrollo de los modelos proporcionan una oportunidad para centrarse en características específicas que afectan de manera importante la propiedad o actividad biológica de interés en los compuestos.[18] La teoría del funcional de densidad (DFT) es muy útil en proporcionar descriptores de reactividad[21] como potencial de ionización (PI) y afinidad electrónica (AE); los descriptores potencial electrónico (μ), dureza (η), blandura (β) e índice de electrofilicidad (ω) se obtienen a partir de descripciones exactas de PI y AE.

[17] VEERASAMY, Ravichandran *et. al*. Validation of QSAR models - Strategies and importance. *Int. J. Drug Des. Discov.* 2011; **2**(3): 511-519.
[18] ENSUNCHO, Adolfo *et al.* Modelado de las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) de los derivados 5-(Nitroheteroaril)-1,3,4-tiadiazol con actividad Leishmanicida. *Inf. tecnol.* 2017; **28**(2): 191-202.
[19] ROY, Partha *et al*. On two novel parameters for validation of predictive QSAR models. *Molecules*. 2009; **14**(5): 1660-1701.
[20] ROY, Kunal; Rudra, NARAYAN. A review on principles, theory and practices of 2D-QSAR. *Curr. Drug Metab*. 2014; **15**(4): 346-379.
[21] OYELADUN, Rhoda *et al*. Theoretical calculations of molecular descriptors for anticancer activities of 1, 2, 3-triazole-pyrimidine derivatives against gastric cancer cell line (MGC-803): DFT, QSAR and docking approaches. *Heliyon.* 2020; **6**(5): e03926.

Conjuntamente, para el cálculo de estos descriptores se suele emplear el teorema de Koopmans[22] en donde el potencial de ionización se aproxima como –EHOMO y la afinidad electrónica como –ELUMO, donde EHOMO corresponde a la energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y ELUMO a la energía del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO). Diversos estudios QSAR (cuyas referencias se encuentran en la Sección 3.2.2) han identificado la relevancia de propiedades fisicoquímicas como el momento dipolar (MD), polarizabilidad (α), coeficiente de partición *n*-octanol/agua (LogP), refractividad molar (RM), masa (M), volumen (V), área de superficie topológica (TPSA), energía de solvatación (ES), energía térmica (ET), capacidad calorífica (Cv) y entropía (S), las cuales se emplean en este trabajo.

En este trabajo se calcularon 19 descriptores fisicoquímicos para 98 compuestos, 55 1,2,3-triazol y 43 1,2,4-triazol con actividad antifúngica frente a los hongos *Trichophyton mentagrophytes, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus* y *Penicillium marneffei.* Estas moléculas se optimizaron y sobre estas estructuras optimizadas se realizó el cálculo de descriptores a través de diferentes programas. Se obtuvieron ocho modelos con regresiones significativas a través de regresión lineal múltiple (RLM) usando 44 compuestos 1,2,3-triazol y 38 compuestos 1,2,4-triazol. Los mejores modelos se escogieron con base en tres parámetros estadísticos: coeficiente de determinación ajustado, valor de test de Fisher y desviación estándar. Los mejores modelos fueron validados internamente usando validación cruzada LOO, y se validaron externamente, corroborando la calidad y el poder predictivo interno y externo de los modelos planteados. En general, los descriptores LogP, TPSA, AE y η disminuyen la actividad antifúngica y los descriptores ω, α, Cv, PI y EHOMO la aumentan. Diferencialmente, RM, M, ET, β y MD afectan negativamente la actividad antifúngica de los compuestos 1,2,4-triazol y positivamente la actividad antifúngica de los compuestos 1,2,3-triazol, mientras que V, ES y ELUMO afectan negativamente la actividad antifúngica de los compuestos 1,2,3-triazol y positivamente la actividad antifúngica de los compuestos 1,2,4-triazol. La entropía (S) afecta negativamente la actividad antifúngica de los compuestos 1,2,4-triazol, pero no afecta a los compuestos 1,2,3-triazol. El análisis de los descriptores presentes en los modelos permite concluir que, si se aumenta la rigidez de los compuestos que contienen al isómero 1,2,4-triazol es factible obtener mejores actividades antifúngicas. La polarizabilidad es un factor determinante en las interacciones entre los compuestos y su receptor y las interacciones soluto-solvente. Se debe encontrar un balance adecuado entre las propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas, siendo necesario controlar la polaridad de los sustituyentes al igual que su tamaño. Se concluye que los compuestos 1,2,4-triazol son más reactivos que los compuestos 1,2,3-triazol pero el valor límite de blandura debe ser de 3.39 u.a. para que no afecte negativamente la actividad de los compuestos 1,2,4-triazol. Para los compuestos 1,2,3-triazol se encuentra que se pueden generar mejores

[22] LEVINE, Ira. Química Cuántica. 5ta ed. Prentice-Hall; 2001.

interacciones en donde tenga lugar un flujo de electrones activo, implicando mecanismos de acción adicionales.

Este trabajo se encuentra estructurado de la siguiente manera: En el capítulo *Marco Teórico y Estado del Arte* se presenta el marco conceptual que brinda soporte al presente estudio. Aquí se proporciona información sobre los triazoles, sus características importantes y la importancia de uno u otro isómero en diversos campos, especialmente, en el tratamiento de enfermedades fúngicas. Se examina su mecanismo de acción, la toxicidad y resistencia, estableciendo las limitaciones de los antifúngicos existentes y la necesidad de generar nuevos compuestos con actividades mejoradas y menos tóxicos que puedan entrar en el proceso de desarrollo de un fármaco, lo que puede lograrse a través de técnicas computacionales como QSAR. En este apartado, se consideran los aspectos teóricos de la técnica para la obtención del modelo QSAR y su relevancia, así como de la metodología empleada; se hace una revisión sobre los descriptores moleculares importantes en este tipo de estudios, además de las técnicas de validación. Finalmente, se hace una revisión sobre el uso de la técnica en diferentes estudios en donde se han logrado determinar la importancia de ciertos descriptores moleculares para los triazoles, además de la evolución en el desarrollo de antifúngicos que contienen a uno u otro isómero. La metodología de trabajo se presenta en el capítulo de *Materiales y Métodos*. En el capítulo de *Resultados y Discusión* se presentan los modelos QSAR planteados entre los isómeros y su actividad antifúngica, se realiza el análisis de los modelos obtenidos determinando los descriptores moleculares que afectan de manera importante la actividad de uno u otro isómero, se presentan los resultados de las diferentes validaciones y pruebas estadísticas realizadas a los modelos propuestos y también se estudia la aplicación de los modelos obtenidos para el isómero 1,2,4-triazol para predecir la actividad antifúngica de compuestos con estructura semejante. Finalmente, con base en los resultados obtenidos se plantean las *Conclusiones* y *Recomendaciones*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Usar técnicas QSAR para determinar las propiedades moleculares que determinan la diferente actividad antifúngica de compuestos que contienen el núcleo heterocíclico 1,2,4-triazol o 1,2,3-triazol.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar computacionalmente las estructuras más estables de los compuestos objeto de estudio.
- Determinar computacionalmente diferentes tipos de descriptores moleculares en los compuestos objeto de estudio.
- Usar técnicas de regresión lineal multivariable y estadísticas para determinar los modelos matemáticos más robustos que correlacionan cuantitativamente los descriptores moleculares con la actividad antifúngica de los compuestos objeto de estudio.

3 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

En este capítulo se estudia la importancia de los triazoles, sus características y la relevancia de uno u otro isómero en diversos campos, en especial, en el tratamiento de enfermedades fúngicas. Se examina su mecanismo de acción, la toxicidad y resistencia desarrollada, estableciendo limitaciones en los antifúngicos existentes y la necesidad de generar nuevos compuestos con actividades mejoradas y menos tóxicos que puedan entrar en el proceso de desarrollo de un fármaco; esto, a través de la elucidación de las propiedades estructurales de uno u otro isómero que determinan su actividad antifúngica, lo cual se puede lograr con base en técnicas computacionales como QSAR. Se discute la relevancia de la metodología QSAR, el tratamiento estadístico que implica la técnica hasta obtener los modelos QSAR, se hace una revisión sobre los descriptores moleculares considerados en este trabajo, además de las técnicas de validación. En la parte final se hace una revisión sobre la técnica y su uso en diferentes estudios en donde se ha logrado determinar la importancia de ciertos descriptores moleculares para los triazoles, además de la evolución en el desarrollo de antifúngicos que contienen a uno u otro isómero resaltando su importancia en el campo farmacéutico.

3.1 Fundamentos Teóricos

3.1.1 Triazoles

El núcleo heterocíclico triazol se considera una estructura privilegiada[14,23] ya que exhibe una amplia actividad farmacológica,[24] siendo el uso más importante de estos sistemas como agentes antifúngicos en el tratamiento de micosis superficiales y de infecciones fúngicas invasivas.[25] Sin embargo, el núcleo triazol también ha sido incorporado en otras drogas que incluyen estimulantes del sistema nervioso central, agentes antiansiedad y sedantes.[26]

El anillo de triazol es un heterociclo aromático de cinco miembros que contiene tres átomos de nitrógeno y dos de carbono.[27] En consecuencia, puede presentar dos isómeros debido a la disposición relativa de los átomos de nitrógeno: 1,2,3-triazol

[23] POZHARSKII, Alexander *et al*. Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2011.
[24] QUIN, Louis; TYRELL, John. Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals. John Wiley & Sons; 2010.
[25] CHEN, Sharon; SORRELL, Tania. Antifungal agents. *Med. J. Aust.* 2007; **187**(7): 404-409.
[26] SHALINI, Kumari *et al*. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein J. Org. Chem*. 2011; **7**: 668–677.
[27] LONSDALE, Thomas. Heterocyclic Chemistry. Longman Scientific & Technical; 1992.

(triazol vecinal)[28] y 1,2,4-triazol (triazol simétrico),[29] (Figura 3). Ambos triazoles contienen dos nitrógenos piridínicos que lo hacen un sistema π-deficiente.[30]

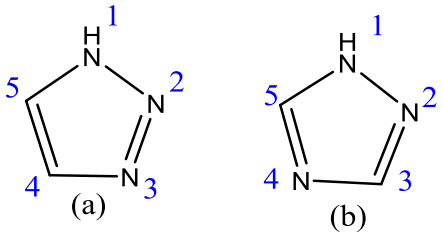


Figura 3. Formas isoméricas del triazol: (a) 1,2,3-triazol y (b) 1,2,4 triazol. Fuente: Esta investigación.

Ambos isómeros exhiben un amplio perfil farmacológico. Compuestos que contienen el núcleo 1,2,3-triazol han encontrado aplicaciones como fármacos biomiméticos,[31] antibacterianos,[32,33,34,35] antifúngicos,[35,36] antioxidantes,[37] antipalúdicos y antiepilépticos,[38,39] entre otras aplicaciones. Además, hace parte de algunos agentes farmacéuticos como el inhibidor de la β-lactamasa Tazobactam, el antibiótico Cefatriazina, el agente anticonvulsivo Rufinamida, entre otros (Figura 2),[40a] y algunos de sus derivados exhiben actividad antituberculosa, anticancerosa, antidiabética, etc.[40b] Por otra parte, compuestos que contienen el núcleo 1,2,4-triazol también exhiben un amplio rango de actividades farmacéuticas como

[28] BENSON, Frederic; SAVELL, Walter. The Chemistry of the Vicinal Triazoles. *Chem. Rev.* 1950; **46**(1): 1-68.
[29] POTTS, Kevin. The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chem. Rev.* 1961; **61**(2): 87-127.
[30] ESTUPIÑAN, Diego. Síntesis de nuevos pirazoles y triazoles fusionados π-extendidos con potencial propiedad optoelectrónica. Trabajo de grado de Maestría en Ciencias – Química. Universidad de los Andes, 2012.
[31] CORREDOR, Miriam *et al*. Disubstituted 1,2,3-triazoles as amide bond mimetics. *Targets Heterocycl. Syst.* 2017; **21**: 1-22.
[32] AL-MAJIDI, Suaad; SABAH, Zahraa. Synthesis and characterization of some new 1,2,3-triazole, amine acids, imides and isoimides from ethyl-*p*-aminobenzoate and study their biological activity. *J. Sci. Al-Nahrain*. 2013; **16**(2): 59-69.
[33] PRASAD, Davinder *et. al*. Synthesis of novel heteroarenes based [1,2,3]-triazole via click chemistry and their evaluation for antibacterial activity. *Indian J. Chem*. 2012; **51B**: 731-738.
[34] AGALAVE, Sandip *et al*. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chem. Asian J.* 2011; **6**(10): 2696-2718.
[35] SAHU, Jagdish *et al*. Synthesis of Some Novel Heterocyclic 1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazole derivatives as possible Antimicrobial Agents. *J. App. Pharma. Sci*. 2014; **4**(02): 81-86.
[36] LIMA, Reginaldo *et al*. Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives and in Vitro Antifungal Evaluation on *Candida* Strains. *Molecules*. 2012, **17**(5), 5882-5892.
[37] JAMKHANDI, Chemansaheb; DISOUZA, John. Evaluation of antioxidant activity for some benzotriazole substituted with *N*-phenylacetamide and acetylcarbamic acid derivatives. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*. 2013; **5**(2), 249.
[38] PATIL, Vishal *et al.* Antimalarial and antileishmanial activities of histone deacetylase inhibitors with triazole-linked cap group. *Bioorg. Med. Chem.* 2010; **18**(1): 415-425.
[39] CORRALES, Roberta *et al.* Thiopurine derivatives containing triazole and steroid: Synthesis, antimalarial and antileishmanial activities. *Biomed. Pharmacother*. 2011; **65**(3):198-203.
[40a] FARAZ, Khan *et al.* Synthetic trends followed for the development of 1,2,3-triazole derivatives. *Int. J. Drug Dev. Res*. 2017; **9**(2): 22-25. **[40b]** ALI, Adeeb *et a*l. Design, Synthesis, Molecular Modeling, Anticancer Studies, and Density Functional Theory Calculations of 4-(1,2,4-Triazol-3-ylsulfanylmethyl)-1,2,3-triazole Derivatives. *ACS Omega*. 2021; **6**(1): 301-316.

antibacterianos,[41] antifúngicos,[42] antiinflamatorios,[43] antihipertensivos,[44] antivirales,[45] antileshmanioso[46] y antimigrañoso,[47] etc.
Cada uno de los isómeros puede existir como un diferente tautómero dependiendo de la posición del hidrógeno unido al nitrógeno[27,48] (Figura 4). Se pueden presentar alguna de las dos estructuras tautoméricas, pero no existen juntas formando soluciones ni en estado sólido.[49]

Figura 4. Equilibrio tautomérico en isómeros de triazol. Fuente: Esta investigación.

Estructuralmente la aromaticidad es la razón principal de la estabilidad del núcleo de triazol; se forma un sexteto aromático mediante la donación de un electrón π de cada átomo conectado por enlaces dobles, además de los dos electrones restantes de un átomo de nitrógeno.[50] Los triazoles poseen propiedades físicas notables, son bases de carácter débil y el hidrógeno sobre el nitrógeno N-H es medianamente ácido. Los triazoles son compuestos estables y poco reactivos ante oxidantes o reductores, a diferencia de otros heterociclos aromáticos,[51] esto permite utilizarlos para muchas aplicaciones, pero también son poco reactivos dentro de la química orgánica. Esta estabilidad es responsable de la lentitud de la cicloadición y la pasividad de estos grupos funcionales hacia moléculas biológicas y a las condiciones dentro de los seres vivos. Estos heterociclos funcionan como unidades de enlace rígidas que pueden imitar las propiedades electrónicas de un enlace

[41] GOSWAMI, Birendra *et al*. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. *J. Heterocycl. Chem*. 1984; **21**(4): 1225-1229.
[42] BLOKHINA, Svetlana *et al*. Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1*H*-1,2,4)triazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021; **40**: 127944.
[43] MULLICAN, Michael *et al*. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles as orally active, non ulcerogenic antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* 1993; **36**(8): 1090-1099.
[44] JANOWICZ, Czarnocka *et al.* Synthesis and pharmacological activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols. *Pharmazie*. 1991; **46** (2):109-112.
[45] SIDWELL, Robert *et al.* Effect of l-β-D-ribofuranosyl-l,2,4-triazole-3-carboxamide (Ribavirin) on friend leukemia virus infections in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1975; **148**(3): 854-858.
[46] EL-SAGHIER, Ahmed *et al*. Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid-coupled 1,2,4-triazoles. *Med. Chem. Res.* 2019; **28**, 169-181.
[47] SCHOENEN, Jean. Anti-migraine treatment: Present and future. *Rev. Med. Liege.* 1999; **54**(2): 79-86.
[48] BARRADAS, José. Síntesis de azoles derivados de hidratos de carbono con potencia actividad biológica. Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires, 2012.
[49] DOLZHENKO, Anton *et al*. An aqueos medium synthesis and tautomerism study of 3(5)-amino-1,2,4-triazoles. *Tetrahedron Lett*. 2009; **50**(18): 2124-2128.
[50] SHNEINE, Jawad; ALARAJI, Yusra. Chemistry of 1,2,4-triazole: A review article. *Int. J. Sci. Res*. 2016; **5**(3): 1411-1423.
[51] SANZ, Alejandro. Aplicaciones de las reacciones de cicloadición en la química click. Trabajo de Grado en Farmacia, Universidad Complutense, 2018.

peptídico sin la misma susceptibilidad a la escisión hidrolítica[52] por lo que son lo suficientemente estables en condiciones biológicas típicas. Los triazoles poseen un momento dipolar fuerte, mucho más que un enlace amida,[53] lo que mejora el mimetismo del enlace peptídico al aumentar las propiedades de donante y aceptor de puentes de hidrógeno. Posiblemente es esta capacidad para imitar ciertos aspectos de un enlace peptídico que derivados de 1,2,3-triazoles poseen diversas actividades biológicas.[54]

3.1.2 Enfermedades Fúngicas Invasivas

Las micosis son infecciones causadas por hongos que afectan a cualquier tejido; capaces de producir un cuadro clínico leve, moderado, grave o incluso mortal; que afectan a cualquier edad, sexo, condición socioeconómica y que comparten con las infecciones parasitarias, bacterianas y virales la misma importancia médica.[55] En las últimas décadas, las infecciones por hongos han sido uno de los problemas de salud más comunes y graves en todo el mundo. Su importancia se destaca por el hecho de que son responsables de más de un millón de muertes humanas al año.[56] Además, la prevalencia de infecciones fúngicas invasivas ha aumentado drásticamente a medida que crece el tamaño de la población inmunodeprimida debido al aumento del número de trasplantes realizados en la actualidad y pacientes con algún grado de inmunosupresión como los pacientes infectados con VIH, pacientes con neutropenia por tratamiento de quimioterapia debido a patologías oncológicas y aquellos pacientes con alteraciones del tracto gastrointestinal por cirugía, y en otras circunstancias en las que se altera la microbiota normal del paciente, como el uso de antibióticos de amplio espectro, así como el uso incrementado de antimicrobianos que hace que las infecciones fúngicas hayan aumentado notablemente en los últimos años.[57] Hoy en día se han identificado más de 5 millones de especies de hongos y, entre ellas, aproximadamente 300 especies inducen impactos adversos en la vida humana.[58] La mortalidad que generan las EFI llega a ser mayor a 50% en el caso de la aspergilosis invasora y de 30% en la candidemia. Además, el grupo de los microorganismos patógenos causales de las EFI se encuentra en ascenso.[4] Estas circunstancias incentivan el desarrollo de

[52] HORNE, Seth *et al*. A Heterocyclic Peptide Nanotube. *J. Am. Chem.* Soc. 2003; **125**(31): 9372–9376.
[53] PURCELL, William; SINGER, Judith. Electronic and molecular structure of selected unsubstituted and dimethyl amides from measurements of electric moments and nuclear magnetic resonance. *J. Phys. Chem*. 1967; **71**: 4316-4319.
[54] BOCK, Victoria *et al*. Cu^{I}-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *Eur. J. Org. Chem*. 2006; **2006**(1): 51-68.
[55] LÓPEZ, Karina *et. al.* Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles *en Candida albicans*. Una revisión. *Rev. Biomédica*. 2016; **27**(3): 127-136.
[56] KRITSI, Eftichia *et. al.* Novel Hit Compounds as Putative Antifungals: The Case of *Aspergillus fumigatus*. *Molecules*. 2019; **24**(3853): 2-18.
[57] GUILLÉN, Gemma. Mejoras farmacotécnicas en formulaciones de antifúngicos. Trabajo de Grado en Farmacia, Universidad Complutense, 2019.
[58] PERFECT, John. The antifungal pipeline: A reality check. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017; **16**(9): 603-616.

antifúngicos modernos, con características mejoradas con respecto a fármacos ya utilizados desde hace décadas.

3.1.3 Dermatofitosis y triazoles como antifúngicos

Cuando el agente micótico se clasifica como dermatofito, la infección se diagnostica como dermatofitosis, también conocida como tinea o tiña,[59] afectando fundamentalmente al estrato córneo de la piel (uñas, cabello) y anejos, así como a la superficie de las mucosas.[60] La mayoría de las micosis humanas son producidas por hongos dermatofitos, capaces de invadir e infectar los tejidos queratinizados del hombre y animales pertenecientes a los géneros *Malassezia, Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Microsporum, Trichophyton* y *Epidermophyton.*[56] El género *Trichophyton* es el género más frecuentemente implicado en la patología humana, con cerca de 30 especies, de las que menos de 10 son responsables de las dermatofitosis humanas. Las especies *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* complex (*T. mentagrophytes* var. *interdigitale* y *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*) son las más frecuentes, siendo responsables de la mayoría de los casos de tinea pedis, tinea ungium y tinea corporis.[61] El *Aspergillus* es un hongo común que crece en hojas muertas, granos almacenados, estiércol de aves, pilas de abono u otra vegetación descompuesta; puede generar una reacción alérgica crónica, llegando a generar daño grave en las vías respiratorias y los pulmones, desarrollando aspergilosis broncopulmonar. Aunque el más frecuente es *Aspergillus fumigatus*, existen otros potenciales patógenos como *Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus nidulans* o *Aspergillus terreus*.[62] Otros hongos, como *Penicillium, Candida, Curvularia* y *Helminthosporium*, pueden causar una enfermedad idéntica.[63] Se han notificado casos de tinea facial (o tinea de la máscara) en la India, asociados con el uso de máscaras faciales para evitar la contaminación durante la reciente pandemia de COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.[64] El tratamiento de la dermatofitosis, se basa en formulaciones sistémicas y tópicas y en terapia combinatoria con el objetivo de eliminar los hongos y disminuir la posibilidad de adquirir y seleccionar resistencias. Entre los fármacos más utilizados se encuentran Terbinafina, Itraconazol, Fluconazol y Griseofulvina.[65] El tratamiento es prolongado, con algunos efectos adversos, lo que conlleva al abandono del mismo. En consecuencia, a menudo se notifican recaídas e infecciones recalcitrantes. Esto

[59] MARTINEZ, Nilce *et. al.* State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *J. Fungi.* 2021; **7**(629): 2-17.
[60] MOLINA, Araceli. Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las dermatofitosis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2011; **29**(3): 33-39.
[61] SINGH, Ashutosh *et. al.* A unique multidrug-resistant clonal Trichophyton population distinct from *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale complex* causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genet. Biol.* 2019; **133**: 103266.
[62] LATGÉ, Jean-Paul. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; **12**(2): 310-350.
[63] AMAIKE, Saori; KELLER, Nancy. *Aspergillus flavus*. *Annu. Rev. Phytopathol.* 2011; **49**(1): 107-133.
[64] AGARWAL, Akash *et al*. "Mask tinea": Tinea faciei possibly potentiated by prolonged mask usage during the COVID-19 pandemic. *Clin. Exp. Dermatol*. 2021; **46**(1): 190-193.
[65] GUPTA, Aditya *et al*. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia.* 2017; **182**(1-2): 127-141.

también puede conducir a la selección de cepas resistentes, que son cada vez más frecuentes.[59] El grupo de los (tri)azoles: Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol e Isavuconazol, son antimicóticos con una buena efectividad clínica para el tratamiento de las EFI, como es el caso del Fluconazol para candidiasis y criptococosis, Voriconazol en aspergilosis, Itraconazol en histoplasmosis, Posaconazol para el tratamiento de rescate de mucormicosis e Isavuconazol que ha demostrado ser efectivo contra la aspergilosis y mucormicosis. Los triazoles poseen efectos adversos claramente reconocidos. Los efectos adversos de mayor interés son los relacionados con hepatotoxicidad, las alteraciones cardiovasculares, reacciones de hipersensibilidad al medicamento,[4] potenciales efectos neurológicos, saturación del metabolismo de eliminación; además, presentan interacciones farmacológicas.[10] En estudios retrospectivos se ha observado la aparición de hipoplasia de ventrículo izquierdo y hernia diafragmática en hijos de madres que recibieron Fluconazol, Terconazol, Ketoconazol o Miconazol durante el primer trimestre de la gestación.[66]

3.1.3.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los compuestos que inhiben el crecimiento de hongos, depende del lugar en el que actúen, lo cual está relacionado con la estructura química del antifúngico.[67],[68] La actividad antifúngica de los azoles se debe a su capacidad de unirse con el grupo Hemo, que forma parte de muchas enzimas que participan en la síntesis del ergosterol.[11] Específicamente, los azoles actúan sobre la membrana celular del hongo, inhibiendo la actividad del citocromo P450 de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima CYP51 también denominada C-14-α-demetilasa o $P450_{14DM}$ (en adelante CYP51), con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular fúngica, se acumulan esteroles intermedios tóxicos, aumentando la permeabilidad de la membrana lo que la hace vulnerable a daños. En la mayoría de triazoles este efecto es fungistático y se interrumpe el crecimiento del hongo.[3,69,70]

3.1.4 CYP51

La CYP51 pertenece a la superfamilia del citocromo P450 (CYP) presente en todos los animales, plantas, hongos, en algunos protozoos y bacterias. La proteína CYP51

---

[66] ARENAS, Roberto. Micología Médica Ilustrada. 5ta ed. McGraw-Hill; 2014.
[67] ROBBINS, Nicole *et al*. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. *Microbiol. Spectr.* 2016; **4**(5): 903-922.
[68] PACHÓN, Jerónimo *et al*. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2006; **24**(4): 254-263.
[69] THOMPSON, Luis. Nuevas alternativas en el armamento anti infeccioso que el clínico debe conocer. *Rev. Chil. Infectol.* 2002; **19**(1): S22-S25.
[70] GUTIÉRREZ, Macias *et al*. Diseño de inhibidores de la C14-α-desmetilasa (CYP51) basado en métodos quimioinformáticos y acoplamiento molecular para el tratamiento de la Coccidioidomicosis. Memorias del XIX Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e Innovación. 2017. Disponible en: https://repositorio.lasalle.mx/handle/lasalle/1946

se ubica en la cara interna del retículo endoplasmático.[71] El sistema CYP constituye el mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo humano de los fármacos desempeñando un papel fundamental en la fase oxidativa del metabolismo. Algunos de estos fármacos tienen la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de las enzimas (fenómenos conocidos como inducción enzimática e inhibición enzimática, respectivamente).[72] El sistema CYP presenta una enorme versatilidad funcional que se refleja tanto en la gran variedad de procesos que puede catalizar, como en el elevado número de sustratos que es capaz de metabolizar, esto debido a la existencia de múltiples formas de la enzima, cada una de las cuales se ha adaptado para el metabolismo de grupos de compuestos relacionados estructuralmente. La proteína CYP51 es la proteína más conservada en el sistema o familia CYP ya que de un reino a otro, la identidad de la secuencia de aminoácidos primaria suele oscilar entre el 20 y el 30%.[73] A diferencia de otras enzimas CYP, la CYP51 tiene una fuerte especificidad solo catalizando la demetilación de una gama muy estrecha de sustratos, incluidos lanosterol, obtusifoliol, 24,25-dihidrolanosterol, 24-metilendihidrolanosterol y 4-β-desmetillanosterol.[74]

El complejo enzimático del CYP-450 consta de 144 enzimas distribuidas en diversos tejidos y órganos, especialmente en las membranas del retículo endoplásmico liso del hígado. En humanos, el funcionamiento de la CYP51 es necesario para la síntesis del colesterol, el cual se requiere durante la formación de los tejidos en la fase embrionaria.[75] La subfamilia CYP3A4 es la más abundante en los humanos y desempeña un papel importante en el metabolismo de prácticamente la mitad de los medicamentos.[76] Los azoles además de la inhibición de la C-14-α-demetilasa fúngica (CYP51) también pueden inhibir las enzimas del citocromo P450 humanas (CYP3A4 y CYP2C9), que son responsables del metabolismo de diversas sustancias y drogas.[72,77] La gran similitud entre las células mamíferas y fúngicas resulta un problema a la hora de diseñar la molécula antifúngica, pues esta debe ser selectiva de la célula patógena y no afectar la célula humana sana. La membrana celular de la célula humana, así como la de los hongos, desempeña una importante función en la división celular y en el metabolismo; las complejas partículas lipídicas llamadas esterolatos dan cuenta de aproximadamente el 25% de la membrana celular; sin embargo, el contenido de esterol de la célula fúngica y

[71] NOËL, Thierry. The cellular and molecular defense mechanisms of the *Candida* yeasts against azole antifungal drugs. *J. Mycol. Med*. 2012; **22**(2) 173-178.
[72] ZHANG, Jingxiang *et al*. The Fungal CYP51s: Their Functions, Structures, Related Drug Resistance, and Inhibitors. *Front. Microbiol.* 2019; **10**(691): 1-17.
[73] LEPESHEVA, Galina; WATERMAN, Michael. Structural basis for conservation in the CYP51 family. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; **1814**(1): 88-93.
[74] LEPESHEVA, Galina; WATERMAN, Michael. Sterol 14-α-Demethylase Cytochrome P450 (CYP51), a P450 in all biological kingdoms. *Biochim. Biophys*. *Acta*. 2007; **1770**(3): 467-477.
[75] GUZMÁN, Valentina; CARMONA Jaime. El citocromo P-450 y la respuesta terapéutica a los antimaláricos. *Rev. Panam. Salud Pública.* 2006; **19**(1): 9-22.
[76] LAMBA, Jatinder *et al*. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2002; **54**(10): 1271-1294.
[77] FUENTEFRIA, Alexandre *et al*. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Appl. Microbiol.* 2018; **66**(1): 2-13.

mamífera es diferente. En las células de los mamíferos el colesterol es el esterol que predomina mientras que en las células fúngicas es el ergosterol, esta diferencia ha sido explotada como blanco de acción en los medicamentos antifúngicos.[3] De lo anterior se puede derivar la toxicidad de los fármacos que contienen azoles ya que algunos son menos selectivos y suelen actuar sobre las enzimas hepáticas de mamíferos y causar hepatitis fulminantes.[7]

Los CYP son una familia de hemoproteínas catalíticas en las cuales un grupo tiol del aminoácido cisteína sirve como quinto ligando al átomo de hierro del grupo Hemo y el sexto ligando es una molécula de agua. La alta conservación de la región Hemo, que corresponde con el centro catalítico de la enzima, refleja un mecanismo común de transferencia de electrones, de protones y de activación de oxígeno. El sistema CYP permanece anclado a la membrana a través de una hélice hidrofóbica cercana al extremo *N*-terminal, por lo que la mayor parte de la proteína se sitúa en la cara citosólica de la membrana.[78] La CYP51, se encuentra conformada por 6 regiones que son responsables de formar la superficie de la cavidad de unión al sustrato, el sitio activo contiene un grupo Hemo cuyo núcleo ferroso se une a un ligando tiolato de un residuo de cisteína conservado.[74,79]

3.1.4.1 Catálisis Enzimática del CYP51

La demetilación catalizada por la CYP51 es una reacción de tres pasos[72] (Figura 5), cada uno de los cuales requiere una molécula de O_2 y dos moléculas de NADPH (equivalente de reducción). La CYP51 ayuda en la conversión de **1** en **4**, al remover el grupo metilo del carbono 14α, siendo este compuesto un precursor del ergosterol.[70] Primero, el grupo metilo en **1** se convierte en 14-α-hidroximetilo **2**, luego en 14-α-carboxialdehído **3** y finalmente, este grupo se libera como ácido fórmico con la introducción de un doble enlace, resultando en **4**.[72,80]

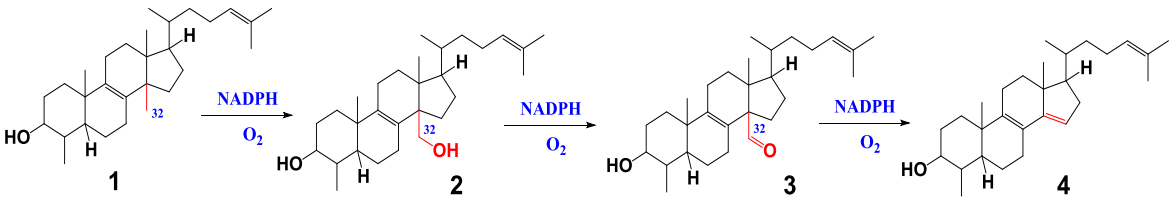


Figura 5. Reacción de tres pasos catalizada por la enzima CYP51. Fuente: Adaptado de la referencia [72].

Los esteroles producidos después de la eliminación del grupo 14-α-metilo incluyen moléculas como el colesterol en los animales, el ergosterol en los hongos y otros microbios y el sitosterol en las plantas.[74] Si bien todos estos compuestos son

[78] PORTAL, Patricio. Citocromo P450 reductasas y metabolismo redox en *Trypanosoma cruzi*. Tesis doctoral en el área Química Biológica, Universidad de Buenos Aires, 2013.
[79] HARGROVE, Tatiana *et al*. Substrate preferences and catalytic parameters determined by structural characteristics of sterol 14α-Demethylase (CYP51) from *Leishmania infantum*. *J. Biol. Chem*. 2011; **286**(30): 26838–26848.
[80] PEYTON, Lee *et al.* Triazole antifungal: A review. *Drugs Today*. 2015; **51**(12): 705-718.

necesarios para la formación de membranas, en humanos y otros animales el colesterol también es esencial para la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas sexuales, ácidos biliares y oxiesteroles que explican funciones adicionales importantes en la biosíntesis de CYP51 y esteroles.[73]

3.1.4.2 Interacción de los triazoles y el citocromo CYP51

La unión de la enzima CYP51 con la molécula azólica se produce en la región hemoprotoporfirínica de la enzima, que se localiza en el centro activo de ésta, por medio de un átomo de nitrógeno heterocíclico presente en el anillo triazólico del antifúngico (Figura 6) que se une a la sexta coordinación del átomo de hierro Hemo de la porfirina en el sitio de unión enzima-sustrato. El resto de la molécula azólica se une a la apoproteína de una manera dependiente de la estructura individual de cada azol en particular.[10] Los azoles tienen un mecanismo de inhibición competitiva y su acción se lleva a cabo en el primer paso de la reacción de monooxigenación (Figura 5). El grupo Hemo es accesible a través de un canal largo donde también hay aminoácidos hidrofóbicos que reconocen al lanosterol o el azol permitiendo la entrada de uno para excluir al otro. Los azoles se unen al citocromo CYP51 en tres lugares (Figura 6): i) al átomo de hierro del grupo Hemo a través de un átomo de nitrógeno del azol; ii) a un sitio de unión del sustrato a través del grupo difluorofenilo (o diclorofenilo), aquí, los átomos de flúor pueden formar enlaces H con el residuo Glicina; y, iii) las cadenas laterales, aunque no son determinantes para la actividad antifúngica, forman interacciones hidrofóbicas y de Van der Waals con aminoácidos en el canal de entrada y juegan un papel importante en el acondicionamiento de las propiedades fisicoquímicas de la molécula, ayudando a reducir efectos secundarios y mejorar las características farmacológicas.[81,82]

[81] GUSTIN, Manuel. Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives by cyclization of O,S-diethyl aroylimidothiocarbonates with hydrazines and computational evaluation of their antifungal activity. Trabajo de grado en Química, Universidad de Nariño, 2021.

[82] SADABA, Belen *et al*. Relación entre estructura y función de los azoles. *Rev. Esp. Quimioterap*. 2004; **17**(1): 71-78.

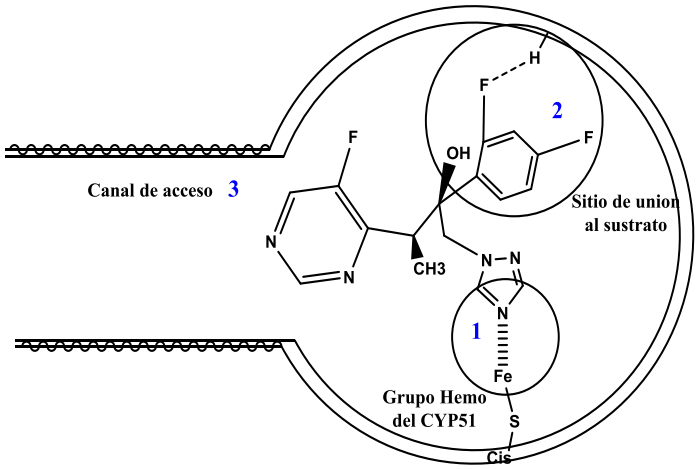


Figura 6. Interacción del Voriconazol con la enzima CYP51. Fuente: Adaptado de las referencias [81,82].

Es importante considerar que la conformación exacta del centro activo de la enzima difiere según sea el origen de la molécula (CYP51) que varía según los diversos hongos y la célula del mamífero. Esto explica las diferencias en los niveles de acción antifúngica. De hecho, es la naturaleza precisa la interacción entre los azoles y cada tipo de enzima citocromo P450 lo que determina el alcance del efecto inhibitorio ejercido en los patógenos.[83]

3.1.5 Resistencia a los antifúngicos

Representada por la resistencia a los azoles, la aparición continua de cepas de hongos resistentes a los medicamentos se ha convertido en un serio desafío en los sistemas de salud.[84] Las alteraciones enzimáticas más frecuentemente descritas se encuentran en el producto del gen *CYP51/ERG11* que codifica para la enzima blanco de los azoles; por tanto, uno de los mecanismos de resistencia del hongo es mutar este gen, en el que la mutación más caracterizada es la sustitución de arginina por lisina en el aminoácido 467.[55] Para que las mutaciones causen resistencia, tienen que ocurrir en sitios activos de la enzima, es decir, en los sitios de unión con el antimicótico, lo que constituye las llamadas mutaciones *hot* (calientes), que ocurren donde se produce el efecto *in vivo*. Otro mecanismo de defensa consiste en modificar la diana mediante alteraciones genéticas que aumentan la expresión del gen o lo amplifican, o efectúan conversión o recombinación mitótica, que son mecanismos más complejos, pero lo importante es que pueden aumentar la producción del lanosterol y competir con el antifúngico.[7] Los cambios en la cantidad o calidad de la 14-α-demetilasa u otras enzimas implicadas en la síntesis de ergosterol hacen que algunas especies requieran una

[83] LOEFFLER, Juergen; STEVENS, David. Antifungal drug resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2003; **36**(S1): 31-41.
[84] ZHANG, Hui-Zhen *et al*. New progress in azole compounds as antimicrobial agents. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2017; **17**(2): 122-166.

mayor concentración de azoles para inhibir la síntesis de, por lo menos, el 50% de ergosterol. Existen cepas de hongos que incrementan la síntesis de ergosterol, en relación con un elevado contenido microsomal de citocromo P450, como mecanismo de resistencia.[4] Además, en todas las células eucariotas y bacterias existen transportadores o bombas de flujo (eflujo activo), que son proteínas relativamente conservadas en todas las especies y, frente a determinadas sustancias identificadas como tóxicas, son capaces de expulsarlas al exterior de las células.[7] El análisis de los esteroles en una célula puede proporcionar gran información relacionada con las alteraciones que se han producido en una cepa resistente. Las modificaciones en la vía del ergosterol no solo generan resistencia al azol al cual está expuesto, sino también a otros fármacos con los que posteriormente pudiera entrar en contacto.[85] En atribución a la aparición constante de aislamientos resistentes a los azoles, se requiere una comprensión crítica de los mecanismos de resistencia de CYP51 para el descubrimiento de nuevos inhibidores.[72]

3.1.6 Química computacional

La química teórica es un subcampo en el que los métodos matemáticos se combinan con las leyes de la física para el estudio de procesos de relevancia química. Para resolver numéricamente estos métodos se recurre a métodos computacionales.[86] En este sentido se define a la química computacional como la ciencia que involucra el uso de modelos matemáticos para la predicción de propiedades químicas y físicas de compuestos empleando computadoras.[87] En la actualidad, la computadora es un instrumento eficaz que permite resolver problemas reales de investigación en química. El desarrollo del cómputo y de la ciencia de las computadoras ha permitido el florecimiento de la química computacional a partir de procesadores más rápidos y dispositivos con alta capacidad de almacenamiento de datos. Además, la evolución de las matemáticas, la física y la química teórica también han contribuido a este auge al proporcionar métodos analíticos muy eficientes. Aunque los únicos sistemas químicos que pueden ser resueltos de manera exacta son aquellos que contienen únicamente una o dos partículas, actualmente los avances en computación permiten que se hagan cálculos de sistemas muy grandes con una precisión relativamente alta.[86]

3.1.6.1 Evolución y alcance de la química computacional

A finales de los años 70 apareció este nuevo campo del conocimiento orientado al diseño de moléculas asistido por computadoras, lo que fue impulsado por las principales compañías farmacéuticas del mundo interesadas en la química

[85] COWEN, Leah *et al*. Mechanism of antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2015; **5**(7): a019752.
[86] JENSEN, Frank. *Introduction to Computational Chemistry*. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2007.
[87] CUEVAS, Gabriel; CORTÉS; Fernando. *Introducción a la Química Computacional*. Fondo de Cultura Económica; 2003.

medicinal. El desarrollo de esta técnica cambiaba por completo la idea fundamental de que para obtener resultados en química es necesario experimentar. Hoy en día la predicción teórica de propiedades químicas llega a rivalizar con su obtención por determinaciones experimentales.[87] La química computacional, ha evolucionado considerablemente en los últimos años, desarrollando métodos que permiten determinar la estructura y propiedades de compuestos que pueden llegar a incluir miles de átomos.[88]

Los premios Nobel en Química de 1998 y 2013 han sido concedidos en esta área. En 1998 lo recibieron John Pople y Walter Kohn. John Pople por su contribución al primer programa que realizaba cálculos *ab initio* y su desarrollo para permitir la aplicación de estos a la resolución de problemas. John Pople es denominado el padre de la química computacional de aplicación generalizada, el programa de cálculos *ab initio* fue el primero del software Gaussian (Gaussian 70). Walter Kohn fue galandonado por el desarrollo de la teoría del funcional de la densidad, conocida como DFT por sus siglas en inglés, de gran utilidad en el campo de la química teórica. En 2013 los galardonados fueron Arieh Warshel, Michael Levitt y Martin Karplus, quienes centraron su investigación en el desarrollo de un modelo que combinase la mecánica cuántica y la mecánica molecular, permitiendo la realización de cálculos computacionales en grandes moléculas de interés biológico como las proteínas. Muchos otros científicos han permitido el avance de la química computacional, por ejemplo, Mulliken desarrolló un análisis que permite asignar cargas a los átomos, lo que brinda un sentido químico a los resultados computacionales, Kenichi Fukui desarrolló el concepto de orbital frontera y su impacto en el estudio de los estados de transición, Roald Hoffmann desarrolló el método de Hückel extendido,[89] entre muchos otros.

Al principio, los modelos basados en mecánica cuántica se limitaban al estudio de sistemas π-electrónicos de moléculas aromáticas. El programa del profesor Pople, que introdujo nuevos métodos semiempíricos, junto a las reglas de Woodward y Hoffmann, que demostraron la relación entre las funciones de onda y los efectos electrónicos, permitió el desarrollo de los métodos semiempíricos. El método de Hückel extendido, desarrollado por Hoffmann, demostró la aplicabilidad de estos métodos para predecir el comportamiento molecular, aunque también advertía la necesidad de saber evaluar los resultados. Los métodos de mecánica molecular se desarrollaron muy rápido como una herramienta para determinar, principalmente, propiedades geométricas. La mecánica molecular necesita menos tiempo de cómputo, además se apoya en el desarrollo del análisis conformacional, sustentado en la tensión angular, la tensión torsional y términos que permiten analizar los efectos atractivos y repulsivos asociados a los efectos estéricos.[87]

Un posible uso de la química computacional es modelar un compuesto difícil de obtener en laboratorio, a pesar de no obtener unos resultados exactos, se puede conocer que más del 90% de los compuestos posibles no son útiles para la finalidad

[88] CHAVEZ, Marco *et al.* Introducción a la Química Computacional, Notas de Clase. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2012.

[89] CANTUDO, Rodrigo. Introducción a las técnicas de simulación molecular y su potencial aplicación en el ámbito de la Ingeniería Química. Trabajo de Grado en Ingeniería Química, Universidad de Cantabria, 2018.

requerida mediante simulaciones, ahorrando trabajo en laboratorio, que puede resultar costoso, lento o generar productos secundarios o tóxicos. Otro uso que se le da es comprender un mecanismo de reacción o un problema sin recurrir a experimentos. También hay información sobre enlaces atómicos que solo se puede obtener mediante simulaciones y no de manera experimental.[90]

3.1.6.2 Mecánica cuántica y mecánica molecular

A la hora de describir el funcionamiento de una molécula a nivel de vibraciones y geometría se puede distinguir entre mecánica molecular y mecánica cuántica. La mecánica molecular está formulada con base en las leyes de la mecánica clásica, mientras que la mecánica cuántica estudia las características y el comportamiento de las partículas atómicas y subatómicas.[89]

Según la mecánica cuántica, un sistema que se encuentra en estado estacionario, está descrito por una función de onda Ψ, y sus propiedades pueden obtenerse al solucionar la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$\hat{\mathrm{H}}\Psi(r,R) = E\Psi(r,R)$$

siendo $\hat{\mathrm{H}}$ el operador Hamiltoniano asociado con la energía de dicho sistema, $\Psi(r,R)$ es la función de onda que posee toda la información del sistema y que depende de las coordenadas de los electrones, r, y de los núcleos, R, y E representa la energía total del sistema. El operador Hamiltoniano tiene asociado la función energía cinética y la función energía potencial y en su ecuación vienen escritos tanto los términos de las energías cinéticas, como las energías de atracción y repulsión tanto de electrones como de núcleos. La presencia de términos que involucran coordenadas electrónicas y nucleares en la expresión de $\hat{\mathrm{H}}$ hace que no sea posible resolver la ecuación de Schrödinger electrónica de manera exacta, por lo que son necesarias algunas aproximaciones. La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo sólo tiene solución exacta para sistemas monoelectrónicos como átomos hidrogenoides o la molécula de H_2^+. Una de las alternativas para obtener propiedades de sistemas de interés es utilizar la teoría DFT.[22]

3.1.6.3 Métodos de química cuántica AM1 y DFT

El método AM1, al igual que otros métodos semiempíricos, considera un conjunto de bases mínimas en forma de orbitales de Slater. Los valores propios ε_i y los coeficientes de expansión C_{si} de las funciones propias se determinan resolviendo la ecuación secular de Fock-Roothaan

$$\sum_{s=1}^{b} C_{si}\,(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}\,) = 0$$

[90] YOUNG, David. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. John Wiley & Sons; 2001.

donde se realizan varias aproximaciones para reducir los costos de cálculo. La más importante está relacionada con la construcción de la matriz de Fock, en la que algunos de sus elementos $F_{rs} = \langle \chi_r | \hat{F} | \chi_s \rangle$ se toman de datos experimentales.[87]

La teoría del funcional de la densidad establece que la energía del estado fundamental (no degenerado) de un sistema de N electrones se encuentra totalmente determinada por su densidad (ρ); es decir, la energía es un funcional de la densidad $E(\rho)$. Por tanto, se considera la densidad electrónica en lugar de la función de onda en el cálculo de la energía del estado fundamental de un sistema.[87] Las bases teóricas para esta teoría las dieron los físicos Walter Kohn y Pierre Hohenberg en el año 1964, quienes demostraron que la energía es un funcional de la densidad y que, además, la densidad del sistema, minimiza el funcional.[91]
Para un sistema que contiene N electrones, la expresión que relaciona la energía fundamental con la densidad es la siguiente:

$$E(\rho) = T_s(\rho) + E_{en}(\rho) + J(\rho) + Exp(\rho)$$

siendo $T_s(\rho)$ la energía cinética de los electrones, $E_{en}(\rho)$ la energía de atracción electrón-núcleo, $J(\rho)$ es la energía de repulsión de Coulomb entre los electrones y $Exp(\rho)$ la energía de correlación-intercambio. La dificultad de este método es encontrar una aproximación precisa del término de correlación-intercambio electrónico $Exp(\rho)$, porque no se puede obtener con exactitud. Para solventar este problema, se puede obtener un valor aproximado que sea correcto usando algunas de las tres aproximaciones:

- **i)** Aproximación de la densidad local (LDA): En esta aproximación se da por hecho que los valores del término $Exp(\rho)$ dependen solo y exclusivamente del valor de la densidad en cada punto. Con este método se obtienen buenas geometrías, pero subestima las distancias de enlace en un 10%.
- **ii)** Aproximación del gradiente generalizado (GGA): Esta aproximación mejora a la LDA en que aquí el término $Exp(\rho)$ toma, además del valor de la densidad en cada punto, el valor de su gradiente, determinándose así también su variación en cada punto.
- **iii)** La alternativa más usada consiste en adoptar funcionales híbridos, que incorporan una parte de la energía de intercambio de Hartree-Fock en el funcional de correlación-intercambio. El más usado de estos funcionales es el B3LYP que usa el funcional de intercambio de Becke y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr.[22]

3.1.6.4 Funciones de base

En química computacional, los orbitales moleculares se expresan como una combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA). Las funciones de base se refiere

[91] ATKINS, Peter; DE PAULA, Julio. *Química Física*. 8va ed. Editorial Médica Panamericana; 2008.

a la manera en que se representan los orbitales atómicos, lo cual, se puede hacer a través de orbitales tipo Slater (STO) u orbitales tipo Gaussiano (GTO).[87] El conjunto de base forma parte del modelo químico junto al método teórico, ya sea este último basado en funciones de onda, semiempírico o DFT.[89] Debido a que el costo computacional incrementa con el tamaño de las funciones de base, en principio, es preferible usar un conjunto de base mínimo para obtener resultados computacionales. Sin embargo, cuando estos resultados se comparan con los resultados experimentales, se encuentran errores bastante considerables. Cuanto más grande sea el número de funciones de base utilizadas en la combinación lineal mejor será el valor de energía que se obtenga para el sistema, de acuerdo al teorema Variacional.[22] Desde el punto de vista práctico, siempre se escoge un balance entre el tamaño de la base, que afecta el tiempo de cómputo, y la exactitud de los resultados. Generalmente, es necesario añadir a estos conjuntos de base funciones de polarización y funciones difusas para describir aquellos orbitales atómicos que no están ocupados en el estado fundamental del átomo, pero que pueden ser importantes en la descripción de la molécula.[87]

3.1.7 Relaciones cuantitativas estructura-actividad

Las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) son modelos matemáticos aplicados a la predicción de actividades biológicas. Estos modelos son generados y validados por análisis estadístico a partir de un grupo de moléculas con una actividad biológica conocida. Estos estudios se basan en la hipótesis de que moléculas similares tienen actividades similares.[92] QSAR relaciona las propiedades estructurales, fisicoquímicas, topológicas, electrónicas y/o geométricas de un conjunto de moléculas utilizando parámetros cuantitativos experimentales o calculados, denominados descriptores[20] con su actividad biológica, así, por ejemplo, es posible aumentar la actividad biológica o mejorar alguna propiedad fisicoquímica haciendo modificaciones estructurales, para lo cual, puede ser suficiente variar un grupo funcional.[93] La relación entre la actividad y la estructura química del compuesto se puede hacer cualitativamente (SAR) o cuantitativamente (QSAR) [92]. QSAR reúne un conjunto de técnicas computacionales relacionadas con diseño y visualización espacial virtual de moléculas, cálculo de descriptores, bioinformática y estadística. Todo esto con el fin de hacer una predicción teórica de la actividad biológica que permita el diseño teórico de posibles nuevos compuestos con actividad biológica, evitando pasar por el proceso de prueba y error al sintetizar un gran número de compuestos y determinar su actividad. Al ser una ciencia que existe sólo en un entorno virtual, no requiere de infraestructura compleja (como instrumentación analítica, materiales y personal de laboratorio),[94] además se puede

[92] HANSCH, Corwin *et al*. *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. American Chemical Society, 1995.
[93] PRASANNA, Sivaprakasam; DOERKSEN, Robert. Topological polar surface area: A useful descriptor in 2D-QSAR. *Curr. Med. Chem*. 2009; **16**(1): 21-41.
[94] LOZANO, Jorge; SCIOR, Thomas. ¿Qué sabe Ud. acerca de QSAR? *Rev. Mex. Cienc. Farm*. 2012; **43**(2): 82-84.

trabajar con miles de datos sobre moléculas y datos biológicos, se pueden efectuar cálculos en moléculas inestables y en estados de transición.

Dentro de los objetivos de QSAR se encuentran:

- Correlacionar cuantitativamente el efecto de la estructura química sobre la actividad biológica para comprender qué propiedades químicas son las determinantes más probables de la actividad.
- Optimizar los compuestos existentes para mejorar sus actividades biológicas.
- Predecir las actividades biológicas de compuestos no probados y, en ocasiones, aún no disponibles.[95]

Existen diferentes tipos de métodos computacionales en QSAR que dependen de la complejidad de los datos. Los descriptores moleculares pueden describir características inherentes a la conectividad, grupos funcionales presentes y/o geometría molecular, pueden ser clasificados atendiendo a su dimensionalidad,[96] por lo que pueden ser bidimensionales, tridimensionales o de dimensiones superiores.[17,97] La dimensionalidad de los descriptores moleculares puede identificar el tipo de modelo QSAR como se describe a continuación:

0D QSAR: Estos son descriptores derivados de la fórmula molecular, algunos ejemplos son el peso molecular, número y tipo de átomos, etc.[98] Los descriptores 0D también son conocidos como descriptores constitucionales.[99]

1D QSAR: Considera una representación molecular unidimensional y consta de una lista de fragmentos moleculares. Por ejemplo, grupos funcionales, anillos, enlaces, sustituyentes, algunas propiedades fisicoquímicas globales como pKa, LogP, etc.[98]

2D QSAR: Basados en rasgos topológicos de la estructura molecular, comúnmente utilizan información química derivada de la constitución e información topológica de las moléculas.[100] Un gráfico molecular contiene información topológica o bidimensional. Describe cómo se enlazan los átomos en una molécula, tanto el tipo de enlace como la interacción de átomos particulares (por ejemplo, recuento total de rutas, índices topológicos o patrones estructurales como índices de conectividad molecular, índices de información, conteo de vías, farmacóforos 2D, etc.).[98,99]

3D QSAR: Se calculan a partir de una representación geométrica 3D de una molécula. Estos descriptores incluyen superficie molecular, volumen molecular y otras propiedades geométricas,[98] consideran propiedades físicoquímicas de los compuestos y su conformación bioactiva, empleando para ello los llamados índices geométricos, denominados así, por proporcionar información estructural

---

[95] MISHRA, Nitish. Computational modeling of P450s for toxicity prediction. *EODMBQ.* 2011; **7**(10): 1211-1231.

[96] VALDÉS, José. Nueva codificación algebraica de la estructura molecular y su aplicación en el ajuste de modelos predictivos. Tesis de maestría en Ciencias de la Computación, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, 2014.

[97] GOODE, Guillermo *et al*. Relaciones cuantitativas estructura actividad/propiedad en dos dimensiones empleando el programa R. *Educ. quím*. 2019; **30**(2): 27-40.

[98] ABDEL-ILAH, Layla *et al*. Applications of QSAR study in drug design. *Int. J. Eng. Res. Technol.* 2017; **6**(6): 582-587.

[99] GALINDO, Nahúm. Diseño de una unidad de aprendizaje sobre Relaciones Cuantitativas de Estructura-Actividad (QSAR) en la carrera de ingeniería química. Tesis de maestría en Ciencias en Matemática Educativa. Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, 2019.

[100] KATRITZKY, Alan *et al*. Quantitative correlation of physical and chemical properties with chemical structure: Utility for prediction. *Chem. Rev.* 2010; **110**(10): 5714−5789.

relacionada con la representación tridimensional de la estructura molecular.[96] Hay diferentes tipos de descriptores 3D: electrónicos, estéricos, de forma, etc. 3D-QSAR correlaciona campos de interacción no covalentes que rodean las moléculas, se basan en propiedades geométrico-espaciales de las moléculas, como el análisis comparativo de campo molecular (CoMFA).[99]

4D QSAR: En este tipo de modelos, la cuarta dimensión es un conjunto de conformaciones de cada ligando.[98]

5D QSAR: En este tipo de modelos, la quinta dimensión es la posibilidad de representar un conjunto de hasta seis modelos de ajuste inducido diferentes.[98]

6D QSAR: Incorpora además diferentes modelos de solvatación en los modelos QSAR 5D.[101]

3.1.7.1 Metodología QSAR

El proceso de desarrollo del modelo QSAR se divide generalmente en tres etapas: preparación de datos, análisis de datos y validación del modelo. Estos pasos representan una práctica estándar en el planteamiento de modelos QSAR y sus implementaciones a menudo están determinadas por los intereses, la experiencia y la disponibilidad del software del investigador, incluyendo el uso de medios de búsqueda virtuales y de bases de datos, procedimientos computacionales robustos, protocolos para el desarrollo del modelo y la validación centrada en el desarrollo del modelo. La adquisición de un modelo QSAR de buena calidad depende de varios factores, entre ellos, la calidad de los datos biológicos, la selección de variables, la elección de los descriptores, los métodos estadísticos y la calidad de la validación.[17]

3.1.7.1.1 Preparación de datos:

La primera parte del análisis QSAR incluye la selección del conjunto de datos para ser modelados, cálculo de descriptores y selección del método para análisis estadístico y correlación. Preferentemente el conjunto de datos debe haber sido medido en el mismo laboratorio usando los mismos métodos experimentales, en caso de no ser así, se debe tratar de determinar la correlación entre medidas hechas por diferentes laboratorios o diferentes métodos. Posteriormente, los datos se organizan, seleccionan y depuran, verificando la correcta representación de la estructura; se eliminan estructuras duplicadas, estructuras con partes desconectadas y las estructuras con átomos para los que no existan parámetros para calcular los descriptores. Después de la depuración y selección de datos se procede a calcular los descriptores.[99]

En el procesamiento de los descriptores, es conveniente evaluar la distribución de valores para un descriptor dado y revisar las correlaciones entre diferentes descriptores para evitar la sobrerrepresentación de la información. Se excluyen descriptores con el mismo valor para todos los compuestos del conjunto de datos, así como los descriptores duplicados. Preferentemente se excluyen los descriptores con baja varianza y uno del par de descriptores altamente correlacionados. Es

[101] DAMALE, Manoj *et al.* Recent advances in multidimensional QSAR (4D-6D): A critical review. *Mini Rev. Med. Chem.* 2014; **14**(1): 35-55.

importante que cada descriptor tenga la oportunidad de contribuir al modelo. Un descriptor con rango de valores grandes puede nublar cualquier variación presente en un descriptor con rango de valores pequeño y sesgar los resultados. También se debe revisar la correlación de descriptores; si se utilizan descriptores altamente correlacionados, la información que caracterizan podría estar sobrerrepresentada. Al trabajar con varios descriptores es más conveniente calcular una matriz de correlación de pares para cuantificar el grado de correlación entre cada par de descriptores.[96, 99]

3.1.7.1.2 Construcción y análisis del modelo QSAR:

Las técnicas de la modelización QSAR emplean varios métodos de análisis multidimensional. Estos métodos se clasifican en lineales y no lineales. Los métodos lineales incluyen regresión lineal simple y multivariable, regresión de componente principal, mínimos cuadrados parciales, entre otros. Los métodos no lineales se derivan de aproximaciones más complejas, tales como cuadrados, productos o logaritmos de algunos descriptores.[99]

En el caso de QSAR, las propiedades fisicoquímicas de una molécula, cuantificadas en términos de descriptores, se correlacionan linealmente con su actividad biológica a través de regresión multilineal.[92] La regresión lineal múltiple (RLM) es el método más común usado en estudios QSAR y puede aplicarse cuando el número de sistemas moleculares excede el número de descriptores empleados.[102] Los modelos QSAR se describen en términos de una ecuación del tipo $y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \cdots + a_nx_n$, donde y representa la actividad biológica, x_1, x_2 … x_n son los descriptores moleculares, a_0 es el intercepto, correspondiente al valor de la variable dependiente y cuando todos los predictores son cero y a_1, a_2 … a_n representan el efecto promedio que tiene el incremento en una unidad de la variable predictora x_i sobre la variable dependiente y, manteniéndose constantes el resto de variables; se conocen como coeficientes parciales de regresión. En estos modelos se relacionan los descriptores que pueden explicar con mayor precisión la variabilidad observada de la actividad biológica de los compuestos estudiados.

3.1.7.1.3 Validación estadística de los modelos:

La validación es el proceso mediante el cual se establece la confiabilidad y pertinencia de un procedimiento para un propósito específico. La validación es un proceso importante que incluye la evaluación de aspectos como la calidad de los datos, la aplicabilidad del modelo y su interpretación, además de la evaluación estadística. Una vez seleccionado el mejor modelo que se puede crear con los datos disponibles, se tiene que comprobar su capacidad a través de la predicción de la variable de respuesta en observaciones que el modelo no ha utilizado antes, de este modo se verifica si el modelo se puede generalizar. Hay dos tipos de métodos de validación: internos y externos. Los métodos internos dependen del conjunto de datos de entrenamiento y se obtienen parámetros como R^2 (coeficiente de

[102] BATRA, Ankita, *et al.* QSAR and pharmacophore modeling of indole-based C-3 pyridone compounds as HCV NS5B polymerase inhibitors utilizing computed molecular descriptors. *Med. Chem. Res.* 2015; **24**: 2432.

determinación o el coeficiente de determinación múltiple para regresión múltiple), coeficiente de determinación ajustado (R_a^2), desviación estándar (DE), test de Fisher (F), etc. La principal desventaja de este enfoque es la falta de previsibilidad del modelo cuando se aplica a un nuevo conjunto de datos. Los métodos de validación externos dependen de un conjunto de prueba externo y se considera el mejor método de validación.[17,98]

3.1.7.1.3.1 Validación interna:

Un método común para validar internamente un modelo QSAR es la validación cruzada (VC). La validación cruzada se utiliza como una herramienta de diagnóstico para evaluar el poder predictivo de una ecuación y evaluar la posibilidad de que un modelo se haya sobreajustado. El proceso de validación cruzada inicia con la eliminación de uno o varios compuestos, que se convierte(n) en un conjunto de prueba temporal; se ajusta un nuevo modelo de validación cruzada a partir de los datos restantes y se prueba en las moléculas eliminadas para determinar su capacidad para predecir correctamente sus actividades.[17]

3.1.7.1.3.2 Validación cruzada "dejar uno fuera":

El método de "dejar uno fuera" (*leave one out* o LOO por sus siglas en inglés) es un método iterativo que se inicia empleando como conjunto de entrenamiento todas las observaciones disponibles excepto una, que se excluye para emplearla como validación.[103] Si se emplea una única observación para calcular el error, este varía mucho dependiendo de qué observación se haya seleccionado. Para evitarlo, el proceso se repite tantas veces como observaciones disponibles, excluyendo en cada iteración una observación distinta, ajustando el modelo con los datos restantes y calculando el error con dicha observación. La principal desventaja de este método es su coste computacional. El proceso requiere que el modelo sea reajustado y validado tantas veces como observaciones disponibles lo que en algunos casos puede ser muy demandante de tiempo. De esta forma, la habilidad predictiva para los modelos planteados se cuantifica en términos de coeficiente de determinación de validación cruzada Q^2, PRESS y SSY.

3.1.7.1.3.3 Validación externa:

Los valores de actividad de los compuestos del conjunto de validación externa son predichos por los modelos que han pasado los criterios de validación interna y para los cuales esté dentro de su dominio de aplicabilidad. La validación externa confirma la fiabilidad y capacidad predictiva del modelo. Varios autores han sugerido que la única forma de estimar el verdadero poder predictivo de un modelo QSAR es comparar las actividades predichas y observadas de un conjunto de pruebas externas de compuestos que no se utilizaron en el desarrollo del modelo. El problema de la validación externa es la selección de un conjunto de entrenamiento

[103] ROY, Kunal, *et al.* A Primer on QSAR/QSPR Modeling. Fundamental Concepts. Springer; 2015.

y prueba. Si la validación externa demuestra un poder predictivo significativo, es posible usar el modelo para generar nuevas estructuras con actividad biológica mejorada e inclusive validarlos experimentalmente con ayuda de un laboratorio.[99]

En la Tabla 1 se resume la metodología QSAR empleada en este trabajo.

Tabla 1. Metodología QSAR desarrollada en este trabajo. Fuente: Esta investigación.

Preparación de datos	**1.** Búsqueda, compilación y depuración del conjunto de datos	- Revisión bibliográfica - Bases de datos
	2. Diseño de moléculas y optimización de geometrías (con cálculo de frecuencias)	- Energías de especies neutras (E^0), catiónicas (E^+) y aniónicas (E^-) con el mismo nivel de teoría
Análisis de datos	**3.** Cálculo de descriptores	- Cálculo de descriptores - Selección de descriptores apropiados - Análisis multivariable
	4. Generación de modelos	- Regresión lineal múltiple - Ajuste de modelos de regresión múltiple para describir la relación entre Log(1/MIC) y los descriptores calculados, evaluando todas las combinaciones posibles - Eliminar residuos atípicos - Selección de modelos con estadística aceptable R^2, R_a^2, F y DE
Validación del modelo	**5.** Validación	- Interna Q^2, PRESS y SSY - Externa R_E^2 y r_m^2 - Aplicación de modelos, Investigación en bases de datos teniendo en cuenta el dominio de aplicabilidad

3.1.7.2 Descriptores moleculares

"El descriptor molecular es el resultado final de un procedimiento lógico y matemático, el cual transforma la información química codificada dentro de una representación simbólica de una molécula en un número útil o es el resultado de un experimento estandarizado"[104]

[104] TODESCHINI, Roberto; CONSONNI, Viviana. *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*. Wiley-VCH; 2009.

Las propiedades estructurales se cuantifican en términos de descriptores moleculares, que son propiedades fisicoquímicas que permiten cuantificar propiedades moleculares electrónicas, termodinámicas, efectos estéricos, efectos hidrofóbicos e hidrofílicos y efectos topológicos relacionados con la conectividad molecular. Dichas propiedades se determinan a través de métodos computacionales, muchas veces usando métodos de bajo nivel como mecánica molecular, métodos semiempíricos o usando métodos de cómputo de alto nivel como cálculos *ab initio*, ya sean Hartree-Fock o DFT.[105]

Dos de las propiedades termodinámicas básicas son la **capacidad calorífica (Cv)** y la **entropía (S)**. La entropía de una molécula está compuesta por la suma de sus contribuciones traslacional, rotacional y vibracional, la cuales pueden calcularse a través del formalismo de la mecánica estadística. En general, una mayor entropía se relaciona con la mayor cantidad de grados de libertad de un sistema molecular.[91] La capacidad calorífica a volumen constante se define como la variación de la energía interna con la temperatura, siendo constante el número de moléculas y el volumen.[106] La **dureza (η)** y el **potencial electrónico (μ)** brindan información sobre la reactividad y selectividad química.[107] La dureza puede ser entendida como la resistencia de una molécula a la transferencia de carga del sistema o a un cambio en su densidad electrónica.[87] La **blandura (β)**, es el concepto inverso de la dureza y constituye un concepto útil para la predicción de la reactividad química. Las moléculas blandas sufren cambios en su densidad electrónica más fácilmente que las moléculas duras y por ende son más reactivas.[108] El **coeficiente de partición *n*-octanol/agua (LogP)** es la medida del carácter hidrofóbico o hidrofílico de un compuesto, brindando información sobre su comportamiento frente a membranas biológicas y es una estimación del transporte, la distribución y el destino de compuestos activos en el organismo.[109] El **potencial de ionización (PI)** de un sistema es el cambio de energía cuando se pierde un electrón del sistema y la variación de energía cuando se agrega un electrón al sistema se conoce como **afinidad electrónica (AE)**,[21] el **índice de electrofilicidad (ω)** mide la estabilización de la energía cuando el sistema adquiere carga electrónica adicional proveniente del entorno.[108] Las energías HOMO y LUMO **(EHOMO, ELUMO)** permiten obtener información respecto a la unión de las moléculas a los receptores. En particular, ELUMO representa la capacidad de obtener electrones y EHOMO la capacidad de donar electrones.[21] Cuanto más alto es el valor de EHOMO, mayor es la tendencia de una molécula a donar sus electrones a las especies pobres en electrones; por el contrario, cuanto menor es el valor de ELUMO, mayor es la tendencia de una

[105] KARELSON, Mati *et al.* Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chem. Rev.* 1996; **96**(3): 1027-1044.
[106] TUÑÓN, Iñaki. Termodinámica Estadística: Fundamentos y Sistemas De Partículas Independientes. Química Física III. Universidad de Valencia. 2020. Disponible en: https://www.uv.es/tunon/QFIII/Nuevo_Tema_1.pdf
[107] SARKAR, Nilmoni *et al*. Toxicity analysis of polychlorinated dibenzofurans through global and local electrophilicities. *J. Mol. Struct*. 2006; **758**: 119-25.
[108] LÓPEZ, Jesús *et al*. Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino(II). *Quím. Nova.* 2013; **36**(9): 1308-1317.
[109] DIMOVA, Vesna; PERIŠIĆ, Nada. QSAR study by 1,2,4-triazoles using several physicochemical descriptors. *Maced. J. Chem. Chem. Eng*. 2009; **28**(1): 79-89.

molécula a aceptar electrones de una especie rica en electrones.[110] El **área de superficie polar topológica (TPSA)** se define como la suma de las áreas de las superficies de los átomos polares en una molécula. Este parámetro ha sido un descriptor útil para la predicción de las propiedades del transporte, especialmente en la absorción intestinal y penetración de la barrera hematoencefálica.[111] El momento dipolar, la polarizabilidad, la refractividad molar brindan información sobre la distribución de carga en las moléculas.[112] La **refractividad molar (RM)** tiene una fuerte correlación con la polarizabilidad molecular; además, es un criterio importante para medir el factor estérico.[109] La **polarizabilidad (α)** se describe como la respuesta lineal de la distribución de carga electrónica con respecto a un campo eléctrico aplicado externamente. Se considera un elemento de conversión entre el momento dipolar y un campo eléctrico aplicado.[113] El **momento dipolar (MD)** es una medida de la polaridad molecular neta, es decir, la magnitud de la carga en cada extremo del dipolo molecular multiplicada por la distancia entre las cargas de la molécula.[114] El momento dipolar es un parámetro importante para las interacciones de Van der Waals entre ligando-receptor.[115] La **energía de solvatación (ES)** consiste en la suma de dos términos: la energía requerida para crear una cavidad en el solvente (agua) y la energía de las interacciones electrostáticas entre el solvente y el soluto una vez que el soluto/molécula se coloca en la cavidad.[110] La **masa (M)** determina la facilidad de transporte del compuesto en el organismo, mientras que el **volumen (V)** está relacionado con el espacio ocupado por la molécula, aspecto importante para los compuestos que ingresan al sitio activo de la enzima.[116]

Todos los cálculos de frecuencias que se llevan a cabo en el programa Gaussian 16[117] incluyen un análisis termoquímico del sistema.[118] Por lo tanto, mediante este programa se predicen importantes parámetros termodinámicos a temperatura y presión específica, tales como; la corrección térmica a la energía (ET), la capacidad calorífica (Cv) y entropía (S). Todos estos parámetros termodinámicos tienen contribuciones de los grados de libertad traslacionales, rotacionales, vibracionales y electrónicos que se determinan a partir de la función de partición del sistema.[118]

---

[110] OLAYEMI, Mariam *et al*. DFT-QSAR studies on corrosion inhibition efficiency of derivatives of thiadiazole, oxadiazole and triazole. *Int. J. Corros. Scale Inhib*. 2016; **5**(3): 248-262.

[111] FERNANDES, Janaina; GATTASS, Cerli. Topological polar surface area defines substrate transport by multidrug resistance associated protein 1 (MRP_1/$ABCC_1$). *J. Med. Chem.* 2009; **52**(4): 1214-1218.

[112] JIMENEZ, Thulie *et al*. 2D, 3D-QSAR and molecular docking of 4(1H)-quinolones analogues with antimalarial activities. *J. Mol. Graph. Model*. 2013; 46: 105-124.

[113] TANDON, Hiteshi, *et al.* Polarizability: A promising descriptor to study chemical-biological interactions. *Mol. Divers*. 2021; **25**:249-262.

[114] OYEBAMIJI, Abel; SEMIRE, Banjo. DFT- QSAR model and docking studies of antiliver cancer (HEPG-2) activities of 1,4-diydropyridine based derivatives. *Cancer Biology.* 2016; **6**(2): 69-78.

[115] LIEN, Eric *et al.* Use of dipole moment as a parameter in drug-receptor interaction and quantitative structure-activity relationship studies. *J. Pharm. Sci.* 1982; **71**(6): 641-655.

[116] GHOSE, Arup *et al*. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. a qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem*. 1999; **1**: 55-68.

[117] FRISCH, Michael *et al*. Gaussian 16, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

[118] OCHTERSKI, Joseph. Thermochemistry in Gaussian, Gaussian, Inc., 2000. https://gaussian.com/thermo/

3.2 Panorama de los Triazoles y QSAR

El descubrimiento y desarrollo de fármacos es un proceso cuyo objetivo es diseñar medicamentos seguros y eficaces para mejorar la calidad de vida y reducir al mínimo el sufrimiento. Sin embargo, el proceso es muy complejo, requiere mucho tiempo y recursos, requiere experiencia multidisciplinaria y enfoques innovadores. Estimaciones recientes sugieren que se necesitan hasta 13.5 años y 1800 millones de dólares para lanzar un nuevo fármaco al mercado.[98] Factores como la absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad (conocidos como ADMET por sus siglas en inglés) determinan el fracaso de los compuestos farmacéuticos en el esquema de descubrimiento de fármacos; éstos explican la retirada o el fracaso de aproximadamente el 70% de los fármacos en los ensayos clínicos. El uso creciente de estudios computacionales ha logrado reducir este porcentaje. Al mismo tiempo, el porcentaje de fracasos de fármacos debido a la toxicidad ha aumentado del 10 al 43%. Se espera que estudios computacionales como QSAR detecten y eliminen compuestos con propiedades farmacocinéticas inadecuadas en una etapa temprana del descubrimiento de fármacos para evitar la carga financiera.[95]

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas que han ayudado a disminuir la mortalidad de las infecciones fúngicas. La aparición de estas nuevas moléculas con interacciones, efectos tóxicos y perfil de actividad diferentes ha modificado el mundo de la infección fúngica. Cada antifúngico muestra unas características farmacológicas y microbiológicas distintas.[11] El amplio espectro de actividad antifúngica que en general caracteriza a los azoles hace que a priori puedan ser considerados como una alternativa válida en el tratamiento de diferentes tipos de infecciones y los convierte en un tema importante de investigación. Los azoles son empleados para tratar a un amplio grupo de infecciones cutáneas y mucosas y constituyeron uno de los principales avances terapéuticos de la micología. Su actividad antifúngica *in vitro* e *in vivo* ha sido contrastada en numerosos estudios.[10] Los azoles se dividen en imidazoles, que son limitados para micosis superficiales y el segundo grupo es el de triazoles, con un amplio rango de aplicaciones. En 1969 fueron comercializados los primeros azoles: Clotrimazol y Miconazol. El Miconazol presentó efectos adversos, por lo que su uso fue suspendido. En 1981 fue aprobado Ketoconazol oral, pero su relación con hepatotoxicidad intensa y disminución de los niveles de testosterona y cortisol, hizo que esta vía de administración fuera restringida, en la actualidad se dispone de champú tópico, crema y gel. En 1990 surgió Fluconazol oral e intravenoso, un triazol con perfil de seguridad y aplicación clínica mejor que Ketoconazol. Dos años después, en 1992, se inició el uso de Itraconazol oral en cápsulas y en 1997 en solución, con la aparición de efectos gastrointestinales y el fenómeno de absorción dependiente de los alimentos y el pH gástrico; en 1999 se comercializó una preparación intravenosa que rápidamente fue retirada del mercado por una alta incidencia de efectos adversos. En el año 2002 se aprobó el Voriconazol oral e intravenoso. En el año 2006, fue aprobado Posaconazol oral en suspensión, en 2013 se inició la comercialización de las tabletas y en 2014 de la presentación

intravenosa. El más reciente triazol aprobado por la FDA es Isavuconazol en el año 2015[4] (Figura 7).

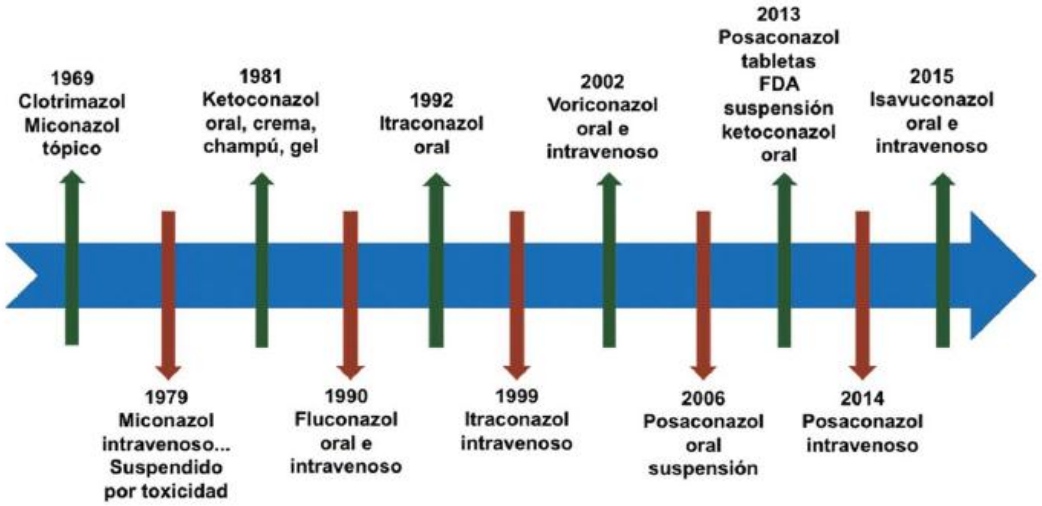


Figura 7. Historia de aparición de los azoles. Fuente: Adaptado de la referencia [4].

Los ejemplos de triazoles antifúngicos corresponden en una gran mayoría a 1,2,4-triazoles. Algunos derivados azólicos están en distintas fases de investigación, mientras otros no han sido objeto de avances significativos en años de estudio.[12,13] En algunos estudios el isómero 1,2,3-triazol ha presentado actividades antifúngicas superiores al 1,2,4-triazol.[9,119,120] Además, compuestos que contienen el núcleo 1,2,3-triazol se encuentran en varios fármacos comerciales de importancia (Figura 2) como la Cefatrizina, una cefalosporina oral de segunda generación, aprobada en 1991 perteneciente al grupo de los betalactámicos, descubierta en 1976 (semisíntesis) y aprobado en 1991. Tazobactam, descubierto en 1982 y aprobado en 1994, es un fármaco inhibidor de β-lactamasas bacterianas que se utiliza en combinación con antibióticos conocidos (como Piperacilina) para prevenir la degradación de estos antibióticos por la β-lactamasa y así, hacerlos efectivos frente a bacterias que expresan β-lactamasas. Rufinamida, un derivado triazólico antiepiléptico, descubierto en 1987 aprobado en 2007, prolonga el estado inactivo de los canales de sodio. El compuesto Carboxiamidotriazol es un inhibidor de la transcriptasa inversa TSAO, además, tiene propiedades antitumorales, antiangiogénicas y antimetastásicas.[121] En los últimos años ha resurgido el interés

[119] SEVERIANO, Lorena, *et al*. Glucosyl-1, 2, 3-triazoles derived from eugenol and analogues: Synthesis, anti-Candida activity, and molecular modeling studies in CYP-51. *Chem. Biol. Drug Des.* 2021; **98**(5): 903-913.
[120] BORREGO, Paola *et al*. A compendium of the most promising synthesized organic compounds against several *Fusarium oxysporum* species: Synthesis, antifungal activity, and perspectives. *Molecules*. 2021; **26**(13): 3997.
[121] SERAFINI, Marta *et al.* Click 1,2,3-triazoles in drug discovery and development: From the flask to the clinic?. Chapter Three, pp. 101-148. En: Nicholas A. Meanwell, Marco L. Lolli, Eds. *Applications of Heterocycles in the Design of Drugs and Agricultural Products*. Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 134. Academic Press; 2021.

por los 1,2,3-triazoles como consecuencia del descubrimiento y desarrollo de la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre la cual ha incrementado el número de aplicaciones en diversos campos, especialmente en química medicinal para la generación de nuevas colecciones de compuestos.[122]

Gran parte de los antifúngicos no pueden aplicarse a la práctica clínica por su toxicidad sobre las células humanas. Se conocen centenares de moléculas con actividad antifúngica, pero solo una decena son aplicables al tratamiento de las micosis sistémicas. Por eso, el desarrollo de nuevas moléculas sigue siendo un campo en expansión.[11] En este sentido, la investigación de nuevos triazoles ha continuado, aunque no siempre de forma fructífera, puesto que moléculas nuevas, como Ravuconazol y Albaconazol, no han llegado a estar disponibles hasta el momento, y el desarrollo de otras, como el Saperconazol, se ha interrumpido a pesar de los prometedores datos preclínicos.[123,124] Además, la correlación de los datos obtenidos por medio de estudios *in vitro* y los más específicos en modelos animales o en seres humanos no llegan a realizarse para muchas de estas moléculas. Por otro lado, la resistencia primaria de algunos de ellos o la posibilidad demostrada en otros de inducir una resistencia, son problemas añadidos. La investigación sobre triazoles continúa y se presenta como una oportunidad de estudio, con el fin de obtener moléculas más seguras, con un mejor perfil farmacológico, con un espectro más amplio que incluya a los hongos filamentosos y con una mayor diversidad de formas de administración terapéutica, que son algunos de los criterios demandados para un antifúngico adecuado.[125,126] Las nuevas tecnologías permiten que, a través de diseños por medio de modelos computacionales como QSAR, sea posible descubrir y diseñar estructuras químicas que tengan las propiedades adecuadas para entrar en el proceso de desarrollo de un fármaco.[127]

3.2.1 Breve historia de QSAR

Como se ha mencionado, QSAR relaciona numéricamente la estructura química con su actividad biológica a través de descriptores moleculares, la metodología reúne un conjunto de técnicas computacionales relacionadas con diseño y visualización espacial de moléculas, cálculo de propiedades fisicoquímicas, bioinformática y estadística.[16] La metodología QSAR se originó en el siglo XIX.[92] QSAR tiene sus

[122] ORTEGA, Aldo. Estudio de la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de la cicloadición entre alquinos y azidas catalizada por sales y complejos de Ag(I). Trabajo de grado en Química. Universidad Autónoma del Estado De México, 2013.

[123] SHETTY, Anjali; BARNES, Rosemary. New developments in antifungal strategy. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2004; **2**(2): 269-277.

[124] APERIS, George; MYLONAKIS, Eleftherios. Newer triazole antifungal agents: Pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; **15**(6): 579-602.

[125] CARRILLO, Alfonso *et al*. Nuevos antifúngicos. Presente y futuro. *Rev. Esp. Quimioter.* 1999; **12**(3): 181-204.

[126] CARRILLO, Alfonso *et al*. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev. Iberoam. Micol.* 2001; **18**: 2-5.

[127] MEDINA, José *et al.* Diseño de fármacos asistido por computadora. *Educ. quím.* 2006; **17**(4): 452-457.

orígenes en el campo de la toxicología, en 1863 plantearon una relación entre la toxicidad de los alcoholes alifáticos primarios con su solubilidad en agua, también se postuló el vínculo entre la constitución química y la acción fisiológica en su investigación pionera en 1868 de la siguiente manera: “realizar sobre una sustancia una operación química que introducirá un cambio conocido en su constitución, y luego examinar y comparar la acción fisiológica de la sustancia antes y después del cambio” unos años después, se descubrió una correlación lineal entre la lipofilicidad y efectos biológicos (efectos narcóticos y toxicidad). En 1935, se introdujo un método para tener en cuenta los efectos de los sustituyentes en los mecanismos de reacción mediante el uso de una ecuación que tenía en cuenta dos parámetros: la constante del sustituyente y la constante de reacción; complementando este modelo en 1956 propusieron un enfoque para separar los efectos polares, estéricos y de resonancia de los sustituyentes en compuestos alifáticos. Estos avances establecen la base para el desarrollo de QSAR por Hansch y Fujita (1964) en su desarrollo fundamental de la ecuación lineal de Hansch que integró parámetros hidrófobos con las constantes electrónicas de Hammett.[128] La técnica QSAR fue introducida hace más de medio siglo en la práctica farmacéutica y toxicológica, con utilidad además en la agroquímica y la química medioambiental.[129] Su aplicabilidad se refleja en los múltiples trabajos científicos publicados que, como se representa en la Figura 8**,** se encuentra alrededor de los mil anuales en la última década.

[128] NANTASENAMAT, Chanin *et al.* A practical overview of quantitative structure-activity relationship. *EXCLI Journal*. 2009; **8**: 74-88.

[129] GOYA, Jorge *et al.* Revisión de los modelos computacionales que relacionan la estructura química con la disrupción del sistema endocrino. *Rev. Toxicol.* 2020; **37**: 55-68.

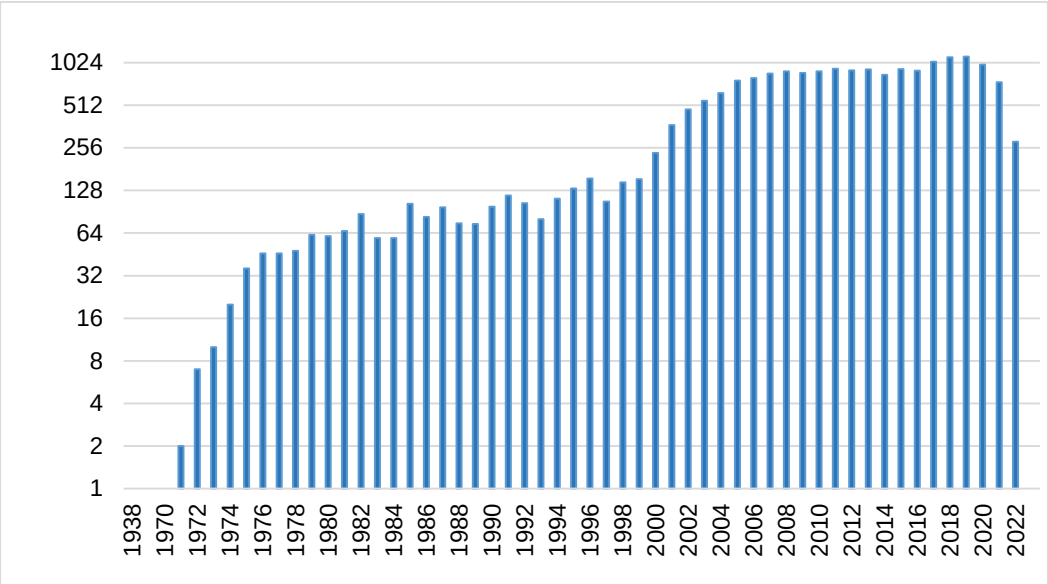


Figura 8. Línea temporal que representa el conteo de publicaciones científicas asociadas con el término *quantitative structure-activity relationship* en la base de datos PubMed.[130] Fuente: Esta investigación.

En la última década, la importancia de las propiedades farmacocinéticas favorables de un fármaco exitoso ha sido ampliamente reconocida, por lo que las evaluaciones pueden integrarse antes en el esquema de descubrimiento de fármacos. QSAR representa una herramienta valiosa de investigación que ha ocupado gradualmente un importante espacio en la determinación de características estructurales relevantes para cada molécula revolucionado el diseño de nuevos compuestos con potentes actividades farmacológicas.[129] QSAR se ha convertido en una alternativa útil por razones de practicidad, rentabilidad, además, la capacidad predictiva de los modelos *in vitro* e *in silico* se ha ido perfeccionando durante décadas, llegando a sustituir hoy día a la experimentación animal en la industria cosmética europea y en gran parte de los estudios de toxicidad ocular y cutánea de sustancias.[131] Esta técnica permite la evaluación de compuestos existentes antes de iniciar un estudio *in vivo*, e incluso las propiedades se pueden predecir antes de que los compuestos sean sintetizados, teniendo en cuenta que los métodos de síntesis convencionales son costosos y requieren mucho tiempo. Los ensayos biológicos también son demasiado costosos, a menudo requieren tiempo, sacrificio de animales o compuestos en sus formas puras. Las fallas de medicamentos debido a perfil farmacocinético deficientes en etapas posteriores de desarrollo (o incluso después de la comercialización) son extremadamente costosas.[132]

[130]https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Quantitative%20Structure%20Activity%20Relationship&timeline=expanded

[131] DE ÁVILA, Renato *et al*. The 21st century movement within the area of skin sensitization assessment: From the animal context towards current human-relevant in vitro solutions. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2019; **108**: 104445.

[132] TOURNEIX, Fleur *et al*. Skin sensitisation testing in practice: Applying a stacking meta model to cosmetic ingredients. *Toxicol. Vitr.* 2020; **66**: 104831.

3.2.2 Descriptores empleados en estudios QSAR

Los descriptores incorporados en el desarrollo de modelos pueden proporcionar una oportunidad para centrarse en características específicas que afectan de manera importante la actividad biológica de interés en los compuestos. En esta Sección se hace una breve revisión de estudios QSAR que usan los descriptores mencionados en la Introducción y que son relevantes para este trabajo. Por ejemplo, la utilidad del descriptor TPSA se ha demostrado a través de la técnica QSAR para 14 conjuntos de datos de actividad farmacológica diversa.[93] En el caso de una serie de 1,3-ioxo-4-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol [3,4-c] quinolonas como inhibidores de caspasa-3, se encontró que al aumentar la energía mínima conformacional mientras se disminuye ELUMO y EHOMO se puede aumentar la actividad biológica.[133] En otro caso, al utilizar la función de distribución radial como descriptor molecular se obtuvo la mejor correlación con la actividad inhibidora de la integrasa del VIH-1.[134] Para derivados de Xantona se encontró que descriptores moleculares como la energía dieléctrica, el recuento de grupos hidroxilo, LogP, el índice básico y el área de superficie accesible al solvente se correlacionan con la actividad anticancerígena.[135]

De esta forma, los estudios QSAR pueden ser utilizados para diseñar e identificar nuevos sistemas moleculares o para optimizar las propiedades ADMET de moléculas con actividad demostrada. Los avances en hardware y técnicas computacionales han facilitado su aplicación.[98] Así pues, se han establecido modelos QSAR para la toxicidad de hidrocarburos aromáticos policíclicos.[136] Resultados QSAR han revelado que la presencia de fracciones de 4-metil sulfonil fenoxi es una característica estructural importante de una amplia variedad de drogas sintéticas,[137] además han establecido que la introducción de grupos 4-metil mercapto fenilo y 4-metil sulfonil fenilo a diferentes heterociclos resulta en compuestos biológicamente activos dotados de un amplio espectro de actividades farmacológicas y antimicrobianas.[138] En el caso de derivados de 3,5-dipiridil-1,2,4-triazol como inhibidores de la Xantina oxidorreductasa, los resultados sugieren que los efectos estérico, electrostático e hidrofóbico juegan un papel importante en los

[133] SHARMA, Simant *et al.* Prediction of caspase-3 inhibitory activity of 1,3-dioxo-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo [3,4-c] quinolines: QSAR study. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008; **23**(3): 424-431.

[134] VEERASAMY, Ravichandran *et al*. QSAR study of substituted 1,3,4-oxadiazole naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**(7): 2791-2797.

[135] ALAM, Sarfaraz; KHAN, Feroz. QSAR and docking studies on xanthone derivatives for anticancer activity targeting DNA topoisomerase II α. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2014; **8**: 183-195.

[136] GALLEGOS, Ana *et al*. Structure-toxicity relationships of polycyclic aromatic hydrocarbons using molecular quantum similarity. *J. Comput. Aid. Mol. Des*. 2001; **15**(1): 67-80.

[137] KARABASANAGOUDA, T. *et al*. Synthesis of some biologically active 2,4'-bipyridine-5-carbonitriles carrying the 4-hydroxyphenylthio moiety. *J. Serb. Chem. Soc.* 2009; **74**(7): 733.

[138] KARABASANAGOUDA, T.; ADHIKARI, Airody. Synthesis of some new 2-(4-alkylthiophenoxy)-4-substituted-1,3-thiazoles as possible anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Indian J. Chem.* 2008; **47B**: 144.

modelos.[139] Para un conjunto de nuevos compuestos de 1,2,4-triazol que contienen el grupo tioamida,[140] se determinó, a través de QSAR, una correlación entre las actividades fungicidas y la diferencia de energía entre los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO y el volumen molecular. El estudio QSAR de la actividad frente a levaduras y hongos filamentosos de agentes fungicidas triazólicos que contienen un anillo de quinazolinona demuestra una importante correlación entre las actividades antifúngicas y los parámetros fisicoquímicos como LogP, α y RM.[141] Se han realizado muchas investigaciones para encontrar modelos predictivos sobre diferentes actividades biológicas de los derivados de triazol.[109,142,143] Algunos estudios permiten concluir que por mínimas que sean las diferencias estructurales, son estas mismas variaciones, las que determinan el espectro antifúngico, la biodisponibilidad, interacciones del medicamento y potencial tóxico de estas estructuras privilegiadas.[29] Algunos resultados han revelado que los sustituyentes en el núcleo de triazol en las posiciones 1, 3 y 5 pueden variar, pero la mayor diferencia en propiedades estructurales es ejercida por los grupos unidos al átomo de nitrógeno en la posición 1.[14]

3.2.3 Aplicaciones exitosas y perspectivas

Dentro de los desarrollos importantes se encuentran Ravuconazol y Voriconazol, que fueron determinados a través de estudios de estructura-actividad que conllevaron a la optimización de la cadena lateral unida al triazol, resultando en mejores actividades farmacológicas.[14] En el siglo XXI, se realizó un importante cambio estructural al Itraconazol, donde la cadena alquilada de triazolona se extendió e hidroxiló, dando lugar a un nuevo compuesto llamado Posaconazol con actividad mejorada.[82] El desarrollo de nuevos compuestos con potentes actividades biológicas implica una inversión considerable de dinero y tiempo. Actualmente, el desarrollo de computadoras más potentes y eficientes ha permitido generar metodologías y simulaciones que han optimizado y, en cierto grado, modificado este panorama.[144] Desde sus primeras aplicaciones en el diseño de nuevos compuestos, las herramientas computacionales han contribuido significativamente al desarrollo de fármacos que se han aprobado para su uso clínico. Uno de los primeros casos de éxito lo constituyó el antibacteriano Norfloxacina. Estudios QSAR ayudaron al

[139] TANG, Hong-jin *et al.* Molecular modelling studies of 3,5-dipyridyl-1,2,4-triazole derivatives as xanthine oxidoreductase inhibitors using 3D-QSAR, Topomer CoMFA, molecular docking and molecular dynamic simulations. *J. Taiwan Inst. Chem. E*. 2016; **68**: 64-73.

[140] WEI, Quing-Li *et al.* Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents. *Bio. Med. Chem*. 2006; **14**(21): 7146-7153.

[141] NOWACZYK, Alicja; MODZELEWSKA, Bożena. QSAR studies of a number of triazoles antifungal alcohols. *Cent. Eur. J. Chem.* 2010; **8**(2): 440-447.

[142] POKURI, Sateesh *et al*. Insights on the Antioxidant Potential of 1,2,4-triazoles: Synthesis, Screening & QSAR Studies. *Current Drug Metabolism*. 2014; **15**(4): 389-397.

[143] GRAMATICA, Paola *et al.* QSAR modeling is not “push a button and find a correlation”: A case study of toxicity of (benzo-)triazoles on Algae. *Mol. Inf.* 2012; **31**: 817-835.

[144] PRIETO, Fernando; MEDINA, José. Diseño de fármacos asistido por computadora: Cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol.* 2018; **21**(2): 124-134.

desarrollo de este fármaco que se comercializó por primera vez en 1983 con el nombre de Noroxin.[127] Además de los fármacos que han llegado al mercado con la asistencia de computadoras, se reportan constantemente casos en donde el acoplamiento molecular, estudios QSAR o algún otro método del diseño de fármacos asistido por computadora, han tenido impacto en el proyecto sugiriendo nuevas moléculas activas que se encuentran actualmente en desarrollo. El empleo de técnicas computacionales para el desarrollo de nuevos compuestos con actividades biológicas se ha visto favorecido por la disponibilidad de equipos de cómputo cada vez más rápidos y más baratos. Asimismo, el número de programas computacionales va creciendo en forma acelerada, existiendo muchos programas disponibles gratuitamente. Hoy en día, la industria farmacéutica y muchos grupos de investigación alrededor del mundo, incorporan herramientas computacionales al descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos.[16,127]

Considerando la amplia gama de actividades biológicas que exhiben los derivados de los isómeros en estudio, en particular, la actividad antiviral,[145] algunos autores han evaluado el potencial antiviral de estos a través de técnicas QSAR, buscando nuevas alternativas para enfrentar el problema de salud pública provocado por el virus SARS-CoV-2,[146] como ejemplo, se ha identificado el triazol SSYA10-001, que bloquea específicamente la actividad helicasa de nsp13 y también muestra actividad anti-SARS-CoV, en donde estudios adicionales con este 1,2,4-triazol muestran que también puede inhibir otros dos coronavirus (MERS-CoV y el virus de la hepatitis del ratón).[147] También se ha reportado la síntesis de tres conjuntos de derivados de triazol, en donde algunos compuestos mostraron una actividad antiviral prometedora contra el SARS-CoV-2.[148] Si bien no se ha logrado el desarrollo de alguno enteramente, se ha logrado desvirtuar la validez de algunos medicamentos que se creía, podrían ser usados como tratamiento para la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, ya que podrían prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes, generando la ineficacia de otros medicamentos por las interacciones farmacológicas y una posible resistencia inducida.

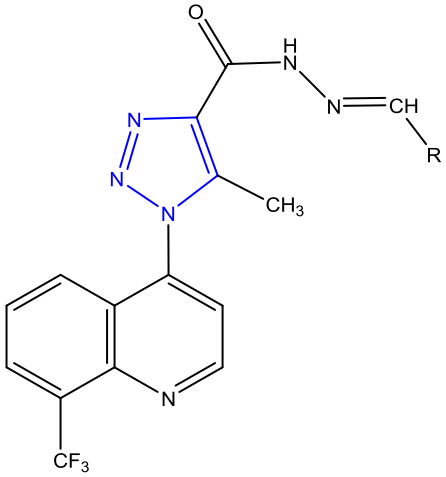
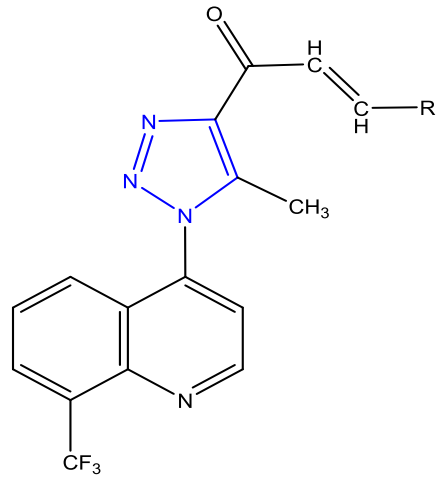
[145] EL-SEBAEY, Samiha. Recent advances in 1,2,4-triazole scaffolds as antiviral agents. *ChemistrySelect*. 2020; **5**(37): 11654-11680.
[146] BEN, Hu, *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; **19**(3): 141-154.
[147] GIL, Carmen *et al.* COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. *J. Med. Chem*. 2020; **63**(21): 12359–12386.
[148] SELIEM, Israa *et al.* New quinoline-triazole conjugates: Synthesis, and antiviral properties against SARS-CoV-2. *Bioorg Chem*. 2021; **114**: 105117.

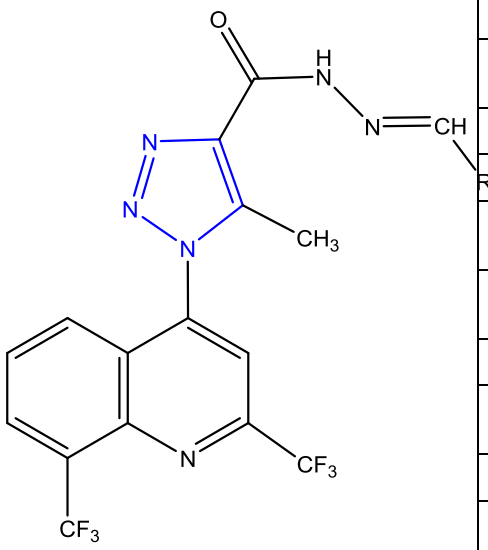
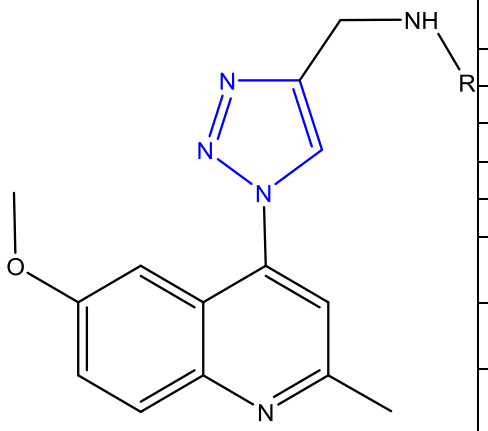
4 MATERIALES Y MÉTODOS

En este trabajo se evaluaron 55 compuestos que contienen el núcleo heterocíclico 1,2,3-triazol[149,150,151] y 43 compuestos que contienen el núcleo 1,2,4-triazol,[152,153] compuestos que se han encontrado estructuralmente relacionados y con actividad antifúngica *in vitro* frente a los hongos *Trichophyton mentagrophytes (T. mentagrophytes), Aspergillus flavus (A. flavus), Aspergillus fumigatus (A. fumigatus)* y *Penicillium marneffei* (*P. marneffei)* expresada en términos de concentración mínima inhibitoria (MIC) en µg/mL.[154] Como criterios de selección para los compuestos a ser incluidos en el trabajo, se tuvo en cuenta la homogeneidad de los datos experimentales para cada hongo en la obtención del parámetro MIC y variaciones estructurales similares. De esta forma el conjunto de moléculas a estudiar se presenta en las Tablas 2 y 3 para derivados de 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol, respectivamente. A lo largo de este trabajo se usarán puntos para indicar cifras decimales.

[149] HOLLA, Bantwal *et. al.* Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *Eur. J. Med. Chem*. 2005; **40**(11): 1173-1178.
[150] SUMANGALA, V. *et al*. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1,2,3-Triazoles Containing Quinoline Moiety. *Arch. Pharm. Res*. 2010; **33**(12):1911-1918.
[151] THOMAS, K.D. *et al*. Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety. *Eur. J. Med. Chem*. 2010; **45**(9): 3803-3810.
[152] KOPARIR, Metin *et al*. Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur. J. Med. Chem.* 2013; **63C**: 340-346
[153] ESWARAN, Sumesh *et al.* Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; **44**(11): 4637- 4647.
[154] ZAPATA, Franchezca; CARDONA, Nora. Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngicos. *Rev. Ces. Med.* 2012; **26**(1): 71-83.

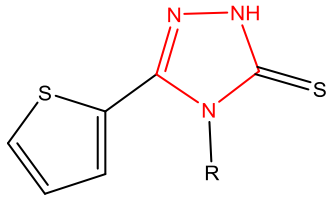
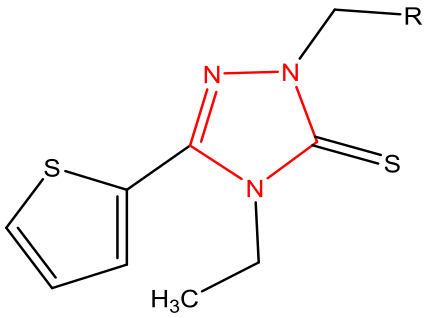
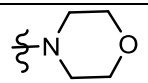
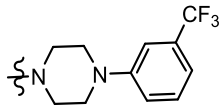
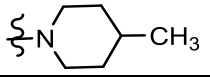
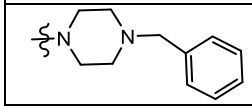
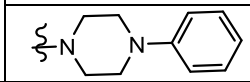
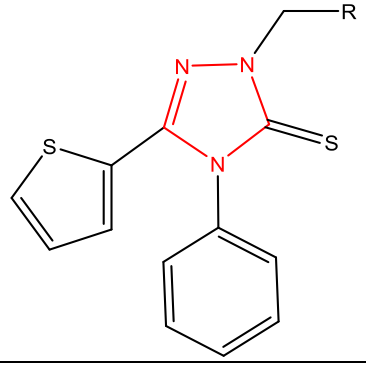
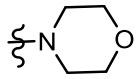
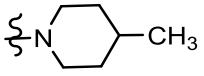
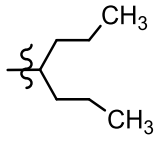
Tabla 2. Sistemas derivados de 1,2,3-triazol (en azul) con actividad antifúngica reportada. Fuente: Esta investigación.

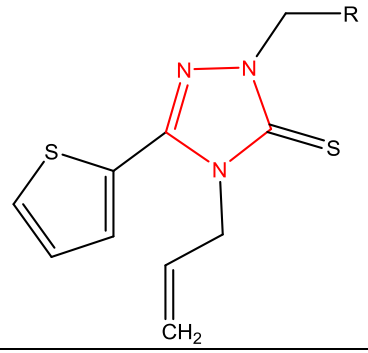
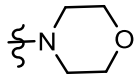
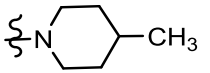
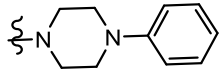
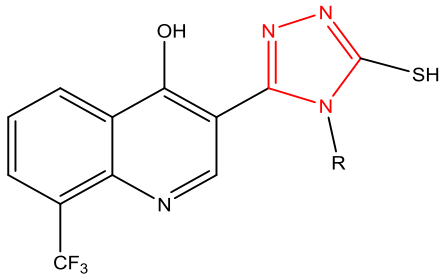
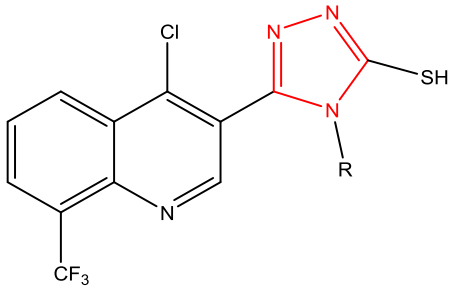
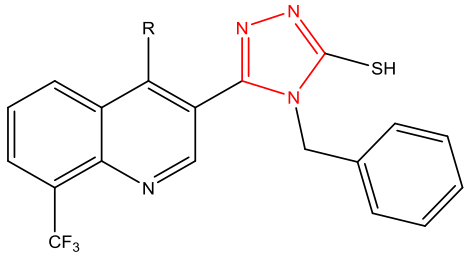
Estructura del derivado de 1,2,3-triazol	Sustituyente (R)	MIC (µg/mL)				Referencia
		T. mentagrophytes	*A. flavus*	*A. fumigatus*	*P. marneffei*	
	4-F-C_6H_4	12.5	25	25	25	*Eur. J. Med. Chem.* 2005; **40**(11): 1173-1178
	4-CH_3-C_6H_4	12.5	12.5	12.5	12.5	
	4-Cl-C_6H_4	6	25	12.5	6	
	4-OCH_3-C_6H_4	6	25	12.5	12.5	
	4-NO_2-C_6H_4	12.5	12.5	6	25	
	4,5-$(OCH_3)_2$-2-NO_2-C_6H_2	25	12.5	12.5	12.5	
	Furanilo	25	25	25	25	
	3-metil-tienilo	6	12.5	6	6	
	4-F-C_6H_4	25	12.5	25	12.5	
	4-CH_3-C_6H_4	25	25	25	25	
	4-Cl-C_6H_4	6	25	12.5	12.5	
	4-OCH_3-C_6H_4	12.5	12.5	25	12.5	
	4-NO_2-C_6H_4	25	12.5	25	25	
	4,5-$(OCH_3)_2$-2-NO_2-C_6H_2	25	25	12.5	25	
	Furanilo	12.5	12.5	25	12.5	
	3-metil-tienilo	6	12.5	6	12.5	

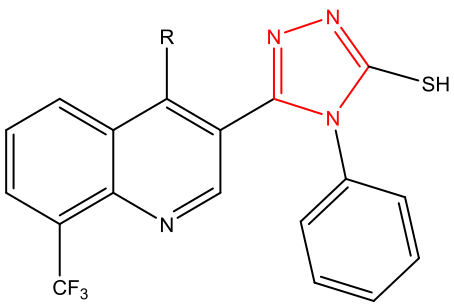
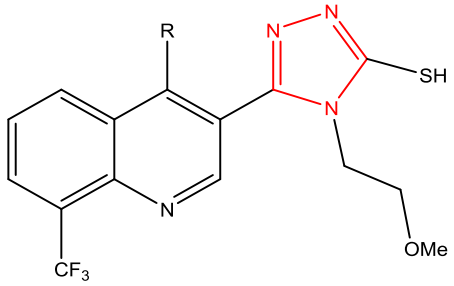
	C_6H_5	6.25	6.25	12.5	12.5	*Arch. Pharm. Res*. 2010; **33**(12):1911-1918
	4-OCH_3-C_6H_4	6.25	6.25	6.25	6.25	
	3-OCH_3-C_6H_4	6.25	6.25	6.25	6.25	
	3,4-$(OCH_3)_2$-C_6H_3	25	12.5	25	12.5	
	2-OH-C_6H_4	6.25	6.25	6.25	6.25	
	4-OH-C_6H_4	6.25	6.25	6.25	6.25	
	2,3,4-$(OH)_3$-C_6H_2	12.5	12.5	12.5	12.5	
	2-OH-3-OCH_3-C_6H_3	6.25	6.25	6.25	12.5	
	4-NO_2-C_6H_4	25	12.5	12.5	25	
	2-NO_2-3,4-$(OCH_3)_2$-C_6H_2	25	25	12.5	25	
	4-C_6H_5-C_6H_4	25	25	25	25	
	6-OCH_3-2-Naftilo	6.25	6.25	6.25	6.25	
	3-Piridilo	25	25	25	25	
	3-metiltien-2-ilo	6.25	3.125	6.25	6.25	
	Ciclopropil	6.25	6.25	6.25	6.25	*Eur. J. Med. Chem*. 2010; **45**(9): 3803-3810
	Ciclopentil	6.25	6.25	6.25	6.25	
	$(CH_3)_2$	6.25	6.25	6.25	6.25	
	$(C_2H_5)_2$	12.5	12.5	12.5	25	
	Pirrolidina	12.5	12.5	12.5	12.5	
	Piperidina	12.5	12.5	12.5	12.5	
	4-fenil-piperidina	50	50	50	50	
	1-metil-piperazina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	1-etil-piperazina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	1-acetil-piperazina	6.25	6.25	6.25	6.25	

	1-ciclohexilpiperazina	50	50	50	50	
	1-(2-(Fluoro)-fenil) piperazina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	1-(4-(Fluoro)-fenil) Piperazina	6.25	12.5	6.25	6.25	
	1-(4-(metoxi)-fenil) Piperazina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	1-(4-(metil)-fenil) Piperazina	12.5	12.5	12.5	25	
	1-(4-(metoxi)-2-(metil) -fenil) Piperazina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	N,N-dimetilpropano-1,3-diamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	Ciclohexilamina	25	12.5	25	12.5	
	Morfolina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	N-metilciclohexilamina	50	50	50	50	
	1-fenil-piperazina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	4-(piperidin-4-il) Morfolina	50	12.5	50	50	
	1-(propan-2-il)piperazina	6.25	3.25	6.25	6.25	
	Butan-2-amina	50	12.5	25	12.5	

Tabla 3. Sistemas derivados de 1,2,4-triazol (en rojo) con actividad antifúngica reportada. Fuente: Esta investigación.

Estructura del derivado de 1,2,4-Triazol	Sustituyente (R)	MIC (µg/mL)				Referencia
		T. mentagrophytes	*A. flavus*	*A. fumigatus*	*P. marneffei*	
	CH_2CH_3	12	12	25	25	*Eur. J. Med. Chem.* 2013; **63C**: 340-346
	fenil	12	12	25	25	
	$CH_2CH{=}CH_2$	12	12	25	25	
		1.56	1.56	3.12	3.12	
		3.12	3.12	6.25	6.25	
		6.25	6.25	12	12	
		3.12	3.12	6.25	6.25	
		3.12	3.12	6.25	6.25	
		1.56	1.56	3.12	3.12	
		6.25	6.25	12	12	
		6.25	6.25	12	12	

		1.56	1.56	3.12	3.12	
		6.25	6.25	12	12	
		3.12	3.12	6.25	6.25	
	CH_2-C_6H_5	50	50	50	50	*Eur. J. Med. Chem.* 2009; **44**(11): 4637-4647
	Fenil	6.25	6.25	6.25	6.25	
	$CH_2CH_2OCH_3$	6.25	6.25	6.25	6.25	
	CH_2-C_6H_5	50	50	50	50	
	Fenil	6.25	6.25	6.25	6.25	
	$CH_2CH_2OCH_3$	12.5	12.5	12.5	12.5	
	Ciclopropilamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	Ciclohexilamina	12.5	12.5	12.5	12.5	
	3,3-dimetil butilamina	12.5	12.5	12.5	12.5	
	Piperidine-4-propanol	12.5	12.5	12.5	12.5	
	Morfolina	12.5	12.5	12.5	12.5	
	1-Ciclohexil piperazina	50	50	50	50	

	2-Piperazina-etil amina	50	50	50	50	
	Ciclopropilamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	Ciclohexilamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	3,3-dimetil butilamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	Piperidina-4-propanol	50	50	50	50	
	Morfolina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	1-Ciclohexil piperazina	50	50	50	50	
	2-Piperazina-etil amina	50	50	50	50	
	4-Piperidina-morfolina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	Ciclopropilamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	Ciclohexilamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	3,3-dimetil butilamina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	Piperidina-4-propanol	50	50	50	50	
	Morfolina	6.25	6.25	6.25	6.25	
	1-Ciclohexil piperazina	6.25	50	50	50	
	4-etil-piperazina	6.25	50	50	50	
	3,5-dimetil-morfolina	6.25	6.25	6.25	6.25	

4.1 Diseño y optimización de las estructuras moleculares estudiadas

El diseño y la optimización de las geometrías de los compuestos de estudio, incluyendo moléculas neutras, aniones y cationes, se realizó a través del software Gaussian 16[117] determinando el mínimo de superficie de energía potencial de las especies neutra, aniónica y catiónica de cada molécula, empleando el método DFT con el funcional CAM-B3LYP[155] y la base 6-31++G(d,p).

4.2 Cálculo de descriptores

Sobre las geometrías optimizadas se determinaron 19 descriptores moleculares, empleando los programas Gaussian 16,[117] HyperChem 8.0.8,[156] Molinspiration 2018.10,[157] SwissADME,[158] y ChemSpider.[159] Vale la pena mencionar que diferentes programas proporcionan el mismo descriptor, pero con valores numéricos ligeramente diferentes debido a los algoritmos propios que cada uno usa.
El análisis termoquímico en Gaussian se basa en las frecuencias vibracionales armónicas y predice valores termoquímicos predeterminados en condiciones estándar (298.15 K y 1 atm).[160] Los descriptores se calcularon con dos niveles de teoría diferentes: AM1 y DFT. Los descriptores electrónicos potencial electrónico (μ), dureza (η), blandura (β) e índice de electrofilicidad (ω) fueron obtenidos a partir de la teoría del funcional de la densidad (DFT).[161] μ y η pueden definirse como la primera y segunda derivada de la energía electrónica, E, con respecto al número total de electrones N a un potencial externo $V(r)$ constante:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{V(r)} \qquad \text{Ec. 1}$$

$$\eta = \frac{1}{2}\left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{V(r)} = \frac{1}{2}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{V(r)} \qquad \text{Ec. 2}$$

[155] YANAI, Takeshi; TEW, David P; HANDY, Nicholas C. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* 2004; **393**(1): 51-7.
[156] HYPERCUBE, Inc. HyperChem, Release 8.0.8, 2009.
[157] Molinspiration Property Calculation Service. Web site: www.molinspiration.com
[158] DAINA, Antoine *et al.* SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 2017; **7**:42717. Web site: www.swissadme.ch
[159] PENCE, Harry E.; WILLIAMS, Antony. ChemSpider: An online chemical information resource. *J. Chem. Educ.* 2010; **87**(11): 1123-1124. Web site: www.chemspider.com
[160] ENSUNCHO, Adolfo *et al*. Estudio computacional de la cinética y mecanismos de reducción del colorante rojo Allura por bisulfito de sodio en fase acuosa. *Inf. Tecnol*. 2013; 24(2): 15-22.
[161] MARTÍNEZ, Gerardo. Dureza Absoluta y Aromaticidad. La Dureza de Activación Como Índice de Reactividad en la Nitración Electrófila Aromática. Tesis de maestría en Ciencias, Universidad Autónoma de Nuevo León, 1995.

Las fórmulas operacionales de las Ecs. 1 y 2 están dadas, dentro de la aproximación de diferencias finitas, por las Ecs. 3 y 4, respectivamente.[87,108]

$$\mu = -\frac{(PI + AE)}{2} \quad \text{Ec. 3}$$

$$\eta = \frac{PI - AE}{2} \quad \text{Ec. 4}$$

Tanto μ como η son propiedades globales, pues caracterizan a las especies como un todo. El potencial de ionización (PI) y la afinidad electrónica (AE) fueron calculados a partir de la diferencia de energía entre la especie catiónica y neutra (Ec. 5) y entre la especie aniónica y neutra (Ec. 6), respectivamente.[162]

$$PI = E^{+} - E^{0} \quad \text{Ec. 5}$$

$$AE = E^{-} - E^{0} \quad \text{Ec. 6}$$

En este caso, para obtener PI y AE y los demás descriptores, es necesario obtener tres valores de energía, la energía de la especie neutra (E^0), del catión (E^+) y del anión (E^-), razón que aumenta en gran manera el tiempo de cálculo. El teorema de Koopmans[22] ofrece una alternativa práctica para calcular estos parámetros sin la necesidad de determinar la energía de las respectivas formas catiónica y aniónica. De acuerdo a este teorema, AE y PI están relacionados directamente con la energía de los orbitales LUMO y HOMO de la forma neutra, respectivamente.[161]

$$PI = -EHOMO \quad \text{Ec. 7}$$

$$AE = -ELUMO \quad \text{Ec. 8}$$

Sustituyendo las Ecs. 7 y 8 en las Ecs. 3 y 4, se obtiene:

$$\mu = \frac{ELUMO + EHOMO}{2} \quad \text{Ec. 9}$$

$$\eta = \frac{ELUMO - EHOMO}{2} \quad \text{Ec. 10}$$

La blandura (β), definida en la Ec. 11, es el inverso de la dureza η y constituye un concepto útil para la predicción de la reactividad química.

$$\beta = \frac{1}{2\eta} \quad \text{Ec. 11}$$

[162] MALAVÉ, José *et al*. Estudio computacional de flavonoides con actividad anti-VIH1: aproximación QSAR a partir de descriptores moleculares, electrónicos, termodinámicos y topológicos. *Av. en Química*. 2016; **11**(3): 113-122.

A partir de μ y η, se define el índice de electrofilicidad (ω) que mide la propensión adquirir carga electrónica del entorno[108] (Ec. 12).

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \qquad \text{Ec. 12}$$

La energía de solvatación (ES) se calculó empleando el modelo SMD,[163] implementado en el paquete computacional Gaussian 16[117] con el mismo nivel de teoría de los otros descriptores (CAM-B3LYP/6-31++G(d,p)).

4.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software Statgraphics Centurion 18.[164] Para la construcción de los modelos QSAR, la actividad biológica de los compuestos se expresa como Log(1/MIC). A través de técnicas de análisis multivariable se plantearon las correspondientes matrices de correlación para los diferentes descriptores moleculares calculados para cada isómero con el objetivo de identificar aquellos descriptores linealmente independientes y con los cuales se establecen las relaciones cuantitativas entre las propiedades de las moléculas de estudio y la actividad biológica reportada para cada hongo. Los diferentes modelos QSAR se obtuvieron a través de RLM utilizando Log(1/MIC) como variable dependiente y las propiedades calculadas (descriptores) como variables independientes. Aquí se evalúa la correlación lineal y se seleccionan las propiedades más relevantes, o que más influencia tienen sobre el modelo, según parámetros de varianza, esto mediante el procedimiento de selección del modelo de regresión que considera todas las posibles regresiones que implican diferentes combinaciones de las variables independientes. Considerando los mejores ajustes para cada modelo, estos se desarrollan con el procedimiento regresión múltiple.

4.4 Modelos QSAR

Se calcularon descriptores moleculares utilizando dos niveles diferentes de teoría, el método semiempírico AM1 y el método DFT a nivel CAM-B3LYP/6-31++G(d,p), para determinar modelos QSAR. La calidad de los modelos QSAR propuestos se evalúa en términos de los parámetros de regresión como el coeficiente de determinación ajustado (R_a^2), desviación estándar (DE) y test de Fisher (F). Los

[163] MARENICH, Aleksandr *et al.* Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B.* 2009; **113**(18): 6378-6396.
[164] Statgraphics Technologies, Inc. Statgraphics Centurion 18, Version 18.1.13, 2018.

mejores modelos de regresión se escogen con base en el valor más alto de F y R_a^2 y el menor valor de DE, parámetros obtenidos a través del software Statgraphics Centurion 18.

4.5 Validación interna

Los mejores modelos se validan internamente para cuantificar su poder predictivo.[165] Esta validación se realizó a través de técnicas de validación cruzada empleando el método "dejar uno fuera" (LOO) excluyendo una observación y generando un nuevo modelo ajustado, creando nuevos modelos como tantas observaciones se tengan.[41] Con estos nuevos modelos se calculan nuevas actividades y se obtienen los parámetros de validación cruzada, por lo que la habilidad predictiva para los modelos planteados se cuantifica en términos de coeficiente de determinación validación cruzada Q^2 definido como:

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \qquad \text{Ec. 13}$$

donde $PRESS$ es la suma de cuadrados del error residual predicho:

$$PRESS = \sum_{i=1}^{N} \left(y_{pred} - y_i\right)^2 \qquad \text{Ec. 14}$$

y SSY representa la suma de los cuadrados de la desviación de los valores experimentales de su valor promedio:

$$SSY = \sum_{i=1}^{N} (y_i - \bar{y})^2 \qquad \text{Ec. 15}$$

En las ecuaciones anteriores, y se refiere a la actividad biológica en términos de Log(1/MIC). Mientras más cercano a la unidad es el valor de Q^2, mayor será la habilidad predictiva del modelo QSAR.[109]

4.6 Validación externa

Varios autores han sugerido que la única forma de estimar el verdadero poder predictivo de un modelo QSAR es comparar las actividades predichas y observadas

[165] RÜCKER, Christoph *et al*. QSPR using MOLGEN-QSPR: The challenge of fluoroalkane boiling points. *J. Chem. Inf. Model.* 2005; **45**(1): 74-80.

de un conjunto de compuestos externos que no se utilizaron en el desarrollo del modelo.[17,19] En este trabajo se realizó la validación externa para los modelos planteados y validados internamente para el isómero 1,2,4-triazol para los tres hongos *T. mentagrophytes, A. flavus* y *A. fumigatus*; para los cuales se predicen las actividades de las moléculas del conjunto de prueba externo y se relacionan con los datos experimentales reportados por Eto *et al.*[166] La capacidad predictiva del modelo seleccionado se confirma si el valor del coeficiente de correlación de validación externa R_E^2 es mayor que 0.6.
Adicionalmente, un término empleado para comprobar la predictibilidad externa del modelo seleccionado es r_m^2, definido como:

$$r_m^2 = r^2\left(1 - \sqrt{r^2 - r_0^2}\right) \qquad \text{Ec. 16}$$

donde r^2 es el coeficiente de determinación entre los valores observados y predichos y r_0^2 es el coeficiente de determinación entre los valores observados y pronosticados con el valor de intersección establecido en cero. Un valor de r_m^2 mayor que 0.5 puede tomarse como indicador de una buena predictibilidad externa.[167]

[166] ETO, Hiromichi *et al*. New antifungal 1,2,4-triazoles with difluoro(heteroaryl)methyl moiety. *Chem. Pharm. Bull.* 2000; **48**(7): 982-990.
[167] ROY, Partha; ROY, Kunal. On some aspects of variable selection for partial least squares regression models. *QSAR Comb. Sci*. 2008; **27**(3): 302-313.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presenta el desarrollo de la metodología que conlleva a la obtención de modelos QSAR con los mejores ajustes estadísticos. Se realiza el análisis de los modelos obtenidos determinando los principales descriptores moleculares que afectan de manera importante la actividad de uno u otro isómero y se presentan los resultados de la validación. Además, se aplican los modelos obtenidos a un conjunto externo de compuestos derivados del isómero 1,2,4-triazol.

5.1 Modelos QSAR entre la actividad antifúngica de los isómeros 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol y sus descriptores moleculares

Los modelos QSAR presentados relacionan la actividad antifúngica *in vitro* frente a los hongos *T. mentagrophytes, A. flavus, A. fumigatus* y *P. marneffei* y las propiedades estructurales de compuestos que contienen el anillo heterocíclico 1,2,3-triazol (Tabla 2) o 1,2,4-triazol (Tabla 3), buscando elucidar las características estructurales propias de cada isómero que afectan de manera importante su actividad. A pesar que existen reportes mucho más recientes relacionados con la síntesis y evaluación de la actividad biológica de 1,2,3-triazoles[168,169,170] y de 1,2,4-triazoles[171,172,173] los compuestos indicados en las Tablas 2 y 3 presentan similitud estructural y actividad biológica *in vitro* frente a cuatro hongos en común expresada en términos de MIC en µg/mL.[154] Esto permite que los compuestos evaluados puedan ser comparados entre sí y que se cuente con un conjunto de datos adecuado para este estudio.

Teniendo en cuenta que en este trabajo se plantean varios modelos, en la Tabla 4, se especifica la manera de denotarlos, en donde las 3 primeras letras denotan el nombre del hongo, el número que les sigue indica la correspondencia con cada isómero siendo 4 para el isómero 1,2,4-triazol y 3 para el isómero 1,2,3-triazol, mientras que la letra al final indica si el modelo es inicial (I) o final (F).

---

[168] KAUSHIK, C. P. *et al.* One-pot facile synthesis, crystal structure and antifungal activity of 1,2,3-triazoles bridged with amine-amide functionalities. *Synth. Commun.* 2019; **49**(1): 118-128.

[169] MUTHIPEEDIKA, Nibin *et al*. Synthesis of coumarins linked with 1,2,3-triazoles under microwave irradiation and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activity. *J. Mex. Chem Soc.* 2020; **64**(1): 53-73.

[170] EL MALAH, Tamer *et al*. Design, Synthesis, and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole glycoside clickamers. *Molecules.* 2020; **25**(4): 790-807.

[171] ALI, Adeeb *et al*. Synthesis, characterization, and antimicrobial screening of novel 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,4-oxadiazoles bearing the indole moiety. *Org. Prep. Proced. Int.* 2019, **51**(3), 270-286.

[172] SEKHAR, Mangali *et al*. Synthesis and bioassay of a new class of disubstituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Med. Chem. Res.* 2019; **28**(1): 1049 -1062.

[173] JIN, Ruyi *et al.* Design, synthesis, biological activity, crystal structure and theoretical calculations of novel 1,2,4-triazole derivatives. *J. Mol. Struct.* 2019; **1202**: 127-144.

Tabla 4. Denotación de modelos QSAR, incluyendo el hongo, el isómero y la correspondencia con modelo inicial o final. Fuente: Esta investigación.

Hongo	Isómero	Denotación*	Isómero	Denotación*
T. mentagrophytes	1,2,4-triazol	TME4-X	1,2,3-triazol	TME3-X
A. flavus		AFL4-X		AFL3-X
A. fumigatus		AFU4-X		AFU3-X
P. marneffei		PMA4-X		PMA3-X

* En la denotación de los modelos X=I corresponde a modelos iniciales, mientras que X=F correspondes a modelos finales

En total se calcularon 19 descriptores para 98 moléculas, divididas en 55 1,2,3-triazoles y 43 1,2,4-triazoles. Los descriptores moleculares empleados en este estudio se muestran en la Tabla 5, así como el programa que proporciona el valor usado en los mejores modelos. El paréntesis en la última columna de algunos descriptores se aclara en la sección 5.1.3.

Tabla 5. Descriptores moleculares calculados para los compuestos de estudio. Fuente: Esta investigación.

Símbolo	Descriptor molecular	Unidad	Programa o definición	
LogP	Coeficiente de partición *n*-octanol/agua		SwissADME	(3)
RM	Refractividad molar		SwissADME	(2)
TPSA	Área de superficie topológica	$Å^2$	SwissADME	(3)
M	Masa	u.m.a.	Hyperchem	
α	Polarizabilidad	$Å^3$	Hyperchem	(2)
V	Volumen	$Å^3$	Molinspiration	(2)
ES	Energía de solvatación	kcal/mol	Gaussian 16	(3)
MD	Momento dipolar	Debye	Gaussian 16	
ET	Energía térmica	kcal/mol	Gaussian 16	
Cv	Capacidad calorífica	kcal/mol K	Gaussian 16	
S	Entropía	kcal/mol K	Gaussian 16	
EHOMO	Energía del orbital molecular más alto ocupado	Hartree	Gaussian 16	
ELUMO	Energía del orbital molecular más bajo desocupado	Hartree	Gaussian 16	
PI	Potencial de ionización	u.a.	Ec. 5 y Ec.7	
AE	Afinidad electrónica	u.a.	Ec. 6 y Ec.8	
μ	Potencial electrónico	u.a.	Ec. 3 y Ec.9	
η	Dureza	u.a.	Ec. 4 y Ec.10	
β	Blandura	u.a.	Ec. 11	
ω	Índice de electrofilicidad	u.a.	Ec. 12	

5.1.1 Optimizaciones de geometría

Como requisito fundamental de todo trabajo computacional, se debe verificar que la energía de cada sistema molecular corresponda al mínimo de superficie de energía potencial (SEP). Las estructuras de mínima energía para todos los compuestos estudiados en sus formas neutra, catiónica y aniónica, fueron obtenidas empleando el método DFT con el funcional CAM-B3LYP[155] y la base 6-31++G(d,p) implementados en el programa Gaussian 16.[117] Un análisis vibracional permite caracterizar las estructuras como mínimos globales en la SEP y obtener propiedades termoquímicas.

5.1.2 Tiempo de cálculo

En este trabajo se emplean diferentes niveles de teoría (semiempírico AM1 y DFT a nivel CAM-B3LYP/6-31++G(d,p)). Ambos tipos de métodos han sido usados en estudios QSAR para obtener descriptores moleculares.[174] El tiempo total de cálculo varía ampliamente cuando se comparan los diferentes niveles de teoría utilizados: cada cálculo a nivel semiempírico AM1 tarda entre 10 y 100 segundos mientras que los cálculos en donde se emplea el método *ab initio* DFT a nivel CAM-B3LYP/6-31++G(d,p) requieren un intervalo de tiempo entre 3 y 20 días cada uno. En total, el tiempo de cálculo empleado en las 98 moléculas de estudio con el método DFT fue de 30972 horas, equivalente a 1290.5 días, mientras que con el método AM1 fue de 1.67 horas (Figura 9). Este resultado muestra claramente que el costo computacional del método DFT es significativamente mayor en comparación con el método semiempírico AM1. Se debe tener en cuenta que para el cálculo de las propiedades moleculares se hace necesario evaluar los efectos electrónicos en cada molécula por lo que el método apropiado para realizar este tipo de trabajos es DFT. El método DFT se clasifica como *ab initio* porque no utiliza ninguna simplificación para ahorrar tiempo de cálculo como lo hacen los métodos semiempíricos; de hecho, las ecuaciones resultantes se escriben con base en la información del sistema molecular en estudio, es decir, el número de electrones, la naturaleza y el número de núcleos, por lo que la solución de estas ecuaciones es computacionalmente intensiva.

Los descriptores moleculares se determinan computacionalmente por lo que su valor numérico se ve afectado por el nivel particular de teoría utilizado, debido a los diferentes algoritmos que usa cada método en donde se emplean aproximaciones particulares para resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

[174] NETZEVA, Tatiana *et al.* description of the electronic structure of organic chemicals using semiempirical and *ab initio* methods for development of toxicological QSARs. *J. Chem. Inf. Model.* 2005; **45**: 106-114.

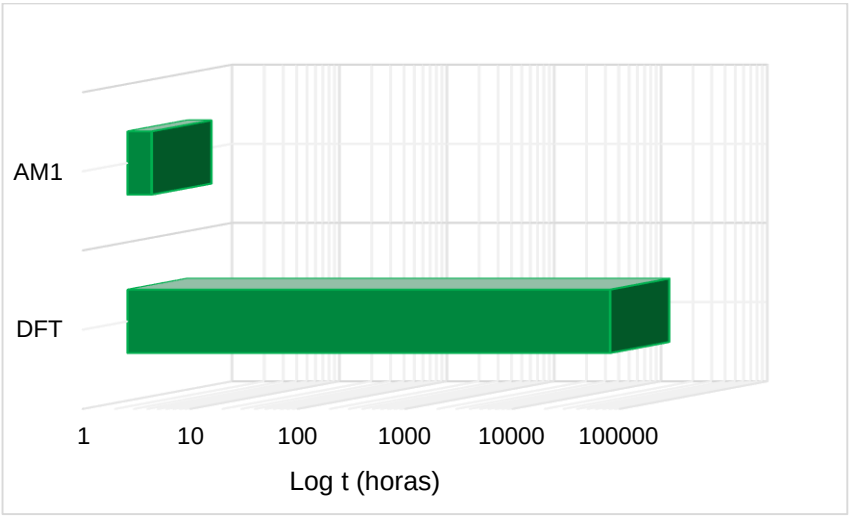


Figura 9. Tiempo de cómputo para obtener estructuras de mínima energía. Fuente: Esta investigación.

5.1.3 Modelos QSAR iniciales

La Tabla 6 presenta los parámetros de regresión, obtenidos a través del programa Statgraphics Centurion 18, para los modelos QSAR *iniciales* correlacionando la actividad antifúngica y los descriptores moleculares de cada isómero de diferentes maneras. Los modelos presentados se obtuvieron sin ninguna exclusión de moléculas y con todos los 19 descriptores calculados para cada isómero.

Tabla 6. Parámetros de regresión de los modelos QSAR iniciales. Ver texto para detalles. Fuente: Esta investigación.

Modelo	AM1-K		DFT-K		DFT		DFT-D	
	R^2	R_a^2	R^2	R_a^2	R^2	R_a^2	R^2	R_a^2
TME4-I	46.87	35.07	62.11	48.66	65.45	51.63	77.32	70.23
AFL4-I	50.9	38.28	58.15	43.3	57.16	45.47	77.92	68.02
AFU4-I	39.49	21.7	47.8	29.28	50.96	31.34	72.21	59.75
PMA4-I	39.49	21.7	47.8	29.28	50.96	31.34	72.21	59.75
	R^2	R_a^2	R^2	R_a^2	R^2	R_a^2	R^2	R_a^2
TME3-I	56.6	45.49	54.74	41.81	53.78	41.96	55.61	44.26
AFL3-I	40.76	30.45	42.82	31.38	43.95	32.74	50.62	36.51
AFU3-I	55.11	43.63	47.96	37.55	57.02	46.03	56.68	48.01
PMA3-I	50.28	38.98	53.25	41.29	45.97	37.92	50.37	40.45

Los modelos bajo las columnas AM1-K y DFT-K en la Tabla 6 fueron obtenidos a partir de descriptores moleculares calculados utilizando el método semiempírico

AM1 y el método DFT CAM-B3LYP/6-31++G(d,p), respectivamente. En estos modelos se usa la aproximación de Koopmans[22] para reducir el tiempo de cómputo, en donde, el potencial de ionización (PI) y la afinidad electrónica (AE) se obtienen a partir de las moléculas neutras a través de las Ecs. 7 y 8, respectivamente. Los resultados (Tabla 6) muestran que los ajustes de correlación R^2 y R_a^2 no son representativos debido a sus valores relativamente bajos. Para mejorar los ajustes de los modelos, en particular los obtenidos a nivel DFT, se decidió hacer modelos usando descriptores moleculares calculados *sin* la aproximación de Koopmans (modelos DFT), en donde, para obtener PI y AE, es necesario determinar, para cada compuesto, la energía de las formas neutra E^0, catiónica E^+ y aniónica E^- y las Ecs. 5 y 6. Los resultados en la Tabla 6 muestran que los modelos obtenidos a partir de descriptores moleculares que no usan la aproximación de Koopmans presentan mejores ajustes estadísticos que aquellos modelos obtenidos a partir de descriptores que si usan dicha aproximación.

Teniendo en cuenta lo dicho en la sección 4.2 relacionado con el hecho que diferentes programas proporcionan el mismo descriptor, pero con valores numéricos ligeramente diferentes debido a los algoritmos propios que cada uno usa, se obtuvieron modelos QSAR adicionales al explorar *todas las posibles combinaciones* de descriptores proporcionados por los diferentes programas. Así, por ejemplo, descriptores como LogP y TPSA pueden ser calculados usando los programas HyperChem, Molinspiration, SwissADME y ChemSpider; si se construyen modelos QSAR usando solo esos dos descriptores, se obtendrían 16 modelos en total que surgen de todas las 4×4 posibles combinaciones, pero *uno* de esos 16 modelos va a presentar mejores ajustes de correlación. En la última columna de la Tabla 5, entre paréntesis, se indica el número de programas que permiten calcular el descriptor molecular correspondiente, resultando en que, *para cada hongo*, se puedan construir 216 modelos QSAR ($3 \times 2 \times 3 \times 1 \times 2 \times 2 \times 3 \times 1^{12} = 216$), cada uno con sus correspondientes parámetros estadísticos. Teniendo en cuenta la cantidad de hongos (4) y el número de isómeros evaluados (2), *en total se obtuvieron* $(216 \times 4 \times 2 =)$ *1728 modelos QSAR*. En la Tabla 6, bajo la columna DFT-D, se reportan los parámetros de regresión del *mejor* modelo QSAR obtenido para cada hongo a partir de descriptores moleculares calculados a nivel CAM-B3LYP/6-31++G(d,p) *sin* la aproximación de Koopmans y con los programas indicados en la Tabla 5. Vale la pena mencionar que no se usaron los descriptores moleculares obtenidos con el programa ChemSpider en la construcción de los modelos debido a que proporciona valores numéricos significativamente diferentes respecto a los otros programas; de lo contrario, habrían resultado 10368 modelos. En resumen, de los 1728 modelos obtenidos, se reportan los ajustes de correlación de los 8 mejores modelos (DFT-D), los cuales, claramente exhiben un aumento significativo de los parámetros R^2 y R_a^2 respecto a los demás modelos (AM1-K, DFT-K y DFT), en particular, para los modelos del isómero 1,2,4-triazol.

De acuerdo a los resultados de la Tabla 6, se usarán los modelos bajo la columna DFT-D como punto de partida para un análisis estadístico exhaustivo que permita mejorarlos.

5.1.4 Análisis estadístico: Modelos QSAR finales

El análisis multivariable permite identificar la posible correlación entre las variables de estudio. En las Figuras 10 y 11 se presentan las matrices de correlación entre los diferentes descriptores calculados para el isómero 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol, respectivamente. En estas figuras, el color tiende a ser rojo cuando la correlación entre un par de variables se acerca a +1 y es positiva, y tiende a azul cuando su valor se acerca a -1 y es negativa; el color verde implica un valor ideal de correlación cercano a cero (no correlación). En general, las variables independientes de un modelo deben tener baja o ninguna correlación entre sí.

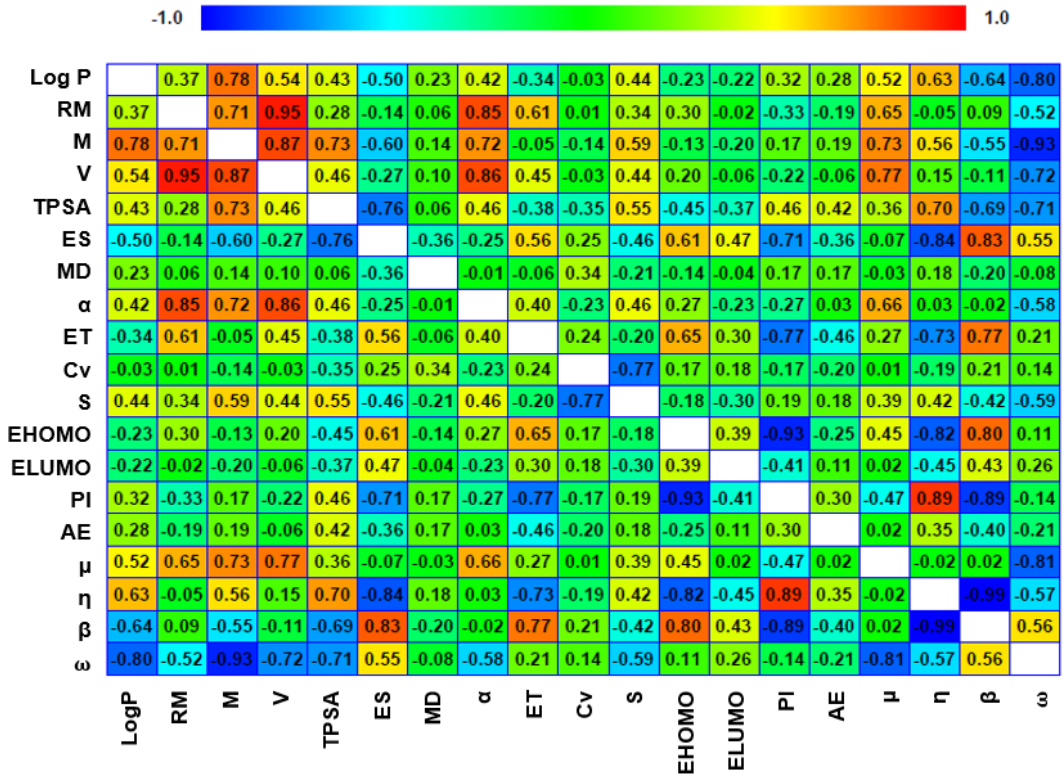


Figura 10. Matriz de correlación para los descriptores moleculares calculados para el isómero 1,2,3-triazol. Fuente: Esta investigación.

En general, los resultados muestran altas correlaciones ($|r| > 0.7$) entre los descriptores RM, α, M y V ya que todos ellos se relacionan con el tamaño molecular. También se observan altas correlaciones entre descriptores electrónicos, lo cual es evidente al observar sus definiciones (sección 4.2). Por lo tanto, de acuerdo a lo mencionado en la sección 3.1.7.1.1, los modelos DFT-D en la Tabla 6 presentan una sobrerrepresentación de la información.

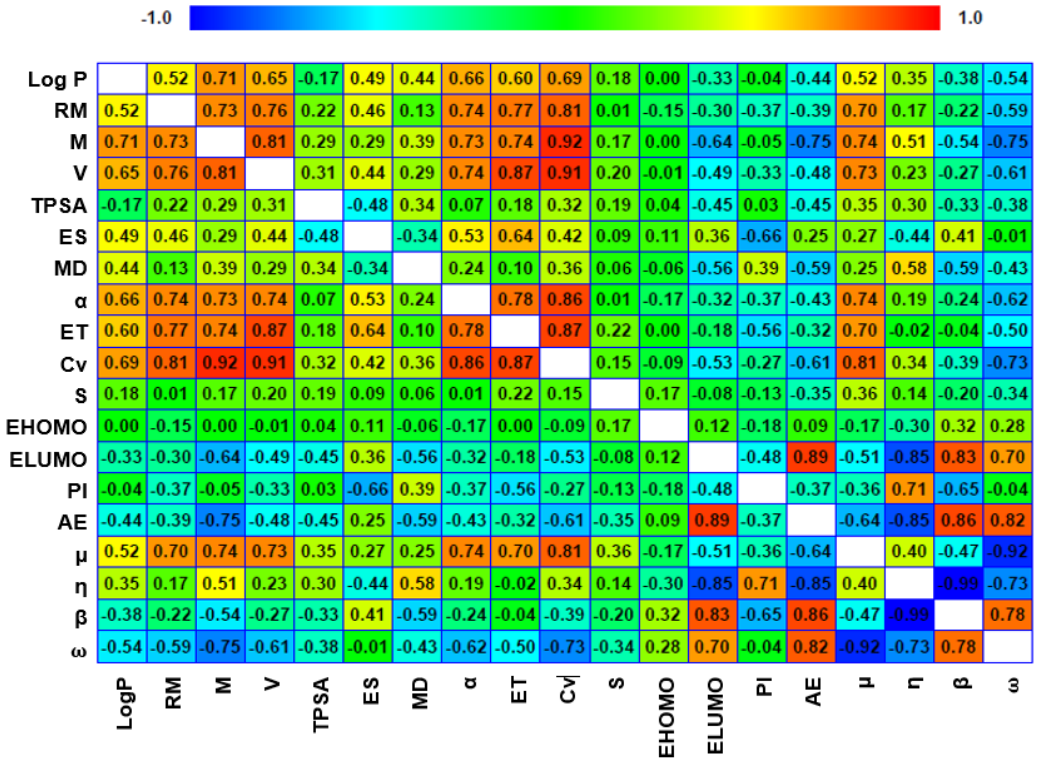


Figura 11. Matriz de correlación para los descriptores moleculares calculados para el isómero 1,2,4-triazol. Fuente: Esta investigación.

Los modelos DFT-D fueron mejorados a través del procedimiento de *Selección de Modelos de Regresión* del programa Statgraphics 18[164]. Este procedimiento considera todas las posibles regresiones que implican diferentes combinaciones de las variables independientes buscando obtener mejores parámetros de varianza como el coeficiente de determinación ajustado R_a^2. En el planteamiento de los modelos mejorados para cada hongo e isómero se encontraron moléculas para las que el valor de actividad predicho difiere del valor real en más de 2 desviaciones estándar en valor absoluto, lo que conllevó a que fueran excluidas. Los modelos finales resultantes fueron planteados con 38 compuestos para el isómero 1,2,4-triazol (Tabla 7) y con 44 compuestos para el isómero 1,2,3-triazol (Tabla 8).

Tabla 7. Modelos QSAR finales para el isómero 1,2,4-triazol. Fuente: Esta investigación.

Denominación	**Modelos**						
TME4-F	**Log(1/MIC)**= 42.8 - 0.545**LogP** - 0.175**RM** - 0.031**M** + 0.138**V** - 0.082**TPSA** - 0.166**ES** + 0.028**MD** - 0.027**ET**- 25.8**S** + 49.9**EHOMO** + 1267.4**PI** - 1228.7**AE** - 2591.1**η** - 4.69**β**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
95.05	92.04	0.116	31.57	0.85	0.96	6.28	0.15
AFL4-F	**Log(1/MIC)**= 17.3 - 0.862**LogP** - 0.324**RM** - 0.061**M**+ 0.213**V** - 0.095**TPSA** - 0.234**ES** - 0.07**MD** + 0.318**α** - 0.061**ET** + 98.4**Cv** - 92.8**S**+ 41.9**EHOMO** + 55.1**ELUMO** + 971.8**PI** - 1140.4**AE** - 2016.3**η** + 176.05**ω**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
96.74	93.97	0.109	34.94	0.87	0.98	7.34	0.13
AFU4-F	**Log(1/MIC)**= 16.7 - 0.849**LogP** - 0.325**RM** - 0.055**M** + 0.204**V** - 0.094**TPSA** - 0.227**ES** - 0.061**MD** + 0.316**α** - 0.059**ET** + 112.5**Cv** - 96.6**S** + 41.3**EHOMO** + 53.05**ELUMO** + 886.3**PI** - 1049.3**AE** - 1842.4**η** + 170.7**ω**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
96.08	92.75	0.105	28.83	0.84	0.89	5.61	0.16
PMA4-F	**Log(1/MIC)**= 16.7 - 0.849**LogP** - 0.325**RM** - 0.055**M** + 0.204**V** - 0.094**TPSA** - 0.227**ES** - 0.061**MD** + 0.316**α** - 0.059**ET** + 112.5**Cv** - 96.6**S** + 41.3**EHOMO** + 53.05**ELUMO** + 886.3**PI** - 1049.3**AE** - 1842.4**η** + 170.7**ω**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
96.08	92.75	0.105	28.83	0.84	0.89	5.61	0.16

Tabla 8. Modelos QSAR finales para el isómero 1,2,3-triazol. Fuente: Esta investigación.

Denominación	**Modelos**						
TME3-F	**Log(1/MIC)**= 4.57 - 0.565**LogP** + 0.045**RM** + 0.017**M** - 0.106**V** - 0.017**TPSA** + 0.025**ES** + 0.050**MD** + 0.2874**α** + 131.7**Cv** - 30.5**ELUMO** + 703.5**PI** - 705.8**AE** - 1430.8**η**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
89.53	84.99	0.126	19.73	0.78	1.01	4.56	0.22
AFL3-F	**Log(1/MIC)**= -8.29 - 0.446**LogP** + 0.073**RM** + 0.023**M** - 0.136**V** - 0.01**TPSA** + 0.046**ES** + 0.084**MD** + 0.195**α** + 0.017**ET** + 179.7**Cv** + 8.12**EHOMO** - 73.9**ELUMO** + 1.56**β** + 83.7**ω**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
81.32	72.29	0.157	9.02	0.53	1.81	3.84	0.47
AFU3-F	**Log(1/MIC)**= 2.75 - 0.424**LogP** + 0.075**RM** + 0.012**M** - 0.111**V** - 0.008**TPSA** + 0.03**ES** + 0.053**MD** + 0.214**α** + 166.03**Cv** - 29.7**ELUMO** + 391.7**PI** - 461.8**AE** - 850.7**η** + 114.9**ω**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
84.26	76.66	0.149	11.09	0.61	1.59	4.12	0.39

PMA3-F	**Log(1/MIC)**= -3.76 - 0.309**LogP** + 0.039**RM** + 0.015**M** - 0.085**V** - 0.012**TPSA** + 0.155**α** + 123.7**Cv** + 8.75**EHOMO** + 20.5**η**+ 1.38**β**						
R^2	R_a^2	**DE**	**F**	Q^2	**PRESS**	**SSY**	**PRESS/SSY**
82.19	76.80	0.146	15.24	0.64	1.43	3.97	0.36

Un modelo de regresión es aceptable si R_a^2 > 60%, pero se requiere también que el valor de la desviación estándar sea próximo a cero, debido a que esto implica mayor confianza en la predicción. Además, se requiere que el estadístico F sea alto para que el modelo planteado tenga significancia.[17] Por muy alta que sea la bondad de ajuste, si el test F no resulta significativo no se puede aceptar el modelo como válido puesto que no es capaz de explicar la varianza observada mejor de lo esperado por azar. Los parámetros estadísticos de los mejores modelos obtenidos (Tablas 7 y 8) evidencian un test F significativo. El coeficiente R^2 es un cuantificador de la bondad del ajuste del modelo que permite cuantificar que tan bueno es el modelo para predecir el valor de las observaciones. El estadístico R^2 indica que los modelos ajustados para los compuestos 1,2,4-triazol (Tabla 7) explican entre el 95.05% y el 96.74% de la variabilidad en Log(1/MIC) y entre el 81.32% y el 89.53% para los modelos ajustados para los compuestos 1,2,3-triazol (Tabla 8). Sin embargo, en los modelos lineales múltiples, cuantos más predictores se incluyan en el modelo mayor es el valor de R^2, ya que, por poco que sea, cada descriptor va a explicar una parte de la variabilidad observada en la variable dependiente; es por esto que R^2 no puede utilizarse para comparar modelos con distinto número de descriptores. El coeficiente R_a^2 introduce una penalización al valor de R^2 por cada descriptor que se introduce en el modelo. El valor de la penalización depende del número de descriptores utilizados y del tamaño de la muestra, es decir, del número de grados de libertad. Cuanto mayor es el tamaño de la muestra, más descriptores se pueden incorporar en el modelo. Por lo tanto, el estadístico R_a^2 es más apropiado para comparar modelos con diferente número de variables independientes y es el parámetro que permite definir el mejor modelo.[18] Los resultados indican que R_a^2 se encuentra entre 92.04% y 93.97% para los modelos ajustados para los compuestos 1,2,4-triazol (Tabla 7) y entre un 72.29% y 84.99% para los modelos ajustados para los compuestos 1,2,3-triazol (Tabla 8). El error estándar del estimado muestra que la desviación estándar de los residuos está entre 0.105 y 0.116 para los modelos ajustados para los 1,2,4-triazol y entre 0.126 y 0.157 para los 1,2,3-triazol; valores próximos a cero en todos los casos, lo que implica mayor confianza en la predicción.

5.1.5 Validación de los modelos

5.1.5.1 Validación interna

Los modelos planteados se validaron internamente a través de validación cruzada LOO, por lo que la capacidad predictiva del modelo está dada por el coeficiente de

determinación de validación cruzada Q^2, además de los parámetros SSY y PRESS. Con frecuencia, Q^2, se utiliza como criterio tanto de robustez como de capacidad predictiva del modelo. Muchos autores consideran un Q^2 alto ($Q^2 > 0.5$) como un indicador o incluso como la prueba definitiva del poder predictivo del modelo QSAR.[109] En las Tablas 7 y 8 se observan los resultados obtenidos en la validación cruzada LOO de cada modelo. Los valores de Q^2 obtenidos para los ocho modelos planteados indican que los modelos reproducen entre el 0.84 y el 0.87 de la varianza de la actividad antifúngica de los compuestos que contienen al isómero 1,2,4-triazol y entre el 0.53 y el 0.78 para los derivados del isómero 1,2,3-triazol, por lo que estos resultados sugieren que los modelos QSAR planteados son una herramienta útil para predecir la actividad antifúngica de las moléculas estudiadas. PRESS es un parámetro importante de validación cruzada que informa sobre la calidad de la estimación del error predictivo real del modelo. Cuando su valor es menor que SSY, el modelo predice mejor que por casualidad y puede considerarse estadísticamente significativo. Los resultados muestran que PRESS << SSY indicando que todos los modelos obtenidos son estadísticamente significativos. Para que el modelo QSAR se considere razonable, PRESS/SSY debe ser menor que 0.4.[109] Los datos presentados en la Tablas 7 y 8 muestran que la relación PRESS/SSY oscila entre 0.13 y 0.16 para los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol y entre 0.22 y 0.47 para los modelos planteados para el isómero 1,2,3-triazol, lo que indica que todos los modelos QSAR propuestos son significativos, con la excepción del modelo AFL3-F.

5.1.5.2 Validación externa

Un modelo QSAR puede considerarse confiable y aplicable si ha sido validado externamente después de una validación interna.[99] Una condición esencial para realizar la validación externa, es que las moléculas además de ser semejantes estructuralmente a las moléculas del estudio, cuenten con actividad antifúngica frente a los mismos hongos y con la misma medida de actividad, estos factores hacen que muchas veces la validación externa se torne complicada. Para llevar a cabo la validación externa de los modelos construidos para el isómero 1,2,4-triazol se emplearon los compuestos reportados por Eto *et al.*[166] los cuales presentan estructuras similares y actividad antifúngica *in vitro* expresada en los mismos términos para tres de los cuatro hongos empleados en el desarrollo de los modelos de este trabajo (*T. mentagrophytes, A. flavus* y *A. fumigatus*). Una vez determinado el conjunto de datos externo se realizó el respectivo diseño y optimización de las moléculas, además del cálculo de descriptores moleculares con el mismo nivel de teoría con el que se construyeron los modelos QSAR y, a través de los modelos TME4-F, AFL4-F y AFU4-F, se predijo el valor la actividad biológica de cada molécula. En la Tabla 9, se presentan los valores de la actividad experimental (Exptal) y los valores de actividad predichos por los modelos QSAR planteados en este trabajo para el isómero 1,2,4-triazol.

Tabla 9. Actividad, expresada como Log(1/MIC), experimental y predicha por los modelos TME4-F, AFL4-F y AFU4-F. Fuente: Esta investigación.

	T. mentagrophytes		***A. flavus***		***A. fumigatus***	
Molécula*	**Predicha**	**Exptal**	**Predicha**	**Exptal**	**Predicha**	**Exptal**
1a	2.259	0.602	4.421	-0.301	4.299	0.004
1b	0.461	0.004	0.114	-0.903	0.288	-0.602
1c	1.808	0.301	3.017	0.004	2.997	0.004
1d	1.335	-0.903	1.789	-0.903	1.771	-0.903
1e	-2.948	-0.602	-1.988	-0.903	-1.872	-0.903
1f	-0.392	0.903	3.307	-0.301	3.212	0.004
1g	-0.508	-1.806	1.502	-1.806	-1.628	-1.806
1h	-2.407	-0.903	-0.318	-0.903	-0.137	-0.903
1i	0.973	-0.301	1.681	-0.903	1.665	-0.903
1j	-2.621	0.301	-3.677	-0.301	-3.411	-0.301
1k	-0.697	0.602	3.565	-0.301	3.339	0.004
1l	-0.686	-1.806	-0.151	-1.806	-0.289	-1.806
1n	0.872	-0.301	3.444	-0.903	3.345	-0.903
1o	-0.758	0.602	0.941	-0.301	0.899	-0.301
1p	-0.424	-0.301	1.519	-0.602	-0.463	-0.602
8	3.035	-0.602	5.343	-0.903	5.044	-0.903

* Se usa la misma nomenclatura usado por ETO, Hiromichi et al. New antifungal 1,2,4-triazoles with difluoro(heteroaryl)methyl moiety. *Chem. Pharm. Bull.* 2000; **48**(7): 982-990.

En la Figura 12 se presentan los gráficos de los valores de la actividad experimental vs. predicha, así como de los parámetros R_E^2 y r_m^2, en donde se observa una cierta linealidad, lo que sugiere un buen ajuste y que los modelos QSAR reproducen las actividades experimentales de estos compuestos. Se aclara que en estos gráficos no se incluyen los datos de todas las moléculas debido a que varios datos de actividad experimental reportada reflejan el mismo valor numérico, esto hace que al graficarlos se vea afectada su distribución. Como ejemplo de lo anterior, en la actividad experimental reportada para *A. flavus* (columna central en la Tabla 9), se tiene que el dato -0.903 se repite 7 veces, por lo que de manera uniforme se trabaja con cinco puntos en cada gráfico. La capacidad predictiva de un modelo se confirma cuando $R_E^2 > 0.6$, resultado que se observa para todos los modelos: R_E^2 tiene un valor de 0.89 para AFL4-F, 0.92 para AFU4-F y 0.94 para TME4-F, lo que indica una buena predictibilidad externa. Además, se realizó el cálculo del parámetro r_m^2, definido por la Ec. 16, para comprobar la predictibilidad externa de los modelos, en donde un valor de r_m^2 mayor que 0.5 puede tomarse como indicador de una buena

predictibilidad externa.[167] Los resultados muestran un valor de r_m^2 igual a 0.60 para AFL4-F, 0.68 para AFU4-F y 0.78 para TME4-F, por lo que se puede concluir que los modelos QSAR construidos cumplen con los requisitos de calidad estadística y tienen buena predictibilidad de la actividad biológica para moléculas externas.

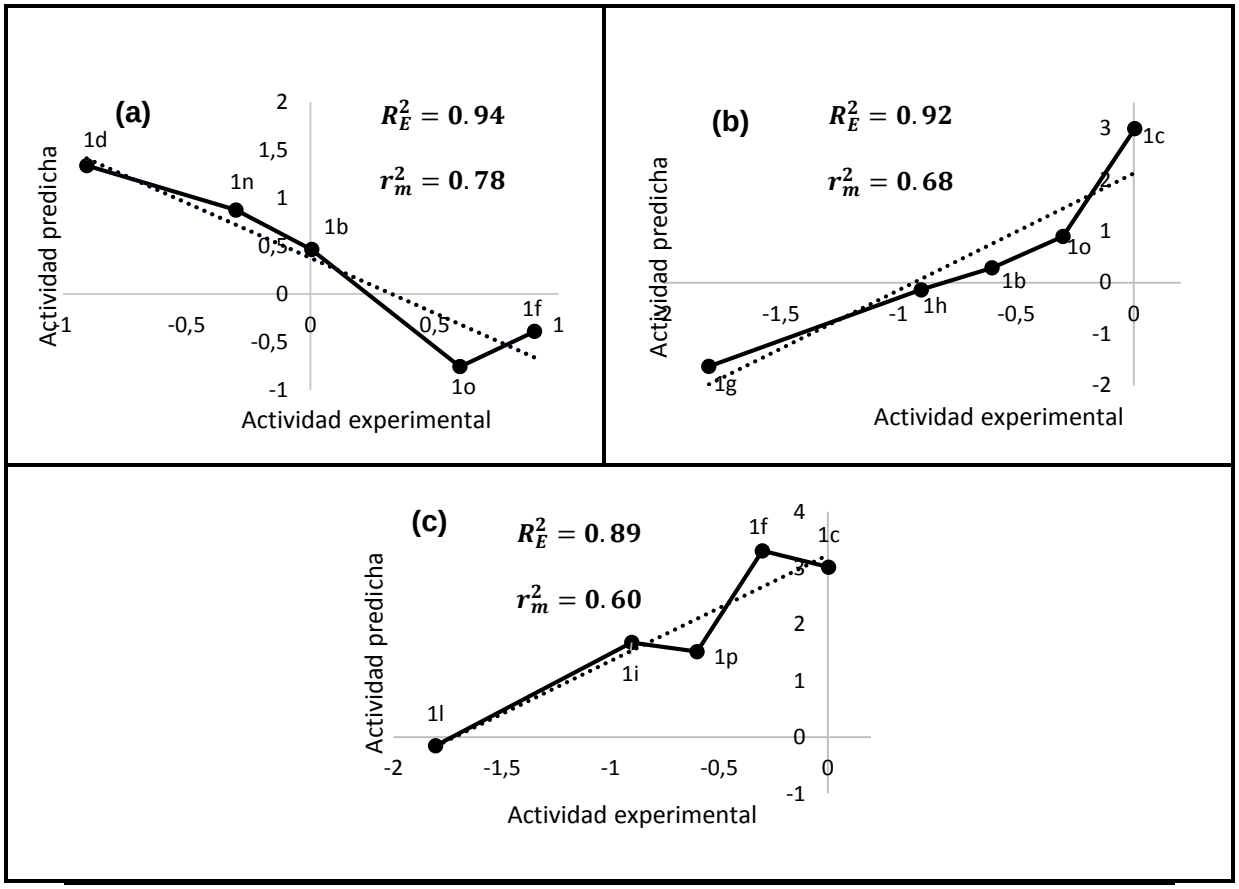


Figura 12. Representación gráfica de Log(1/MIC) experimental vs. predicho por los modelos **(a)** TME4-F, **(b)** AFU4-F y **(c)** AFL4-F. Fuente: Esta investigación.

A pesar de la ardua revisión de la literatura no se logró encontrar información suficiente para realizar la validación externa de los modelos planteados para isómero 1,2,3-triazol aun cuando existen varios reportes de síntesis para este isómero, al igual que estudios antifúngicos. La dificultad radica en encontrar en un mismo trabajo, estudios de actividad antifúngica para dos o más hongos de los cuatro estudiados en este trabajo, lo cual se hace necesario debido al costo computacional que representa la optimización a nivel CAM-B3LYP/6-31++G(d,p), además de la generación de los descriptores moleculares, por lo que no es razonable plantear la validación externa para cada modelo con un conjunto de moléculas nuevo para cada uno.

5.1.6 Aplicación de los modelos QSAR

Establecida la robustez y calidad predictiva de los modelos QSAR construidos y con el fin de estudiar su aplicación en la predicción de la actividad biológica de nuevos compuestos, se emplearon los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol (TME4-F, AFL4-F, AFU4-F y PMA4-F) en la predicción la actividad biológica de un grupo de compuestos derivados de 1,2,4-triazol reportados por Gustin (2021).[81] Las estructuras de los compuestos y su actividad antifúngica, en términos de pIC_{80}, frente a siete hongos dermatofitos se presentan en la Figura 13.

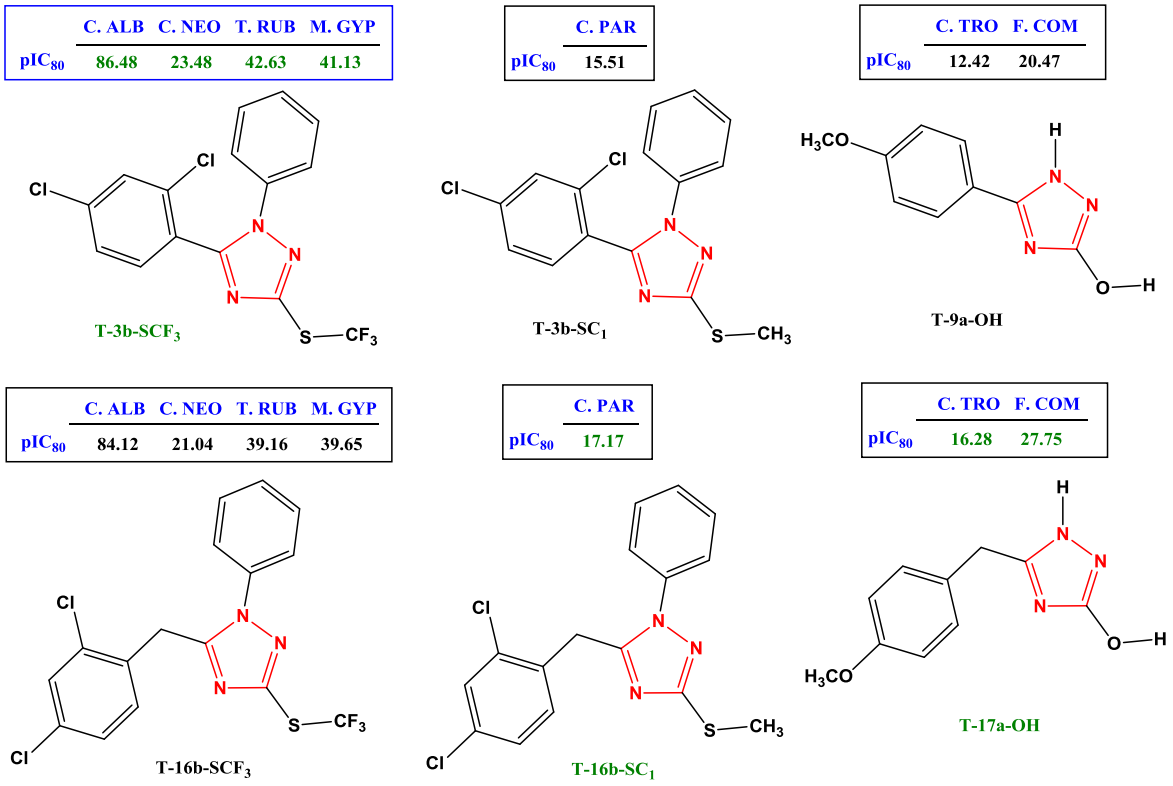


Figura 13. Estructuras y actividades calculadas computacionalmente de compuestos derivados de 1,2,4-triazol reportados por Gustin. Fuente: Adaptado de la referencia [81].

Gustin realiza un estudio QSAR a través del cual plantea variaciones estructurales que conllevan a sistemas con actividad antifúngica mejorada, concluyendo que las moléculas presentadas en la Figura 13 son los sistemas con mayor potencial antifúngico además de ser sintéticamente viables.[81] Gustin obtiene que el compuesto **T-3b-SCF3** es más activo frente a *Candida albicans* (C. ALB), *Cryptococcus neoformans* (C. NEO), *Trichophyton rubrum* (T. RUB) y *Microsporum gypseum* (M. GYP) comparado con el compuesto **T-16b-SCF3**; además, encuentra que el sustituyente 2,4-diclorobencilo en el triazol **T-16b-SC1** mejora la actividad

antifúngica contra *Candida parapsilosis* (C. PAR) en comparación con el compuesto **T-3b-SC1**, mientras que el compuesto **T-17a-OH** presenta mejor actividad frente a *Candida tropicalis* (C. TRO) y *Fonsecaea compacta* (F. COM) con respecto al compuesto **T-9a-OH**.[81]

En este trabajo, se realizó la respectiva optimización y el cálculo de descriptores de las moléculas de la Figura 13 y, a través de los modelos TME4-F, AFL4-F, AFU4-F y PMA4-F, se predijo la actividad antifúngica, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 10, ordenados de manera descendente de mejor a peor actividad. Los resultados muestran que el compuesto con mejor actividad antifúngica predicha es el compuesto **T-17a-OH**, seguido de **T-16b-SC1** y el compuesto con la actividad más baja es **T-9a-OH**, lo que concuerda con el comportamiento reportado por Gustin,[81] aunque se debe resaltar que la actividad predicha en este trabajo es frente a dermatofitos completamente diferentes a los evaluados por Gustin. Los resultados de la Tabla 10 muestran la misma tendencia para los cuatro modelos evaluados, en donde los compuestos que poseen un grupo fenilacetil como sustituyente y que se reportan con mejor actividad antifúngica que aquellas con un grupo fenil como sustituyente siguen teniendo el mismo comportamiento. La excepción surge cuando se comparan los compuestos **T-16b-SCF3** y **T-3b-SCF3**, en donde el comportamiento predicho es inverso al reportado por Gustin; sin embargo, la diferencia en las actividades reportadas no es marcada.

Tabla 10. Actividad biológica predicha, en términos de Log(1/MIC), por los modelos TME4-F, AFL4-F, AFU4-F y PMA4-F. Fuente: Esta investigación.

	Actividad predicha		
Molécula	TME4-F	AFL4-F	AFU4-F PMA4-F
T-17a-OH	2.42	3.57	3.12
T-16b-SC1	1.73	2.09	1.81
T-3b-SC1	0.62	0.84	0.59
T-16b-SCF3	-0.21	-0.85	-0.87
T-3b-SCF3	-1.54	-2.31	-2.29
T-9a-OH	-10.93	-18.17	-18.53

Los resultados presentados en la Tabla 10 muestran que el grupo fenilacetil, que actúa como sustituyente espaciador, desempeña un papel importante en la actividad biológica de estos compuestos. De hecho, los resultados para las moléculas **T-17a-OH**, **T-16b-SC1** y **T-3b-SC1** predicen actividades biológicas mejores que las de las moléculas usadas para construir los modelos QSAR del presente trabajo (Tabla 3). En concordancia con lo encontrado por Gustin,[81] el efecto de la distancia entre el triazol y el benceno sustituido sobre la actividad antifúngica es un factor importante que se debe tener en cuenta en la síntesis de compuestos más activos.

5.2 Análisis de los descriptores presentes en los modelos QSAR

Con el fin de obtener información sobre las características estructurales que determinan la actividad de los compuestos estudiados de forma diferencial entre uno y otro isómero, se analiza de forma detallada los descriptores moleculares presentes en los modelos QSAR obtenidos en las Tablas 7 y 8.

En los cuatro modelos planteados para el **isómero 1,2,4-triazol** se observa la recurrencia de trece descriptores: LogP, RM, M, V, TPSA, ES, MD, ET, S, EHOMO, PI, AE y η. Los descriptores α, Cv, ELUMO y ω se encuentran en tres modelos y β solo en un modelo (Figura 14). En contraste, en los cuatro modelos planteados para el **isómero 1,2,3-triazol**, se observa la recurrencia de siete descriptores LogP, RM, M, V, TPSA, α y Cv. Los descriptores ES, ELUMO, MD y η se encuentran en tres modelos, PI, AE, ω, EHOMO y β en dos modelos y el descriptor ET, solo se presenta en un modelo para el isómero 1,2,3-triazol (Figura 14). Como factor diferencial se encontró que el descriptor entropía (S) no aparece en ningún modelo planteado para el isómero 1,2,3-triazol a diferencia de los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol en donde se encuentra en los cuatro modelos. Los descriptores comunes en los ocho modelos finales son LogP, RM, M, V y TPSA, mientras que el potencial electrónico (μ) no se encuentra en ningún modelo.

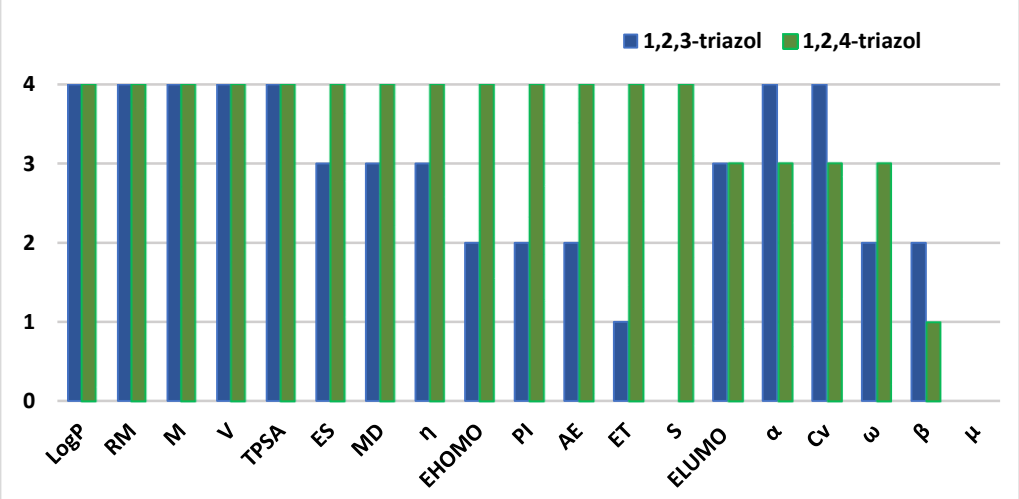


Figura 14. Frecuencia de los descriptores moleculares presentes en los modelos QSAR para cada isómero. Fuente: Esta investigación.

La incidencia uniforme de los descriptores en los modelos para el isómero 1,2,4-triazol es mayor que en los modelos para el isómero 1,2,3-triazol, los cuales presentan mayor variabilidad. El modelamiento de los datos obtenidos a partir de

los compuestos que contienen al isómero 1,2,3-triazol presentó mayor dificultad, evidencia de esto, son los menores valores de los parámetros estadísticos para ese isómero en comparación con los parámetros obtenidos para el isómero 1,2,4-triazol; la misma tendencia se observa en los ajustes de la validación de los respectivos modelos (Tablas 7 y 8).

Para los hongos *Aspergillus fumigatus* y *Penicillium marneffei* se reportan los mismos valores de actividad antifúngica experimental en las referencias evaluadas para el isómero 1,2,4-triazol, lo que resulta en modelos AFU4 y PMA4 similares. Filogenéticamente, las especies *Aspergillus* y *Penicillium* están estrechamente relacionadas, aunque sus nombres genéricos no sugieran una relación cercana.[175] Teniendo en cuenta la semejanza en los compuestos estudiados, se espera un mecanismo de acción similar[10] debido a que los residuos que forman la superficie del sitio activo de la proteína CYP51 se encuentran altamente conservados,[72] con una identidad de la secuencia de aminoácidos primaria que suele oscilar entre el 20 y el 30%.[73] La mayoría de los residuos de aminoácidos conservados en el plegamiento de cadenas desempeñan un papel estructural esencial para su función enzimática ya que participan en la interacción directa con el sustrato.

Para la siguiente discusión se requiere tener en cuenta que la variable dependiente en los modelos planteados es Log(1/MIC), por lo que un mayor valor de Log(1/MIC) implica una menor MIC y, por lo tanto, una mejor actividad biológica.

En el siguiente desarrollo se realiza el análisis particular de cada descriptor presente en los modelos QSAR que mostraron relevancia en el estudio y hacen contribuciones estadísticamente significativas. Con el fin de dar claridad en la discusión de resultados, se realiza el cálculo del valor promedio para los descriptores empleados en este trabajo, presentados en la Tabla 11.

Tabla 11. Valores promedio de los descriptores moleculares empleados en este trabajo. Fuente: Esta investigación.

	Valor promedio	
Descriptor	**1,2,3-triazol**	**1,2,4-triazol**
ES	-9.4 kcal/mol	-4.5 kcal/mol
MD	4.8 Debye	6.4 Debye
α	44.4 $Å^3$	44.9 $Å^3$
LogP	3.66	4.01
RM	114.75	115.59

[175] HOUBRAKEN, Jos et al. Modern taxonomy of biotechnologically important Aspergillus and Penicillium species. Adv. Appl. Microbiol. 2014; **86**(4): 200-240.

TPSA	82.75 Å^2	97.09 Å^2
M	436.56 u.m.a.	426.91 u.m.a.
V	367.97 Å^3	359.99 Å^3
ET	267.78 kcal/mol	265.27 kcal/mol
Cv	0.103 kcal/mol K	0.099 kcal/mol K
S	0.19 kcal/mol K	0.18 kcal/mol K
EHOMO	-0.28 u.a.	-0.27 u.a.
ELUMO	-0.05 u.a.	-0.03 u.a.
PI	0.28 u.a.	0.27 u.a.
AE	-0.046 u.a.	-0.026 u.a.
μ	-0.115 u.a.	-0.122 u.a.
ω	0.042 u.a.	0.052 u.a.
β	3.14 u.a.	3.39 u.a.
η	0.16 u.a.	0.15 u.a.

La **entropía (S)** se encuentra únicamente en los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol afectando negativamente su actividad antifúngica, pero no afecta la actividad de los compuestos 1,2,3-triazol. Desde el punto de vista fundamental, la entropía tiene contribuciones de los grados de libertad traslacionales, rotacionales, vibracionales y electrónicos moleculares.[91] En un sistema biológico, la interacción ligando-receptor puede depender en gran medida de la entropía rotacional, la cual se relaciona con el número de formas distintas en las que las moléculas pueden organizarse en la misma estructura, por lo que cuanto mayor sea el número de arreglos, mayor será la entropía. Por otro lado, se ha demostrado que la enzima CYP51 resiste la diversificación catalítica[73] y por ende conserva cierta rigidez en la cavidad de unión del sustrato, por lo que, considerando la rigidez del receptor (CYP51) es importante evaluar las rotaciones del ligando ya que cuanto mayor sea el número de estados de rotación, menos efectiva será la interacción receptor-ligando. De acuerdo a esto, la contribución de la entropía rotacional puede disminuir la actividad biológica de los isómeros 1,2,4-triazol entre más estados rotacionales presenten, por lo que vale la pena evaluar la flexibilidad rotacional de los sustituyentes de las moléculas planteadas y tratar de cuantificar su rigidez, asumiendo que es factible obtener mejores actividades si se aumenta la rigidez de los compuestos 1,2,4-triazol. Con el fin de elucidar la influencia de los enlaces rotacionales en los compuestos de estudio se realizó el cálculo del parámetro *n-rot* para todas las moléculas a través del programa Molinspiration[157] en donde se define *n-rot* como cualquier enlace único que no es de anillo, unido a un átomo pesado no terminal y determina el número de enlaces rotacionales, considerando este factor como una medida de flexibilidad molecular. Se ha

demostrado que *n-rot* es un buen descriptor de la biodisponibilidad oral de los compuestos con actividad biológica, entendida la biodisponibilidad como el grado y la velocidad con que la que los compuestos acceden a la circulación y alcanzan de esta manera su lugar de acción.[176] Los resultados se presentan en la Figura 15 como histogramas indicando la contribución relativa a *n-rot* de compuestos que presentan desde 2 hasta 10 enlaces rotacionales.

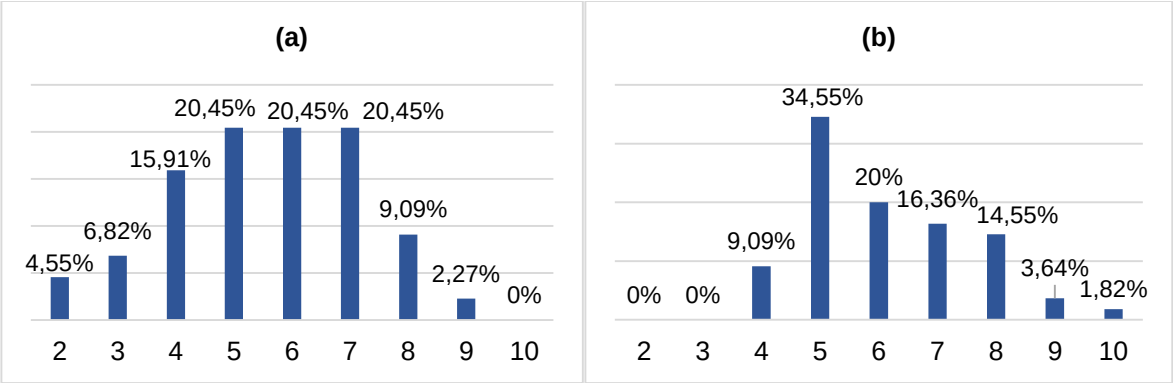


Figura 15. Porcentaje de *n-rot* en los compuestos estudiados que presentan desde 2 hasta 10 enlaces rotacionales para el isómero **(a)** 1,2,4-triazol y **(b)** 1,2,3-triazol. Fuente: Esta investigación.

A partir de los resultados de la Figura 15, se obtiene un valor promedio ponderado de 5.54 enlaces rotacionales para el isómero 1,2,4-triazol, mientras que de 6.11 enlaces rotacionales para el isómero 1,2,3-triazol. Esto se puede interpretar en términos de una mayor flexibilidad del isómero 1,2,3-triazol, lo que conlleva a un número elevado de arreglos que resulta en una interacción menos efectiva entre las moléculas derivadas de 1,2,3-triazol y la enzima CYP51. Si se calcula la entropía de los anillos 1,2,3- y 1,2,4-triazol no sustituidos (a nivel CAM-B3LYP/6-31++G(d,p)) se obtienen valores de 64.476 y 64.371 cal/mol K, respectivamente, en donde las contribuciones rotacionales son 23.965 y 23.942 cal/mol K, respectivamente, lo que corrobora la mayor flexibilidad rotacional intrínseca del núcleo 1,2,3-triazol. En contraste, los compuestos que contienen al isómero 1,2,4-triazol se pueden considerar más rígidos, lo que conlleva a una menor contribución rotacional a la entropía total y por lo tanto a un menor valor neto, lo que se puede confirmar con el valor promedio calculado para este descriptor en la Tabla 11.

Ahora, el hecho que la entropía afecte negativamente la actividad antifúngica de derivados de 1,2,4-triazol (Tabla 7) sugiere que es necesario disminuir el número de enlaces rotacionales en estos compuestos para incrementar la rigidez de los mismos. Esta rigidez tendrá dos efectos beneficiosos: i) reducción de la promiscuidad del precursor y ii) minimización de las penalidades entrópicas

[176] VEBER, Daniel *et al.* molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem*. 2002; **45**(12): 2615-2623.

asociadas con la unión.[177] Diversos factores pueden producir contribuciones favorables o desfavorables al cambio de entropía total en una interacción intermolecular, entre los que se incluyen, variaciones en la conformación como aumentar la rigidez del núcleo activo o de sus sustituyentes, la reorganización del solvente asociado (la relación con solvatación) para lo cual se debe tener en cuenta factores como la polarizabilidad de la molécula y la dinámica particular de las moléculas implicadas en la unión para lo cual es necesario un estudio de acoplamiento molecular que permite elucidar las interacciones más importantes.
Una manera de incrementar la rigidez molecular se logra al sustituir el núcleo de triazol por tetrazol, un anillo de 5 miembros con 4 átomos de nitrógeno. Un cálculo a nivel CAM-B3LYP/6-31++G(d,p) para el anillo de tetrazol no sustituido resulta en valores de 23.826 y 64.081 cal/mol K para la contribución rotacional a la entropía y entropía total, respectivamente, que son valores menores a los de cualquier isómero de triazol. La rigidez estructural de los derivados de tetrazol ha logrado atenuar reacciones adversas, dando lugar a compuestos con inhibición más específica del CYP51 fúngico y con base en esta idea, se han desarrollado los nuevos compuestos VT-1161 (Oteseconazol), VT-1129 (Quilseconazol) y VT-1598.[72] VT-1129 tiene potente actividad *in vitro* contra especies de *Candida* y *Cryptococcus*[178] y actualmente está siendo evaluado en modelos animales, VT-1161 se encuentra en fase III de ensayos clínicos y VT-1598 fue aprobado por la FDA en 2016 para tratar infecciones causadas por *Coccidioides*.[72]

El descriptor **energía de solvatación (ES)** aparece en todos los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol con coeficiente negativo y en los modelos TME3-F, AFL3-F y AFU3-F presenta coeficiente positivo. La energía (libre) de solvatación se define como la energía liberada cuando la sustancia se disuelve en un medio acuoso,[179] por lo que tiene un valor numérico negativo cuando el proceso de solvatación es espontáneo, algo que ocurre para ambos isómeros evaluados (Tabla 11); sin embargo, un valor alto de energía de solvatación puede contribuir a la resistencia al fármaco debido al flujo activo.[114] Vale la pena mencionar que el valor de ES es más negativo para derivados de 1,2,3-triazol que para los derivados de 1,2,4-triazol a pesar que los primeros tienen un menor MD, lo que permite concluir que, aparte de las interacciones dipolares con el solvente, existe una importante contribución de interacciones dispersivas con el mismo. Cálculos de dinámica molecular para la interacción compuesto-solvente permitirían detallar las interacciones importantes; sin embargo, el tamaño y la forma molecular influyen en el proceso de solvatación, lo que resulta en las diferencias en las propiedades

[177] VARESE, Monica *et al*. Enthalpy versus entropy driven molecular recognition in the era of biologics. *Chem. Bio. Chem*. 2019; **20**:1-7.
[178] VALENCIA, Beatriz. Mecanismos de resistencia antifúngicos y nuevos antifúngicos en desarrollo. Trabajo de Grado en Farmacia. Universidad complutense, 2018.
[179] PEREYASLAVETS, Leonid *et al*. Accurate determination of solvation free energies of neutral organic compounds from first principles. *Nat. Commun.* 2022; **13**: 414-501.

termodinámicas del proceso.[177] Los modelos de solvatación son de gran interés en la comprensión fundamental de procesos tales como interacciones enzima-sustrato donde la desolvatación del sustrato puede ser un factor significativo que influye en la constante de equilibrio para la formación de complejos y la correspondiente tasa de catálisis enzimática.[180] Cuando se compara el efecto de la ES sobre la actividad antifúngica, el valor negativo de ES afecta positivamente la actividad de derivados de 1,2,4-triazol, mientras que el efecto es inverso para derivados de 1,2,3-triazol. Posiblemente, el efecto negativo sobre la actividad de los últimos se deba a la gran cantidad de energía requerida para sacar el compuesto de la esfera de solvatación para formar el complejo compuesto-CYP51.

El **coeficiente de partición *n*-octanol/agua (LogP)** se define como $LogP = \log c^i_{octanol} - \log c^i_{agua}$, donde $c^i_{octanol}$ y c^i_{agua} corresponden a la concentración de la especie i en *n*-octanol y en agua, respectivamente, por lo que LogP es positivo para especies lipofílicas y negativo para especies hidrofílicas.[181]Los resultados de la Tabla 11 indican que ambos isómeros se comportan como especies lipofílicas; sin embargo, el valor numérico para LogP para derivados de 1,2,3-triazol es menor que para derivados de 1,2,4-triazol, lo que se relaciona con la ES más negativa de los primeros. El descriptor LogP se encuentra en los ocho modelos QSAR propuestos, afectando de forma negativa la actividad biológica, lo que sugiere que una disminución de LogP podría mejorar la actividad antifúngica. Cuando un compuesto ingresa a un organismo debe ser transportado al sitio de acción para desencadenar su actividad biológica, este transporte involucra el reparto a través de membranas lipídicas, las cuales pueden ser modeladas por las constantes de partición.[97] Se ha observado con frecuencia que aumentar la hidrofobicidad de un compuesto es una forma sencilla de mejorar su afinidad de unión. Desafortunadamente, el aumento de la hidrofobicidad puede disminuir la selectividad del objetivo y causar efectos no deseados sobre la solubilidad y la farmacocinética del compuesto.[177] Los compuestos hidrófobos tienden a ser más tóxicos porque, en general, se conservan durante más tiempo, tienen una distribución más amplia en el organismo, son algo menos selectivos en su unión a las proteínas y, finalmente, a menudo se metabolizan extensamente,[179] lo que indica que el coeficiente de distribución ideal debe presentar valores intermedios (ni demasiado hidrofóbico ni demasiado hidrofílico). En muchos casos, la preferencia de los triazoles por medios lipofílicos, hace que sea necesario combinarlos con moléculas como la Ciclodextrina, que se convierte en el vehículo de transporte del compuesto; sin embargo, se ha demostrado que la Ciclodextrina se acumula precipitando la ocurrencia de más efectos adversos relacionados con la nefrotoxicidad.[4] Una buena solubilidad en

[180] LOWREY, Alfred *et al*. Quantum chemical descriptors for linear solvation energy relationships. *Computers Chem.* 1995; **19**(3): 209-215.
[181] CUMMING, Hemi; RÜCKER, Christoph. Octanol–Water Partition Coefficient Measurement by a Simple 1H NMR Method. *ACS Omega*. 2017, **2**(9): 6244–6249.

agua permite que el compuesto sea adecuado para su administración intravenosa penetrando eficazmente en fluidos corporales.[57] La lipofilicidad de los triazoles se puede modificar a través de los sustituyentes unidos al anillo de triazol y la disposición de los átomos de nitrógeno en los tejidos y membranas biológicas,[182] la solubilidad en medios acuosos se verá favorecida por la presencia de sustituyentes polares en el compuesto. Las reglas de Lipinski[183] expresa el hecho conocido que la biodisponibilidad oral de un compuesto biológicamente activo, supone un balance entre la solubilidad acuosa del compuesto activo y su habilidad para difundirse pasivamente a través de diferentes tipos de membranas biológicas (medios apolares). La solubilidad controla tanto la velocidad de disolución como la concentración máxima alcanzada por la sustancia en los fluidos biológicos, ambos factores contribuyen a la velocidad de absorción. Sin embargo, se debe tener en cuenta que moléculas excesivamente polares resultarán problemáticas en su paso a través de las barreras biológicas, como la membrana gastrointestinal o la barrera hematoencefálica. Esta propiedad fisicoquímica también es crítica para la metabolización y tiempos de eliminación, que resultan ser más cortos en drogas hidrosolubles y, por tanto, se esperan menores toxicidades y efectos colaterales si la solubilidad acuosa del fármaco se incrementa.[180]

Los valores promedio observados para LogP en la Tabla 11 implica que los compuestos derivados de 1,2,4-triazol son más hidrofóbicos que los derivados de 1,2,3-triazol, por ende, tendrán mayor capacidad para participar en interacciones apolares, mientras que los derivados de 1,2,3-triazol son menos hidrofóbicos y tienen valores promedio más bajos del parámetro TPSA, lo que sugiere que tienen un mejor transporte a través de las membranas celulares. La contribución negativa de este descriptor evidencia la necesidad de encontrar un balance adecuado entre las propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas, para que la difusión del compuesto en el organismo sea la adecuada y pueda actuar de manera óptima.

El descriptor **área de superficie polar topológica (TPSA)** se emplea comúnmente para cuantificar la preferencia relativa de moléculas de ligando por la interacción polar sobre una molécula receptora.[18] El descriptor TPSA se encuentra en los ocho modelos planteados, afectando de forma negativa la actividad antifúngica de los triazoles, lo que sugiere que el transporte facilitado a través de la membrana no es favorable. Esto se puede relacionar con la suma de las contribuciones al área superficial molecular (generalmente de van der Waals) de átomos polares como el oxígeno, el nitrógeno y sus hidrógenos unidos.[93] Además, a mayor superficie de contacto por área menor será el paso a través de la membrana. El valor promedio de TPSA se encuentra en 82.75 $Å^2$ para derivados de 1,2,3-triazol y en 97.09 $Å^2$

[182] MORAK, Beata *et al*. Evaluation of the lipophilicity of new anticancer 1,2,3-triazole-dipyridothiazine hybrids using RP TLC and different computational methods. *Processes*. 2020; **8**: 858-869.
[183] LIPINSKI, Christopher *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; **46**(1): 3-26.

para derivados de 1,2,4-triazol. Valores altos de TPSA (mayores que 140 $Å^2$) son típicos de moléculas que poseen una baja capacidad para la penetración de las membranas celulares, mientras que moléculas con valores de TPSA pequeños (menores que 60 $Å^2$) son fácilmente transportadas y absorbidas.[18] Los compuestos estudiados tienen tendencia a valores intermedios de TPSA por lo que podrían presentar una baja capacidad en la penetración de las membranas celulares, lo que se puede mejorar disminuyendo el área polar. Sin embargo, se debe tener en cuenta que un compuesto con un nitrógeno cuaternario, puede tener un valor pequeño de TPSA, pero es poco probable que penetre membranas biológicas a través de difusión pasiva. Por otra parte, algunos compuestos con valores altos de TPSA pueden atravesar las membranas si son sustratos de sistemas de transporte activo.[18]

La **refractividad molar (RM)** es un criterio importante para medir el factor estérico ya que se relaciona con la polaridad y el tamaño de los sustituyentes que se unen a la molécula. Cuanto mayor sea el fragmento polar de una molécula, mayor será la RM, por lo que permite cuantificar el poder de interacción entre el receptor biológico y el sustituyente dando idea de las interacciones de Van der Waals entre los átomos de las moléculas y su entorno.[184] Este descriptor se encuentra en los ocho modelos planteados, pero afecta los diferentes isómeros de forma inversa: en los modelos planteados para derivados de 1,2,4-triazol presenta un coeficiente negativo, pero es positivo en los modelos planteados para derivados de 1,2,3-triazol, lo que sugiere que la actividad de estos últimos puede aumentar con el incremento del tamaño en los fragmentos polares, mientras lo contrario es válido con derivados de 1,2,4-triazol.

El descriptor **volumen (V)** se encuentra en todos los modelos planteados, con un coeficiente positivo para los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol y negativo para los modelos planteados para el isómero 1,2,3-triazol. El coeficiente positivo indica que un aumento general en el tamaño de las moléculas mejorara la actividad biológica de la molécula, por lo que a mayor V se favorecen las interacciones con la membrana celular del organismo lo que puede incrementar el efecto del antifúngico.[140] Por el contrario, el coeficiente negativo en los modelos para el isómero 1,2,3-triazol muestra que el aumento de volumen disminuye la actividad biológica, ya que el volumen podría afectar la capacidad de los compuestos para cruzar la membrana celular.

La **masa (M)** se encuentra en todos los modelos planteados y se relaciona con las propiedades de transporte del compuesto en el organismo. Se observa un

[184] GÜLSEVEN, Yadigar; SIDIR, İsa. Determination with QSAR of biological activity and relations of between molecular descriptions of 5,8-quinolinequinones derivatives. *Research Square* pre-print. Disponible en: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-665038/v1. 2021.

coeficiente positivo y negativo para este descriptor en los modelos planteados para el isómero 1,2,3- y 1,2,4-triazol, respectivamente. Vale la pena notar que M y V incrementan de manera similar con el tamaño molecular; sin embargo, ambos aparecen en todos los modelos planteados, pero siempre con signos opuestos, lo que compensa el efecto mutuo.

Las interacciones polares son importantes en la interacción ligando-receptor, donde el signo negativo del coeficiente del descriptor TPSA demuestra que esta propiedad no favorecerá la actividad antifúngica de los triazoles, por lo que se debe procurar disminuir su área polar. Específicamente, a través de RM se encuentra que la actividad antifúngica de derivados de 1,2,3-triazol se favorece con el incremento del tamaño en los fragmentos polares y lo contrario pasa con derivados de 1,2,4-triazol. Los descriptores masa y volumen revelan que la actividad antifúngica de derivados de 1,2,3-triazol se favorece con moléculas con mayor masa molecular, pero menos voluminosas, lo que sugiere sustituciones por átomos pesados; mientras que la actividad de derivados de 1,2,4-triazol se verá favorecida con moléculas con menor masa molecular y más voluminosas.

De acuerdo con la regla de Lipinski,[183] un compuesto con actividad biológica no debe violar más de uno de los siguientes criterios: no más de 5 sustituyentes donantes de puentes de hidrógeno, no más de 10 sustituyentes aceptores de puentes de hidrógeno, no más de 10 enlaces rotacionales en la molécula, una masa molecular inferior a 500 u.m.a., el parámetro LogP no debe ser superior a 5 y un área de superficie polar inferior a 140 $Å^2$.[182] Los valores promedio para M, TPSA, RM y LogP, muestran que los compuestos estudiados cumplen con los requisitos de la regla de Lipinski, lo que refuerza la idea que estos compuestos sean buenos candidatos con potencial actividad biológica con la posibilidad de mejorar sus propiedades.

EHOMO se encuentra en los cuatro modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol siempre con coeficiente positivo, al igual que en los modelos AFL3-F y AFU3-F, lo que indica que la actividad biológica se favorece con la capacidad de los compuestos de estudio para donar electrones. **ELUMO** se encuentra en los modelos AFL4-F, AFU4-F y PMA4-F con coeficiente positivo y en los modelos TME3-F, AFL3-F y AFU3-F con coeficiente negativo. Los valores más bajos de ELUMO implican mayor capacidad aceptora de electrones.[21] Se infiere que la actividad de derivados de 1,2,4-triazol se favorece con características donadoras de electrones, mientras que los derivados de 1,2,3-triazol se favorecen con propiedades tanto donantes como aceptoras, lo que los clasifica como buenos transportadores de electrones, por los que estos sistemas han sido usados como puentes π-conjugados

en sistemas donor-puente-aceptor.[185] Los descriptores EHOMO y ELUMO pueden ofrecer una estimación cualitativa adecuada de las propiedades de excitación y la capacidad de transporte de electrones de una molécula.[186] A partir de los valores promedio calculados para EHOMO y ELUMO en la Tabla 11, se evidencia que los derivados de 1,2,3-triazol exhiben valores de ELUMO más bajos, lo que favorece la tendencia de estos compuestos a aceptar electrones, en cambio, EHOMO es mayor en derivados de 1,2,4-triazol lo que favorece la tendencia de estos compuestos a donar electrones, por lo que estos compuestos serán susceptibles a un ataque por parte de grupos electrofílicos en sitios atómicos donde la densidad electrónica del orbital HOMO sea una alta.[179]

La **afinidad electrónica (AE)** se encuentra en los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol y en los modelos TME3-F y AFU3-F, siempre con coeficiente negativo, por lo que la actividad antifúngica de los compuestos estudiados no se favorece con valores pequeños y negativos de esta propiedad. Los valores promedio calculados para la afinidad electrónica en la Tabla 11 indican la baja tendencia de estos sistemas a retener electrones de tal manera que no serán reducidos fácilmente. Los compuestos 1,2,3-triazol presentan un valor promedio menor que los compuestos 1,2,4-triazol lo que implica una menor tendencia a ganar electrones. De manera análoga, el **potencial de ionización (PI)** se encuentra en los modelos planteados para los derivados de 1,2,4-triazol y en los modelos TME3-F y AFU3-F pero con coeficiente positivo. El potencial de ionización refleja la tendencia a la transferencia de carga, esto significa que los compuestos estudiados se ven favorecidos por la trasferencia de electrones ya que este representa la mínima energía para retirar un electrón de una molécula o átomo.[187] Los valores promedio calculados para este descriptor (Tabla 11), muestran que los valores bajos de PI afectan positivamente la actividad antifúngica de los triazoles. Además, el valor obtenido es menor para los compuestos 1,2,4-triazol que para los compuestos 1,2,3-triazol, lo que implica una mayor facilidad de oxidación de los primeros. En conjunto, la AE y PI indican que los derivados de 1,2,3-triazol se comportan como aceptores de electrones mientras que los derivados de 1,2,4-triazol como donores electrónicos; conclusiones en concordancia con lo discutido anteriormente en términos de EHOMO y ELUMO.

El **índice de electrofilicidad (ω)** proporciona información sobre el carácter electrofílico de una molécula. Se encuentra en los modelos AFL4-F, AFU4-F y

[185] DE MIGUEL, Gustavo *et al*. Triazole Bridges as Versatile Linkers in Electron Donor-Acceptor Conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; **133**(33): 13036-13054.
[186] BEYTUR, Murat; AVINCA, Ihsan. Molecular, Electronic, Nonlinear Optical and Spectroscopic Analysis of Heterocyclic 3-Substituted-4-(3-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones: Experiment and DFT Calculations*. Heterocycl. Commun*. 2021; **27**(1): 1-16.
[187] MARTÍNEZ, Carlos. Modelización molecular de compuestos orgánicos basados en trifenilamina con aplicaciones en OLEDs. Trabajo de Grado en Química. Universidad de Jaén, 2021.

PMA4-F y presenta un coeficiente positivo al igual que en los modelos AFU3-F y PMA3-F. La influencia de este descriptor en los modelos sugiere que un aumento en la electrofilicidad mejora la actividad biológica.

En conjunto, estos resultados indican que los derivados de 1,2,4-triazol son más reactivos, ya que se puede dar un transporte de electrones más efectivo en sus interacciones, lo que se corrobora con los valores promedio de blandura y dureza, y da idea de la reactividad. Los compuestos 1,2,4-triazol son más fácilmente oxidables, favoreciendo positivamente la actividad antifúngica de estos compuestos, la enzima CYP51 actúa mediante una serie de reacciones metabólicas en las que se transfieren dos electrones y se incorpora un átomo de oxígeno. Esto lleva a la oxidación del compuesto que la inhibe, lo cual aumentara su polaridad, su capacidad de excreción y su solubilidad en agua.[72,82]

La **dureza (η)** aparece en los modelos TME3-F y AFU3-F y en los cuatro modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol, siempre con coeficiente negativo. La dureza química es, fundamentalmente, la resistencia a la deformación o polarización (o cambio de estado energético) de la nube de electrones de los átomos, iones o moléculas bajo una pequeña perturbación.[188] El que afecte negativamente los modelos significa que la resistencia a la deformación o polarización de la nube de electrones (el que sean sistemas estables y poco reactivos) no favorece la actividad biológica. Una diferencia energética (HOMO-LUMO) grande corresponde a sistemas duros, estables y poco reactivos.[16] En muchos casos, la dureza química de muchos fármacos ha sido una de las características que ha afectado su desarrollo. Opuesto al concepto de dureza, se encuentra el concepto de **blandura (β)**. Una molécula blanda tiene una pequeña brecha de energía (EHOMO-ELUMO), lo que generalmente se relaciona con moléculas polarizables y con la capacidad de las moléculas para interactuar a través de interacciones π-π o π-metal.[188] β se encuentra en el modelo TME4-F con coeficiente negativo y en los modelos AFL3-F y PMA3-F con coeficiente positivo. Los valores altos de β son típicos en moléculas que pueden intercambiar electrones con facilidad, por lo tanto, son más reactivos, que, en este trabajo corresponde a derivados de 1,2,4-triazol, ya que presentan los mayores valores de β, los menores valores de η y la mayor polarizabilidad (Tabla 11).

El **momento dipolar (MD)** se encuentra en los modelos TME4-1, AFL4-F y AFU4-F con coeficiente negativo y positivo para los modelos PMA4-F, AFL3-F, AFU3-F y PMA3-F. La magnitud de este descriptor es un buen indicador de la intensidad de las interacciones intermoleculares ya que cuanto mayor sea el valor de MD, mayor será la intensidad de las interacciones moleculares.[21] El momento dipolar aparece

[188] FLORES, Máryury *et al.* Molecular modeling studies of bromopyrrole alkaloids as potential antimalarial compounds: a DFT approach. *Med. Chem. Res*. 2017; **27**: 844-856.

con signo negativo en los modelos para los compuestos 1,2,4-triazol, lo que sugiere que la actividad puede incrementarse disminuyendo el MD, mientras que lo contrario es válido para los compuestos 1,2,3-triazol.

La **polarizabilidad (α)** aparece en todos los modelos planteados con coeficiente positivo, por lo que un mayor valor de α resulta en una mejor actividad antifúngica. La polarizabilidad mide la respuesta del sistema electrónico de una molécula hacia una perturbación externa.[184] Teniendo en cuenta que las interacciones de van der Waals resultan de la polarización electrónica, esta, tiene una influencia importante en la inhibición de la enzima CYP51 y por ende en la actividad antifúngica de los compuestos estudiados, donde el mecanismo de acción está relacionado con la inhibición enzimática a través de interacciones ligando-metal.

Los compuestos altamente polarizables tienden a tener una interacción más fuerte con el grupo Hemo, conduciendo a una unión más fuerte[189] y, por ende, a una mejor actividad antifúngica. En este sentido, considerando al Fe^{2+} como un centro de carga positiva se espera que los triazoles con alto MD tengan una interacción favorable con la enzima CYP51. Los compuestos 1,2,4-triazol presentan la brecha EHOMO-ELUMO más pequeña, por lo que son sistemas más blandos, más reactivos y más polarizables que los 1,2,3-triazol. Se debe tener en cuenta que variar el número de electrones en un sistema duro es costoso enérgicamente y, por tanto, un sistema duro tendrá poca tendencia a ceder o aceptar electrones.[16] Es necesario también, tener en cuenta la planaridad molecular ya que esta permitirá un mejor solapamiento de orbitales, de tal forma que se generen estados donores de alta energía y aceptores de baja energía.[190]

Al igual que la entropía, los descriptores **capacidad calorífica (Cv)** y **energía térmica (ET)** se calculan a partir de las contribuciones de los grados de libertad traslacionales, rotacionales, vibracionales y electrónicos moleculares. Recurriendo al mismo razonamiento anterior, un sistema flexible tendrá altos valores de Cv y ET, que es lo que se observa en la Tabla 11 para los derivados de 1,2,3-triazol. Cv tiene un coeficiente positivo en los modelos planteados para el isómero 1,2,3-triazol y en los modelos AFL4-F, AFU4-F y PMA4-F, mientras que ET se encuentra en los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol con coeficiente negativo y en el modelo AFL3-F con coeficiente positivo. Tanto para Cv como para ET, la contribución de los grados de libertad traslacionales y rotacionales es constante debido a la no linealidad de la molécula, así como la contribución de los grados de libertad electrónicos que es nula porque, en condiciones normales, las moléculas se encuentran en sus estados electrónicos fundamentales. Sin embargo, la cantidad

[189] MARTIN, Daniel et al. Polarizability of the Active Site in Enzymatic Catalysis: Cytochrome c. *J. Phys. Chem.* 2019; **123**: 10691−10699.
[190] CUADRO, Walter *et al*. Estudio teórico de las propiedades electroconductoras de oligómeros del compuesto 4H-[1,2,4]-triazol*. Inf. tecnol.* 2013; **24**(3): 15-24.

de átomos y la flexibilidad molecular afectan la contribución vibracional a ambos descriptores. Cv y ET sirven entonces como indicadores de complejidad molecular puesto que más grados de libertad vibracionales deben ser tenidos en cuenta.[106,118]

Descriptores como EHOMO, ELUMO, α y MD son determinantes en el estudio de las interacciones entre el compuesto y su lugar de acción. Los compuestos que causan la inhibición de la enzima CYP51 se pueden unir al sito activo mediante interacciones no covalentes como interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrófobas. Ocasionalmente también se pueden formar enlaces covalentes de corta duración.[191] La actividad antifúngica de los compuestos estudiados se relaciona con la interacción de los triazoles con el metal (Fe^{2+}) presente en la enzima que inhiben. Teniendo en cuenta que pueden presentar interacciones π-metal, los iones pequeños con alta densidad de carga forman complejos catión-π más fuertes que los iones grandes. Los grupos electrófilos en el sistema del anillo debilitan las interacciones con el catión mientras que los grupos que donan electrones la fortalecen.[192] Con base en los resultados se establece que los compuestos 1,2,4-triazol podrían presentar interacciones catión-π de mayor fortaleza con el receptor debido a su mayor reactividad y polarizabilidad, resultando en una interacción más fuerte con el grupo Hemo y, por ende, a una mejor actividad antifúngica. La polarizabilidad es un parámetro electrónico importante que influye en la farmacocinética, la circulación y la distribución de los compuestos dentro del organismo, dado que afecta la interacción de los compuestos con el medio circundantes en el organismo sobre el cual actúan, su transporte y favorece las interacciones entre la enzima CYP51 y los triazoles.[113] Para elucidar las interacciones que se presentan y su fortaleza se puede plantear un estudio de acoplamiento molecular. Existe la necesidad de que las interacciones de estos compuestos sean fuertes pero específicas para el CYP51 fúngico y no ataquen las enzimas humanas lo cual ha resultado en efectos adversos para el ser humano. Con base en los resultados se establece que se podrían generar compuestos 1,2,4-triazol más rígidos y con una polarizabilidad controlada, con esto se logra disminuir los estados rotacionales y que la interacción catión-π sea más afectiva, lo que puede resultar en una mejor actividad biológica y una menor toxicidad. Dentro de los cambios que se han introducido en los azoles con el fin de mejorar su actividad biológica y disminuir su toxicidad, se encuentra la sustitución del anillo triazólico por uno tetrazólico discutido antes, pero también el uso de flúor en lugar de cloro en el anillo de benceno unido al átomo de carbono asimétrico, esta modificación se relacionó con una mayor especificidad por la enzima del hongo que por la humana.[82]

---

[191] VELÁZQUEZ, María de la Luz; ORDORICA, Miguel. Termodinámica, Cinética y Enzimas. 2009. pp. 1-40. Disponible en: https://www.exapuni.com/carreras/apunteHash/7fdd90ecdd1573afc059b10ed921df1d

[192] WILLIAMS, Loren. Molecular Interactions and the Behaviors of Biological Macromolecules. Chemistry & Biochemistry, Georgia Tech. 2021. Disponible en: https://ww2.chemistry.gatech.edu/~lw26/structure/molecular_interactions/mol_int.html

6 CONCLUSIONES

A partir de un conjunto de 98 moléculas (55 derivados de 1,2,3-triazol y 43 derivados de 1,2,4-triazol), se construyeron ocho modelos QSAR, cuatro modelos para el isómero 1,2,4-triazol y cuatro para el isómero 1,2,3-triazol, cada uno de los cuales cuantifica la actividad antifúngica *in vitro* frente a los hongos *Trichophyton mentagrophytes, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus* y *Penicillium marneffei*. Estos modelos exhiben parámetros estadísticos significativos y los resultados de las validaciones indican que los modelos generados son confiables y con capacidad predictiva. Dichos modelos fueron aplicados en derivados de 1,2,4-triazol que comparan los sustituyentes fenil y fenilacetil, encontrando que el último conlleva a una mejor actividad antifúngica, aspecto a tener en cuenta a la hora de diseñar y sintetizar nuevos compuestos.

En los cuatro modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol, se observa la recurrencia de trece descriptores: LogP, RM, M, V, TPSA, ES, MD, ET, S, EHOMO, PI, AE y η. Los descriptores α, Cv, ELUMO y ω, se encuentran en tres modelos y β solo en un modelo. Para los cuatro modelos planteados para el isómero 1,2,3-triazol, se observa la recurrencia de siete descriptores LogP, RM, M, V, TPSA, α y Cv. Los descriptores ES, ELUMO, MD y η se encuentran en tres modelos, mientras que PI, AE, ω, EHOMO y β en dos modelos. Los descriptores comunes en todos los modelos son LogP, RM, M, V y TPSA, mientras que μ no se encuentra en ningún modelo. Como factor diferencial se encontró que el descriptor entropía (S) no aparece en ningún modelo planteado para el isómero 1,2,3-triazol a diferencia de los modelos planteados para el isómero 1,2,4-triazol en donde se encuentra en los cuatro modelos.

Para que los compuestos estudiados presenten una buena capacidad antifúngica es necesaria una interacción fuerte y localizada con el receptor. Los resultados indican que los derivados de 1,2,4-triazol son más rígidos y presentan la brecha EHOMO-ELUMO más pequeña, por lo que son sistemas más reactivos, blandos y polarizables que los derivados de 1,2,3-triazol, lo que da cuenta de su mejor actividad antifúngica.

7 RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar un estudio de dinámica molecular para elucidar las interacciones entre los compuestos de estudio y el agua como solvente, así como un estudio de acoplamiento molecular entre los compuestos de estudio y la enzima CYP51 como receptor. Este último puede proporcionar la conformación de la interacción compuesto-enzima.

A pesar que existen muchos programas para calcular descriptores moleculares, se recomienda construir modelos QSAR usando descriptores electrónicos obtenidos en Gaussian y descriptores ADMET obtenidos en SwissADME.

Finalmente, se recomienda explorar modificaciones en los compuestos estudiados en este trabajo con base en un análisis estructural y las propiedades moleculares más influyentes aquí encontradas, evaluando sustituciones que puedan favorecer su actividad antifúngica.

8 REFERENCIAS

ABDEL-ILAH, Layla *et al*. Applications of QSAR study in drug design. *Int. J. Eng. Res. Technol.* 2017; **6**(6): 582-587.

AGALAVE, Sandip *et al*. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chem. Asian J.* 2011; **6**(10): 2696-2718.

AGARWAL, Akash *et al*. "Mask tinea": Tinea faciei possibly potentiated by prolonged mask usage during the COVID-19 pandemic. *Clin. Exp. Dermatol*. 2021; **46**(1): 190-193.

ALAM, Sarfaraz; KHAN, Feroz. QSAR and docking studies on xanthone derivatives for anticancer activity targeting DNA topoisomerase II α. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2014; **8**: 183-195.

ALI, Adeeb *et al*. Design, Synthesis, Molecular Modeling, Anticancer Studies, and Density Functional Theory Calculations of 4-(1,2,4-Triazol-3-ylsulfanylmethyl)-1,2,3-triazole Derivatives. *ACS Omega*. 2021; **6**(1): 301-316.

ALI, Adeeb *et al*. Synthesis, characterization, and antimicrobial screening of novel 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,4-oxadiazoles bearing the indole moiety. *Org. Prep. Proced. Int.* 2019, **51**(3), 270-286.

AL-MAJIDI, Suaad; SABAH, Zahraa. Synthesis and characterization of some new 1,2,3-triazole, amine acids, imides and isoimides from ethyl-*p*-aminobenzoate and study their biological activity. *J. Sci. Al-Nahrain*. 2013; **16**(2): 59-69.

AMAIKE, Saori; KELLER, Nancy. *Aspergillus flavus*. *Annu. Rev. Phytopathol.* 2011; **49**(1): 107-133.

APERIS, George; MYLONAKIS, Eleftherios. Newer triazole antifungal agents: Pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; **15**(6): 579-602.

ARENAS, Roberto. Micología Médica Ilustrada. 5ta ed. McGraw-Hill; 2014.

ATKINS, Peter; DE PAULA, Julio. *Química Física*. 8va ed. Editorial Médica Panamericana; 2008, 1096.

BARRADAS, José. Síntesis de azoles derivados de hidratos de carbono con potencia actividad biológica. Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires, 2012.

BATRA, Ankita, *et al.* QSAR and pharmacophore modeling of indole-based C-3 pyridone compounds as HCV NS5B polymerase inhibitors utilizing computed molecular descriptors. *Med. Chem. Res.* 2015; **24**: 2432.

BEN, Hu, *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; **19**(3): 141-154.

BENSON, Frederic; SAVELL, Walter. The Chemistry of the Vicinal Triazoles. *Chem. Rev.* 1950; **46**(1): 1-68.

BEYTUR, Murat; AVINCA, Ihsan. Molecular, Electronic, Nonlinear Optical and Spectroscopic Analysis of Heterocyclic 3-Substituted-4-(3-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones: Experiment and DFT Calculations*. Heterocycl. Commun*. 2021; **27**(1): 1-16.

BLOKHINA, Svetlana *et al*. Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1*H*-1,2,4)triazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021; **40**: 127944.

BOCK, Victoria *et al*. Cu^{I}-Catalyzed Alkyne-Azide “Click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *Eur. J. Org. Chem*. 2006; **2006**(1): 51-68.

BORREGO, Paola *et al*. A compendium of the most promising synthesized organic compounds against several *Fusarium oxysporum* species: Synthesis, antifungal activity, and perspectives. *Molecules*. 2021; **26**(13): 3997.

CANTUDO, Rodrigo. Introducción a las técnicas de simulación molecular y su potencial aplicación en el ámbito de la Ingeniería Química. Trabajo de Grado en Ingeniería Química, Universidad de Cantabria, 2018.

CARRILLO, Alfonso *et al*. La utilidad clínica de los derivados triazólicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas. *Rev. Esp. Quimioter.* 2015; **28**(4): 169-182.

CARRILLO, Alfonso *et al*. Nuevos antifúngicos. Presente y futuro. *Rev. Esp. Quimioter.* 1999; **12**(3): 181-204.

CARRILLO, Alfonso *et al*. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev. Iberoam. Micol.* 2001; **18**: 2-5.

CHAVEZ, Marco *et al.* Introducción a la Química Computacional, Notas de Clase. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2012.

CHEN, Sharon; SORRELL, Tania. Antifungal agents. *Med. J. Aust.* 2007; **187**(7): 404-409.

CORRALES, Roberta *et al.* Thiopurine derivatives containing triazole and steroid: Synthesis, antimalarial and antileishmanial activities. *Biomed. Pharmacother*. 2011; **65**(3):198-203.

CORREDOR, Miriam *et al*. Disubstituted 1,2,3-triazoles as amide bond mimetics. *Targets Heterocycl. Syst.* 2017; **21**: 1-22.

COWEN, Leah *et al*. Mechanism of antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2015; **5**(7): a019752.

CUADRO, Walter *et al*. Estudio teórico de las propiedades electroconductoras de oligómeros del compuesto 4H-[1,2,4]-triazol*. Inf. tecnol.* 2013; **24**(3): 15-24.

CUEVAS, Gabriel; CORTÉS; Fernando. *Introducción a la Química Computacional*. Fondo de Cultura Económica; 2003, 172.

CUMMING, Hemi; RÜCKER, Christoph. Octanol–Water Partition Coefficient Measurement by a Simple 1H NMR Method. *ACS Omega*. 2017, **2**(9): 6244–6249.

DAINA, Antoine *et al.* SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules*. Sci. Rep.* 2017; **7**:42717. Web site: www.swissadme.ch

DAMALE, Manoj *et al.* Recent advances in multidimensional QSAR (4D-6D): A critical review. *Mini Rev. Med. Chem.* 2014; **14**(1): 35-55.

DE ÁVILA, Renato *et al*. The 21st century movement within the area of skin sensitization assessment: From the animal context towards current human-relevant in vitro solutions. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2019; **108**: 104445.

DE MIGUEL, Gustavo *et al*. Triazole Bridges as Versatile Linkers in Electron Donor-Acceptor Conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; **133**(33): 13036-13054.

DIMOVA, Vesna; PERIŠIĆ, Nada. QSAR study by 1,2,4-triazoles using several physicochemical descriptors. *Maced. J. Chem. Chem. Eng*. 2009; **28**(1): 79-89.

DOLZHENKO, Anton *et al*. An aqueos medium synthesis and tautomerism study of 3(5)-amino-1,2,4-triazoles. *Tetrahedron Lett*. 2009; **50**(18): 2124-2128.

EL MALAH, Tamer *et al*. Design, Synthesis, and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole glycoside clickamers. *Molecules.* 2020; **25**(4): 790-807.

EL-SAGHIER, Ahmed *et al*. Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid-coupled 1,2,4-triazoles. *Med. Chem. Res.* 2019; **28**, 169-181.

EL-SEBAEY, Samiha. Recent advances in 1,2,4-triazole scaffolds as antiviral agents. *Chemistry Select*. 2020; **5**(37): 11654-11680.

ENSUNCHO, Adolfo *et al*. Estudio computacional de la cinética y mecanismos de reducción del colorante rojo Allura por bisulfito de sodio en fase acuosa. *Inf. Tecnol*. 2013; 24(2): 15-22.

ENSUNCHO, Adolfo *et al.* Modelado de las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) de los derivados 5-(Nitroheteroaril)-1,3,4-tiadiazol con actividad Leishmanicida. *Inf. tecnol.* 2017; **28**(2): 191-202.

ESTRADA, Ana; CUEVAS, Erick. Design and Synthesis of Antifungal Compounds from 1,2,3-Triazoles through the Click Chemistry Approach. *OMCIJ*. 2019; **8**(2): 555734.

ESTUPIÑAN, Diego. Síntesis de nuevos pirazoles y triazoles fusionados π-extendidos con potencial propiedad optoelectrónica. Trabajo de grado de Maestría en Ciencias – Química. Universidad de los Andes, 2012, 112.

ESWARAN, Sumesh *et al.* Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; **44**(11): 4637- 4647.

ETO, Hiromichi *et al*. New antifungal 1,2,4-triazoles with difluoro(heteroaryl)methyl moiety. *Chem. Pharm. Bull.* 2000; **48**(7): 982-990.

FARAZ, Khan *et al.* Synthetic trends followed for the development of 1,2,3-triazole derivatives. *Int. J. Drug Dev. Res*. 2017; **9**(2): 22-25.

FAROOQ, Tahir. Advances in Triazole Chemistry. Elsevier, 2021.

FERNANDES, Janaina; GATTASS, Cerli. Topological polar surface area defines substrate transport by multidrug resistance associated protein 1 (MRP_1/$ABCC_1$). *J. Med. Chem.* 2009; **52**(4): 1214-1218.

FIDEL, Paul *et al*. Efficacy of D0870 treatment of experimental Candida vaginitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; **41**(7): 1455-1459.

FLORES, Máryury *et al.* Molecular modeling studies of bromopyrrole alkaloids as potential antimalarial compounds: a DFT approach. *Med. Chem. Res*. 2017; **27**: 844-856.

FRISCH, Michael *et al*. Gaussian 16, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

FUENTEFRIA, Alexandre *et al*. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Appl. Microbiol.* 2018; **66**(1): 2-13.

GALINDO, Nahúm. Diseño de una unidad de aprendizaje sobre Relaciones Cuantitativas de Estructura-Actividad (QSAR) en la carrera de ingeniería química. Tesis de maestría en Ciencias en Matemática Educativa. Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, 2019.

GALLEGOS, Ana *et al*. Structure-toxicity relationships of polycyclic aromatic hydrocarbons using molecular quantum similarity. *J. Comput. Aid. Mol. Des*. 2001; **15**(1): 67-80.

GHOSE, Arup *et al*. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. a qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem*. 1999; **1**: 55-68.

GIL, Carmen *et al.* COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. *J. Med. Chem*. 2020; **63**(21): 12359–12386.

GOLAN, David *et al*. *Principios de Farmacología: Bases Fisiopatológicas del Tratamiento Farmacológico*. 4ta ed. Wolters Kluwer; 2017.

GOODE, Guillermo *et al*. Relaciones cuantitativas estructura actividad/propiedad en dos dimensiones empleando el programa R. *Educ. quím*. 2019; **30**(2): 27-40.

GOSWAMI, Birendra *et al*. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. *J. Heterocycl. Chem*. 1984; **21**(4): 1225-1229.

GOYA, Jorge *et al.* Revisión de los modelos computacionales que relacionan la estructura química con la disrupción del sistema endocrino. *Rev. Toxicol.* 2020; **37**: 55-68.

GRAMATICA, Paola *et al.* QSAR modeling is not “push a button and find a correlation”: A case study of toxicity of (benzo-)triazoles on Algae. *Mol. Inf.* 2012; **31**: 817-835.

GREGORÍ, Bárbara. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev. Cubana Farm*. 2005; **39**(2): 1-15.

GUILLÉN, Gemma. Mejoras farmacotécnicas en formulaciones de antifúngicos. Trabajo de Grado en Farmacia, Universidad Complutense, 2019.

GÜLSEVEN, Yadigar; SIDIR, İsa. Determination with QSAR of biological activity and relations of between molecular descriptions of 5,8-quinolinequinones derivatives. *Research Square* pre-print. Disponible en: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-665038/v1. 2021.

GUPTA, Aditya *et al*. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia.* 2017; **182**(1-2): 127-141.

GUSTIN, Manuel. Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives by cyclization of O,S-diethyl aroylimidothiocarbonates with hydrazines and computational evaluation of their antifungal activity. Trabajo de grado en Química, Universidad de Nariño, 2021.

GUTIÉRREZ, Macias *et al*. Diseño de inhibidores de la C14-α-desmetilasa (CYP51) basado en métodos quimioinformáticos y acoplamiento molecular para el tratamiento de la Coccidioidomicosis. Memorias del XIX Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e Innovación. 2017. Disponible en: https://repositorio.lasalle.mx/handle/lasalle/1946

GUZMÁN, Valentina; CARMONA Jaime. El citocromo P-450 y la respuesta terapéutica a los antimaláricos. *Rev. Panam. Salud Pública.* 2006; **19**(1): 9-22.

HANSCH, Corwin *et al*. *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. American Chemical Society, 1995.

HARGROVE, Tatiana *et al*. Substrate preferences and catalytic parameters determined by structural characteristics of sterol 14α-Demethylase (CYP51) from *Leishmania infantum*. *J. Biol. Chem*. 2011; **286**(30): 26838–26848.

HOLLA, Bantwal *et. al.* Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *Eur. J. Med. Chem*. 2005; **40**(11): 1173-1178.

HORNE, Seth *et al*. A Heterocyclic Peptide Nanotube. *J. Am. Chem.* Soc. 2003; **125**(31): 9372–9376.

HOUBRAKEN, Jos *et al.* Modern taxonomy of biotechnologically important *Aspergillus* and *Penicillium* species. *Adv. Appl. Microbiol.* 2014; **86**(4): 200-240.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Quantitative%20Structure%20Activity%20Relationship&timeline=expanded

HYPERCUBE, Inc. HyperChem, Release 8.0.8, 2009.

JAMKHANDI, Chemansaheb; DISOUZA, John. Evaluation of antioxidant activity for some benzotriazole substituted with *N*-phenylacetamide and acetylcarbamic acid derivatives. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*. 2013; **5**(2), 249.

JANOWICZ, Czarnocka *et al.* Synthesis and pharmacological activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols. *Pharmazie*. 1991; **46** (2):109-112.

JENSEN, Frank. *Introduction to Computational Chemistry*. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2007, 624.

JIMENEZ, Thulie *et al*. 2D, 3D-QSAR and molecular docking of 4(1H)-quinolones analogues with antimalarial activities. *J. Mol. Graph. Model*. 2013; 46: 105-124.

JIN, Ruyi *et al.* Design, synthesis, biological activity, crystal structure and theoretical calculations of novel 1,2,4-triazole derivatives. *J. Mol. Struct.* 2019; **1202**: 127-144.

KANAMARLAPUDI, Venkateswarlu *et al*. In-vitro activity of D0870, a new triazole antifungal drug, in comparison with Fluconazole and Itraconazole against *Aspergillus fumigatus* and *Candida krusei*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; **39**(6): 731-736.

KARABASANAGOUDA, T. *et al*. Synthesis of some biologically active 2,4'-bipyridine-5-carbonitriles carrying the 4-hydroxyphenylthio moiety. *J. Serb. Chem. Soc.* 2009; **74**(7): 733.

KARABASANAGOUDA, T.; ADHIKARI, Airody. Synthesis of some new 2-(4-alkylthiophenoxy)-4-substituted-1,3-thiazoles as possible anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Indian J. Chem.* 2008; **47B**: 144.

KARELSON, Mati *et al.* Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chem. Rev.* 1996; **96**(3): 1027-1044.

KATRITZKY, Alan *et al*. Quantitative correlation of physical and chemical properties with chemical structure: Utility for prediction. *Chem. Rev.* 2010; **110**(10): 5714−5789.

KAUSHIK, C. P. *et al.* One-pot facile synthesis, crystal structure and antifungal activity of 1,2,3-triazoles bridged with amine-amide functionalities. *Synth. Commun.* 2019; **49**(1): 118-128.

KHARB, Rajeev *et al*. Pharmacological significance of triazole scaffold. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2011; **26**(1): 1-21.

KOPARIR, Metin *et al*. Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur. J. Med. Chem.* 2013; **63C**: 340-346

KRITSI, Eftichia *et. al.* Novel Hit Compounds as Putative Antifungals: The Case of *Aspergillus fumigatus*. *Molecules*. 2019; **24**(3853): 2-18.

LAMBA, Jatinder *et al*. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2002; **54**(10): 1271-1294.

LATGÉ, Jean-Paul. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; **12**(2): 310-350.

LEPESHEVA, Galina; WATERMAN, Michael. Sterol 14-α-Demethylase Cytochrome P450 (CYP51), a P450 in all biological kingdoms. *Biochim. Biophys*. *Acta*. 2007; **1770**(3): 467-477.

LEPESHEVA, Galina; WATERMAN, Michael. Structural basis for conservation in the CYP51 family. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; **1814**(1): 88-93.

LEVINE, Ira. Química Cuántica. 5ta ed. Prentice-Hall; 2001, 721.

LIEN, Eric *et al.* Use of dipole moment as a parameter in drug-receptor interaction and quantitative structure-activity relationship studies. *J. Pharm. Sci.* 1982; **71**(6): 641-655.

LIMA, Reginaldo *et al*. Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives and in Vitro Antifungal Evaluation on *Candida* Strains. *Molecules*. 2012, **17**(5), 5882-5892.

LIPINSKI, Christopher *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; **46**(1): 3-26.

LOEFFLER, Juergen; STEVENS, David. Antifungal drug resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2003; **36**(S1): 31-41.

LONSDALE, Thomas. Heterocyclic Chemistry. Longman Scientific & Technical; 1992.

LÓPEZ, Jesús *et al*. Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino(II). *Quím. Nova.* 2013; **36**(9): 1308-1317.

LÓPEZ, Karina *et. al.* Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles *en Candida albicans*. Una revisión. *Rev. Biomédica*. 2016; **27**(3): 127-136.

LOWREY, Alfred *et al*. Quantum chemical descriptors for linear solvation energy relationships. *Computers Chem.* 1995; **19**(3): 209-215.

LOZANO, Jorge; SCIOR, Thomas. ¿Qué sabe Ud. acerca de QSAR? *Rev. Mex. Cienc. Farm*. 2012; **43**(2): 82-84.

MALAVÉ, José *et al*. Estudio computacional de flavonoides con actividad anti-VIH1: aproximación QSAR a partir de descriptores moleculares, electrónicos, termodinámicos y topológicos. *Av. en Química*. 2016; **11**(3): 113-122.

MARENICH, Aleksandr *et al.* Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B.* 2009; **113**(18): 6378-6396.

MARTIN, Daniel et al. Polarizability of the Active Site in Enzymatic Catalysis: Cytochrome c. *J. Phys. Chem.* 2019; **123**: 10691−10699.

MARTÍNEZ, Carlos. Modelización molecular de compuestos orgánicos basados en trifenilamina con aplicaciones en OLEDs. Trabajo de Grado en Química. Universidad de Jaén, 2021.

MARTÍNEZ, Gerardo. Dureza Absoluta y Aromaticidad. La Dureza de Activación Como Índice de Reactividad en la Nitración Electrófila Aromática. Tesis de maestría en Ciencias, Universidad Autónoma de Nuevo León, 1995.

MARTINEZ, Nilce *et. al.* State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *J. Fungi.* 2021; **7**(629): 2-17.

MEDINA, José *et al.* Diseño de fármacos asistido por computadora. *Educ. quím.* 2006; **17**(4): 452-457.

MISHRA, Nitish. Computational modeling of P450s for toxicity prediction. *EODMBQ.* 2011; **7**(10): 1211-1231.

MOLINA, Araceli. Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las dermatofitosis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2011; **29**(3): 33-39.

Molinspiration Property Calculation Service. Página Web: www.molinspiration.com

MORAK, Beata *et al*. Evaluation of the lipophilicity of new anticancer 1,2,3-triazole-dipyridothiazine hybrids using RP TLC and different computational methods. *Processes*. 2020; **8**: 858-869.

MULLICAN, Michael *et al*. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles as orally active, non ulcerogenic antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* 1993; **36**(8): 1090-1099.

MUTHIPEEDIKA, Nibin *et al*. Synthesis of coumarins linked with 1,2,3-triazoles under microwave irradiation and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activity. *J. Mex. Chem Soc.* 2020; **64**(1): 53-73.

NANTASENAMAT, Chanin *et al.* A practical overview of quantitative structure-activity relationship. *EXCLI Journal*. 2009; **8**: 74-88.

NETZEVA, Tatiana *et al.* description of the electronic structure of organic chemicals using semiempirical and *ab initio* methods for development of toxicological QSARs. *J. Chem. Inf. Model.* 2005; **45**: 106-114.

NILKANTH, Aher *et al*. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; **19**(3): 759-763.

NOCUA, Laura *et al*. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev. Chilena Infectol.* 2020; **37**(3): 219-230.

NOËL, Thierry. The cellular and molecular defense mechanisms of the *Candida* yeasts against azole antifungal drugs. *J. Mycol. Med*. 2012; **22**(2) 173-178.

NOWACZYK, Alicja; MODZELEWSKA, Bożena. QSAR studies of a number of triazoles antifungal alcohols. *Cent. Eur. J. Chem.* 2010; **8**(2): 440-447.

OCHTERSKI, Joseph. Thermochemistry in Gaussian, Gaussian, Inc., 2000. https://gaussian.com/thermo/

ODDS, Frank *et al*. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003; **11**(6): 272-279.

OLAYEMI, Mariam *et al*. DFT-QSAR studies on corrosion inhibition efficiency of derivatives of thiadiazole, oxadiazole and triazole. *Int. J. Corros. Scale Inhib*. 2016; **5**(3): 248-262.

ORTEGA, Aldo. Estudio de la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de la cicloadición entre alquinos y azidas catalizada por sales y complejos de Ag(I). Trabajo de grado en Química. Universidad Autónoma del Estado De México, 2013.

OYEBAMIJI, Abel; SEMIRE, Banjo. DFT- QSAR model and docking studies of antiliver cancer (HEPG-2) activities of 1,4-diydropyridine based derivatives. *Cancer Biology.* 2016; **6**(2): 69-78.

OYELADUN, Rhoda *et al*. Theoretical calculations of molecular descriptors for anticancer activities of 1, 2, 3-triazole-pyrimidine derivatives against gastric cancer cell line (MGC-803): DFT, QSAR and docking approaches. *Heliyon.* 2020; **6**(5): e03926.

PACHÓN, Jerónimo *et al*. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2006; **24**(4): 254-263.

PATIL, Vishal *et al.* Antimalarial and antileishmanial activities of histone deacetylase inhibitors with triazole-linked cap group*. Bioorg. Med. Chem.* 2010; **18**(1): 415-425.

PENCE, Harry E.; WILLIAMS, Antony. ChemSpider: An online chemical information resource. *J. Chem. Educ.* 2010; **87**(11): 1123-1124. Página Web: www.chemspider.com

PEREYASLAVETS, Leonid *et al*. Accurate determination of solvation free energies of neutral organic compounds from first principles. *Nat. Commun.* 2022; **13**: 414-501.

PERFECT, John. The antifungal pipeline: A reality check. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017; **16**(9): 603-616.

PEYTON, Lee *et al.* Triazole antifungal: A review. *Drugs Today*. 2015; **51**(12): 705-718.

POKURI, Sateesh *et al*. Insights on the Antioxidant Potential of 1,2,4-triazoles: Synthesis, Screening & QSAR Studies. *Current Drug Metabolism*. 2014; **15**(4): 389-397.

PORTAL, Patricio. Citocromo P450 reductasas y metabolismo redox en *Trypanosoma cruzi*. Tesis doctoral en el área Química Biológica, Universidad de Buenos Aires, 2013.

POTTS, Kevin. The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chem. Rev.* 1961; **61**(2): 87-127.

POZHARSKII, Alexander *et al*. Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2011.

PRASAD, Davinder *et. al*. Synthesis of novel heteroarenes based [1,2,3]-triazole via click chemistry and their evaluation for antibacterial activity. *Indian J. Chem*. 2012; **51B**: 731-738.

PRASANNA, Sivaprakasam; DOERKSEN, Robert. Topological polar surface area: A useful descriptor in 2D-QSAR. *Curr. Med. Chem*. 2009; **16**(1): 21-41.

PRIETO, Fernando; MEDINA, José. Diseño de fármacos asistido por computadora: Cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol.* 2018; **21**(2): 124-134.

PURCELL, William; SINGER, Judith. Electronic and molecular structure of selected unsubstituted and dimethyl amides from measurements of electric moments and nuclear magnetic resonance. *J. Phys. Chem*. 1967; **71**: 4316-4319.

QUIN, Louis; TYRELL, John. Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals. John Wiley & Sons; 2010.

ROBBINS, Nicole *et al*. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. *Microbiol. Spectr.* 2016; **4**(5): 903-922.

ROEMER, Terry; KRYSAN, Damian. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2014; **4**(5): a019703.

ROY, Kunal, *et al.* A Primer on QSAR/QSPR Modeling. Fundamental Concepts. Springer; 2015.

ROY, Kunal; Rudra, NARAYAN. A review on principles, theory and practices of 2D-QSAR. *Curr. Drug Metab*. 2014; **15**(4): 346-379.

ROY, Partha *et al*. On two novel parameters for validation of predictive QSAR models. *Molecules*. 2009; **14**(5): 1660-1701.

ROY, Partha; ROY, Kunal. On some aspects of variable selection for partial least squares regression models. *QSAR Comb. Sci*. 2008; **27**(3): 302-313.

RÜCKER, Christoph *et al*. QSPR using MOLGEN-QSPR: The challenge of fluoroalkane boiling points. *J. Chem. Inf. Model.* 2005; **45**(1): 74-80.

RUIZ, Isabel; CUENCA, Manuel. Antifúngicos para uso sistémico. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009; **27**(6): 353-362.

SADABA, Belen *et al*. Relación entre estructura y función de los azoles. *Rev. Esp. Quimioterap*. 2004; **17**(1): 71-78.

SAHU, Jagdish *et al*. Synthesis of Some Novel Heterocyclic 1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazole derivatives as possible Antimicrobial Agents. *J. App. Pharma. Sci*. 2014; **4**(02): 81-86.

SANZ, Alejandro. Aplicaciones de las reacciones de cicloadición en la química click. Trabajo de Grado en Farmacia, Universidad Complutense, 2018.

SARKAR, Nilmoni *et al*. Toxicity analysis of polychlorinated dibenzofurans through global and local electrophilicities. *J. Mol. Struct*. 2006; **758**: 119-25.

SAX, Alexander. Computational chemistry techniques: Covering orders of magnitude in space, time, and accuracy. *Monatsh. Chem.* 2008; **139**(4): 299-308.
SCHOENEN, Jean. Anti-migraine treatment: Present and future. *Rev. Med. Liege.* 1999; **54**(2): 79-86.

SEKHAR, Mangali *et al*. Synthesis and bioassay of a new class of disubstituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Med. Chem. Res.* 2019; **28**(1): 1049 - 1062.

SELIEM, Israa *et al.* New quinoline-triazole conjugates: Synthesis, and antiviral properties against SARS-CoV-2. *Bioorg Chem*. 2021; **114**: 105117.

SERAFINI, Marta *et al.* Click 1,2,3-triazoles in drug discovery and development: From the flask to the clinic?. Chapter Three, pp. 101-148. En: Nicholas A. Meanwell, Marco L. Lolli, Eds. *Applications of Heterocycles in the Design of Drugs and Agricultural Products*. Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 134. Academic Press; 2021.

SEVERIANO, Lorena, *et al*. Glucosyl-1, 2, 3-triazoles derived from eugenol and analogues: Synthesis, anti-Candida activity, and molecular modeling studies in CYP-51. *Chem. Biol. Drug Des.* 2021; **98**(5): 903-913.

SHALINI, Kumari *et al*. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein J. Org. Chem*. 2011; **7**: 668–677.

SHARMA, Simant *et al.* Prediction of caspase-3 inhibitory activity of 1,3-dioxo-4-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo [3,4-c] quinolines: QSAR study. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008; **23**(3): 424-431.

SHETTY, Anjali; BARNES, Rosemary. New developments in antifungal strategy. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2004; **2**(2): 269-277.

SHNEINE, Jawad; ALARAJI, Yusra. Chemistry of 1,2,4-triazole: A review article. *Int. J. Sci. Res*. 2016; **5**(3): 1411-1423.

SIDWELL, Robert *et al.* Effect of l-β-D-ribofuranosyl-l,2,4-triazole-3-carboxamide (Ribavirin) on friend leukemia virus infections in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1975; **148**(3): 854-858.

SINGH, Ashutosh *et. al.* A unique multidrug-resistant clonal Trichophyton population distinct from *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale complex* causing an ongoing

alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genet. Biol.* 2019; **133**: 103266.

Statgraphics Technologies, Inc. Statgraphics Centurion 18, Version 18.1.13, 2018.

SUMANGALA, V. *et al*. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1,2,3-Triazoles Containing Quinoline Moiety. *Arch. Pharm. Res*. 2010; **33**(12):1911-1918.

THOMAS, K.D. *et al*. Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety. *Eur. J. Med. Chem*. 2010; **45**(9): 3803-3810.

TANDON, Hiteshi, *et al.* Polarizability: A promising descriptor to study chemical-biological interactions. *Mol. Divers*. 2021; **25**:249-262.

TANG, Hong-jin *et al.* Molecular modelling studies of 3,5-dipyridyl-1,2,4-triazole derivatives as xanthine oxidoreductase inhibitors using 3D-QSAR, Topomer CoMFA, molecular docking and molecular dynamic simulations. *J. Taiwan Inst. Chem. E*. 2016; **68**: 64-73.

TAPIA, Cecilia. Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. *Medwave*. 2005; **5**(4): e3548.

THOMPSON, Luis. Nuevas alternativas en el armamento anti infeccioso que el clínico debe conocer. *Rev. Chil. Infectol.* 2002; **19**(1): S22-S25.

TODESCHINI, Roberto; CONSONNI, Viviana. *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*. Wiley-VCH; 2009.

TORRES, Carlos. Estudio de semejanza cuántica molecular de derivados de Indenopirazol con capacidad inhibitoria sobre CDK2 usando descriptores de la reactividad química basados en la teoría del funcional de la densidad. Tesis de Maestría, Universidad de Cartagena, 2016.

TOURNEIX, Fleur *et al*. Skin sensitisation testing in practice: Applying a stacking meta model to cosmetic ingredients. *Toxicol. Vitr.* 2020; **66**: 104831.

TUÑÓN, Iñaki. Termodinámica Estadística: Fundamentos y Sistemas De Partículas Independientes. Química Física III. Universidad de Valencia. 2020. Disponible en: https://www.uv.es/tunon/QFIII/Nuevo_Tema_1.pdf

VALDÉS, José. Nueva codificación algebraica de la estructura molecular y su aplicación en el ajuste de modelos predictivos. Tesis de maestría en Ciencias de la Computación, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, 2014.

VALENCIA, Beatriz. Mecanismos de resistencia antifúngicos y nuevos antifúngicos en desarrollo. Trabajo de Grado en Farmacia. Universidad complutense, 2018.

VARESE, Monica *et al*. Enthalpy versus entropy driven molecular recognition in the era of biologics. *Chem. Bio. Chem*. 2019; **20**:1-7.

VEBER, Daniel *et al.* molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem*. 2002; **45**(12): 2615-2623.

VEERASAMY, Ravichandran *et al*. QSAR study of substituted 1,3,4-oxadiazole naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**(7): 2791-2797.

VEERASAMY, Ravichandran *et. al*. Validation of QSAR models - Strategies and importance. *Int. J. Drug Des. Discov.* 2011; **2**(3): 511-519.

VELÁZQUEZ, María de la Luz; ORDORICA, Miguel. Termodinámica, Cinética y Enzimas. 2009. Pp. 1-40. Disponible en: https://www.exapuni.com/carreras/apunteHash/7fdd90ecdd1573afc059b10ed921df1d

WEI, Quing-Li *et al.* Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents. *Bio. Med. Chem*. 2006; **14**(21): 7146-7153.

WILLIAMS, Loren. Molecular Interactions and the Behaviors of Biological Macromolecules. Chemistry & Biochemistry, Georgia Tech. 2021. Disponible en: https://ww2.chemistry.gatech.edu/~lw26/structure/molecular_interactions/mol_int.html

YANAI, Takeshi; TEW, David P; HANDY, Nicholas C. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* 2004; **393**(1): 51-7.

YOUNG, David. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. John Wiley & Sons; 2001.

ZAPATA, Franchezca; CARDONA, Nora. Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngicos. *Rev. Ces. Med.* 2012; **26**(1): 71-83.

ZHANG, Hui-Zhen *et al*. New progress in azole compounds as antimicrobial agents. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2017; **17**(2): 122-166.

ZHANG, Jingxiang *et al*. The Fungal CYP51s: Their Functions, Structures, Related Drug Resistance, and Inhibitors. *Front. Microbiol.* 2019; **10**(691): 1-17.