

ARTÍCULO ORIGINAL

**Caracterización *in silico* de salicilideniminas con potencialidades de uso en medicina**  
***In silico* characterization of salicylidenimines with a potential use in medicine**

Elso Manuel Cruz Cruz\*, Liliana Mireya Aguilar Castro\*\*

\*Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. \*\*Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, campus Hidalgo. México. **Correspondencia a:** Elso Manuel Cruz Cruz, correo electrónico: elso.cruz@gmail.com

Recibido: 1 de noviembre de 2016

Aprobado: 21 de julio de 2017

**RESUMEN**

**Fundamento:** la búsqueda de nuevas estructuras básicas con potencialidades de presentar actividades biológicas constituye un tema permanente de investigación.

**Objetivo:** modelar *in silico* propiedades estructurales y electrónicas en una muestra de salicilideniminas con potencialidades de uso en medicina.

**Métodos:** se emplearon cálculos semiempíricos para optimizar las geometrías. Las propiedades electrónicas se calcularon siguiendo la teoría del funcional de la densidad. Se analizaron las densidades de cargas atómicas y los orbitales de frontera. Los cálculos se ejecutaron en computadoras personales.

**Resultados:** se modelaron tres salicilideniminas y el complejo de una de ellas con Zn; cada salicilidenimina presentó dos conformaciones estables, interconvertibles entre sí por rotación libre sobre el enlace nitrógeno-carbono de la parte aminoácida; la distribución de los potenciales electrostáticos evidenció estabilidad de todas las estructuras; según los orbitales de frontera, deben ser reactivas electrónicamente.

**Conclusiones:** las salicilideniminas son viables de ser estudiadas *in silico* por la metodología definida. Los modelos muestran que son compuestos estables y reactivos.

**Palabras clave:** CÁLCULO DE PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y ELECTRÓNICAS; DISEÑO DE MEDICAMENTOS; EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE MEDICAMENTOS; PRODUCTOS QUÍMICOS Y MEDICAMENTOS.

**Descriptores:** DISEÑO DE MEDICAMENTOS; EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE MEDICAMENTOS; PRODUCTOS QUÍMICOS Y MEDICAMENTOS.

**ABSTRACT**

**Background:** the search for new basic structures with a potential for presenting biological activities is an ongoing research topic.

**Objective:** to model *in silico* structural and electronic properties in a sample of salicylidenimines with a potential use in medicine.

**Methods:** semi-empirical calculations were used to optimize the geometries. The electronic properties were calculated according to the density functional theory. The densities of atomic charges and frontier orbitals were analyzed. The calculations were carried out in personal computers.

**Results:** three salicylidenimines and the complex of one of them, with Zn, were modeled; each salicylidenimine presented two stable conformations, inter-convertible between them by free rotation on the nitrogen-carbon bond of the amino acid part; the distribution of electrostatic potentials showed stability of all the structures; according to the frontier orbitals, they must be electronically reactive.

**Conclusions:** salicylidenimines are viable to be studied *in silico* by means of the methodology defined. The models show that they are stable and reactive compounds.

**Key words:** STRUCTURAL AND ELECTRONIC PROPERTIES CALCULATIONS; DRUG DESIGN; DRUG SCREENING; CHEMICAL PRODUCTS AND MEDICINES.

**Descriptors:** DRUG DESIGN; DRUG SCREENING; CHEMICAL PRODUCTS AND MEDICINES.



## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de fármacos es sin dudas un proceso complejo y altamente costoso, que en su forma racional incluye la identificación de compuestos que se unen a un blanco terapéutico o que muestran determinada actividad biológica. Una vez identificados es preciso convertirlos en compuestos viables por sus propiedades farmacológicas: baja toxicidad, solubilidad adecuada según posible formulación y otras propiedades farmacocinéticas requeridas.

El modelo clásico para el desarrollo de un medicamento comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas a ello. Continúa con la identificación de compuestos activos frente a la diana molecular y la optimización de sus propiedades en función de alcanzar la mejor actividad biológica. En general estos ensayos se hacen *in vitro* con blancos moleculares aislados de las células, luego en animales y a continuación las pruebas clínicas en humanos. La mayoría de los compuestos que muestran actividades *in vitro* con las dianas moleculares fallan las pruebas siguientes, frecuentemente por limitaciones en las propiedades farmacocinéticas, no alcanzar la especificidad necesaria y afectar otros procesos, toxicidad, entre otros. Se estima que de cada 9000 moléculas biológicamente activas solo una tiene uso clínico. Como resultado, el desarrollo de un nuevo fármaco necesita regularmente más de diez años y costos de cientos de millones de dólares. (1)

El empleo de métodos *in silico* constituye una vía cada vez más utilizada en el desarrollo de fármacos, fundamentalmente bajo el concepto de diseño de fármacos asistido por computadoras. Estos métodos se pueden emplear en la propuesta inicial de la estructura del posible nuevo compuesto líder, la elucidación de mecanismos de acción o la evaluación de modificaciones que lleven a mejorar las propiedades de medicamentos existentes. (1) En el caso de la identificación de nuevas moléculas candidatas, sobre las cuales enfocar primero las pruebas experimentales, suele realizarse el escaneo de la superficie energética, lo que permite obtener la conformación más estable, para luego evaluar sus propiedades electrónicas y posible interacción con una diana molecular específica. La búsqueda del compuesto líder a evaluar puede partir de conocimientos previos, sugerentes de determinadas propiedades estructurales y electrostáticas necesarias, que permitan asegurar la interacción del nuevo fármaco con la diana molecular.

La incorporación de los estudios *in silico* permite disminuir de forma apreciable el tiempo y los costos asociados al desarrollo de nuevos medicamentos. (2) Este tipo de estudios han jugado un papel significativo en la investigación de moléculas que actualmente se encuentran en uso clínico o están en fases muy avanzadas de ensayos clínicos. (1, 3, 4)

En la literatura especializada se reportan salicilidenimas y compuestos estructuralmente relacionados, incluyendo complejos metálicos, que poseen gran variedad de actividades farmacológicas. Es por ello que mantienen el interés de investigadores, en cuyos trabajos se reportan la síntesis y evaluación de la posible actividad biológica de nuevos compuestos de este tipo. (5, 6) En la actualidad existen sustanciales avances acerca de los conocimientos de las propiedades estructurales de muchos de estos compuestos. Así, por ejemplo, es posible reseñar como a partir de la etnofarmacología, evaluación biológica de la acción farmacológica de productos naturales de uso tradicional, combinado con el desarrollo de los métodos instrumentales en química, contribuyeron a identificar, aislar y caracterizar el  $\beta$ -D-salicin y otros metabolitos con probada actividad antiinflamatoria, antioxidante, antiproliferativa y potencialmente proapoptóticos. (6)

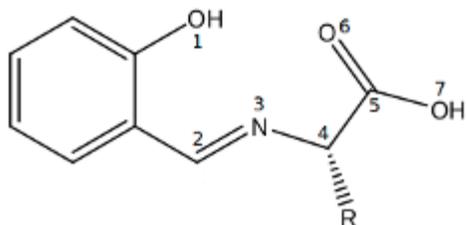
Por otra parte, los benzoxazoles también constituyen compuestos químicos de interés por sus variadas actividades farmacológicas. Existen referentes que evidencian la síntesis y caracterización de nuevos derivados benzoxazólicos, evaluados como posibles agentes anticancerígenos, antibióticos o para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, por citar algunos. (7-10)

El presente trabajo forma parte de una propuesta de investigación mucho más amplia, en la cual se pretenden sintetizar nuevos derivados benzoxazólicos, partiendo de salicilidenimas. Seleccionar las salicilidenimas con mejores propiedades y que además permitan elaborar una estrategia de síntesis de derivados benzoxazólicos con más posibilidades de tener actividad biológica es un problema científico que, de ser resuelto, reduciría tiempo y gastos de recursos. Es por ello que en el presente trabajo se recurrió a los estudios *in silico* para caracterizar por métodos de la química computacional propiedades estructurales y electrónicas en una muestra de salicilidenimas. Los principales resultados obtenidos en la fase inicial de la investigación se socializan mediante la presente comunicación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se hace el análisis de propiedades estructurales y electrónicas calculadas de una muestra conformada por tres salicilidenimas. Se realizó la modelación *in silico* de los compuestos, en los que se utilizó como sustituyente en el radical (R): hidrógeno (H) en el compuesto 1; el radical metilo ( $-\text{CH}_3$ ), en 2 y el bencilo ( $-\text{C}_6\text{H}_5$ ), en 3. La **figura 1** muestra la estructura química desarrollada de las salicilidenimas, donde R representa la parte variable en este estudio.

**FIGURA 1. Estructura química desarrollada de las salicilidenimas estudiadas, donde R = H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Se numeran los centros atómicos con densidades de cargas de mayor interés**



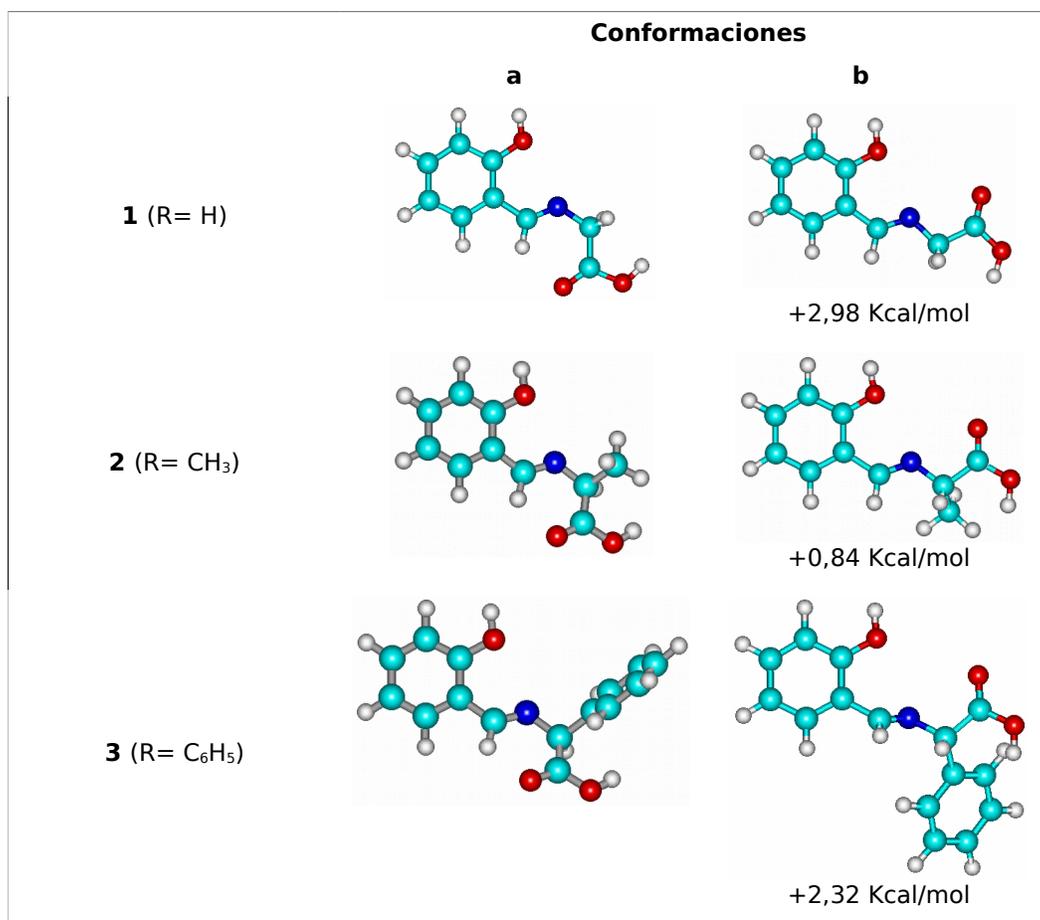
**Detalles computacionales.** En la modelación molecular se emplearon computadoras personales. Las estructuras tridimensionales se obtuvieron mediante la optimización de las geometrías moleculares aplicando cálculos semiempíricos basados en la modificación de la negación a la superposición diatómica, específicamente el modelo parametrizado 3 (PM3, *Parametric Model 3*), ampliamente avalado en la literatura especializada. (11, 12) Para ello se empleó el paquete de programas MOPAC, versión 7.01.3 para Linux. Una vez obtenidas las geometrías de equilibrio se verificó correspondieran a mínimos locales, mediante el

cálculo de las frecuencias vibracionales. A partir de las estructuras optimizadas se calcularon las densidades de cargas naturales y los orbitales moleculares, según la teoría del funcional de la densidad (DFT, *Density Functional Theory*), muy utilizada en el estudio de biomoléculas. (13) Específicamente se trabajó a un nivel DFT/B3LYP/6-31G(d) // HF/PM3. Siguiendo una tendencia conocida para la evaluación de los primeros criterios de reactividad química se utilizó la teoría de los orbitales de frontera de Fukui. (14) Se cuantificaron los criterios de reactividad calculando las diferencias energéticas LUMO - HOMO, la dureza ( $\eta$ ) y la blandura ( $\sigma$ ); estas últimas se calcularon según las expresiones:  $\eta = (\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}) / 2$  y  $\sigma = 1 / \eta$ . Las modelaciones moleculares se realizaron con el paquete de programas Gaussian 98 versión A.7 para Linux. En la confección de las estructuras moleculares iniciales y la visualización de características estructurales y electrónicas se utilizó el programa HyperChem 5.02.

## RESULTADOS

En la **figura 2** se muestran las estructuras tridimensionales obtenidas al realizar la optimización de geometrías de las moléculas estudiadas.

**FIGURA 2. Conformaciones espaciales optimizadas. Se incluyen los valores de diferencias energéticas entre conformeros**



En los tres casos se encontraron pares de conformaciones estables, denominadas **a** y **b**, las que resultan fácilmente interconvertibles entre sí por rotación alrededor del enlace N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (dirigirse a la **figura 1** para la definición de los números de los átomos).

La rotación alrededor del enlace N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, para pasar de la conformación **a** hacia la **b**, requiere menos de 3 Kcal/mol. En las conformaciones **a** el grupo carboxilo se encuentra en el plano opuesto, alejado del OH del fragmento fenólico, mientras que en **b** ambos grupos tienden a alinearse buscando un mismo plano entre los átomos numerados del 1 al 6 (**figura 1**).

En la **tabla 1** se muestran los detalles que cuantifican las características estructurales referidas anteriormente. En la misma se puede observar que los valores de las distancias entre el oxígeno del grupo hidroxilo y el nitrógeno 3 no varían mucho entre las diferentes conformaciones, 0,0156 nm en el caso más extremo. Sin embargo, el nitrógeno se va saliendo progresivamente del plano del hidroxilo cuando se sustituye el hidrógeno del carbono 4 por -CH<sub>3</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Relacionado con ello, y facilitado por la rotación libre alrededor del enlace N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, las

conformaciones finales estables tienden a una estructura más plana, similares a isómeros *trans* para **a** y *cis* para **b**, si se tiene presente el fragmento de átomos numerados del 1 al 6.

**TABLA 1. Ángulos de interés (en grados) y distancia (en nm) entre el oxígeno del grupo hidroxilo (-OH) y el nitrógeno (N)**

Compuesto		Distancia	N fuera del plano*	Rotación en N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>
<b>1</b> (R= H)	<b>a</b>	0,2776	0,5	1,5
	<b>b</b>	0,2763	0,2	179,8
<b>2</b> (R= CH <sub>3</sub> )	<b>a</b>	0,2809	11,8	7,6
	<b>b</b>	0,2766	20,4	159,8
<b>3</b> (R= C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>a</b>	0,2866	34,5	15,3
	<b>b</b>	0,2919	51,1	125,5

\*Desviación de la planaridad del nitrógeno respecto al plano del fragmento fenólico

**TABLA 2. Efecto del sustituyente sobre las densidades de cargas atómicas de interés**

Compuesto		Variación de las densidades de cargas*						
		Átomos con cargas negativas				Átomos con cargas positivas		
		O <sub>1(-OH)</sub>	N <sub>3</sub>	O <sub>6(-COOH)</sub>	O <sub>7(-COOH)</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>
<b>2</b> (R= CH <sub>3</sub> )	<b>a</b>	↑ 0,013	↓ 0,011	↑ 0,001	↑ 0,015	↓ 0,011	↑ 0,063	↑ 0,010
	<b>b</b>	↑ 0,012	↑ 0,024	↑ 0,004	↑ 0,020	↓ 0,070	↑ 0,063	↑ 0,014
<b>3</b> (R= C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>a</b>	↑ 0,017	↑ 0,003	0,0	↑ 0,015	↑ 0,011	↑ 0,222	↑ 0,015
	<b>b</b>	↓ 0,030	↑ 0,010	0,0	↑ 0,017	↑ 0,081	↑ 0,207	↑ 0,017

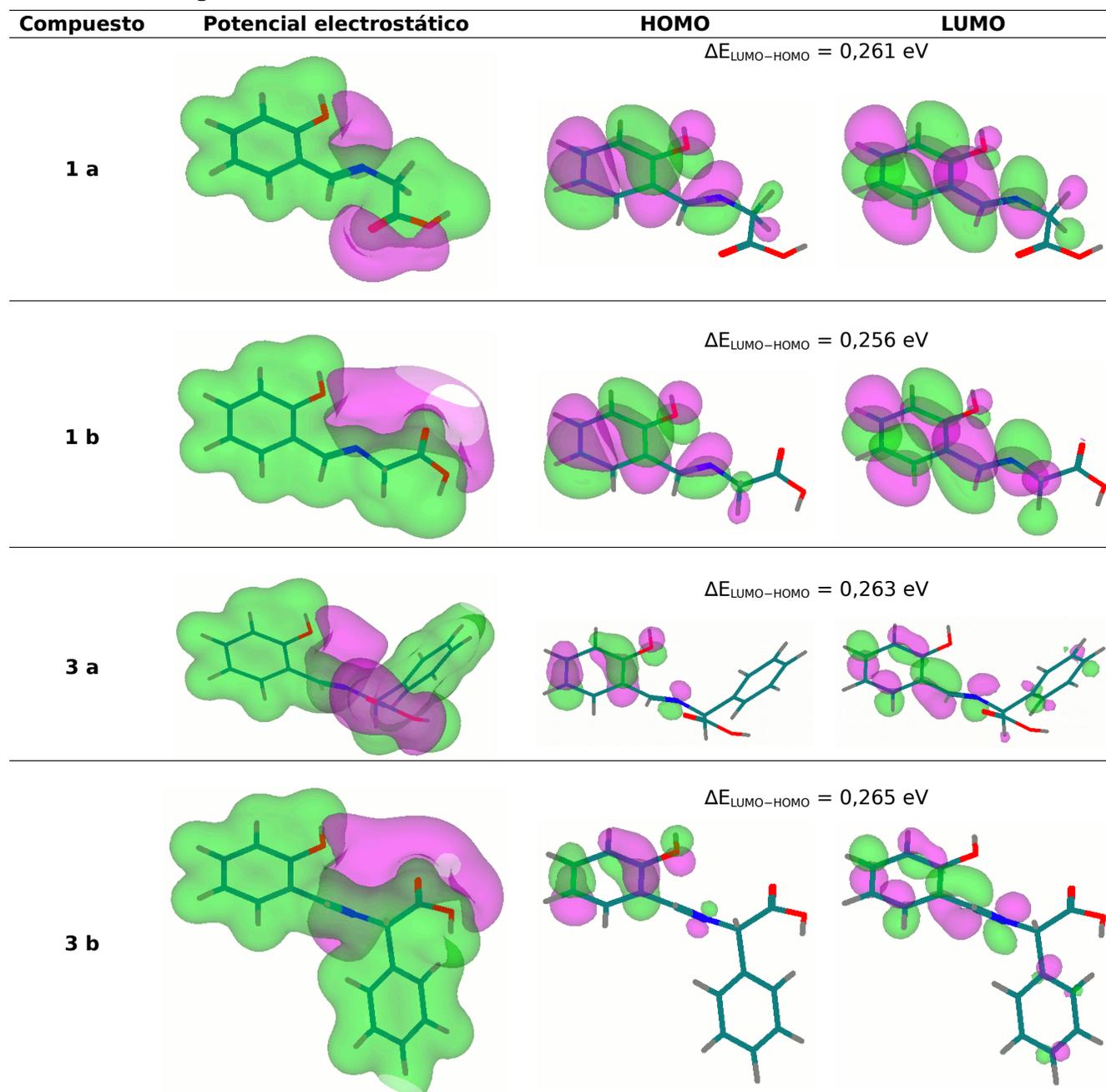
\*Respecto a las densidades de cargas en **1** (R= H) para ambas conformaciones, **a** y **b**. Se utilizó la numeración definida en la **figura 1**. Las flechas indican que los valores aumentan o disminuyen en las cantidades que se refiere en cada caso.

En la **tabla 2** se detallan los efectos que provocan los sustituyentes en el carbono 4 sobre las densidades de cargas de los átomos más significativos para la reactividad química esperable en este tipo de compuestos. Como se observa, los sustituyentes no inducen variaciones de importancia en las densidades de cargas, a excepción de los compuestos **3 a** y **b**, donde la densidad de carga positiva en el carbono que recibe al radical fenilo se incrementa algo, en 0,2 e.

En la **figura 3** aparecen las representaciones tridimensionales de los potenciales electrostáticos y los orbitales de frontera, se excluyeron las imágenes de **2 a** y **2 b** por razones de espacio y porque no existieron diferencias apreciables con sus homólogos **1 a** y **1 b**. Respecto a los potenciales electrostáticos se debe resaltar como los conformeros **b** muestran una zona extendida de densidades de carga

negativas que va desde el oxígeno 1 llegando hasta el oxígeno 7. En los conformeros **a** existen dos zonas más reducidas de densidades de cargas negativas, aisladas entre si, una debido al oxígeno 1 y el nitrógeno, y la otra consecuencia del grupo carboxilo.

Los orbitales de frontera muestran en todos los compuestos una mayor influencia del anillo fenólico en los orbitales ocupados más energéticos (HOMO), localización que se extiende hasta el nitrógeno para los orbitales desocupados más bajos en energía (LUMO). Respecto a los valores que cuantifican las diferencias energéticas entre ambos tipos de orbitales,  $\Delta E_{LUMO-HOMO}$ , fueron muy similares, al punto que el cálculo de la dureza ( $\eta$ ) mostró valores que oscilaron alrededor de 0,13 y para la blandura ( $\sigma$ ) en 7,63.

**FIGURA 3. Representación de potenciales electrostáticos y orbitales de frontera\*. Se incluyen las variaciones energéticas entre orbitales de frontera**

\*Las representaciones del compuesto **2** no mostraron información visual novedosa, resultando muy similares a **1**. En la conformación **2 a**  $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$  fue de 0,262 eV y en **2 b** de 0,260 eV.

Se intentó modelar posibles complejos metálicos de cinc (Zn II), con la fórmula general  $\text{Zn}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ , donde L correspondió al compuesto **1 b**, cabeza de serie, sin embargo no fue posible al nivel teórico que se realizó la búsqueda de conformaciones estables. Ante los intentos fallidos se probó a obtener primero el fragmento  $\text{Zn}(\text{L})_2$  y luego adicionar las dos moléculas de agua, una por encima del plano y la otra por debajo, pero tampoco resultó.

## DISCUSIÓN

El empleo de técnicas *in silico* para el escaneo de superficies de energía potencial en la búsqueda de estructuras tridimensionales estables es ya una forma tradicional en la búsqueda de moléculas de interés por sus propiedades biológicas. (15) La química computacional aglutina un amplio arsenal de herramientas con utilidad probada para este fin, donde es bien conocida la relación inversa entre la profundidad del nivel teórico que se utilice y el tamaño del sistema de átomos al cual se pueda

aplicar. Así, cuando se emplean aproximaciones teóricas de mayor rigor cuántico, los sistemas a estudiar se ven limitados a moléculas con menor cantidad de átomos. La modelación de sistemas moleculares de mayor tamaño obliga al empleo de métodos de cálculo más aproximados. La limitante radica en la disponibilidad de recursos informáticos que soporten la gran capacidad de cálculo necesaria.

Es común entonces que al iniciar un nuevo proyecto de investigación se realice la definición de una metodología propia a seguir donde se tenga presente la disponibilidad de capacidad de cálculo, el tamaño de los sistemas a estudiar y las propiedades moleculares de mayor interés para evaluar *in silico*.

En este contexto y con la intención de tener una metodología única para evaluar *in silico* propiedades estructurales y electrónicas en salicilideniminas, objeto de la presente comunicación, derivados benzoxazólicos y complejos de ambos con metales, se optó por emplear cálculos semiempíricos en la búsqueda de las conformaciones tridimensionales estables de los compuestos de interés. La selección se basó en la reconocida calidad de estos métodos para el estudio de moléculas similares de interés biológico (16, 17) y la facilidad de poder ejecutar los cálculos en computadoras personales disponibles en laboratorios con modestos recursos.

Las estructuras estables obtenidas mostraron la peculiaridad, nada sorprendente, de que los tres compuestos estudiados tuvieran pares de conformaciones estables, fácilmente interconvertibles entre sí por rotación alrededor del enlace N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, resultando en una isomería tipo *cis-trans* respecto al fragmento de átomos numerados del 1 al 6 (**figura 1**), átomos de mayor interés como potenciales centros de reactividad química. Las diferencias entre los conformeros fueron siempre inferior a 3 Kcal/mol, energía fácilmente disponible en el medio molecular, lo que hace ambas conformaciones perfectamente viables de coexistir. Si bien los conformeros **a** resultan ligeramente más estables, los **b** muestran potenciales electrostáticos con formas espaciales más atractivas para las reacciones con iones metálicos o agentes electrofílicos en general (**figura 3**). Relacionado con ello, en los conformeros **b** existe una marcada tendencia a la planaridad entre el oxígeno 1, carbono 5 y oxígeno 6.

Al trabajar con familias de compuestos donde se cambia el sustituyente en una posición específica es necesario valorar entre los posibles efectos los cambios que esto puede provocar en las distribución de las densidades de carga. Aunque solo se estudiaron dos derivados, R = -CH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, con cuatro configuraciones, se realizó el referido análisis, pero no se observaron cambios significativos en las densidades de carga sobre los átomos de mayor interés (**tabla 2**). Solo en **3**, tanto en **a** como en **b**, existió un incremento de 0,2 e en la densidad de carga positiva sobre el carbono 4, lugar donde ocurre la sustitución del radical, que en este caso es el -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, ejemplo de referencia por su carácter aromático. La presencia de este radical aromático

puede provocar un desplazamiento de la nube electrónica, reforzando el carácter electrofílico del carbono 4.

El análisis de los orbitales de frontera es utilizado con frecuencia para relacionarlo con la reactividad de las moléculas. (14, 18) Cuando las diferencias energéticas entre ellos son pequeñas, las moléculas son muy susceptibles electrónicamente y como consecuencia muy reactivas. Esto ocurre con las moléculas modeladas en este estudio. Los cambios en el radical no afectan las diferencias energéticas entre ambos tipos de orbitales. Lo más significativo aparece al analizar los centros sobre los cuales se localizan los orbitales de frontera, el anillo fenólico en los orbitales ocupados más energéticos (HOMO) y este mismo sistema de átomos extendido hasta el nitrógeno para los orbitales desocupados más bajos en energía (LUMO). Esto puede llevar a pensar que el oxígeno 1 y el nitrógeno resultan los centros más reactivos en estas moléculas, aunque los resultados son muy preliminares.

Otro aspecto a valorar al estudiar la posible reactividad química de sustancias es su dureza ( $\eta$ ) o blandura ( $\sigma$ ). Los ligantes podrán reaccionar con aquellos cationes que poseen valores de dureza similares o superiores a su blandura. Partiendo de los resultados obtenidos, donde la blandura de las moléculas estudiadas osciló alrededor de 7,63, es posible esperar que reaccionen frente a cationes como: Zn<sup>2+</sup> ( $\eta=10,88$ ), Cd<sup>2+</sup> (10,29); Mn<sup>2+</sup> (9,30); Ni<sup>2+</sup> (8,50); Pb<sup>2+</sup> (8,46); Cu<sup>2+</sup> (8,27) y Hg<sup>2+</sup> (7,7). Esto indica que las salicilideniminas pueden llegar a ser más reactivas que derivados benzoxazólicos. (19) Por ello se realizó el intento de modelar posibles complejos de estas salicilideniminas con cinc (Zn).

El cinc es importante para el funcionamiento de muchas enzimas en el organismo humano, y tiene una reconocida actividad antibacteriana y antifúngica. Sales y complejos de cinc (Zn II) se utilizan en la práctica clínica. Entre ellos existen complejos de Zn II evaluados por su actividad antibacteriana, y que tienen como ligandos estructuras químicas afines a salicilideniminas y benzoxazoles, (20) familias de interés para los autores del presente trabajo.

Los intentos de obtener la estructura estable de un complejo con fórmula general Zn(L)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> resultaron fallidos. En ello se empleó como L al compuesto **1 b**, por propiedades como su potencial electrostático y por ser el sistema de menor número de átomos. Se lograron obtener dos posibles conformaciones del fragmento Zn(L)<sub>2</sub>, pero resultaron ser estados de transición. Al parecer se precisa emplear niveles de cálculo más elevados, algo que no fue posible realizar.

En resumen, las tres estructuras químicas estudiadas *in silico*, según la metodología definida, mostraron la existencia de pares de conformaciones estables en cada una de ellas, fácilmente interconvertibles entre sí por rotación alrededor del enlace N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. La forma de los potenciales electrostáticos y los valores de blandura respalda la lógica idea de esperar reactividad frente a agentes electrofílicos. Los resultados constituyen un estímulo a favor de la idea

de obtener nuevos compuestos derivados de salicilideniminas, con propiedades químicas que induzcan actividades biológicas de interés médico-farmacéutico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Saldívar González F, Prieto Martínez FD, Medina Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química* [revista en internet]. 2017 [citado 22 de septiembre de 2017]; 28(1): 51-58. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>.
2. Paul S, Lewis-Hall F. Drugs in search of diseases. *Science Translational Medicine* [revista en internet]. 2013, May [citado 22 de septiembre de 2017]; 5(186): 186fs18. Disponible en: MEDLINE Complete.
3. Prada Gracia D, Huerta Yépez S, Moreno Vargas LM. Application of computational methods for anticancer drug discovery, design, and optimization. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* [revista en internet]. 2016 [citado 22 de septiembre de 2017]; 73(6): 411-423. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.10.006>.
4. Ghorab M, Higgins M, Alsaid M, Arafa R, Shahat A, Dinkova-Kostova A. Synthesis, molecular modeling and NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 inducer activity of novel cyanoenone and enone benzenesulfonamides. *Journal of Enzyme Inhibition & Medicinal Chemistry* [revista en internet]. 2014, Dic [citado 22 de septiembre de 2017]; 29(6): 840-845. Disponible en: Academic Search Premier.
5. Nguyen T, Nguyen M, Abram U, Nguyen H. Syntheses, Structures, and Biological Activity of NiII, PdII, and PtII Complexes with New Tetradentate Benzamidate Ligands. *Zeitschrift Für Anorganische Und Allgemeine Chemie* [revista en internet]. 2015, Aug [citado 22 de septiembre de 2017]; 641(10): 1737-1743. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/zaac.201500203/full>.
6. Mahdi J, Al-Musayeb N, Mahdi E, Pepper C. Pharmacological importance of simple phenolic compounds on inflammation, cell proliferation and apoptosis with a special reference to  $\beta$ -d-salicin and hydroxybenzoic acid. *European Journal of Inflammation (BIOLIFE, S.A.S.)* [revista en internet]. 2013, May [citado 22 de septiembre de 2017]; 11(2): 327-336. Disponible en: Academic Search Premier.
7. Duroux R, Renault N, Cuelho J, Agouridas L, Blum D, Yous S, et al. Design, synthesis and evaluation of 2-aryl benzoxazoles as promising hit for the A<sub>2A</sub> receptor. *Journal of Enzyme Inhibition & Medicinal Chemistry* [revista en internet]. 2017, Enero [citado 5 de diciembre 2017]; 32(1): 850-864. Disponible en: Academic Search Premier.
8. Losada A, Cano-Prieto C, García-Salcedo R, Braña A, Méndez C, Olano C, et al. Caboxamycin biosynthesis pathway and identification of novel benzoxazoles produced by cross-talk in *Streptomyces* sp. NTK 937. *Microbial Biotechnology* [revista en internet]. 2017, Jul [citado 22 de septiembre de 2017]; 10(4): 873-885. Disponible en: Academic Search Premier.
9. Al-Harthy T, Zoghaib W, Pflüger M, Schöpel M, Önder K, Abdel-Jalil R, et al. Design, Synthesis, and Cytotoxicity of 5-Fluoro-2-methyl-6-(4-aryl-piperazin-1-yl) Benzoxazoles. *Molecules* [revista en internet]. 2016, Oct [citado 22 de septiembre de 2017]; 21(10): 1-11. Disponible en: Academic Search Premier.
10. Boggula N. Anti fungal and anti oxidant activities of novel 2-mercaptobenzoxazole derivatives. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences* [revista en internet]. 2016, Oct [citado: 22 de septiembre de 2017]; 6(4): 365-375. Disponible en: Academic Search Premier.
11. Stewart J. Optimization of parameters for semiempirical methods IV: extension of MNDO, AM1, and PM3 to more main group elements. *Journal of Molecular Modeling* [revista en internet] 2004, Abr [citado 22 de septiembre de 2017]; 10(2): 155-64. Disponible en: MEDLINE Complete.
12. Rybinska A, Sosnowska A, Barycki M, Puzyn T. Geometry optimization method versus predictive ability in QSPR modeling for ionic liquids. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* [revista en internet]. 2016, Feb [citado 22 de septiembre de 2017]; 30(2): 165-176. Disponible en: MEDLINE Complete.
13. Avcı D, Bahçeli S, Tamer Ö, Atalay Y. Comparative study of DFT/B3LYP, B3PW91, and HSEH1PBE methods applied to molecular structures and spectroscopic and electronic properties of flufenpyr and amipizone. *Canadian Journal of Chemistry* [revista en internet]. 2015, Oct [citado 22 de septiembre de 2017]; 93(10): 1147-1156. Disponible en: Academic Search Premier.
14. Sastre S, Frau J, Glossman-Mitnik D. Computational Prediction of the Protonation Sites of Ac-Lys-(Ala)<sub>n</sub>-Lys-NH<sub>2</sub> Peptides through Conceptual DFT Descriptors. *Molecules* [revista en internet]. 2017, Mar [citado 22 de septiembre de 2017]; 22(3): 1-10. Disponible en: Academic Search Premier.
15. Medina-Franco JL, Fernández-de Gortari E, Naveja JJ. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química* [revista en internet]. 2015 [citado 22 de septiembre de 2017]; 26(3): 180-186. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002>.

16. Lupan A, Kun A, Carrascoza F, Silaghi-Dumitrescu R. Performance comparison of computational methods for modeling alpha-helical structures. *Journal of Molecular Modeling* [revista en internet]. 2013, Enero [citado 22 de septiembre de 2017]; 19(1): 193-203. Disponible en: Academic Search Premier.
17. İman M, Davood A, Banarouei N. QSAR study of chalcone derivatives as anti-Leishmania agents. *Turkish Journal of Chemistry* [revista en internet]. 2014, Oct [citado 22 de septiembre de 2017]; 38(5): 716-724. Disponible en: Academic Search Premier.
18. Zerneño-Macías M, González-Chávez M, Méndez F, González-Chávez R, Richaud A. Theoretical reactivity study of indol-4-ones and their correlation with antifungal activity. *Molecules* [revista en internet]. 2017 [citado 22 de septiembre de 2017]; 22(3): 427. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22030427>.
19. Cruz EM, Aguilar LM, Tapia AR. Caracterización teórica de la reactividad química de una familia de benzoxazoles. *Revista Cubana de Química* [revista en internet]. 2003 [citado 22 de septiembre de 2017]; XV(3): 89-97. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/316660112\\_Caracterizacion\\_teorica\\_de\\_la\\_reactividad\\_quimica\\_de\\_una\\_familia\\_de\\_benzoxazoles](https://www.researchgate.net/publication/316660112_Caracterizacion_teorica_de_la_reactividad_quimica_de_una_familia_de_benzoxazoles).
20. Krajníková A, Rotaru A, Győryová K, Homzová K, Manolea H, Hudecová D, et al. Thermal behaviour and antimicrobial assay of some new zinc(II) 2-aminobenzoate complex compounds with bioactive ligands. *Journal of Thermal Analysis & Calorimetry* [revista en internet]. 2015, Abr [citado 22 de septiembre de 2017]; 120(1): 73-83. Disponible en: Academic Search Premier.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.