

Figura 7.35. Híbridos del pindolol.

Una consideración a tener en cuenta es que los fármacos que se asocian en un híbrido han de requerir unas pautas de dosificación semejantes. Por ejemplo, sería absurdo pretender la asociación de ácido acetilsalicílico (250-2000 mg/día, equivalentes a 1,4-11 mmol/día) con diazepam (2-20 mg/día, equivalentes a 0,007-0,07 mmol/día).

Relaciones cuantitativas entre la estructura química y la actividad biológica

En los capítulos precedentes se han expuesto algunos de los métodos generales que se emplean más corrientemente en la búsqueda de nuevos fármacos. De todo ello puede deducirse que la investigación de nuevos fármacos seguros y eficaces es un proceso de gran complejidad, a la vez que largo y costoso. Ante un nuevo compuesto cabeza de serie con una propiedad farmacológica de interés, el problema principal, desde un punto de vista químico, se centra en la modificación sistemática de la estructura del cabeza de serie con el fin de obtener nuevos compuestos de mayor potencia y menor toxicidad. Uno de los procedimientos más corrientes consiste en la modificación de los sustituyentes presentes sobre la estructura original. Sin embargo, cualquier cambio, aunque sea tan sólo sobre uno de los sustituyentes, afecta a la totalidad de la molécula en lo que respecta a la *lipofilia*, los *efectos electrónicos* y los *efectos estéreos*. Recordemos que el cambio en las propiedades de lipofilia puede modular el transporte del fármaco hasta el lugar de acción, así como la fortaleza del enlace hidrófobo con la diana biológica. Por otra parte, las diferencias en las características electrónicas de los distintos sustituyentes influirán tanto sobre la energía de enlace entre el fármaco y su receptor, las enzimas que intervienen en su metabolismo, así como sobre el grado de ionización, con las repercusiones que ello conlleva en cuanto al transporte a través de membranas. Por último, los efectos estéreos también pueden ser decisivos en la interacción fármaco-receptor o fármaco-enzima. En consecuencia, el cambio de un único sustituyente producirá simultáneamente una modificación de cada uno de los factores indicados, lo que se traducirá en una variación de potencia para ese miembro de la serie. *El establecimiento de relaciones cuantitativas entre la estructura química (a través de sus propiedades electrónicas, estéreos o de lipofilia) y la actividad biológica permitirá la determinación de los parámetros más influyentes en la actividad biológica así como la predicción de potencia para compuestos*

aún desconocidos sobre la base de los ya ensayados. Es, precisamente, en este aspecto predictivo donde radica el potencial de las diversas técnicas disponibles para el establecimiento de relaciones cuantitativas estructura-actividad (más conocidas por sus siglas en inglés QSAR: «*quantitative structure-activity relationships*») en su aplicación al diseño de fármacos.

En el presente capítulo se tratará de exponer una breve introducción y algunos ejemplos de los principales métodos de QSAR, los parámetros que se emplean en los mismos para expresar la estructura y los procedimientos de selección de nuevos análogos.

8.1. RELACIONES LINEALES DE ENERGÍA LIBRE: EL MÉTODO DE HANSCH

Los métodos QSAR se basan en dos principios: a) la posibilidad de cuantificar diversas propiedades fisicoquímicas de un compuesto, y b) la posibilidad de describir matemáticamente la relación existente entre la actividad biológica que se desea optimizar y las propiedades moleculares calculadas a partir de la estructura. Se trata así de transformar la estructura del compuesto en un grupo de datos numéricos (los «descriptores») y después establecer una relación cuantitativa entre estos descriptores y la actividad biológica.

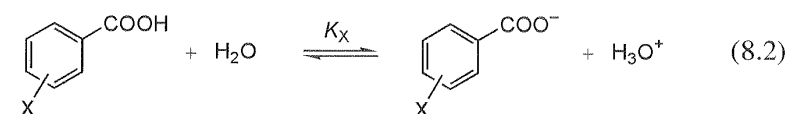
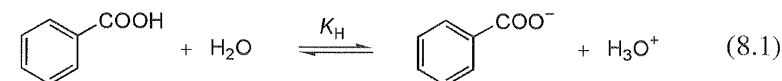
Uno de los métodos más populares, por ser uno de los más antiguos (1962) es el denominado de las *relaciones de energía libre*, *método extratermodinámico* o, más simplemente, *método de Hansch*. En él se establecen relaciones cuantitativas entre la potencia en una serie de fármacos estructuralmente relacionados y algunas propiedades fisicoquímicas de los sustituyentes presentes en dicha serie, como la solubilidad en lípidos, el grado de ionización o determinados parámetros estéreos. Una gran parte de la aceptación de este método se basa en la facilidad de determinación de estas propiedades, en la existencia de datos tabulados para muchas de ellas y, sobre todo, por las buenas correlaciones obtenidas con el comportamiento farmacocinético de los fármacos objeto de estudio.

El método de Hansch se basa, en parte, en el análisis de *relaciones lineales de energía libre de Hammett*, desarrollado durante la década de los cuarenta y utilizado extensamente en Química Orgánica para el estudio de mecanismos de reacción. Antes de entrar de lleno en la descripción del método de Hansch, en el apartado siguiente se describen brevemente los aspectos más importantes del método de Hammett.

8.1.1. Ecuación de Hammett

El método de Hammett está orientado al establecimiento de relaciones entre la *estructura* de los compuestos orgánicos y su *reactividad química*. Si se

considera la reacción de ionización en agua a 25°C de una serie de derivados del ácido benzoico sustituidos en las posiciones *meta* y *para*, se observa que cada uno de los compuestos de esta serie tiene un grado de ionización distinto, definido por la constante de equilibrio K_X . La constante de equilibrio para el compuesto sin sustituir (el ácido benzoico) sería K_H , de acuerdo con las siguientes ecuaciones:



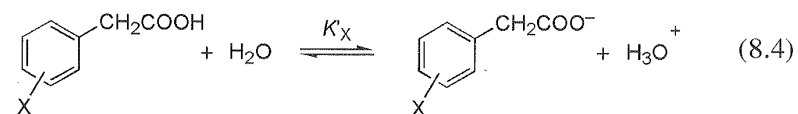
A partir de la relación entre los dos equilibrios, Hammett definió una constante del sustituyente X, σ_X , que mide el *efecto electrónico del sustituyente*, ρ atrayente o dador de electrones, de acuerdo con la ecuación 8.3.

$$\sigma_X = \log \frac{K_X}{K_H} = \text{p}K_{a(H)} - \text{p}K_{a(X)} \quad (8.3)$$

$\sigma_X > 0$: atrayentes de electrones

$\sigma_X < 0$: dadores de electrones

Los sustituyentes *atrayentes de electrones* tienen valores de σ_X *positivos*, dado que desplazan hacia la derecha el equilibrio indicado en la ecuación 8.2, mientras que los *dadores de electrones* tienen valores *negativos* por el efecto contrario. Esta constante es, en principio, independiente de la naturaleza de la reacción y podrá emplearse en otros sistemas. Así, si se toma una serie de ácidos fenilacéticos sustituidos en *meta* y en *para*, se determinan sus constantes de ionización (ecuación 8.4) y se comparan después con los valores obtenidos para los derivados del ácido benzoico (serie patrón, ecuación 8.2) en las mismas condiciones experimentales, se obtiene la recta representada en la Figura 8.1 cuya ecuación viene dada por la expresión 8.5.



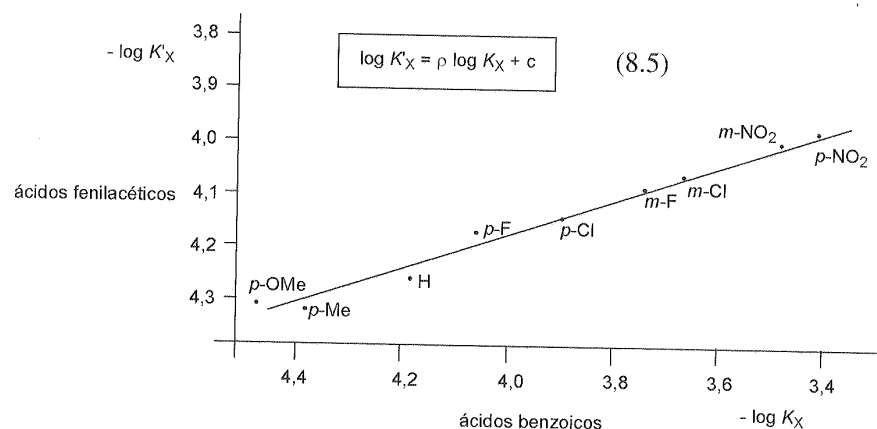


Figura 8.1. Relación lineal entre las constantes de ionización de ácidos fenilacéticos y ácidos benzoicos.

Para el caso particular de $X = H$, la ecuación 8.5 puede escribirse como:

$$\log K'_H = \rho \log K_H + c \quad (8.6)$$

Restando 8.6 de 8.5 se obtiene:

$$\log K'_X - \log K'_H = \rho (\log K_X - \log K_H) \quad (8.7)$$

$$\log \frac{K'_X}{K'_H} = \rho \log \frac{K_X}{K_H} \quad (8.8)$$

Aplicando la expresión 8.3, la ecuación 8.8 se convierte en 8.9

$$\log \frac{K'_X}{K'_H} = \rho \sigma_X \quad (8.9)$$

que es la forma más usual de la *ecuación de Hammett*. La pendiente de la recta, ρ , depende de la naturaleza de la reacción, el disolvente y la temperatura. Así pues, para todas las reacciones puede establecerse una relación lineal similar a la anterior, lo que explica la amplia aplicabilidad de las constantes σ_X de los sustituyentes.

Una de las ventajas del empleo de estas constantes σ_X de Hammett es la facilidad con que puede hacerse una estimación tanto de su signo como de su valor teniendo en cuenta los efectos electrónicos (inductivo y resonante) del sustituyente considerado. Además, hay que tener en cuenta la posición relativa del

sustituyente respecto al grupo que experimenta la reacción. Por este motivo, suelen considerarse dos valores distintos de σ para cada sustituyente, según se encuentre en posición *meta* (σ_m) o *para* (σ_p) respecto al grupo que reacciona. Así, un halógeno (potente atrayente de electrones por efecto inductivo y dador de electrones débil por efecto resonante) tendrá valores positivos de σ_m y σ_p , aunque σ_m tendrá un valor absoluto mayor que σ_p debido a la suma de efectos electrónicos contrarios que se manifiestan en esta posición. Análogamente, a un grupo nitro (atrayente de electrones tanto por efecto inductivo como resonante) le corresponderán valores de σ_m y σ_p positivos, siendo, en este caso, $\sigma_m < \sigma_p$. Por otra parte, un grupo que sea dador de electrones por resonancia y atrayente de electrones por efecto inductivo, por ejemplo el grupo metoxilo, tendrá valores de $\sigma_m > 0$ y $\sigma_p < 0$ (Tabla 8.1).

Tabla 8.1. Valores de σ para algunos de los sustituyentes más frecuentes.

Sustituyente	σ_m	σ_p	Sustituyente	σ_m	σ_p
H	0,00	0,00	CN	0,56	0,66
Br	0,39	0,23	CO ₂ ⁻	-0,10	0,00
Cl	0,37	0,23	CHO	0,35	0,42
F	0,34	0,06	CO ₂ H	0,37	0,45
I	0,35	0,18	CF ₃	0,43	0,54
NO ₂	0,71	0,78	C=O(NH ₂)	0,28	0,36
NH ₂	-0,16	-0,66	CH ₃	-0,07	-0,17
NH ₃ ⁺	0,86	0,60	CH ₂ OH	0,00	0,00
O ⁻	-0,47	-0,81	COCH ₃	0,38	0,50
OH	0,12	-0,37	C=O(OEt)	0,37	0,45
OCH ₃	0,12	-0,27	C(CH ₃) ₃	-0,10	-0,20
OC=O(CH ₃)	0,39	0,31	C ₆ H ₅	0,06	-0,01

En cuanto a la constante de la reacción, ρ , su *magnitud* mide la *susceptibilidad de la reacción frente a los efectos electrónicos de los sustituyentes* que, como sabemos, vienen definidos por σ_m y σ_p . Como es lógico, el valor de ρ para la reacción de ionización de los ácidos benzoicos es 1,0, ya que hemos elegido este proceso como patrón. En la Tabla 8.2 se indican los valores de ρ para algunas reacciones representativas.

Tabla 8.2. Valores de ρ para algunas reacciones representativas.

Reacción	ρ
$\text{Ar-NH}_2 + 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}$ en EtOH (25 °C)	-3,19
$\text{Ar-NH}_2 + \text{PhCOCl}$ en C_6H_6 (25 °C)	-2,69
$\text{ArCH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$ en acetona (69,8 °C)	-1,88
$\text{ArO}^- + \text{EtI}$ en EtOH (25 °C)	-0,99
$\text{ArCOOH} + \text{MeOH}$ (catálisis ácida, 25 °C)	-0,09
ArCH_2COOH (ionización en H_2O a 25 °C)	+0,47
$\text{ArCH}_2\text{Cl} + \text{I}^-$ en acetona (20 °C)	+0,79
ArCOOH (ionización en H_2O a 25 °C)	+1,00
ArOH (ionización en H_2O a 25 °C)	+2,01
$\text{ArCOOEt} + \text{HO}^-$ (en EtOH/ H_2O a 25 °C)	+2,51
ArNH_3^+ (ionización en H_2O a 25 °C)	+2,73

Ar: derivados bencénicos sustituidos en *meta* y *para*

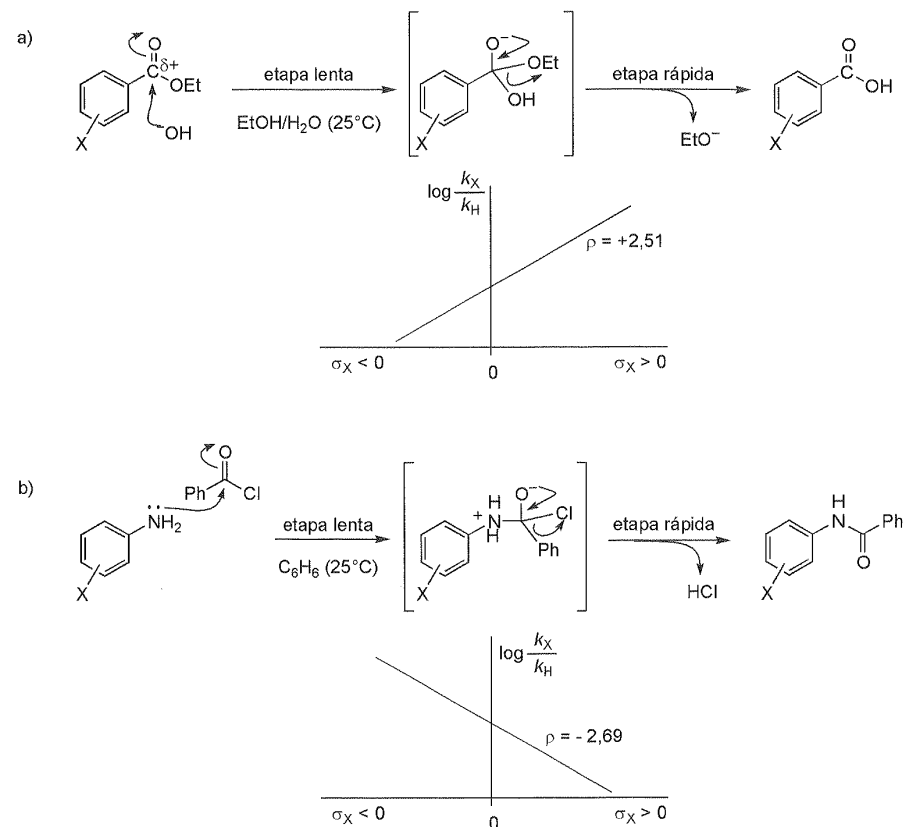
El valor de ρ en reacciones parecidas será tanto menor cuanto más alejado de los sustituyentes se encuentre el centro de reacción, tal y como se deduce de la observación de los datos de ρ indicados en la Tabla 8.3.

Tabla 8.3. Variación de la magnitud de ρ en la ionización de ácidos arilcarboxílicos.

Ionización en H_2O	ρ
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH}$	1,00 (reacción modelo)
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH}$	0,49
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	0,21
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH=CH-COOH}$	0,47

Por otra parte, el *signo* de ρ proporciona información acerca de la *naturaleza electrónica del centro reactivo en el estado de transición del proceso*. En efecto, si comparamos el valor de ρ para la hidrólisis básica de benzoatos de etilo ($\rho = +2,51$) con el valor de ρ de la reacción de benzoilación de anilinas sustituidas en *meta* y *para* ($\rho = -2,69$) (Figura 8.2), podemos extraer las siguientes conclusiones:

En la reacción a) ($\rho > 0$), los sustituyentes atrayentes de electrones ($\sigma_x > 0$) aumentan la velocidad de la reacción, en la que un grupo con carga negativa (HO^-) ataca sobre el carbono carbonílico, un centro con densidad de carga positiva. El signo positivo de ρ guarda relación, por tanto, con la desaparición de carga positiva (o desarrollo de carga negativa) en el centro reactivo del proceso determinante de la velocidad de reacción. En cambio, en la reacción

**Figura 8.2.** Representación gráfica de: a) hidrólisis básica de benzoatos de etilo y b) benzoilación de anilinas sustituidas en *meta* y *para*.

b) ($\rho < 0$), la situación es opuesta. Los sustituyentes atrayentes de electrones dan lugar a una disminución de la velocidad de la reacción, en la que el par de electrones del átomo de nitrógeno del derivado de la anilina reacciona sobre el grupo carbonilo del cloruro de benzoilo para dar una especie con carga positiva. En consecuencia, puede deducirse que el signo negativo de ρ guarda relación con la formación de una carga positiva (o la desaparición de una carga negativa) en el centro reactivo del proceso determinante de la velocidad de reacción.

8.1.2. Desviaciones de la ecuación de Hammett

La ecuación de Hammett, como se ha definido en el apartado anterior, puede considerarse tan sólo una aproximación, dado que no todas las reacciones

químicas dan lugar a buenas correlaciones con todos los sustituyentes. Ello condujo a definir nuevas constantes con objeto de cubrir aquellos casos en los que las constantes σ y ρ por sí solas no podían explicar por completo la reactividad.

8.1.2.1. Conjugación con el centro de reacción (σ_X^+ y σ_X^-)

Si se representa gráficamente la constante de ionización de diversos fenoles sustituidos en posición *meta* y *para* frente a los correspondientes valores de σ , se observa (Figura 8.3):

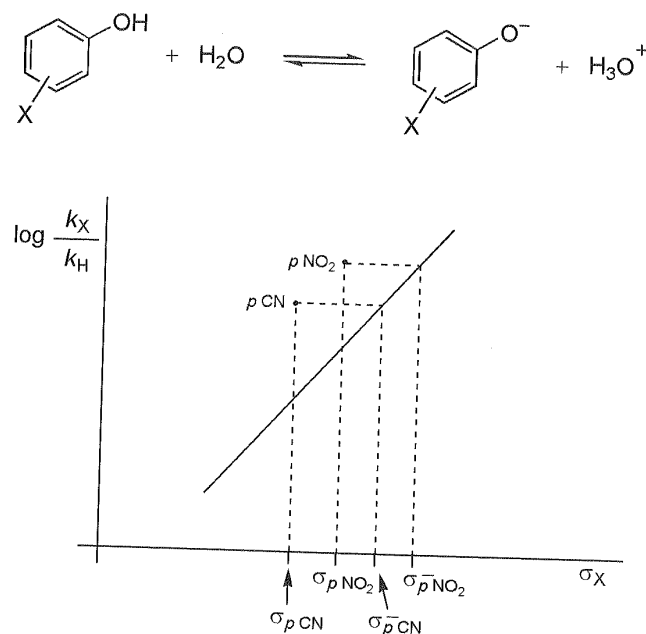


Figura 8.3. Ionización de fenoles frente a valores de σ .

Si bien la mayoría de los sustituyentes dan lugar a una correlación lineal aceptable con los valores de σ , algunos de ellos se desvían claramente de ese comportamiento. Así, por ejemplo, el *p*-CN y el *p*-NO₂, dos grupos fuertemente atrayentes de electrones, quedan por encima de la recta, lo que indica que tanto el *p*-cianofenol como el *p*-nitrofenol son dos ácidos más fuertes que lo que cabría esperar. Ello es debido a la capacidad de los grupos *p*-CN y *p*-NO₂ para estabilizar, por resonancia, la carga negativa que se genera sobre el átomo de oxígeno fenólico tras la ionización (Figura 8.4).

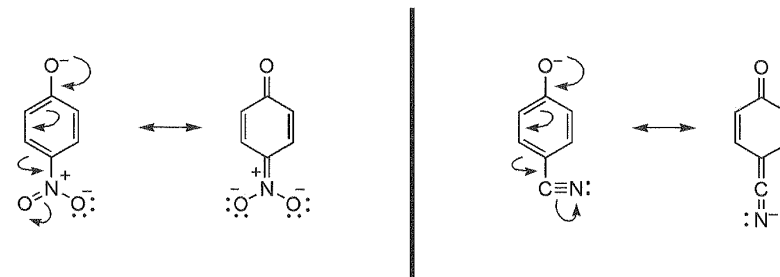


Figura 8.4. Estabilización por resonancia de la carga generada en el ion fenóxido.

Dado que esta estabilización no es posible a partir del anión benzoato, que se toma como referencia en la determinación de las constantes σ , es comprensible la desviación de la linealidad anteriormente indicada. En consecuencia, para los sustituyentes en posición *para* que sean atrayentes de electrones y que puedan establecer una conjugación directa con el centro que experimenta la reacción, deberá utilizarse el parámetro σ^- a fin de corregir dicha desviación.

Para los sustituyentes dadores de electrones en posición *para* se da una situación análoga. En este caso, la reacción que se toma como modelo para cuantificar la conjugación con el centro reactivo es la solvólisis de los cloruros de *terc*-cumilo en acetona-agua, como se indica en la Figura 8.5, donde se muestra la estabilización por resonancia del catión intermedio por parte de un grupo fuertemente dador de electrones, como el *p*-metoxilo. Para estos grupos se emplea la constante σ^+ para corregir las desviaciones observadas.

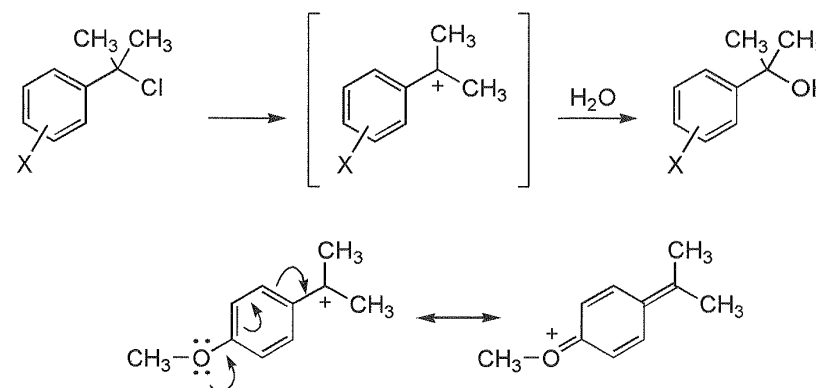


Figura 8.5. Hidrólisis de los cloruros de *terc*-cumilo en acetona-agua.

En la Tabla 8.4 se indican los valores de σ_X^+ y σ_X^- para algunos de los sustituyentes más frecuentes y su comparación con los valores de σ_p .

Tabla 8.4. Valores de σ_X^+ y σ_X^- para algunos sustituyentes representativos.

Sustituyente X	σ_p^-	σ_p	Sustituyente X	σ_p^+	σ_p
NO ₂	1,27	0,78	NMe ₂	-1,70	-0,83
CHO	1,03	0,43	NH ₂	-1,30	-0,66
CN	0,88	0,66	MeO	-0,78	-0,27
COCH ₃	0,84	0,50	CH ₃	-0,31	-0,17
COOEt	0,68	0,45	C ₆ H ₅	-0,18	-0,01

Como ya se indicó al inicio del Apartado 8.1.1, las relaciones lineales de energía libre se definieron para reacciones sobre sistemas aromáticos sustituidos en posición *meta* o *para*. Las reacciones de derivados bencénicos sustituidos en posición *orto*, así como las de sistemas alifáticos, quedaron excluidas por causas diversas, fundamentalmente de carácter estereo, que daban lugar a una desviación de la linealidad. En un intento por extender el margen de aplicación de la ecuación de Hammett a otros sistemas inicialmente no contemplados, se diseñaron una serie de modificaciones, algunas de las cuales se exponen en los apartados siguientes.

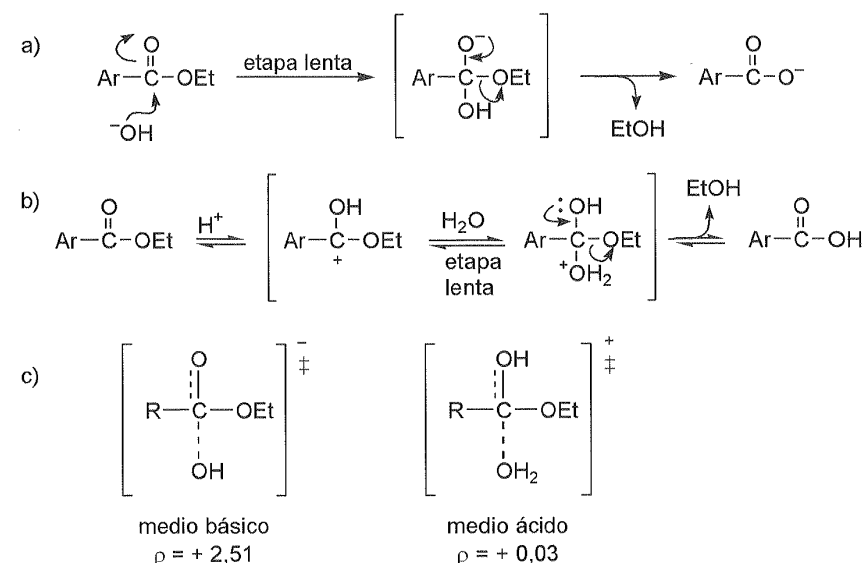
8.1.2.2. Sustituyentes sobre sistemas alifáticos: la ecuación de Taft

La necesidad de disponer de descriptores de los efectos electrónicos para sustituyentes sobre sistemas no aromáticos, condujo al desarrollo de los parámetros σ^* , cuyo significado físico es equivalente al descrito en los apartados anteriores para sistemas aromáticos. La definición de estos nuevos parámetros se lleva a cabo a partir de la comparación de las velocidades de hidrólisis en medio básico y en medio ácido de ésteres benzoicos sustituidos. La comparación de las ecuaciones de Hammett para cada uno de dichos sistemas indica una diferencia importante en los valores de ρ (Figura 8.6).

Los estados de transición postulados para la hidrólisis en medio básico y en medio ácido de los ésteres benzoicos (Figura 8.6c) son también válidos para los ésteres alifáticos. Dada la similitud entre ambos estados de transición, cabe suponer que en las diferencias de ρ observadas entre ambos procesos no intervengan factores estéreos, sino que obedezcan tan sólo a los *efectos electrónicos* de los sustituyentes. A la vista de estas consideraciones, la ecuación de Hammett 8.10 refleja *únicamente* los efectos electrónicos del sustituyente R en la hidrólisis de ésteres, tanto aromáticos como alifáticos. Esta es la expresión más usual de la llamada *ecuación de Taft*.

$$\log \left[\frac{k_R}{k_0} \right]_{\text{base}} - \log \left[\frac{k_R}{k_0} \right]_{\text{ácido}} = \rho^* \sigma_R^* \quad (8.10)$$

$$\rho^* = 2,51 - 0,03 = 2,48$$

**Figura 8.6.** Hidrólisis de ésteres benzoicos: a) en medio básico; b) en medio ácido; c) estados de transición para cada proceso.

En la ecuación de Taft se toma como sustituyente de referencia $\text{R} = \text{CH}_3$, en vez del átomo de hidrógeno. En consecuencia, $\sigma_{\text{Me}}^* = 0$ por definición. La determinación de las constantes de hidrólisis básica y ácida en ésteres etílicos para $\text{R} \neq \text{CH}_3$ y la aplicación de la ecuación 8.10 permite la determinación de σ^* para distintos sustituyentes.

Mediante el empleo de la ecuación 8.11 y los parámetros σ^* previamente determinados para una serie de sustituyentes R, podrá determinarse el parámetro ρ^* para otros procesos.

$$\log \frac{k_R}{k_{\text{Me}}} = \rho^* \sigma_R^* \quad (8.11)$$

8.1.2.3. Parámetros estéreos: E_s y δ

La determinación de los efectos estéreos que ejerce un determinado grupo R puede deducirse de la comparación de las velocidades de hidrólisis en medio ácido de los ésteres RCOOEt y CH_3COOEt , de acuerdo con la ecuación 8.12.

$$\log \left[\frac{k_{\text{RCOOEt}}}{k_{\text{CH}_3\text{COOEt}}} \right]_{\text{ácido}} = E_s \quad (8.12)$$

Como se ha indicado en el apartado anterior, la velocidad de hidrólisis de los ésteres etílicos (RCOOEt) en medio ácido prácticamente no está influenciada por los efectos electrónicos ($\rho = +0,003$). En consecuencia, es lógico suponer que las diferencias que puedan observarse en las velocidades de hidrólisis en medio ácido de distintos ésteres dependan, fundamentalmente, de los efectos estéreos.

El logaritmo de la relación de constantes de hidrólisis recibe el nombre de parámetro estereo o E_s y es propio para cada sustituyente. En la Tabla 8.5 se indican los valores de E_s para algunos grupos.

Tabla 8.5. Valores de E_s para grupos R.

R en RCOOEt	E_s
H	+1,24
CH ₃	0 (por definición)
Et	-0,07
PhCH ₂	-0,38
(CH ₃) ₃ C	-1,54
Ph ₂ CH	-1,76
Et ₃ C	-3,81

De la observación de la ecuación 8.12 puede deducirse que $E_s = 0$ para el grupo metilo, ya que se toma como referencia. Asimismo, los grupos más voluminosos que el metilo (todos los de la tabla, a excepción del H) tendrán valores de $E_s < 0$ por dar lugar a velocidades de hidrólisis menores que en el caso de $R = \text{CH}_3$. Como es lógico, los sustituyentes menos voluminosos que el metilo (en la tabla, el H) darán lugar a valores de $E_s > 0$. En algunas Tablas de propiedades fisicoquímicas se encuentran valores de E_s que difieren de los indicados en la Tabla 8.5 en -1,24. Ello se debe a que se toma $E_s = 0$ para el H, por analogía con otros parámetros (σ , π , f , R) en los que el grupo H también tiene ese valor.

La incorporación de E_s en la ecuación 8.11 conduce a 8.13, lo que obliga a definir el parámetro δ como una medida de la susceptibilidad de una determinada reacción a los efectos estéreos de los sustituyentes.

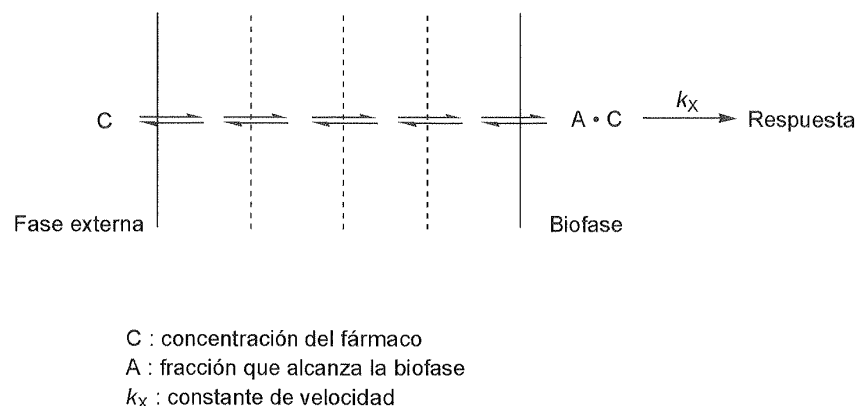
$$\log \frac{k_R}{k_{Me}} = \rho^* \sigma_R^* + \delta E_s \quad (8.13)$$

8.1.3. Ecuación de Hansch

A mediados de los años sesenta, C. Hansch y T. Fujita publicaron un trabajo que revolucionó las bases del diseño de fármacos. En dicho trabajo, se des-

cribía la deducción y algunas aplicaciones de la ecuación de Hansch, método íntimamente relacionado con el precedente de Hammett.

Una de las primeras suposiciones de Hansch es que, en un sistema biológico dado, alguno de los equilibrios a los que se encuentra sometido el fármaco hasta llegar a la diana biológica (Figura 8.7) será el determinante de la velocidad global con que se produce el efecto farmacológico.



$$\text{velocidad de reacción} = \frac{d(\text{respuesta})}{dt} = k_x \cdot A \cdot C \quad (8.14)$$

Figura 8.7. Equilibrios de distribución de un fármaco entre la fase externa y la diana biológica.

La fracción de fármaco que alcanza la diana biológica (A) depende del transporte del fármaco a través de las diferentes barreras lipídicas y podrá relacionarse con la lipofilia o con el coeficiente de reparto (Capítulo 3, Apartado 3.5). Cuando se trata de una serie de fármacos, resulta conveniente definir la aportación que realiza un determinado sustituyente a la variación de lipofilia de la molécula problema con respecto a la molécula base. Para ello, Hansch definió una nueva constante para cada sustituyente, denominada *constante π de Hansch*, definida de acuerdo con la ecuación 8.15.

$$\pi_x = \log \frac{P_x}{P_H} \quad (8.15)$$

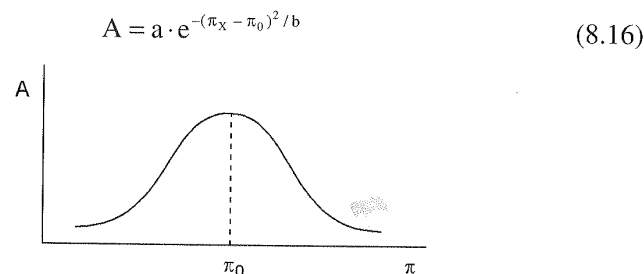
siendo P_x y P_H los coeficientes de reparto de las moléculas RX y RH, respectivamente. Normalmente, la determinación de estos parámetros suele llevarse a cabo a partir de derivados bencénicos, de los que puede disponerse de una amplia gama de sustituyentes. En la Tabla 8.6 se indican los valores de π de algunos de los grupos más usuales.

Tabla 8.6. Constantes π de Hansch para algunos sustituyentes representativos.

Sustituyente	$\pi_{\text{arom.}}$	$\pi_{\text{alif.}}$	Sustituyente	$\pi_{\text{arom.}}$	$\pi_{\text{alif.}}$
H	0,00		OC=O(CH ₃)	-0,64	-0,27
Br	0,86	0,60	CN	-0,57	-0,84
Cl	0,71	0,39	CO ₂ ⁻	-4,36	-4,67
F	0,14	0,17	C=O(NH ₂)	-1,49	-1,71
I	1,12	1,00	CH ₃	0,56	0,50
NH ₂	-1,23	-1,19	COCH ₃	-0,55	
NH ₃ ⁺		-4,19	C=O(Et)	0,51	
O ⁻	3,87		C(CH ₃) ₃	1,98	
OH	-0,67	-1,12	C ₆ H ₅	1,96	
OCH ₃	-0,02				

De la observación de la tabla se deduce que los sustituyentes más hidrófilos que el hidrógeno tienen valores de π negativos, mientras que los más lipófilos toman valores positivos. Otra observación importante es que el valor de π para un sustituyente es diferente según se determine a partir del reemplazamiento de un H aromático o alifático.

Como hipótesis de trabajo, Hansch estableció que la fracción de fármaco que alcanza la diana biológica (A) se halla relacionada con las constantes π_x según una curva de Gauss de distribución normal (ecuación 8.16).



donde π_0 es el valor *promedio* de los distintos π de la serie (no confundir con π_H , cuyo valor es 0, por definición). Por consiguiente, la velocidad del proceso biológico será (ecuación 8.17):

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = k_x \cdot a \cdot e^{-(\pi_x - \pi_0)^2 / b} \cdot C \quad (8.17)$$

Puesto que la concentración C se define como la dosis necesaria para conseguir un efecto prefijado en un tiempo predeterminado, el primer término de la ecuación 8.17 pasa a ser constante. Tomando logaritmos, se obtiene la ecuación 8.18.

$$\log (1/C) = -k\pi^2 + k'\pi\pi_0 - k''(\pi_0)^2 + \log k_x + k''' \quad (8.18)$$

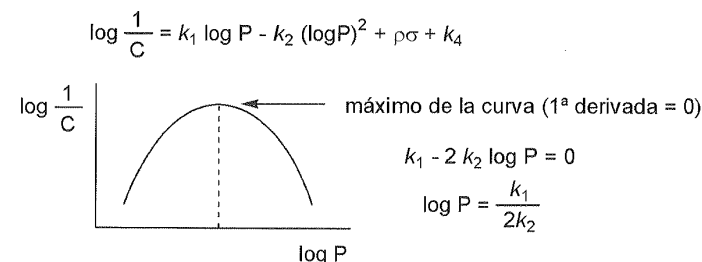
El valor de π_0 es una constante para cada serie y, por otra parte, cabe suponer que $\log k_x$ depende de la constante σ_x de Hammett (ecuación 8.9). Si se agrupan las constantes y se sustituye el término en σ , se obtiene la ecuación 8.19.

$$\log (1/C) = k_1\pi - k_2\pi^2 + \rho\sigma + k_4 \quad (8.19)$$

En términos de coeficiente de reparto P, la ecuación 8.19 puede expresarse como:

$$\log (1/C) = k_1 \log P - k_2(\log P)^2 + \rho\sigma + k_4 \quad (8.20)$$

Tanto las ecuaciones 8.19 como 8.20 indican una correlación parabólica entre la actividad farmacológica, expresada como $\log(1/C)$, y la lipofilia, expresada por P. De acuerdo con la ecuación de la parábola, el signo negativo en el coeficiente cuadrático indica que cabe esperar una lipofilia óptima para la serie de fármacos en estudio, lo que corresponderá con el máximo de la curva. Así, para la ecuación 8.20, el $\log P$ óptimo será $k_1/2k_2$ (Figura 8.8).

**Figura 8.8.** Cálculo de la lipofilia óptima para una serie de compuestos.

Este tipo de correlación no siempre es necesario; en ocasiones, las correlaciones lineales en las que se elimina el término cuadrático (ecuación 8.21), conducen a resultados satisfactorios y simplifican considerablemente el cálculo.

$$\log (1/C) = k_1\pi + \rho\sigma + k_4 \quad (8.21)$$

Posteriormente, el propio Hansch completaría las ecuaciones anteriores mediante la incorporación del término E_s , que pondera los efectos estéreos del sustituyente (Apartado 8.1.2.3), con lo que la ecuación de Hansch toma la forma indicada en 8.22.

$$\log (1/C) = -a\pi^2 + b\pi + \rho\sigma + \delta E_s + c \quad (8.22)$$

Las ventajas derivadas de la inclusión de parámetros adicionales en la ecuación de Hansch han de evaluarse con cautela. Desde un punto de vista es-

tadístico, se requieren al menos cinco compuestos para cada parámetro de la ecuación. Por consiguiente, habrá que ponderar en cada caso si una posible mejora en la correlación estadística de la ecuación, como resultado de la introducción de nuevos parámetros, compensa el esfuerzo de la preparación y evaluación de una serie más amplia de compuestos.

8.1.4. Predicción del coeficiente de reparto

Como ya se indicó en el Capítulo 3, el coeficiente de reparto (P) es una propiedad fisicoquímica que se emplea como indicador de la solubilidad en lípidos de un compuesto orgánico. Por otra parte, el coeficiente de reparto, en forma de log P, es también uno de los parámetros considerados en las reglas de Lipinski para la determinación de las «propiedades de fármaco» que cabe esperar para una molécula. Dado el carácter predictivo de estas reglas, resulta esencial disponer de métodos empíricos fiables para el cálculo del coeficiente de reparto a partir de la estructura de un compuesto determinado.

El primer método descrito para el cálculo de logP fue propuesto por Fujita, Iwasa y Hansch en 1964. Según este método, la relación entre el coeficiente de reparto P y las constantes π de los sustituyentes puede expresarse mediante la ecuación 8.23.

$$\log P(X-R-Y) = \log P(H-R-H) + \pi_X + \pi_Y \quad (8.23)$$

Es importante tener en cuenta que, en este método, *log P no es la suma de valores de π , sino el resultado de la suma de las constantes hidrófobas π a un coeficiente de partición base.*

Un método alternativo es el denominado clogP, debido a Leo (1990). En realidad, se trata de una modificación del denominado método de las fragmentaciones, descrito por Rekker en 1977, en que el log P se define de acuerdo con la ecuación 8.24:

$$\log P = \sum a_n f_n + \sum b_m F_m \quad (8.24)$$

donde «a» indica el número de veces que aparece el fragmento «f» de tipo «n» y «b» el número de veces que aparece el fragmento «F» de tipo «m». Aunque el principio en el que se basan los métodos de Rekker y de Leo son similares (la molécula se descompone en distintos fragmentos, cada uno de los cuales participa con una contribución específica en la lipofilia global), la cuantificación de los efectos estéreos, electrónicos y de puentes de hidrógeno para los fragmentos es diferente en cada método. En la actualidad, el método de Leo (clogP) es uno de los utilizados habitualmente en las reglas de Lipinski para la predicción de la lipofilia de una molécula. La parametrización de cada fragmento se ha determinado a partir del tratamiento estadístico de una serie de valores experimentales de logP de una amplia colección de compuestos. Uno de los mé-

todos de parametrización mejor optimizados es el que deriva de un cálculo estadístico, por el método de los mínimos cuadrados, a partir de las contribuciones de 222 fragmentos procedentes de 1.868 moléculas. Este método permite el cálculo de logP con una desviación standard de 0,43 y es aplicable a moléculas que contengan átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, halógeno y fósforo. La presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares eleva la desviación standard a 0,83.

Más recientemente, Moriguchi ha desarrollado un método más simple para el cálculo de log P (denominado mlogP) derivado de un estudio estadístico cuantitativo estructura-logP a partir de 1.230 moléculas con diversos sustituyentes. Los compuestos utilizados como base para el cálculo incluyen sistemas alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, así como diversos fármacos y pesticidas. El modelo predictivo que correlaciona la estructura con el logP por análisis de regresión multineal utiliza tan solo 13 parámetros para describir átomos con características hidrofóbicas, hidrofílicas, efectos de proximidad, sistemas insaturados, propiedades anfílicas, así como otras funcionalizaciones más específicas (Tabla 8.7).

Tabla 8.7. Parámetros utilizados en el método de Moriguchi.

Parámetro	Tipo ^{a)}	Descripción
CX	N	Suma del número de carbonos y halógenos multiplicado por C: 1.0, F: 0.5, Cl: 1.0, Br: 1.5, I: 2.0
NO	N	Número total de átomos de N y O
PRX	N	Efecto de proximidad de N/O; X-Y: 2.0, X-A-Y: 1.0 (X, Y: N/O, A: C, S o P) con una corrección (-1) para carboxamida/sulfonamida
UB	N	Número total de enlaces insaturados excepto los de NO ₂
HB	D	Variable muda para la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares como <i>orto</i> -OH y -CO-R, -OH y -NH ₂ , -NH ₂ y -COOH, o 8-OH/NH ₂ en quinolinas, 5 u 8-OH/NH ₂ en quinoxalinas, etc.
POL	N	Número de sustituyentes polares aromáticos (excluyendo Ar-CX ₂ - y Ar-CX=C-, X: C o H)
AMP	N	Propiedad anfótera; α -aminoácido: 1.0, ácido aminobenzoico: 0.5, ácido piridincarboxílico: 0.5
ALK	D	Variable muda para alcano, alqueno, cicloalcano o cicloalqueno (hidrocarburos con 0 ó 1 doble enlace)
RNG	D	Variable muda para la presencia de estructuras cíclicas excepto benceno y sus anillos condensados (aromáticos, heteroaromáticos e hidrocarburos cíclicos)
QN	N	Nitrógeno cuaternario: R ₄ N+: 1.0; N-óxido: 0.5
NO2	N	Número de grupos nitro
NCS	N	Isotiocianato (-N=C=S): 1.0; tiocianato (-S-C≡N): 0.5
BLM	D	Variable muda para la presencia de β -lactama

a) N: variable numérica; D: variable muda.

A partir de esos parámetros puede calcularse por análisis de regresión múltiple, la correspondiente ecuación para el conjunto de los 1.230 compuestos (ecuación 8.25).

$$\log P = 1.244(CX)^{0.6} - 1.017(NO)^{0.9} + 0.406PRX - 0.145(UB)^{0.8} + 0.511HB + 0.286POL - 2.215AMP \quad (8.25)$$

(t=60.5) (t=58.5) (t=33.8) (t=9.5) (t=5.9) (t=19.6) (t=19.5)

$$+ 0.912ALK - 0.392RNG - 3.684QN + 0.474NO_2 + 1.582NCS + 0.773BLM - 1.041$$

(t=9.5) (t=13.1) (t=22.1) (t=10.8) (t=16.4) (t=5.0)

$n = 1230, r = 0.952, s = 0.411, F_0(13,1216) = 900.4$

8.1.5. Otros parámetros empleados en la ecuación de Hansch

Uno de los factores que determinan el éxito de la correlación estructura-actividad es la elección adecuada de los parámetros que han de intervenir en la ecuación. En los apartados anteriores hemos descrito tres de los grupos de parámetros más utilizados para los sustituyentes: los que representan efectos electrónicos, los relacionados con efectos hidrófobos y los que cuantifican efectos estéreos.

Prácticamente cualquier magnitud cuantificable que se refiera a propiedades fisicoquímicas relacionadas con la estructura puede emplearse en el análisis QSAR, si bien no siempre los parámetros son los adecuados. La primera condición que han de cumplir todos los parámetros que intervienen en una ecuación polinómica del tipo de la de Hansch es la *máxima ortogonalidad*, es decir, que sean independientes entre sí. En caso contrario, las correlaciones serían buenas, pero no significativas.

8.1.5.1. Constantes \mathcal{F} y \mathcal{R} de Swain y Lupton

Uno de los problemas asociados al empleo de la constante σ deriva del hecho de que esta parametriza tanto los efectos resonantes como los inductivos. Dado que ambos efectos pueden influir de forma distinta sobre la actividad farmacológica, el parámetro σ se ha descompuesto en dos factores, denominados constantes de Swain y Lupton, \mathcal{F} , constante de campo («*field constant*») y \mathcal{R} , constante de resonancia. En realidad, la constante σ puede representarse como una combinación lineal de ambos factores (ecuación 8.26).

$$\sigma = r\mathcal{R} + f\mathcal{F} \quad (8.26)$$

El parámetro \mathcal{F} se determina a partir del efecto que ejerce sobre la ionización de los ácidos biciclo[2.2.2]octanocarboxílicos un sustituyente X en la posición 4 (Figura 8.9). En este sistema, se considera que el efecto resonante ejercido por X es nulo.

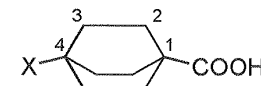


Figura 8.9. Ácidos biciclo[2.2.2]octanocarboxílicos.

A partir de los valores de \mathcal{F} para una serie de sustituyentes, de su relación con σ_p se determina el valor de r que habrá de servir, en la ecuación 8.26, para calcular el parámetro \mathcal{R} de cada uno de los sustituyentes.

Al igual que los valores de σ , las constantes \mathcal{F} y \mathcal{R} son negativas para sustituyentes dadores de electrones y positivas para sustituyentes atrayentes de electrones. En la Tabla 8.8 se indican los valores de estas constantes para algunos sustituyentes.

Tabla 8.8. Constantes de Swain y Lupton.

Sustituyente	\mathcal{F}	\mathcal{R}	Sustituyente	\mathcal{F}	\mathcal{R}
H	0,00	0,00	OC=O(CH ₃)	0,41	-0,07
Br	0,44	-0,17	CN	0,51	0,19
Cl	0,41	-0,15	CO ₂ ⁻	-0,15	0,13
F	0,43	-0,34	CF ₃	0,38	0,19
I	0,40	0,19	C=O(NH ₂)	0,24	0,14
NO ₂	0,67	0,16	CH ₃	-0,04	-0,13
NH ₂	0,02	-0,68	CH ₂ OH	0,00	0,00
NH ₃ ⁺	0,94	-0,27	COCH ₃	0,32	0,20
O ⁻	-0,35	-0,27	C=O(Et)	0,33	0,15
OH	0,29	-0,64	C(CH ₃) ₃	-0,07	-0,13
OCH ₃	0,26	-0,51	C ₆ H ₅	0,08	-0,08

8.1.5.2. Refractividad molar y peso molecular

La característica común de estos dos parámetros es que representan una medida indirecta del volumen global del sustituyente. La refractividad molar, generalmente abreviada como **MR** («*molar refractivity*») es una magnitud fisicoquímica de fácil determinación en el caso de líquidos, ya que se aplica la expresión de Lorentz-Lorentz (ecuación 8.27).

$$MR = \frac{PM(n^2 - 1)}{d(n^2 + 2)} \quad (8.27)$$

PM: peso molecular
n: índice de refracción
d: densidad

De una manera aproximada, el parámetro **MR** es proporcional al tamaño de la molécula o grupo considerado. En la Tabla 8.9 se indican los valores de **MR** para algunos sustituyentes. Sin embargo, su empleo en los análisis de regresión múltiple debe hacerse con precaución, ya que se ha demostrado que el parámetro **MR** contiene un componente electrónico relacionado con la polarizabilidad. Puesto que no se trata de un parámetro estérico puro, podría ser poco ortogonal con los parámetros electrónicos empleados en la ecuación.

Tabla 8.9. Valores de MR para algunos sustituyentes.

Sustituyente	MR	Sustituyente	MR
H	1,03	CO ₂ ⁻	6,05
Br	8,88	CHO	6,88
Cl	6,03	CO ₂ H	6,93
F	0,92	CF ₃	5,02
I	13,94	C=O(NH ₂)	9,81
NH ₂	5,42	CH ₃	5,65
OH	2,85	CH ₂ OH	7,19
OCH ₃	7,87	COCH ₃	11,18
OC=O(CH ₃)	12,47	C=O(OCH ₃)	12,87
CN	6,33	C(CH ₃) ₃	19,62
		C ₆ H ₅	25,36

8.1.5.3. Radios de van der Waals y parámetros de Verloop

El radio de van der Waals (r_{vdw}) está linealmente relacionado con la constante E_s de Taft, según la ecuación:

$$E_s = -1,839 r_{vdw} + 3,484 \quad (r = 0,997) \quad (8.28)$$

Aunque el propio radio de van der Waals de un sustituyente puede emplearse como parámetro estérico en la ecuación de Hansch, dado que no todos los sustituyentes son esféricos, se han desarrollado numerosas variantes que consideran las dimensiones del sustituyente individualmente. Uno de los sistemas más conocidos es el de Verloop. Verloop desarrolló, a mediados de los años setenta, un nuevo tipo de constantes, calculadas mediante el programa Sterimol®, a partir de las dimensiones de un modelo molecular de tipo CPK. El programa determina seis parámetros para cada sustituyente en su conformación más estable: la longitud (L), la anchura mínima (B_1), otras tres anchuras (B_2 , B_3 y B_4), perpendiculares entre sí y con B_1 y la anchura máxima B_5 (Figura 8.10).

Los valores L , B_1 y B_5 suelen ser los más empleados en análisis de correlación (Tabla 8.10).

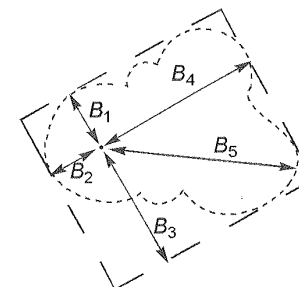


Figura 8.10. Parámetros Sterimol® para el grupo metoxilo (L es perpendicular al plano y no se indica).

Tabla 8.10. Valores de Verloop para algunos sustituyentes.

Sustituyente	L	B_1	B_5	Sustituyente	L	B_1	B_5
H	2,06	1,00	1,00	CHO	3,53	1,60	2,36
F	2,65	1,35	1,35	CH ₂ OH	3,97	1,52	2,70
Cl	3,52	1,80	1,80	COCH ₃	4,06	1,60	3,13
Br	3,82	1,95	1,95	CO ₂ H	3,91	1,60	2,66
I	4,23	2,15	2,15	COOCH ₃	4,73	1,64	3,36
NO ₂	3,44	1,70	2,44	NH ₂	2,78	1,35	1,97
CH ₃	2,87	1,52	2,04	NHCOCH ₃	5,09	1,35	3,61
CF ₃	3,30	1,99	2,61	OH	2,74	1,35	1,93
CN	4,23	1,60	1,60	OCH ₃	3,98	1,35	3,07

8.1.5.4. Parámetros mecanocuánticos

Un tipo de parámetros indicativos del carácter electrónico de cada porción de un compuesto son los obtenidos mediante el cálculo de las *densidades de carga* localizadas en cada átomo. Se trata de parámetros directamente representativos de una magnitud física y, por tanto, mucho más adecuados para la interpretación posterior en términos de enlace químico de las relaciones estructura-actividad obtenidas. El inconveniente principal que presenta este tipo de parámetros en su empleo en QSAR es el elevado número de ellos que se requiere. Una molécula sencilla puede tener entre 30 y 40 átomos y, si pretendemos establecer una relación entre su densidad de carga y la actividad de la serie, serán precisos unos 200 compuestos para que sea significativa ya que se requieren al menos 5 compuestos por cada parámetro que se introduzca en la ecuación.

8.1.6. Valor predictivo de la ecuación de Hansch

El objetivo último de la ecuación de Hansch es alcanzar una correlación estadísticamente significativa entre ciertos parámetros fisicoquímicos de una fa-

milia de compuestos y su actividad biológica. Con la ecuación así obtenida, podrá *predecirse* la estructura de nuevos compuestos de una misma familia para los que cabrá esperar una actividad óptima. Como es lógico, esta aproximación permite dirigir la síntesis hacia aquellos análogos previsiblemente más interesantes, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero.

El desarrollo práctico de una ecuación de Hansch se rige por una serie de criterios:

a) Selección de las variables independientes: En los apartados anteriores se han descrito algunas de las variables más empleadas en la ecuación de Hansch. Como norma general, la condición más importante que deben cumplir las variables escogidas es que sean ortogonales (independientes entre sí).

b) Justificación de la elección de variables independientes: Cada término de la ecuación se ha de validar estadísticamente, si bien pueden construirse ecuaciones de Hansch con todas las combinaciones posibles de las variables seleccionadas.

c) Principio de parsimonia: A igualdad de significación estadística, se elige el modelo más simple; en general, se considera como modelo más simple aquél que contiene menor número de variables o bien las variables de más fácil determinación.

d) El número de compuestos necesarios para definir una ecuación de Hansch está en función del número de variables que se pretendan introducir en la ecuación. Se acepta, como norma general, que por cada variable son necesarios 5 o 6 compuestos.

e) La mejor correlación ha de poder racionalizarse sobre la base de principios fisicoquímicos bien establecidos.

Las ecuaciones de Hansch que se encuentran descritas en la literatura son el resultado de la aplicación del método conocido como *análisis de regresión multilíneal* mediante el método de los mínimos cuadrados y su valoración estadística. Sin pretender entrar en el detalle matemático de este método, existen tres estrategias generales para realizar el análisis de regresión multilíneal:

a) Por pasos: se empieza por la variable con mejor coeficiente de correlación y se van añadiendo una a una nuevas variables independientes hasta que ya no haya otra significativa.

b) Eliminación hacia atrás: se hace una correlación con todas las variables y se elimina la menos significativa. Se repite el proceso sucesivamente hasta alcanzar la mejor ecuación.

c) Búsqueda sistemática: se fija el número de variables de la ecuación y se prueban todas las combinaciones de variables posibles, eligiendo las que conduzcan a la mejor ecuación.

8.1.7. Alcance y limitaciones del método de Hansch

El método de Hansch, cuyas líneas generales se han descrito en los apartados anteriores, presenta una serie de ventajas que lo han hecho enormemente útil en el diseño de fármacos. Entre ellas, cabe citar las siguientes:

- a) El uso de descriptores o parámetros de los sustituyentes, permite que los datos obtenidos a partir de sistemas químicos orgánicos sencillos puedan utilizarse para la predicción de la actividad biológica de sistemas más complejos.
- b) Las predicciones son cuantitativas, dentro de los límites estadísticos.
- c) El método es económico y fácil de utilizar.
- d) Las conclusiones obtenidas en el análisis pueden aplicarse a sustituyentes no incluidos en un análisis particular.

Sin embargo, el método no está exento de limitaciones. Algunas de las cuales son:

- a) La necesidad de disponer, para cada sustituyente, de los valores de los parámetros elegidos para la ecuación.
- b) Se ha de incluir un número relativamente elevado de compuestos (5 o 6 por parámetro) para que las ecuaciones resultantes sean estadísticamente significativas.
- c) Los resultados deducidos a partir de moléculas pequeñas pueden resultar modelos imperfectos de los sistemas biológicos.

8.2. MODELO DE FREE-WILSON

Casi al mismo tiempo en que Hansch introdujo el método extratermodinámico, Free y Wilson publicaron un procedimiento QSAR basado en principios distintos. La hipótesis de trabajo consiste en atribuir la actividad biológica de un compuesto a su estructura. Así, el núcleo básico será responsable de una parte de la actividad, que vendrá modulada por la contribución a la actividad de cada sustituyente.

Un ejemplo de la aplicación de este método lo encontramos en los estudios de toxicidad de los derivados del 2-fenil-1-aminoindano indicados en la Figura 8.11.

A partir de los datos indicados, resulta sencillo calcular la contribución de cada sustituyente a la toxicidad. Así:

$$\begin{aligned} \text{contribución de H en posición R}^2: & 1,70 - 1,47 = +0,23 \\ \text{contribución de CH}_3 \text{ en posición R}^2: & 1,24 - 1,47 = -0,23 \\ \text{contribución de N(CH}_3)_2 \text{ en posición R}^1: & 1,89 - 1,47 = +0,42 \\ \text{contribución de N(Et)}_2 \text{ en posición R}^1: & 1,05 - 1,47 = -0,42 \end{aligned}$$

en la evaluación y comparación de la actividad de ambos y se prosigue en el árbol según sea su relación de actividades. El proceso se repite tantas veces como sea necesario hasta alcanzar el análogo más activo de la serie.

Otro de los métodos que se han utilizado para el diseño de una serie representativa de fármacos, en esta ocasión previa a la obtención de cualquier resultado farmacológico, consiste en la utilización de los llamados *diagramas de Craig*. Se trata de representaciones bidimensionales en las que se enfrentan dos propiedades concretas de los sustituyentes. En el ejemplo indicado en la Figura 8.13 se representan los valores de σ de Hammett de una serie de sustituyentes frente a los correspondientes valores de π de Hansch. La partición en cuadrantes del espacio así definido permite la elección de sustituyentes sustancialmente distintos entre sí a la hora de diseñar una serie. Por ejemplo, si se quieren diseñar cuatro análogos de un determinado compuesto base, se escogería un sustituyente de cada cuadrante.

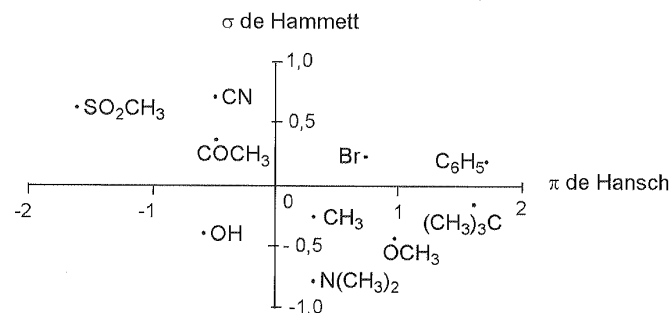


Figura 8.13. Diagrama de Craig de σ frente a π .

9

Nuevas tecnologías en el diseño de fármacos

Con el fin de incrementar la probabilidad de éxito en la búsqueda de nuevos compuestos con actividad farmacológica se han desarrollado diversas estrategias. En el Capítulo 6 ya se mencionó la química combinatoria por su capacidad para permitir la síntesis simultánea de un número importante de moléculas, reduciendo así el tiempo necesario para su obtención y aumentando la probabilidad de conseguir un compuesto activo. Otra de las estrategias consiste en dirigir los esfuerzos hacia moléculas concretas con una elevada probabilidad de que resulten activas. Esta consideración se basa en el conocimiento de la estructura tridimensional, tanto de las moléculas candidatas a nuevo fármaco como de la diana biológica sobre la que se prevé que actúen. Es en este contexto en el que el desarrollo de la química computacional ha permitido el avance de diversas técnicas utilizadas en el denominado diseño de fármacos asistido por ordenador (CADD, del inglés «*Computer Assisted Drug Design*»). El presente capítulo pretende ser una somera introducción a algunas de dichas técnicas.

9.1. MODELIZACIÓN MOLECULAR

En el término genérico *modelado* o *modelización molecular* se incluyen todas aquellas técnicas computacionales que tienen como finalidad el estudio estructural tridimensional de las moléculas. Los programas de modelado molecular permiten simular su estructura y calcular la estabilidad (absoluta o relativa) de los distintos conformeros posibles para las mismas. Además, dependiendo del tipo de programa utilizado, se pueden calcular diversas propiedades fisicoquímicas, entre ellas el momento dipolar global de la molécula, el calor de formación, el pK_a , el coeficiente de reparto, así como propiedades di-