
Introducción a la Química Combinatoria

José Luis Falcó,^a Rosalía Pascual,^b Jordi Teixidó,^{b*} José Ignacio Borrell^{a*}

Laboratori de Síntesi^a i Química Computacional^b, Grup d'Enginyeria Molecular (GEM), Institut Químic de Sarrià, Universitat Ramon Llull, Via Augusta 390, E-08017 Barcelona, Spain.

Combinatorial Chemistry: An introduction.

Introducció a la Química Combinatòria.

Recibido: 19-VII-2002

RESUMEN

Durante los últimos diez años la Química Combinatoria se ha convertido en una técnica usual para el descubrimiento y desarrollo de nuevos productos con actividad biológica. El presente *minireview* pretende dar una panorámica de las principales herramientas para el diseño, selección y síntesis de bibliotecas combinatorias.

Palabras claves: Química combinatoria. Química computacional. Biblioteca virtual. Síntesis en fase sólida. Síntesis paralela.

SUMMARY

During the past ten years, Combinatorial Chemistry has become a usual technique for the discovery and development of new bio-active compounds. This minireview wants to give a general overview of the common tools for the design, selection, and synthesis of combinatorial libraries.

Key words: Combinatorial chemistry. Computational chemistry. Virtual library. Solid phase synthesis. Parallel synthesis.

RESUM

Durant els darrers deu anys la Química Combinatòria ha arribat a convertir-se en una tècnica usual per al descobriment i desenvolupament de nous productes amb activitat biològica. El present *minireview* pretén donar una panoràmica de les principals eines pel disseny, selecció i síntesi de biblioteques combinatòries.

Mots clau: Química combinatoria. Química computacional. Biblioteca virtual. Síntesi en fase sòlida. Síntesi paral·lela.

INTRODUCCIÓN

Las Industrias Farmacéutica y Agroquímica (involucrada en la síntesis de insecticidas, herbicidas y fungicidas) presentan, pese a su aparente disparidad de objetivos, dos características comunes: la necesidad continua de nuevos compuestos con actividad biológica y de métodos de optimización de dicha actividad.

Las vías tradicionales para la obtención de nuevos fármacos consisten en:

1. Evaluación de colecciones de compuestos provenientes de archivos propios o de fuentes externas a la compañía (por ejemplo de Universidades).
2. Búsqueda de compuestos activos de origen natural o en particular de procesos fermentativos.
3. Síntesis convencional «uno cada vez» (*one-at-a-time*) guiada por métodos tradicionales de SAR (Relaciones Estructura-Actividad).
4. Diseño racional cuando se conoce la estructura del receptor.

Aplicando este procedimiento el porcentaje medio de candidatos comercializables que se obtienen es de uno por cada 20.000 sintetizados; un número considerablemente elevado, teniendo en cuenta la producción habitual de un químico orgánico, de unos 5 a 10 compuestos por mes y que supone un orden de magnitud consistente con el ritmo tradicional de evaluación de actividad.

En los últimos años estas vías tradicionales sufren una gran evolución motivada por un fuerte desarrollo en el campo de los ensayos biológicos. Surgen nuevas técnicas automatizadas que se denominan de **High Throughput Screening** (HTS)^(1, 2) y comprenden desde métodos de detección de fluorescencia hasta métodos de ensayo celular. Su desarrollo permite aumentar la eficiencia del ensayo y reducir la cantidad de muestra necesaria. Se pasa de analizar, en promedio, decenas de compuestos en un mes, a miles en un día. Actualmente, los métodos **UltraHigh Throughput**

Screening (uHTS) llegan incluso a los 100.000 compuestos por día. Esto implica un gran aumento en la demanda de moléculas sintetizadas, y para satisfacerlo se desarrolla nueva metodología y se introduce el concepto combinatorio en el campo de la química.

Se entiende por **Química Combinatoria** la producción (biblioteca) de todas las posibles combinaciones (moléculas) de un conjunto base de componentes modulares (reactivos)⁽⁸⁻⁹⁾. Es decir, si para la obtención de una determinada estructura química son necesarios n tipos de reactivos y de cada uno de ellos tenemos m_1, m_2, \dots, m_n reactivos comercialmente asequibles, sería en principio posible obtener $m_1 \times m_2 \times \dots \times m_n$ compuestos diferentes. Esta producción o síntesis suele realizarse mediante técnicas automatizadas que reducen el coste económico y temporal por producto sintetizado.

A fin de satisfacer la demanda de los sistemas de HTS, a principios de los años 90 y con el nacimiento de la química combinatoria, el mayor esfuerzo se centraba en el desarrollo de tecnología experimental^(10,11) que permitiera aumentar el orden de magnitud de compuestos sintetizados por unidad de tiempo. Evidentemente esta tecnología implicaba una automatización o robotización de la etapa sintética, lo que presenta una serie de dificultades en cuanto a operaciones básicas de laboratorio⁽¹²⁾ como son: extracción, destilación, separación cromatográfica, etc. Para solucionar este problema se pensó en la posibilidad de realizar las síntesis en soportes poliméricos, limitando los procesos de aislamiento ineludibles al final de cada etapa sintética, únicamente a etapas de filtración y lavado gracias a la insolubilidad del material polimérico. Nace así la denominada **Síntesis en Fase Sólida** (*Solid Phase Synthesis*, SPS). La idea se inspiró en la síntesis de péptidos que introdujo Merrifield⁽¹³⁾ en 1969, en la que el primer aminoácido se anclaba a un soporte polimérico insoluble, poliestireno-divinilbenceno entrecruzados, con terminaciones clorobencílicas. Una vez realizados los pasos correspondientes de síntesis, el péptido era escindido de la matriz polimérica mediante TFA. Fue Ellmann⁽¹⁴⁾ en 1992, quien aplicó por primera vez la misma metodología para la síntesis de moléculas orgánicas convencionales (benzodiazepinas, Figura 1).

La síntesis en fase sólida presenta ventajas adicionales⁽¹⁵⁾ frente a la síntesis convencional o en fase homogénea a parte de simplificar las etapas intermedias de purificación. Las reacciones transcurren en condiciones más suaves, y puede utilizarse exceso de reactivos debido a su fácil eliminación por filtración del producto objetivo; esto permite alcanzar en muchos casos rendimientos prácticamente cuantitativos.

Diversas empresas han desarrollado instrumentación⁽¹⁶⁾ adecuada para obtener bibliotecas combinatorias de compuestos tanto mediante la técnica de síntesis en fase sólida como de la de síntesis en fase líquida que se comentará más adelante. Se puede distinguir entre sistemas de síntesis manual y sistemas de síntesis automática.

Los sistemas de síntesis manual⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ consisten en un conjunto de reactores capaces de agitar y calentar o enfriar. Sin embargo, los procesos de dispensación de reactivos y filtración de las resinas deberá hacerlos manualmente el químico orgánico (Figura 2).

En cambio, los sistemas de síntesis automática realizan también procesos de dispensación de reactivos, calefacción y agitación del sistema, filtración y lavado. Esto puede encontrarse unificado en un solo dispositivo y se habla entonces de los sistemas monobloque^(20,21) (Figura 3), o bien existen sistemas modulares que destinan un módulo para cada operación (Figura 4)⁽²²⁾.

En cuanto a los soportes poliméricos los materiales comúnmente utilizados (Figura 5) son copolímeros de estireno-divinilbenceno usados para reacciones realizadas en medios hidrofóbicos (disolventes orgánicos convencionales), y funcionalizados con grupos clorobencílicos (resina Merrifield 1), *p*-benziloxibencílicos (resina Wang 2) o amina (resina Rink 3) entre otros⁽²³⁾. Dichas funcionalidades constituyen los puntos reactivos de la resina sobre los cuales se realiza el anclaje de las moléculas y la estructura química del grupo situado entre la matriz polimérica y el punto reactivo se denomina grupo espaciador o *linker*⁽²⁴⁻³⁵⁾. En conjunto, el soporte o resina está formada por un número finito de subunidades (pequeñas esferas), las cuales poseen la estructura anteriormente mencionada. Los puntos reactivos se hallan tanto en la superficie de la esfera

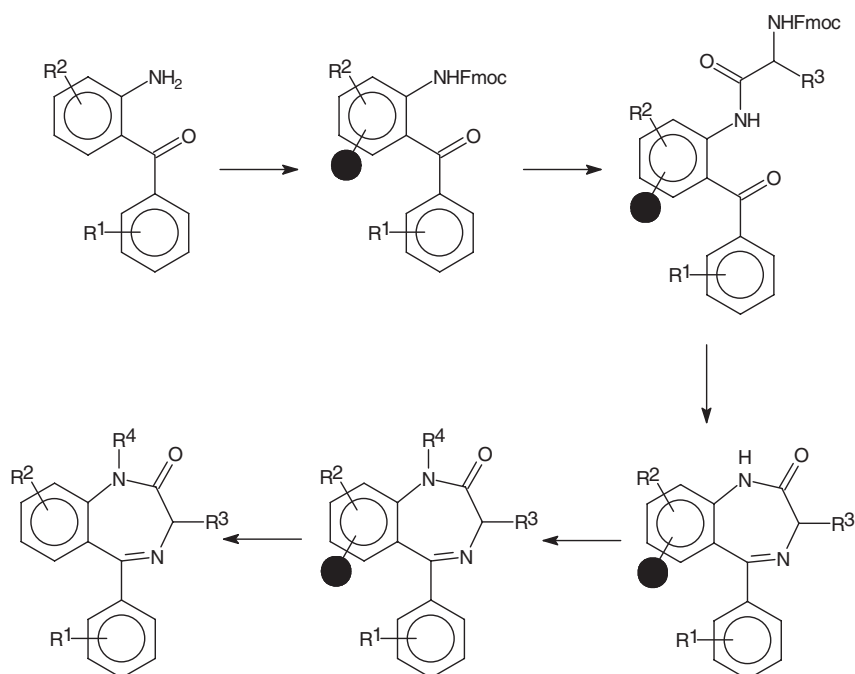


Figura 1. Síntesis de benzodiazepinas de Ellmann.



Figura 2. Equipo de síntesis manual. Carrusel desarrollado por Radleys®.



Figura 3. Sistema monobloque Vantage de Advanced ChemTech®.



Figura 4. Sistema modular compuesto por Robot Gilson 215 de Gilson® y sistema FlexChem de Robbins® disponible en el Grup d'Enginyeria Molecular.

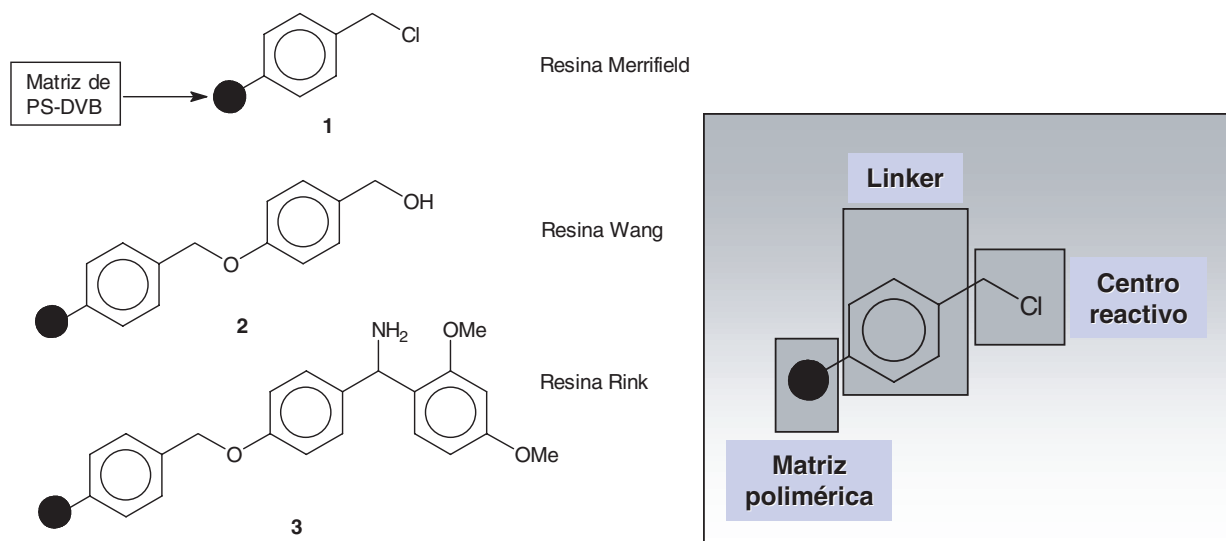


Figura 5. Resinas más utilizadas.

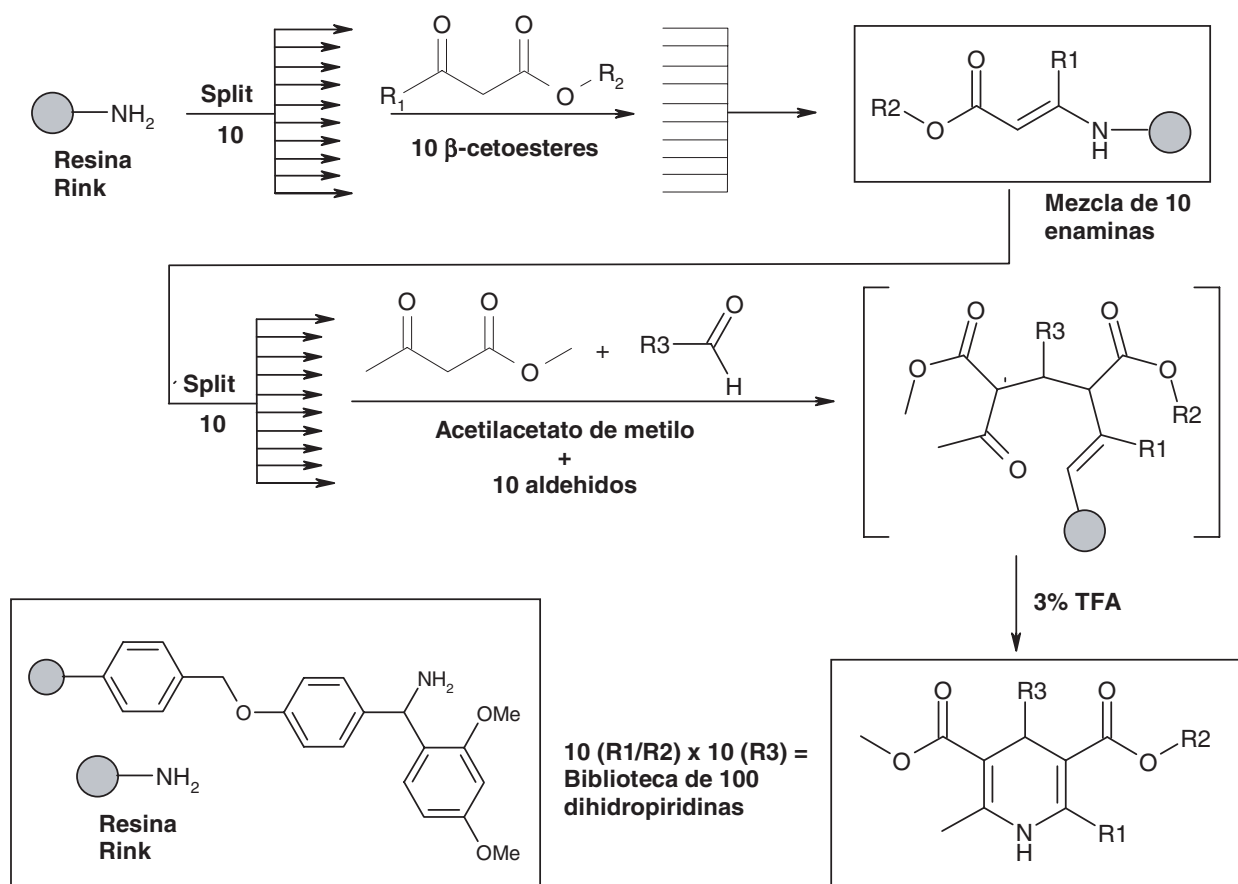


Figura 6. Ejemplo de utilización de la técnica *combine and split*.

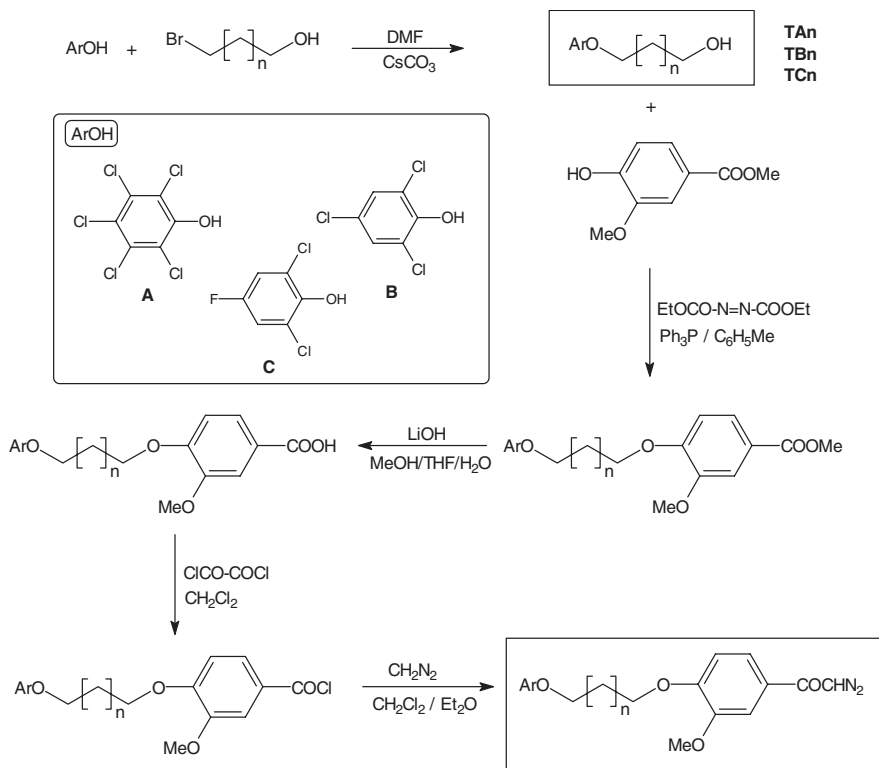


Figura 7. Ejemplo de etiqueta química.

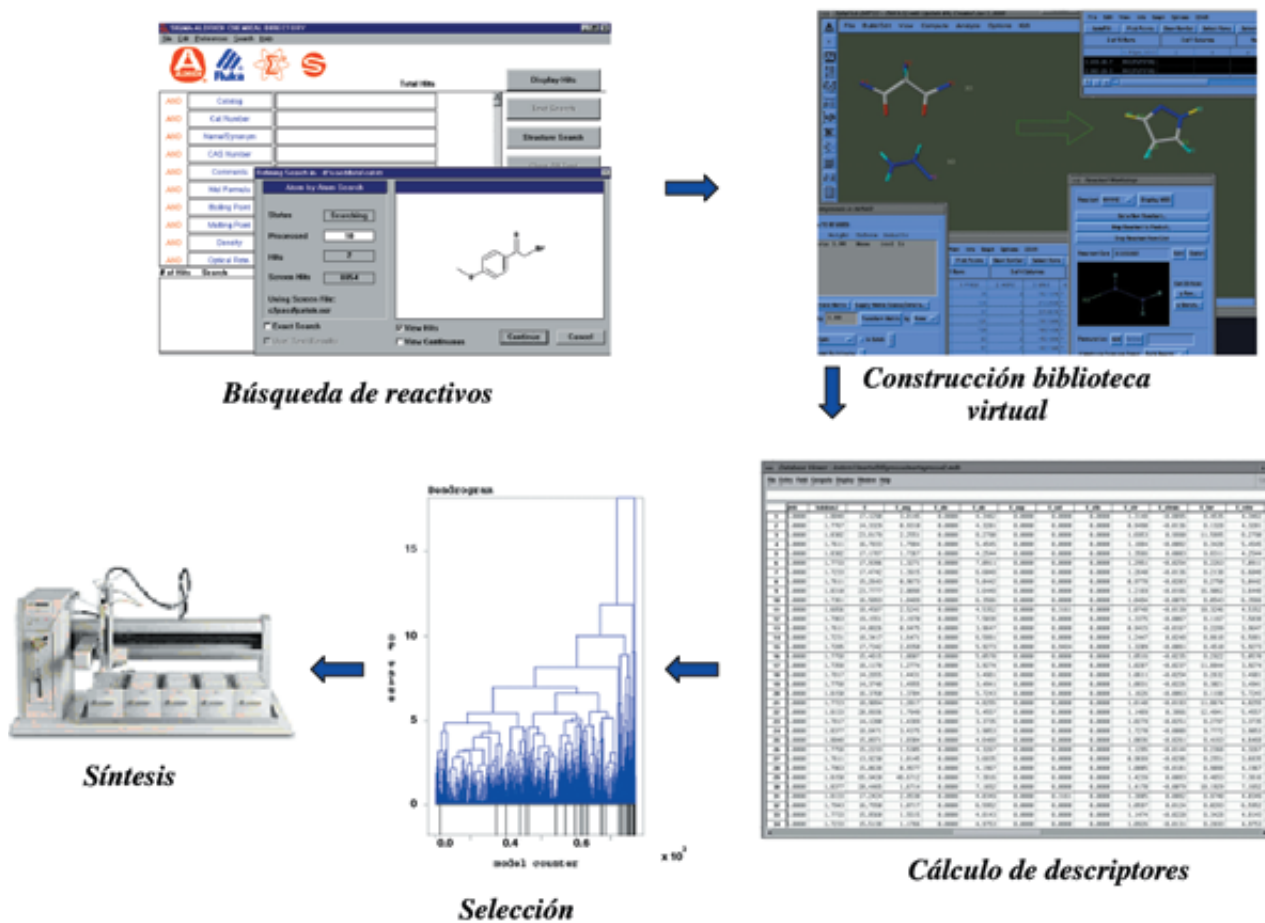


Figura 8. Etapas en el diseño de una biblioteca combinatoria.

como en el interior de la misma, de ahí la importancia de conseguir un buen hinchado de la resina mediante un disolvente adecuado (*swelling*) para hacerlos accesibles a los reactivos. En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en el desarrollo de una gran variedad de linkers que permiten la obtención tras la escisión de la práctica totalidad de tipos de grupo funcional⁽²³⁾.

El seguimiento de las reacciones en fase sólida⁽³⁶⁻⁴⁰⁾ (*monitoring*), no puede realizarse directamente mediante las técnicas habituales de CCF, HPLC o espectroscopía. Dicho seguimiento e identificación de las estructuras obtenidas se realiza a través de la espectroscopía de IR (IR convencional por sustracción de las bandas del producto de partida de las del producto final, PAS-IR, *Photoacoustic Infrared Spectroscopy*, y ATR, *Attenuated Total Reflectance*, la espectroscopía de RMN en fase gel (obtenido por hinchamiento homogéneo de la resina con el disolvente deuterado) o en estado sólido (CP-MAS, *Cross Polarization Magical Angle Spinning NMR*), el análisis elemental, la espectrometría de masas MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry*, registra el espectro de masas directamente sobre la resina) o la Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS). Esta última técnica analiza las moléculas una vez han sido escindidas del polímero.

Por lo que respecta a los métodos cuantitativos (pureza y rendimiento), éstos básicamente se realizan por HPLC-MS y por RMN. Por HPLC se puede calcular la pureza del compuesto mediante la proporción de áreas en el término de escisión. Mediante ¹H-RMN se calcula el rendimiento (sobre el término de escisión) mediante la utilización de un patrón interno de concentración conocida. Dicho patrón interno deberá poseer un desplazamiento químico que no interfiera con el de la molécula a analizar. Habitualmente se utiliza para este fin el tetrametildisiloxano.

Existen diversas estrategias para la escisión de la molécula unida al polímero (*cleavage*)^(23, 41). Entre ellas cabe señalar la ruptura ácida que supone la utilización de un ácido fuerte volátil como agente de escisión. Los más empleados son el TFA o el HF. Por su parte la *ruptura básica* (también denominada *ruptura nucleófila*) supone habitualmente el empleo de un nucleófilo oxigenado o nitrogenado que escinde el enlace entre la molécula y el soporte polimérico a través de una reacción de adición-eliminación o de una β-eliminación. El uso de *linkers fotolabiles* permite la escisión mediante el empleo de reacciones fotolíticas. Estos tres tipos de escisión suelen dejar una funcionalidad residual en la posición por donde la molécula estaba unida a la resina. Este hecho puede no ser deseable dependiendo del tipo de aplicación prevista para la molécula en cuestión. En este sentido, las llamadas *escisiones asistidas por ciclación* no suelen dejar memoria del punto de unión en la molécula dado que en el último paso de la síntesis tiene lugar una ciclación intramolecular que involucra al enlace a escindir. Sin embargo actualmente se pueden emplear técnicas de escisión directa sin memoria empleando los denominados *traceless linkers*⁽⁴²⁻⁵³⁾, los cuales incorporan un enlace C-Si (también se ha empleado un enlace C-Ge), que por reacción con TFA rinde un enlace C-H. También se han descrito *traceless linkers* utilizando cromo y unidades de heteroátomos nitrogenados^(44, 46). Finalmente, los denominados *safety catch linkers* son aquellos que son estables en un amplio margen de condiciones de reacción pero que, tras una etapa de activación, se pueden escindir en condiciones muy suaves.

Un comentario a parte merece la *síntesis y detección de compuestos activos en mezclas*^(31, 32, 113). Se utilizó fundamentalmente en los inicios de la química combinatoria y la técnica sintética más empleada es la de combinación y reparto (*combine and split*)⁽³³⁻³⁵⁾ (Figura 6). Se basa en sepa-

rar cantidades iguales de resina y después de hacerla reaccionar con reactivos distintos volver a combinar y homogeneizar las fracciones y volverlas a separar para la reacción con el reactivo siguiente. Para identificar fácilmente las moléculas activas de una mezcla se utilizan fundamentalmente dos técnicas: etiquetaje químico⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾ o físico⁽⁶⁰⁾ (*tagging*) y deconvolución recursiva^(61, 62). El etiquetaje químico (Figura 7) consiste en anclar simultáneamente a las reacciones químicas del proceso sintético moléculas fácilmente detectables tales como por ejemplo moléculas polihalogenadas (detectables con EC-GC), mientras que el etiquetaje físico utiliza chips emisores de radiofrecuencia implantados en la resina. En cuanto a la deconvolución recursiva, consiste en guardar muestra de cada uno de los pocillos de los pasos intermedios de una síntesis mediante *combine and split*. Una vez hallado el o los pocillos activos, se recuperan las muestras antecedentes de dicho o dichos pocillos, se realiza la correspondiente etapa de síntesis sin realizar el *combine*, y se determina la actividad biológica. Sin embargo, a pesar del incremento en productividad, el uso generalizado de mezclas se está abandonando debido a la dificultad de evitar problemas de falsos positivos o negativos sino se toman precauciones específicas⁽¹¹³⁾. Puede ocurrir que una mezcla de moléculas no suficientemente activas presente actividad conjunta y por el contrario que moléculas activas juntas enmascaren su actividad.

Paralelamente a la metodología de fase sólida se ha trabajado en otras aproximaciones que permiten automatizar la *Síntesis en Fase Líquida* (*Liquid Phase Synthesis*, LPS) convencional:

1. Captura de excesos de reactivo mediante resinas que formen enlaces covalentes (*scavenger*) con el reactivo a eliminar o mediante utilización de resinas de intercambio iónico (adecuadas para la captura de excesos de ácidos o bases)⁽⁶³⁾.
2. Utilización de reactivos inmovilizados sobre soporte polimérico, o catalizadores anclados al polímero⁽⁶⁴⁾.
3. Finalmente, utilización de resinas solubles en el medio de reacción como soporte polimérico. Un ejemplo lo constituyen las resinas PEG de matriz de polietilenglicol. Son solubles en medio acuoso e insolubles en éter, y se utilizan básicamente en la síntesis de azúcares, nucleótidos^(65, 66).

Las técnicas experimentales desarrolladas permiten por tanto alcanzar el objetivo propuesto: aumentar el orden de magnitud de compuestos sintetizados por unidad de tiempo para satisfacer la demanda de los robots de HTS⁽⁶⁷⁾. Sin embargo al poco tiempo de implantación de la metodología combinatoria se observan dos problemas fundamentales:

- El porcentaje de obtención de nuevos cabezas de serie a través de los nuevos métodos combinatorios es significativamente inferior al obtenido por vías tradicionales, reduciéndose de 1 en cada 20.000 a prácticamente cero en muchos casos⁽⁶⁸⁾. Algunas razones son debidas indudablemente a problemas tecnológicos, como la pureza, pero se pone de manifiesto que la cantidad de compuestos no es el único factor decisivo para mejorar la productividad en el descubrimiento de nuevos fármacos.
- No es posible sintetizar todas los compuestos imaginables por química combinatoria, ni tan siquiera restringiendo la variedad a reactivos de partida comercialmente asequibles y compatibles con todas las etapas sintéticas. El carácter multiplicativo de la idea combinatoria hace que el número de posibles compuestos se eleve fácilmente a los centenares de miles, superando la capacidad tanto de *screening* como de síntesis.

Esto ha llevado a recurrir a la **Química Computacional** como herramienta idónea para sugerir los mejores candidatos a ser sintetizados. El objetivo es limitar el tamaño de las bibliotecas a un orden realizable experimentalmente y a su vez aumentar la calidad de las mismas. Surgen entonces los términos de biblioteca focalizada (*focused library*)⁽⁶⁹⁾ y biblioteca diversa (*diversity library*)⁽⁷⁰⁾, según si el diseño y elección de candidatos está orientado a una actividad u objetivo biológico en concreto, o se trata de una biblioteca general, que será sometida a tests de actividades diversos. Esto último suele llevarse a cabo cuando se dispone de una vía sintética segura y bien estudiada, pero no se tienen referencias de actividad del tipo de compuestos que se obtienen.

El **diseño computacional de una biblioteca combinatoria** parte en todos los casos de una o varias reacciones químicas conocidas, las cuales a partir de un número determinado de distintos tipos de reactivos rendirán productos, todos ellos con un patrón o *core* común. Las etapas usuales son:

1. Búsqueda de reactivos comercialmente asequibles y filtrado de dichos reactivos.
2. Construcción o enumeración de la biblioteca virtual.
3. Cálculo de descriptores
4. Selección de los productos a sintetizar.

Para la **búsqueda de reactivos** se emplean bases de datos de reactivos comerciales como el *Available Chemicals Directory (ACD)*⁽⁷¹⁾, las cuales suelen venir acompañadas de aplicaciones de búsqueda por subestructura química que permiten seleccionar el tipo de reactivo requerido y filtrar aquellos grupos funcionales incompatibles con la estrategia sintética. Así mismo se eliminan en esta etapa reactivos que introduzcan grupos tóxicos o que se conocen por dar falsos positivos en ensayos de HTS⁽⁷²⁾. El producto del número de reactivos de cada tipo así obtenidos rinde el tamaño de la biblioteca global, normalmente muy superior al número de productos sintetizables experimentalmente. De ella se quiere por tanto seleccionar aquellos productos con mayores probabilidades de satisfacer los objetivos previstos para la biblioteca. Divergen entonces dos estrategias básicas: por un lado hacer la selección en los reactivos y por otro enumerar la biblioteca y seleccionar los productos finales⁽⁷³⁾. La primera opción es la computacionalmente menos costosa, ya que trabaja con un número de compuestos igual a la suma de los reactivos de cada tipo encontrados; sin embargo, implica la hipótesis de que las propiedades en los reactivos o fragmentos se corresponden a las propiedades de los productos finales, y dicha hipótesis no es generalmente válida. Por ello en la actualidad suele trabajarse con la segunda estrategia salvo que el tamaño supere la capacidad de cálculo disponible.

Se entiende por **enumeración de una biblioteca** la construcción automatizada de la tabla de conectividades de los productos. Hay diversos programas en el mercado⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ que implementan esta función y se pueden dividir en dos grupos según ofrezcan una construcción por fragmentos o por reactivos. La construcción por fragmentos se basa en identificar el *core* común de los productos y sus puntos de sustitución, conjunto que formará el patrón de enumeración o *template*. Los reactivos deben modificarse suprimiendo la funcionalidad que quede englobada en el *template* e indicando el átomo a enlazar en los puntos de sustitución de éste. La construcción de la biblioteca virtual se basa en generar todas las combinaciones posibles de fragmentos y es bastante rápida ya que sólo implica operaciones sobre tablas de conectividad. El método alternativo, la construcción por reactivos, genera la biblioteca a partir de los reactivos inalterados y una descripción de la o las reacciones químicas que tienen lugar con los mis-

mos⁽⁷⁷⁾. Esta opción es más intuitiva dado que emula la síntesis convencional del laboratorio y permite construir bibliotecas que no poseen una clara estructura de *core*. Sin embargo es un método más lento y requiere mayores especificaciones para casos en que la reacción pueda llevar a isómeros funcionales o estereoquímicos.

La codificación conjunta de todas las moléculas de la biblioteca es necesaria para el **cálculo automatizado de descriptores químicos**. Los descriptores son valores numéricos de tipo real o binario que caracterizan cada compuesto. Suele tratarse de propiedades empleadas clásicamente en los estudios de relación estructura actividad (*Structure Activity Relationships*, SAR) y que por tanto representan propiedades decisivas en la valoración de la actividad biológica potencial de una molécula^(78, 79). Así, los descriptores químico-físicos dan información principalmente sobre características estéricas, electrónicas y lipofílicas⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Estos son el momento dipolar, energías de orbitales frontera, energías y calores de formación, peso molecular, volumen, superficie molecular, densidades electrónicas, refractividad molar, coeficiente de partición octanol-agua, etc...^(83, 84) La estructura de la molécula se resume a través de los denominados descriptores estructurales, muy populares en el terreno del diseño de bibliotecas gracias a su rapidez de cálculo, factor importante cuando el orden de magnitud del número de compuestos se eleva a las decenas o centenares de miles⁽⁸⁵⁾. Destacan los índices de conectividad molecular, de los que hay muy diversos tipos. Se obtienen a partir del grafo molecular y han probado su efectividad en numerosos estudios SAR⁽⁸⁶⁾. Los *fingerprints* son otro tipo de representación estructural pero codificada como un vector de bits, son por tanto descriptores binarios. La molécula es fragmentada, se identifican grupos funcionales y características presentes, y a través de una función de *hashing* se establece el valor de los bits del vector. Históricamente los *fingerprints* se desarrollaron para las búsquedas rápidas en bases de datos de productos químicos, sin embargo se han desarrollado métricas y procedimientos de cálculo para extraer la información estructural que contienen a modo de descriptor molecular^(87, 88). Por otro lado se encuentran los vectores de autocorrelación⁽⁸⁹⁾, que constituyen un tipo mixto, combinando propiedades físico-químicas con información topológica. Finalmente destacar las llaves farmacofóricas, otro tipo de descriptor binario que codifica presencia o ausencia de triángulos o tetraedros en los que cada vértice correspondería a una zona de la molécula capaz de establecer un tipo específico de interacción con un receptor biológico, como por ejemplo, dador o aceptor de puntos de hidrógeno, interacción electrostática positiva o negativa, etc...⁽⁹⁰⁻⁹⁴⁾.

Previo a la selección de los productos cabría comentar el concepto de *drug-likeness*^(95, 96). Numerosos estudios en bases de datos de productos activos han intentado encontrar aquellas características que confieren a una estructura química la propiedad de ser biológicamente activas en algún área, farmacocinética y farmacodinámicamente aceptables y no tóxicas. Se han establecido algunas reglas simples como la de Lipinski⁽⁹⁷⁾ que limita el peso molecular, la lipofilia evaluada como logP, y la hidrofilia y zonas de interacción en cuanto al número de dadores y aceptores de puentes de hidrógeno; y se han establecido métodos que a través de algoritmos genéticos y redes neuronales discernen aquellas moléculas con carácter de fármaco o *drug-like* de las no activas^(74, 98). Sin embargo estas reglas son absolutamente generales a fin de caracterizar actividad y baja toxicidad, y existen fármacos en el mercado que serían rechazados por filtrajes de este estilo. Destacar también que en diseños focalizados para los que se conoce la estructura del receptor biológico se puede realizar un *preescreening* mediante técnicas de *docking rápidas*⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾,

que se han desarrollado con el advenimiento de la química combinatoria y, en función de la precisión obtenida o capacidad de cálculo disponible, pueden constituir una etapa de filtración o ser un método de selección propiamente en que las candidatas elegidas sean aquellas que presenten mejores valores de interacción. En este último caso se suele hablar de *screening virtual* de la biblioteca. Llegada esta etapa, el *set* de compuestos del que se dispone puede imaginarse como una nube de puntos en un espacio *n*-dimensional, donde *n* es el número de descriptores calculados. Por una parte los *n* descriptores dificultan la tarea computacional, ya que aumentan la complejidad de las optimizaciones combinatorias de manera exponencial, y además un alto número de descriptores suele implicar elevada correlación entre ellos, por lo que suelen aplicarse técnicas estadísticas de reducción de dimensionalidad como el análisis de componentes principales o el análisis factorial⁽¹⁰²⁾. Tanto en el caso de diseño bibliotecas diversas como cuando se focalizan a una actividad de interés, se parte de una hipótesis de trabajo común, compuestos cercanos en el espacio de los descriptores corresponderán a actividades biológica cercanas⁽¹⁰³⁾. Así la diversidad se entiende como heterogeneidad estructural y fisicoquímica, que por hipótesis corresponderá a diversidad biológica. La finalidad de seleccionar compuestos diversos es por tanto aumentar la probabilidad de encontrar nuevos cabezas de serie por molécula sintetizada y testada, evitando ensayos probabilísticamente redundantes. Por otro lado el diseño focalizado busca similitud en los mismos términos anteriores con moléculas de actividad conocida en el campo de interés. La heterogeneidad o distancia y la homogeneidad o cercanía se traducen en términos computacionales a varios tipos algoritmos. Los de clasificación agrupan compuestos análogos y seleccionan uno de cada grupo para diversidad o los del grupo que contienen el compuesto objetivo para similitud. Destacan distintas técnicas de *clustering* o los métodos de *partitioning*, menos precisos pero más rápidos y capaces de trabajar con números mucho mayores de compuestos y muy utilizados en química combinatoria⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾. Otra posibilidad es trabajar con distancias, utilizando distintas métricas para medirlas y escogiendo aquellos compuestos más distantes entre ellos o menos distantes con la molécula objetivo con distintas particularidades propias del método^(108, 109). Se consigue con todo esto reducir el número de compuestos a sintetizar minimizando la pérdida de información químico-biológica sobre la potencial biblioteca global. Sin embargo, los productos así obtenidos carecen de naturaleza combinatoria. Así la selección de 120 compuestos de tipo D, por ejemplo más representativos de la biblioteca formada según el esquema:

$$\sum_{i=1}^{36} A_i + \sum_{j=1}^{25} B_j + \sum_{k=1}^{16} C_k = \sum_{i=1}^{36} \sum_{l=1}^{25} \sum_{k=1}^{16} A_i B_l C_k = \sum_{m=1}^{14.400} D_m$$

no se obtendrá normalmente a partir de 6 reactivos del tipo A, 5 de B y 4 de C sino de un número mayor de todos ellos. Conseguir que el subconjunto seleccionado tenga carácter combinatorio es muy importante, tanto por el ahorro en reactivos como por la facilidad de automatización mediante robots de síntesis. Esta restricción obliga a aplicar técnicas heurísticas en los algoritmos de selección como el *Simulated Annealing* o *MonteCarlo* a fin de obtener costes computacionales asequibles⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾.

CONCLUSIÓN

La idea combinatoria, junto con la química computacional y los nuevos métodos de síntesis automatizados constituyen un campo aún en desarrollo e investigación. Es necesario perfeccionar la tecnología y procedimientos sintéticos, así como las técnicas de control y purificación de los compuestos obtenidos. En cuanto al diseño son necesarias mejores estrategias a fin de aprovechar de manera óptima la información farmacológica disponible, especialmente en el diseño de bibliotecas diversas, donde se intenta compaginar la universalidad de los descriptores con la especificidad de los distintos objetivos biológicos. Sin embargo, con un correcto equilibrio entre número de compuestos sintetizados, la pureza y calidad en la elección de los mismos la química combinatoria constituye una muy buena metodología que está teniendo una gran acogida internacionalmente en todas las empresas farmacéuticas y agroquímicas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Appell, K.; Baldwin, J. J.; Egan, W. J.: Combinatorial chemistry and high-throughput screening in drug discovery and development. *Separation Science and Technology*, 2001, 3 (Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis), 23-56.
- (2) Eglen, R. M.; Schneider, G.; Bohm, H. J.: High-throughput screening and virtual screening: entry points to drug discovery. *Methods Princ. Med. Chem.*, 2000, 10, 1-14.
- (3) Terrett, N. K.; Gardner, M.; Gordon, D. W.; Kobylecki, R. J.; Steele, J.: Combinatorial Synthesis-The Design of Compound Libraries and their Application to Drug Discovery. *Tetrahedron*, 1995, 51, 8135-8173.
- (4) Janda, K. D. Tagged versus untagged libraries: Methods for the generation and screening of combinatorial chemical libraries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 10779-10785.
- (5) Gordon, E. M.; Barrett, R. W.; Dower, W. J.; Fodor, S. P. A.; Gallop, M. A.: Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery. 2. Combinatorial Organic Synthesis, Library Screening Strategies, and Future Directions. *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 1385-1401.
- (6) DeWitt, S.H.: Molecular diversity strategies. *Pharm. News*, 1994, 1, 11-14.
- (7) Nielsen, J.: Combinatorial Chemistry. *Chem. Ind.*, 1994, 902-905.
- (8) Polinsky, A.; Feinstein, R. D.; Shi, S.; Kuki, A.: *LiBrain: Software for Automated Design of Exploratory and Targeted Combinatorial Libraries in Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry*; ACS: Washington DC, 1996; pp. 219-232.
- (9) Fantauzzi, P. P.; Yager, K. M.: Synthesis of Diverse Tetrahydro-b-Carboline-3-Carboxamides and -2,3-Bis-lactams on a Versatile 4-Hydroxythiophenol-Linked Solid Support. Part 1. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 1291-1294.
- (10) DeWitt, S. H.; Czarnik, A. W.: Combinatorial Organic Synthesis Using Parke-Davis's DIVERSOMER Method. *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29, 114-122.
- (11) Baudelle, R.; Melnyk, P.; Déprez, B.; Tartar, A.: Parallel Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, 1998, 4, 4125-4140.
- (12) Peterson, J. R.: *A Simple Approach to Small Molecule Synthetic Libraries for Drug Discovery and Directed Chemical Analoguing. Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries for Drug Discovery*; January 23-25, Ed.; La Jolla, California, 1995.
- (13) Merrifield, R. B.: Solid Phase synthesis I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2149-2154.

- ⁽¹⁴⁾ Bunin, B. A.; Ellman, J. A. A General and Expedient Method for the Solid-Phase Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10997-10998.
- ⁽¹⁵⁾ Obrecht, D.; Villalgordo, J. M.: *Solid-supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-molecular-weight compound libraries*; Pergamon: Oxford, 1998.
- ⁽¹⁶⁾ Existen diversas webs generales de química combinatoria en las que se puede hallar, entre otras, información sobre fabricantes de instrumentación para síntesis combinatoria. Entre ellas cabe destacar:
<http://www.combichem.net/>,
<http://www.combinatorial.com/> y
<http://www.5z.com/divinfo/>.
- ⁽¹⁷⁾ Quest 210 SLN de Argonaut Technologies, <http://www.argotech.com/>.
- ⁽¹⁸⁾ Carousel Reaction Station de Radleys, <http://www.radleys.com/>.
- ⁽¹⁹⁾ FlexChem Synthesis System de Robbins Scientific, <http://www.robsci.com/>.
- ⁽²⁰⁾ Vantage Combinatorial Synthesizer de Advanced ChemTech, <http://www.advancedchemtech.com/>.
- ⁽²¹⁾ Myriad Discoverer Series de Mettler Toledo, <http://www.mtmyriad.com/>.
- ⁽²²⁾ Sistema compuesto por un dispensador de líquidos, unidad de calefacción-agitación y filtrado de un mismo fabricante (ver MiniBlock de Mettler Toledo, <http://www.mtmyriad.com/>) o de diversos fabricantes (p. ej. dispensador Gilson 215 de Gilson, <http://www.gilson.com/>, y FlexChem Synthesis System de Robbins Scientific, <http://www.robsci.com/>).
- ⁽²³⁾ James, I. W.: Linkers for solid phase organic synthesis. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4855-4946.
- ⁽²⁴⁾ Geysen, H. M.; Meloem, R. H.; Barteling, S. J.: Use of peptide synthesis to probe viral antigens for epitopes to a resolution of a single amino acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1984**, *81*, 3998-4002.
- ⁽²⁵⁾ Geysen, H.M.; Barteling, S.J.; Meloem, R.H.: Small peptides induce antibodies with a sequence and structural requirement for binding antigen comparable to antibodies raised against the native protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, *82*, 178-182.
- ⁽²⁶⁾ Lloyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E.: Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 11065-11133.
- ⁽²⁷⁾ Shao, J.; Li, Y.; Voelter, W.: Acid-labile anchoring linkages for solid phase synthesis of C-terminal asparagine peptides using the Fmoc strategy. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1990**, *36*, 182-187.
- ⁽²⁸⁾ Thompson, L. A.; Ellman, J. A.: Straightforward and General Method for Coupling Alcohols to Solid Supports. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9333-9336.
- ⁽²⁹⁾ Lebl, M.; Krchnák, V.; Sepetov, N. F.; Seligmann, B.; Strop, P.; Felder, S.; Lam, K. S.: One-Bead-One-Structure Combinatorial Libraries. *Biopolymers*, **1995**, *37*, 177-198.
- ⁽³⁰⁾ Lam, K. S.; Lebl, M.; Krchnák, V.: The «One-Bead-One-Compound» Combinatorial Library Method. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 411-448.
- ⁽³¹⁾ Furka, A.; Sebastyen, F.; Asgedom, M.; Dibo, G.: *Abstr. 14th Int. Congr. Biochem.*, **1988**, *5*, 47-47.
- ⁽³²⁾ Houghten, R. A.; Dooley, C. T.: The use of synthetic peptide combinatorial libraries for the determination of peptide ligands in radio-receptor assays: opioid peptides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 405-412.
- ⁽³³⁾ Houghten, R. A.: General method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides: Specificity of antigen-antibody interaction at the level of individual amino acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, *82*, 5131-5135.
- ⁽³⁴⁾ Carboni, B.; Carreaux, F.; Pilard, J. F.: Linkers and cleavage strategies for solid phase synthesis. Overview and future prospects. *Actualité Chimique*, **2000**, 9-13.
- ⁽³⁵⁾ Pittman, C. U. Jr.: Polymer supports in synthesis. *Polymer News*, **2001**, *26*, 341-342.
- ⁽³⁶⁾ Yan, B.; Kumaravel, G.: Probing Solid-phase Reactions by Monitoring the IR Bands of Compounds on a Single "Flattened" Resin Bead. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *52*, 843-848.
- ⁽³⁷⁾ Wang, S.: Solid-Phase Synthesis of Protected Peptide Hydrazides. Preparation and Application of Hydroxymethyl Resin and 3-(pBenzyloxyphenyl)-1,1-dimethylpropyloxy-carbonylhydrazide Resin. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1235-1239.
- ⁽³⁸⁾ Fitch, W. L.; Detre, G.; Holmes, C. P.; Shoolery, J. N.; Keifer, P. A.: High-Resolution H-1-NMR in Solid-Phase Organic-Synthesis. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7955-7956.
- ⁽³⁹⁾ Shapiro, M. J.; Chin, J.; Marti, R. E.; Jarosinski, M. A.: Enhanced Resolution in MAS NMR for Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1333-1336.
- ⁽⁴⁰⁾ Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Wu, J.; Gordon, E. M.: Approaches to Combinatorial Synthesis of Heterocycles: Solid Phase Synthesis of Pyridines and Pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4643-4646.
- ⁽⁴¹⁾ Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M.: Linkers and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2091-2157.
- ⁽⁴²⁾ Blanco, L.; Bloch, R.; Bugnet, E.; Deloisy, S.: Solid phase Diels-Alder/retro Diels-Alder reactions. A new method for traceless linker strategy. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7875-7878.
- ⁽⁴³⁾ Briehn, C. A.; Kirschbaum, T.; Bäuerle, P.: Polymer-Supported Synthesis of Regioregular Head-to-Tail-Coupled Oligo(3-arylthiophene)s Utilizing a Traceless Silyl Linker. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 352-359.
- ⁽⁴⁴⁾ Cobb, J. M.; Fiorini, M. T.; Goddard, C. R.; Theoclitou, M. E.; Abell, C.: A Decarboxylative Traceless Linker Approach for the Solid Phase Synthesis of Quinazolines. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1045-1048.
- ⁽⁴⁵⁾ Garibay, P.; Nielsen, J.; Hoeg-Jensen, T.: Decarboxylation-Based Traceless Linking with Aroyl Acrylic Acids. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2207-2210.
- ⁽⁴⁶⁾ Gibson, S. E.; Hales, N. J.; Peplow, M. A.: Chromium Carbonyl Complexes as Novel Traceless Linkers. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1417-1418.
- ⁽⁴⁷⁾ Hone, N. D.; Davies, S. G.; Devereux, N. J.; Taylor, S. L.; Baxter, A. D.: A Highly Acid Labile Silicon Linker for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 897-900.
- ⁽⁴⁸⁾ Lormann, M.; Dahmen, S.; Bräse, S.: Hydro-dediazotiation of diazonium salts using trichlorosilane: new cleavage conditions for the T traceless linker. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3813-3816.
- ⁽⁴⁹⁾ May, P. J.; Bradley, M.; Harrowven, D. C.; Pallin, D.: A new method of forming resin bound thioesters and their use as 'traceless' linkers in solid phase synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1627-1630.
- ⁽⁵⁰⁾ Nakamura, K.; Ishii, A.; Ito, Y.; Nakahara, Y.: A Novel Silyl Linker: Motif for Side Chain Tethered Approach to Solid-Phase Glycopeptide Synthesis. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11253-11266.
- ⁽⁵¹⁾ Schiemann, K.; Showalter, D. H.: Development of Polymer-Supported Benzotriazole as a Novel Traceless Linker for Solid-Phase Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4972-4975.
- ⁽⁵²⁾ Speier, J. L.: Homogeneous catalysis of hydrosilylation by transition metals. *Adv. Organomet. Chem.*, **1979**, *17*, 407-447.
- ⁽⁵³⁾ Boehm, T. L.; Showalter, H.: Development of a Novel Silyl Ether Linker for Solid-Phase Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6498-6499.
- ⁽⁵⁴⁾ Patek, M.; Lebl, M. Safety-catch anchoring linkage for synthesis of peptide amides by Boc/Fmoc strategy. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3891-3894.

- ⁽⁵⁵⁾ Brenner, S.; Lerner, R. A.: Encoded combinatorial chemistry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1992**, *89*, 5381-5383.
- ⁽⁵⁶⁾ Eckes, P.: Binary Encoding of Compound Libraries. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1573-1575.
- ⁽⁵⁷⁾ Nestler, H. P.; Barlett, P. A.; Still, W. C.: A General Method for Molecular Tagging of Encoded Combinatorial Chemistry Libraries. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4723-4724.
- ⁽⁵⁸⁾ Baldwin, J. J.; Burbaum, J. J.; Henderson, I.; Ohlmeyer, M. H. J.: Synthesis of a Small Molecule Combinatorial Library Encoded with Molecular Tags. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5588-5589.
- ⁽⁵⁹⁾ Caro, B.; Guen-Robin, F.; Salmain, M.; Jaouen, G. 4-Benchotrenyl Pyrylium Salts as Protein Organometallic Labelling Reagents. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 257-263.
- ⁽⁶⁰⁾ Yoshida, J.; Itami, K.; Mitsudo, K.; Suga, S.: 2-Pyridylsilyl Group as a Multifunctional «Phase Tag» for Solution Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3403-3406.
- ⁽⁶¹⁾ Freier, S. M.; Konings, D. A. M.; Wyatt, J. R.; Ecker, D. J.: Deconvolution of Combinatorial Libraries for Drug Discovery: A Model System. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 344-352.
- ⁽⁶²⁾ Erb, E.; Janda, K. D.; Brenner, S.: Recursive deconvolution of combinatorial chemical libraries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, 11422-11426.
- ⁽⁶³⁾ Kaldor, S. W.; Steigel, M. G.; Fritz, J.E.; Dressman, B. A.; Hahn, P. J.: Use of solid supported nucleophiles and electrophiles for the purification of non-peptide small molecule libraries. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7193-7196.
- ⁽⁶⁴⁾ Watanabe, M.; Soai, K.: Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes using chiral polymer catalysts possessing a methylene spacer. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1994**, 837-842.
- ⁽⁶⁵⁾ Gravert, D. J.; Janda, K. D.: Organic Synthesis on Soluble Polymer Supports: Liquid-Phase Methodologies. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 489-509.
- ⁽⁶⁶⁾ Han, H.; Wolfe, M. M.; Brenner, S.; Janda, K. D.: Liquid-phase combinatorial synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 6419-6423.
- ⁽⁶⁷⁾ Warmus, J. S.: Integrating Combinatorial Chemistry into the Drug Discovery Pipeline. *Drug Discovery Today*, **1999**, *4*, 7-9.
- ⁽⁶⁸⁾ Van Drie J. H.; Lajiness, M. S.: Approaches to virtual library design *Drug Discovery Today*, **1998**, *3*, 274-283.
- ⁽⁶⁹⁾ Zheng, W.; Cho, S. J.; Tropsha, A.: Rational Combinatorial Library Design. 1. Focus-2D: A New Approach to the Design of Targeted Combinatorial Chemical Libraries *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1998**, *38*, 251-258.
- ⁽⁷⁰⁾ Martin, I. C.: Diverse Viewpoints on Computational Aspects of Molecular Diversity. *J. Comb. Chem.*, **2001**, *3*, 231-250.
- ⁽⁷¹⁾ Available Chemicals Directory (ACD); MDL Information Systems Inc.: 14600 Catalina Street, San Leandro, CA 94577.
- ⁽⁷²⁾ Rishton, G. M.: Reactive compounds and in vitro false positives in HTS. *Drug Discovery Today*, **1997**, *2*, 382-384.
- ⁽⁷³⁾ Jamois, E. A.; Hassan, M.; Waldman, M.: Evaluation of Reagent-Based and Product-Based Strategies in the Design of Combinatorial Libraries. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2000**, *40*, 63-70.
- ⁽⁷⁴⁾ Cerius2, Topkat and related modules, Accelrys. 9685 Scranton Road, San Diego, CA.
- ⁽⁷⁵⁾ Sybyl. Tripos Associates, 1699 South Hanley, St. Louis, MO.
- ⁽⁷⁶⁾ MOE, Chemical Computing Group Inc. 1010 Sherbrooke Street West, Suite 910 Montreal, Quebec Canada H3A 2R7.
- ⁽⁷⁷⁾ Leland, B. A.; Christie, B. D.; Nourse, J. G.; Grier, D. L.; Carhart, R. E.; Maffett; Welford, S. M.; Smith, D. H.: Managing the Combinatorial Explosion. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *37*, 62-70.
- ⁽⁷⁸⁾ Martin, Y. C.; Brown, R. D.: Validated Descriptors for Diversity Measurements and Optimization. *Pharm. Pharmacol. Commu.*, **1998**, *4*, 147-152.
- ⁽⁷⁹⁾ Dearden, J. C.; Leak, R.: Rational Drug Design: Combinatorial Chemistry, QSAR and Molecular Modelling *Pharm. Pharmacol. Commu.*, **1998**, *4*, 137-138.
- ⁽⁸⁰⁾ Ghose, A. K.; Crippen, G. M.: Atomic physicochemical parameters for three-dimensional-structure-directed quantitative structure-activity relationships. 2. Modeling dispersive and hydrophobic interactions. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1987**, *27*, 21-35.
- ⁽⁸¹⁾ Viswanadhan, V. N.; Ghose, A. K.; Revankar, G. R.; Robins, R. K.: Atomic Physicochemical Parameters for Three-Dimensional Structure Directed Quantitative Structure-Activity Relationships. 4. Additional Parameters for Hydrophobic and Dispersive Interactions and Their Application for an Automated Superposition of Certain Naturally Occurring Nucleoside Antibiotics. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1989**, *29*, 163-172.
- ⁽⁸²⁾ Kearsley, S. K.; Sallamack, S.; Fluder, E. M.; Andose, J. D.; Mosley, R. T.; Sheridan, R. P.: Chemical Similarity Using Physicochemical Property Descriptors. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, 118-127.
- ⁽⁸³⁾ Wildman, S. A., Crippen, G. M.: Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, No. 5, 868-873 (1999).
- ⁽⁸⁴⁾ Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P.: Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J. Med. Chem.*, **43**, 3714-3717 (2000).
- ⁽⁸⁵⁾ Brown, R. D., Martin, Y. C.: The information content of 2D and 3D structural descriptors relevant to ligand-receptor binding. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1997**, *37*, 1-9.
- ⁽⁸⁶⁾ Hall, L.H., Kier, L.B.: The Molecular Connectivity Chi Indices and Kappa Shape Indices in Structure-Property Modeling. *Reviews of Computational Chemistry*, **2** (1991).
- ⁽⁸⁷⁾ Flower, D. R.: On the Properties of Bit String-Based Measures of Chemical Similarity. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1998**, *38*, 379-386.
- ⁽⁸⁸⁾ Xue, L.; Stahura, F. L.; Godden, J. W.; Bajorath, J.: Fingerprint Scaling Increases the Probability of Identifying Molecules with Similar Activity in Virtual Screening Calculations. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2001**, *41*, 746-753.
- ⁽⁸⁹⁾ Wagener, M.; Sadowski, J.; Gasteiger, J.: Autocorrelation of Molecular Surface Properties for Modeling Coricosteroid Binding Globulin and Cytosolic AH Receptor Activity By Neural Networks. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7769-7775. **9**, 339-353.
- ⁽⁹⁰⁾ Pickett, S. D.; Mason, J. S.; McLay, I. M.: Diversity Profiling and Design Using 3D Pharmacophores: Pharmacophore-Derived Queries (PDQ). *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, 1214-1223.
- ⁽⁹¹⁾ Mason, J. S.; Morize, I.; Menard, P. R.; Cheney, D. L.; Hulme, C.; Labaudiniere, R. F.: A New 4-Point Pharmacophore Method for Molecular Similarity and Diversity Applications: Overview of the Method and Applications, Including A Novel Approach to the Design of Combinatorial Libraries Containing Privileged Substructures. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 3251-3264.
- ⁽⁹²⁾ McGregor, M. J.; Muskal, S. M.: Pharmacophore Fingerprinting. 1. Application to QSAR and Focused Library Design. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1999**, *39*, 569-574.
- ⁽⁹³⁾ McGregor, M. J.; Muskal, S. M.: Pharmacophore Fingerprinting. 2. Application to Primary Library Design. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2000**, *40*, 117-125.
- ⁽⁹⁴⁾ Olender, R.; Rosenfeld, R.: A Fast Algorithm for Searching for Molecules Containing a Pharmacophore in Very Large Virtual Combinatorial Libraries. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2001**, *41*, 731-738.
- ⁽⁹⁵⁾ Brown, R. D.; Martin, Y. C.: Improving the Odds in Discriminating «Drug-like» from «Non Drug-like» Compounds. *J. Med. Chem.*, **2000**, *40*, 1315-1324.
- ⁽⁹⁶⁾ Xu, J.; Stevenson, J.: Drug-like Index: A New Approach To Measure Drug-like Compounds and Their Diversity. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2000**, *40*, 1177-1187.

- ⁽⁹⁷⁾ Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.: Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1997, 23, 3-25.
- ⁽⁹⁸⁾ Darvas, F.; Dorman, G.; Papp, A.: Diversity Measures for Enhancing ADME Admissibility of Combinatorial Libraries. *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 2000, 40, 314-322.
- ⁽⁹⁹⁾ Walters, W. P.; Stahl, M. A.; Murcko, M. A.: Virtual Screenings An Overview. *Drug Discovery Today*, 1998, 3, 160-178.
- ⁽¹⁰⁰⁾ Baxter, C. A.; Murray, C. W.; Waszkowycz, B.; Li, J.; Sykes, R. A.; Bone, R. G. A.; Perkins, T. D. J.; Wylie, W.: New Approach to Molecular Docking and Its Application to Virtual Screening of Chemical Databases. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2000, 40, 254-262.
- ⁽¹⁰¹⁾ Charifson, P. S.; Corkery, J. J.; Murcko, M. A.; Walters, P.: Consensus Scoring: A Method for Obtaining Improved Hit Rates from Docking Databases of Three-Dimensional Structures into Proteins. *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 5100-5109.
- ⁽¹⁰²⁾ Everitt, B. S.; Dunn, G.: *Applied Multivariate Data Analysis*, Oxford University Press: New York, 1992.
- ⁽¹⁰³⁾ Johnson, M. A.; Maggiora, G.M.: Concepts and Applications of Molecular Similarity. John Wiley & Sons: New York, 1990.
- ⁽¹⁰⁴⁾ Willett, P.: *Similarity and Clustering Techniques in Chemical Information Systems*; Research Studies Press: Letchworth, 1987.
- ⁽¹⁰⁵⁾ Barnard, J. M.; Downs, G. M.: Clustering of chemical structures on the basis of two-dimensional similarity measures. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1992, 32, 644-649.
- ⁽¹⁰⁶⁾ Mason, J. S.; Pickett, S. D.: Partition-based selection. *Perspect. Drug Discovery Des.*, 1997, 7/8, 85-114.
- ⁽¹⁰⁷⁾ Bayley, M. J.; Willett, P.: Binning schemes for partition-based compound selection. *J. Mol. Graphics Modell.*, 1999, 17, 10-18.
- ⁽¹⁰⁸⁾ Holliday, J. D.; Ranade, S. S.; Willett, P.A.: Fast Algorithm For Selecting Sets Of Dissimilar Molecules From Large Chemical Databases *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 1995, 14, 501-506.
- ⁽¹⁰⁹⁾ Hassan, M.; Bielawski, J. P.; Hempel, J. C.; Waldman, M.: Optimization and visualization of molecular diversity of combinatorial libraries. *Mol. Diversity*, 1996, 2, 64-74.
- ⁽¹¹⁰⁾ R. Pascual, J.I. Borrell, J. Teixidó: Effective Methods for Combinatorial Sublibrary Selection. MGMS Meeting on «Structure-Based Drug Design», Oxford, England 13th - 15th December 2000.
- ⁽¹¹¹⁾ Valerie J.Gillet; Peter Willett; John Bradshaw: The Effectiveness of Reactant Pools for Generating Structurally-Diverse Combinatorial Libraries. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1997, 37, 731-740.
- ⁽¹¹²⁾ Robert V. Stanton; John Mount; Jennifer L. Miller: Combinatorial Library Design: Maximizing Model-Fitting Compounds within Matrix Synthesis Constraints. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1999, 40, 701-705.
- ⁽¹¹³⁾ Teixidó, Jordi; Michelotti, Enrique L.; Tice, Colin M.: Ruminations Regarding the Design of Small Mixtures for Biological Testing. *J. Comb. Chem.*, 2000, Vol 2, 6, 658-674.

Libros recomendados

- Czarnik, A.W.; DeWitt, S. H.: *Practical Guide to Combinatorial Chemistry*. American Chemical Society, 1998.
- Gordon, E. M.; Kerwin, J. F.: *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*. John Wiley & Sons, 1998.
- Bunin, B. A.: *The Combinatorial Index*. Harcourt Brace & Company, 1998.
- Obrecht, D.; Villalgordo, J. M.: *Solid-supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-molecular-weight compound libraries*; Pergamon, 1998.
- Felder, E.: *Combinatorial Chemistry: A Practical Approach*. John Wiley & Sons, 1999.
- Parrill, A. L.; M. Reddy, R.: *Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications*. Oxford University Press, 1999.
- Jung, G.: *Combinatorial Chemistry. Synthesis, Analysis, Screening*. John Wiley & Sons, 1999.
- Swartz, M. E.: *Analytical Techniques in Combinatorial Chemistry*. Marcel Dekker, 2000.
- Seneci, P.: *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*. John Wiley & Sons, 2000.
- Nicolau, K. C.: *Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials*. John Wiley & Sons, 2002.