

106



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA RELACIÓN
ESTRUCTURA-ACTIVIDAD CITOTÓXICA
(QSAR) DE BIS(ACRIDIN-4-CARBOXAMIDAS).**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO-BIÓLOGO**

PRESENTA

MARCO ANTONIO PEÑA MONTIEL

MÉXICO, D.F.

2001

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado.

Presidente ***Dra. Ofelia Espejo González.***

Vocal ***Dr. Carlos Rius Alonso.***

Secretario ***Dr. Roberto Martínez.***

1er. Suplente ***M. en C. Lino Joel Reyes Trejo.***

2o. Suplente ***M. en C. Javier Alfredo Carballo Perea.***

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-11
del Instituto de Química, UNAM.



Marco Antonio Peña Montiel.
Sustentante



Dr. Roberto Martínez.
Asesor



Dr. J. Gustavo Ávila Zárraga.
Supervisor técnico

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio 2-11
del Instituto de Química bajo la dirección
del Dr. Roberto Martínez y del Dr. Gustavo Ávila Zárraga

Con apoyo económico de

CONACyT 32633E y

DGAPA UNAM IN-206598.

Gracias

A

Andrea Montiel López

Mi mamá

Por la vida y por todo lo que hasta ahora me has brindado sin pedir nada
a cambio, tu sabes lo mucho que te quiero.
Por ser una inspiración para lograrlo.

Jehová

Al fin he terminado esta etapa.

Salmo 100: 3

Antonio Peña Sánchez

Mi papá

Por lo que has hecho por mí y por lo que me has aportado.

Gracias a

**Isabel, Esperanza, Emilio, Carmen,
Leticia, Juan, Hilda**

Mis hermanos.

Por haber esperado hasta este momento.

Por la ayuda que me han brindado desde siempre y HOY mismo en todos los sentidos y por haber estado donde y cuando los he necesitado.

**Vicky, Raúl, Josué, Diana, Miriam, Bertin, Diego,
Edgar, Gisela, Melissa, Lupe, Pepe, Juanito, Jesús Abel ,
Omar Eduardo**

Mis sobrinos

(o mejor dicho mis *mounstri*, ustedes saben)

Todos, por ser un aliciente más para poder llegar al fin de esto
(ustedes saben).

**Arturo, Libertad, Manuel,
Leonel, Lupe, Bale.**

Mis cuñados.

Por el apoyo que de alguna forma me han brindado.

Abuelas, tios y primos.

Que me impulsaron para cumplir mi objetivo.

**Vero, Oscar, Rosalina, Orlando, Martín, Ivette, Carlos
Roth. Emilio, Diana, Nadia, Adriana y todos aquellos
compañeros y amigos de la Facultad, que me han
acompañado.**

Ustedes saben que los recuerdo.

Antinoo, Andres, Izhar, y otros cuates.

Gracias a

Dr. Roberto Martínez.

Por su apoyo, confianza y consejos.

Dr. Gustavo Ávila.

Por tus consejos tan acertados en todos los sentidos de la vida.

**Irma, Carlos, Araceli, Carmen, Mario, Ma. Elena,
Victor, Marco Martín, Norma, Martha y Luis.**

El grupo de trabajo del laboratorio 2-11, por sus comentarios y
compañerismo.

Dra. Ofelia Espejo.

Por aportar parte de su conocimiento a mi formación y por clavar esa
espinita en el lugar correcto y en el momento en el que la necesitaba.

Mis profesores en la licenciatura.

Índice.

I.	Introducción.	01
II.	Antecedentes.	02
1.	Cáncer.	02
1.1	Epidemiología. Tratamientos.	02
1.2	Agentes quimioterapéuticos.	04
1.3	Acridinas.	07
2.	Métodos de obtención de nuevos fármacos.	08
2.1	Casualidad.	08
2.2	Cernimiento.	09
2.3	Aislamiento de fuentes naturales.	09
2.4	Modificaciones moleculares.	10
2.4.1	Estrategias generales.	10
2.4.1.1	Disyunción o simplificación molecular.	10
2.4.1.2	Conjunción o asociación molecular.	11
2.4.1.2.1	Adición molecular.	11
2.4.1.2.2	Replicación molecular.	12
2.4.1.2.3	Hibridación molecular.	12
2.4.2	Estrategias especiales.	12
2.4.2.1	Apertura o cierre de anillos.	13
2.4.2.2	Introducción de dobles enlaces.	14
2.4.2.3	Formación de homólogos.	14
2.4.2.4	Introducción de grupos voluminosos.	15
2.4.2.5	Bioisosterismo.	16
3.	Relaciones estructura-actividad.	17
3.1	Relación estructura-actividad.	17
3.2	Análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR-ACUARESA).	18
III.	Objetivo.	22
IV.	Metodología.	23
V.	Resultados y Discusión.	24
VI.	Conclusiones.	50
VII.	Referencias.	52
VIII.	Anexos.	56

INTRODUCCIÓN

I. Introducción.

El cáncer es una de las principales afecciones a escala mundial, por ejemplo en México constituyó la segunda causa de muerte en 1995, con 48,222 decesos reportados, el 11.2 % del total de muertes.¹ Debido a lo anterior se le ha dado gran énfasis a la búsqueda de compuestos, naturales y sintéticos, con actividad anticancerígena. Con respecto a los compuestos sintéticos una vía clásica de obtención es la de sintetizar el mayor número de compuestos posible que pudieran tener relación estructural entre sí variando, por ejemplo, el tipo y/o posición de los sustituyentes, determinar la actividad citotóxica de la serie sintetizada en órganos aislados o en cultivos de líneas celulares, y con base en los resultados realizar un análisis de la relación estructura-actividad para verificar cuál o cuáles de los grupos funcionales, o posiciones de los mismos, que en la serie de moléculas influyen en la actividad.

Una manera de optimizar esta búsqueda es la de utilizar programas de cómputo mediante los que se pueda obtener una serie de propiedades (descriptores) moleculares que correlacionen con la actividad presentada experimentalmente por un conjunto de compuestos,^{2, 3, 4} obteniéndose así una ecuación que al ser aplicada a compuestos hipotéticos pueda ser estimada su actividad para así poder decidir cuál convendría sintetizar.

Recientemente se informó la síntesis y actividad citotóxica de una serie de bis(acridin-4-carboxamidas).⁵ Las actividades obtenidas en el trabajo mencionado se utilizaron para desarrollar el presente estudio cuantitativo de la relación estructura-actividad citotóxica.

ANTECEDENTES

II. Antecedentes.

1. CÁNCER.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA. TRATAMIENTOS.

El término cáncer es empleado para catalogar a enfermedades en las que hay una división celular sin control, lo que produce la formación de un nuevo tejido, tumor, como consecuencia de la proliferación de las células cancerosas, que crece indefinidamente hasta llegar a la etapa llamada metástasis en la que se presenta la invasión de los tejidos cercanos u otras partes del cuerpo a través del sistema circulatorio.⁶

La población mundial anual promedio con cáncer es de 10 millones de personas, de los cuales 6 millones mueren; se espera que para el 2020 se diagnostiquen 20 millones de casos, de los cuales 10 millones fallecerán.⁷

En la mayor parte de los países desarrollados se observa la tendencia de reducción en la mortalidad por neoplasias malignas, mientras que en los países en vías de desarrollo como México, **tabla 1**, aún se observa claramente un patrón ascendente.

Tabla 1. Incidencia en México de tumores malignos.^{1, 8, 9}

Año	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Casos de tumores malignos reportados.	41,985	43,692	44,951	46,423	48,222	49,916

En los hombres, el cáncer de riñón, páncreas, próstata y leucemia son los que representaron el mayor incremento, mientras que entre las mujeres, el cáncer de colon, mama, páncreas y la leucemia son los que muestran el ascenso más pronunciado.¹⁰

Entre los métodos utilizados para eliminar o controlar éste padecimiento se encuentran la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Algunas de las características de los métodos citados son:

i Cirugía. Elimina al tejido maligno al extirparlo durante las primeras etapas del desarrollo del tumor; no es útil cuando el padecimiento ha alcanzado la metástasis.

Es el método al que se debe el mayor número de curaciones.

ii Radioterapia. Consiste en irradiar el tumor canceroso con rayos γ y x ; lo que puede ser suficiente para matar directamente a las células o para producir apoptosis (suicidio celular); las células sanas que circundan al tejido canceroso pueden resultar afectadas, aunque por su capacidad de recuperarse más rápidamente de la irradiación es posible preservarlas.

iii Quimioterapia. Consiste en la aplicación de fármacos anticancerígenos de forma sistemática; tiene la ventaja de que éstos pueden llegar a cualquier parte del cuerpo mediante el torrente circulatorio por lo que es un tratamiento eficaz hasta en casos de cáncer diseminado. Estos fármacos pueden actuar como inhibidores

de la replicación del ADN, produciendo en algunos casos apoptosis en las células cancerosas, su éxito radica en el hecho de que estas células, que proliferan más rápidamente que la mayoría de las células sanas, son más sensibles a los inhibidores de la replicación y tienen propiedades metabólicas que difieren de las de las células normales. No obstante no deja de causar efectos colaterales como la muerte de células sanas, por lo que el tratamiento debe ser limitado a un periodo relativamente corto, además de que algunos tipos de cáncer se vuelven resistentes al tratamiento empleado, por lo que es necesario cambiarlo.¹¹ Por ello la quimioterapia es un componente importante de un programa nacional contra el cáncer exitoso, por lo que es necesario hacer notar el hecho de que grandes grupos de investigación están llevando a cabo la búsqueda de compuestos, naturales y sintéticos con actividad anticancerígena con el objeto de erradicar este mal que afecta en gran manera a la población a escala mundial.

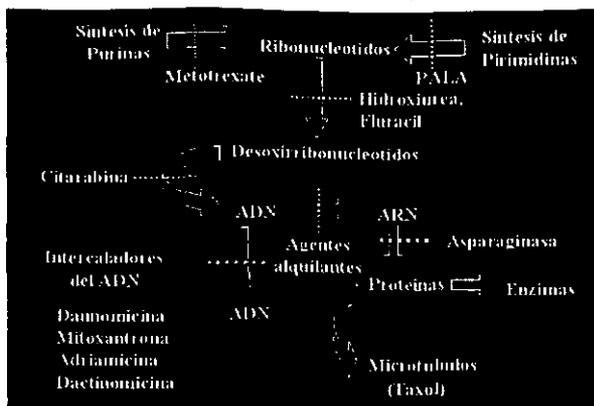
1.2 AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS.

Dentro del grupo de agentes quimioterapéuticos que actúan como inhibidores químicos de la replicación del ADN se encuentran aquellos que bloquean la síntesis de precursores de nucleótidos, los que se incorporan como análogos de los nucleótidos al ADN, los que interfieren en las funciones de la matriz del ADN, al unirse a él, modificándolo, los que se unen a las polimerasas y a otras proteínas de la replicación.

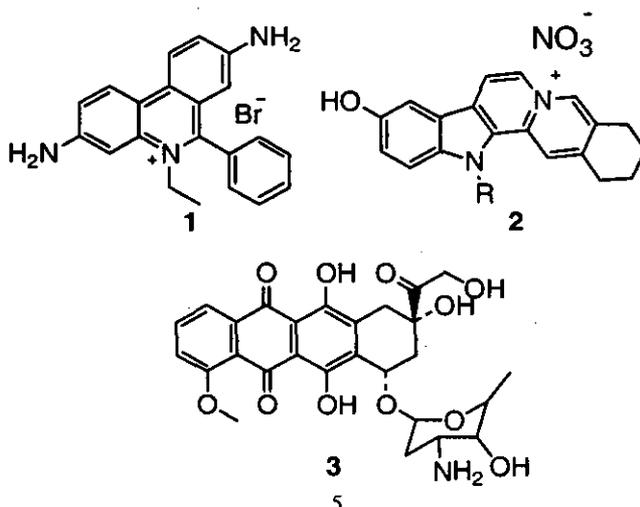
Los compuestos que interactúan con el ADN pertenecen a dos grupos principales:^{12, 13} aquellos que se unen covalentemente al ADN como los agentes

alquilantes, y aquellos que se unen no-covalentemente, **figura 1**.

Figura 1. Mecanismo acción de algunos agentes quimioterapéuticos.



Dentro del grupo de los agentes quimioterapéuticos que se unen no-covalentemente al ADN están incluidos compuestos como los agentes intercalantes, que pueden ser cromoforos catiónicos como el bromuro de etidio **1**, y la sempervirina **2**,^{14, 15} ó sin carga formal, de anillos fusionados que se introducen entre un par de bases adyacentes de la doble cadena de ADN.¹⁶ Entre los agentes quimioterapéuticos más efectivos hasta el momento, se encuentran la adriamicina (doxorubicina) **3**,¹⁶ que se considera que actúa como agente intercalante.



En general los agentes intercalantes del ADN son compuestos aromáticos de anillos fusionados, muchos de ellos heterocíclicos que deben tener un área mínima de tres o cuatro anillos. Se sabe que al intercalarse el compuesto al ADN, éste último sufre cambios en su estructura de hélice que se alarga parcialmente y como consecuencia se bloquean las funciones normales de la matriz del ADN a nivel bioquímico y se inhibe la transcripción (síntesis de ARN) o la replicación (síntesis de ADN).

La intercalación es la inserción del cromóforo entre los pares de bases, la estabilidad de este complejo se debe principalmente a la transferencia de carga y a dipolo-dipolo inducido, además de interacciones electrostáticas, y es totalmente reversible.

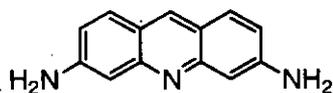
El mecanismo de acción molecular de los agentes intercalantes del ADN, se basa en la capacidad de formar un complejo ternario entre el fármaco, el ADN y la enzima topoisomerasa.¹⁷

Debido al limitado tamaño del sitio de acción, los agentes intercalantes del ADN muestran una baja especificidad en la secuencia a la que se enlazan, pero se sabe que compuestos heterociclos altamente polarizables son considerados como específicos para enlazarse a sitios con Guanina-Citocina, que tienen una distribución de carga más asimétrica.¹⁸

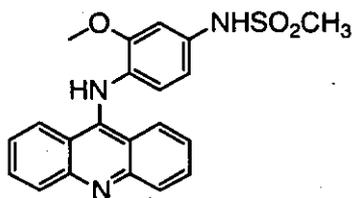
El efecto primario en la intercalación del ADN es la separación de los pares de bases, esto es acompañado por alteraciones en los ángulos de torsión de las cadenas.¹⁹ Los bisintercalantes son estructuras compuestas por dos esqueletos cromóforos separados por una unidad espaciadora.

1.3 ACRIDINAS.²⁰

Se sabe que las acridinas tiene actividad anticancerígena, de hecho Lerman,¹² quien primeramente describió el fenómeno de la intercalación lo hizo apoyandose en la actividad mostrada por la proflavina **4**. Además se ha encontrado que compuestos naturales con estructuras similares mostraban dicha actividad, como en el caso de la amsacrina **5**, cuyos derivados (9-anilinoacridinas) han sido objeto de investigación clínica.^{12, 21, 22}

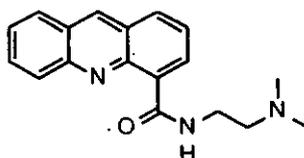


4



5

El derivado amidado de la acridina, denominado DACA **6** (aminoacridin-4-carboxamida) es, tal como la amsacrina, un potente estimulador de la formación del complejo ternario así como un inhibidor de la topoisomerasa II. Muestra citotoxicidad *in vitro* contra líneas celulares de leucemia murina multifármaco-resistente, por lo que se le ha estudiado clínicamente contra una gran variedad de tumores sólidos desde 1994.²³



6

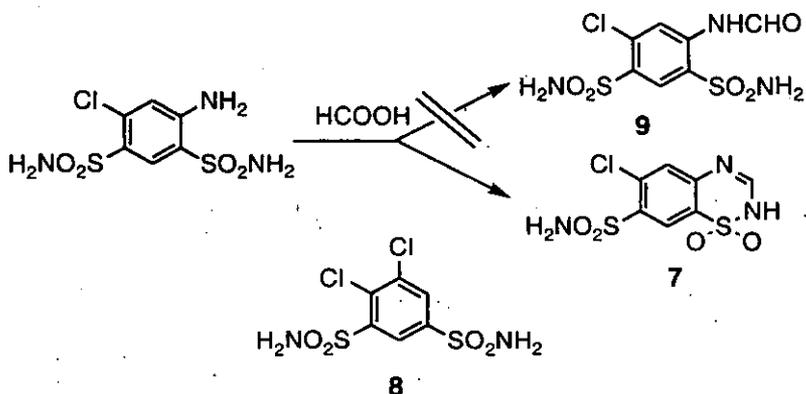
7

2. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS.^{24, 25}

Algunos de los fármacos que se utilizan terapéuticamente se han obtenido ya sea por casualidad, cernimiento (screening), extracción de principios activos de fuentes naturales, por modificación molecular de fármacos conocidos o por síntesis planificada de manera racional.

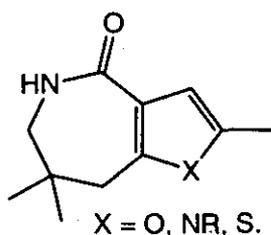
2.1 CASUALIDAD (SERENDIPIA).

Por algunas circunstancias no contempladas en ocasiones, casualmente, se obtiene un producto inesperado, por ejemplo: por la acción de un microorganismo (como en el caso de la penicilina), por alguna reacción colateral, o por haberse dado una sustitución que no se esperaba. Un ejemplo claro de esta última situación es el de la Clorotiácida **7**, compuesto bicíclico resultante de la reacción entre la 5-Cloro-2, 4-disulfamoilnilina y ácido metanóico, durante la búsqueda de compuestos relacionados con la diclorofenamida **8**, (diurético), como la 5-Cloro-2, 4-disulfamoilnilina formilada **9**, que no se obtuvo.



2.2 CERNIMIENTO.

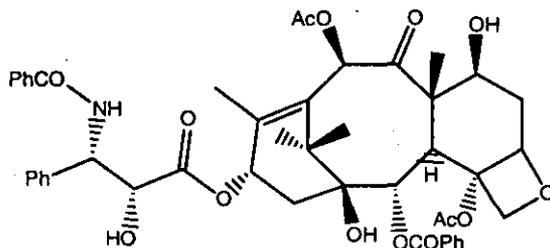
En este caso se somete cualquier tipo de compuestos a una serie de determinaciones biológicas específicas esperando que muestre actividad en dichas determinaciones. Tal es el caso de la investigación que se esta llevando en el **National Cancer Institute**,²⁶ EUA, cuyo interés principal es el cáncer y el SIDA; lugar en el que se esta determinando la actividad de estructuras del tipo furo, pirrolo y tienoazepinas **10**.²⁷



10

2.3 AISLAMIENTO DE FUENTES NATURALES.

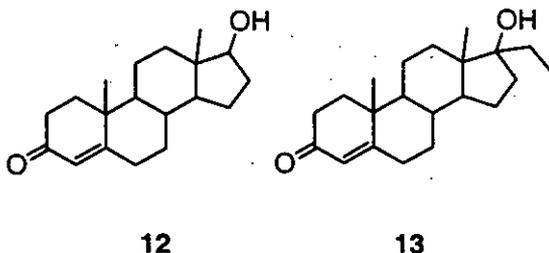
Debido a que se han obtenido buenos resultados al utilizar durante cientos de años algunos extractos de plantas u órganos de animales se ha considerado a la medicina popular como una buena fuente de compuestos biológicamente activos, tal es el caso del Taxol **11**, utilizado por su actividad anticancerígena.²⁸



11.

2.4 MODIFICACIONES MOLECULARES. Las modificaciones moleculares nos proporcionan una mayor posibilidad de encontrar a compuestos con propiedades farmacológicas similares o mejores a las de la molécula líder y también economizar los recursos. La molécula líder es aquella que se considera el compuesto prototipo que tiene actividad farmacológica, pero que también muestra otras características indeseables, como alta toxicidad, otras actividades, insolubilidad, o bien que tiene problemas de metabolismo.

Podemos citar el caso de las hormonas de tipo sexual donde se encontró que la hormona masculina Testosterona **12**, al ser modificada da productos con una mayor acción anabólica como la Noretandienona **13**.



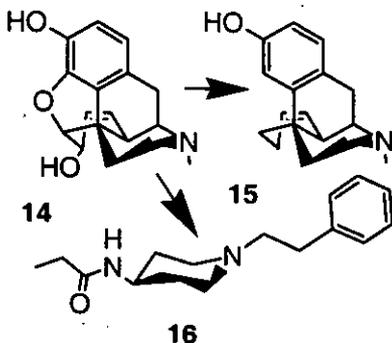
Teniendo la molécula líder se procede a realizar las modificaciones moleculares de la misma con el objeto de obtener moléculas con mejor actividad y menor toxicidad, así como para poder determinar cuál es la parte farmacofórica. Las estrategias que se siguen para realizarlas se dividen en generales y especiales.

2.4.1 Estrategias generales.

2.4.1.1 Disyunción o simplificación molecular.

Consiste en la síntesis y ensayo sistemático de análogos cada vez más simples

del modelo original. Tal es el caso de la morfina **14**, de la que se eliminaron algunos ciclos para obtener moléculas con actividad hipnoanalgésicas no adictivas como el levorfanol **15**, y el fentanilo **16**.

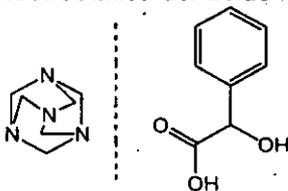


2.4.1.2 **Conjunción o asociación molecular.**

Consiste en la síntesis y evaluación de análogos cada vez más complejos del prototipo. Para esto se consideran tres tipos básicos de asociación: adición molecular, replicación molecular e hibridación molecular.

2.4.1.2.1 **Adición molecular.**

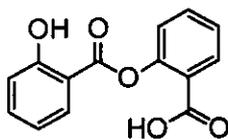
La asociación de moléculas puede llevarse a cabo mediante la unión a nivel de interacciones débiles (como fuerzas electrostáticas o momentos dipolares) para formar lo que podría considerarse una "sal orgánica" como el mandelato de metenamina **17**, compuesto utilizado como antibacteriano de vías urinarias, donde se forma la sal por atracción electrostática del ácido mandélico con la metenamina.



17

2.4.1.2.2 *Replicación molecular.*

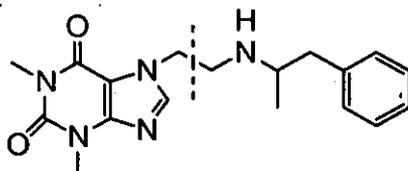
Formación de dímeros enlazados de forma covalente. Como en el caso del ácido salicilsalicílico **18**, compuesto formado por la unión de dos moléculas de ácido salicílico, que conserva la actividad analgésica.



18

2.4.1.2.3 *Hibridación molecular.*

Asociación de partes distintas mediante enlaces covalentes. Tal es el caso de la fenitidina **19**, obtenida de la unión de cafeína y metanfetamina con la que se pretende aumentar la acción estimulante sobre el sistema nervioso central.



19

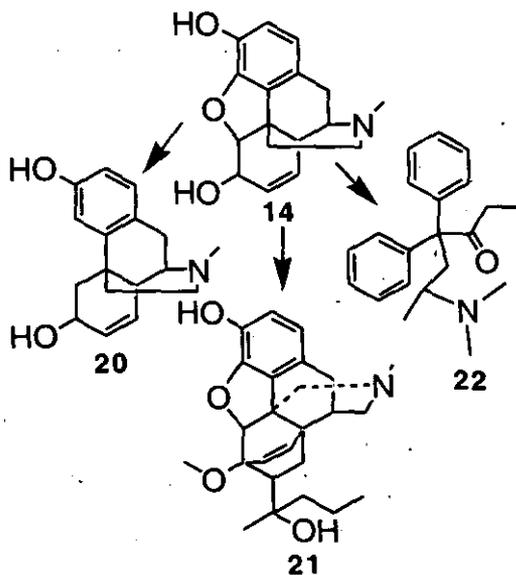
2.4.2 *Estrategias especiales.*

Se consideran procesos especiales las alteraciones que aumentan o disminuyen las dimensiones y la flexibilidad de la molécula como la apertura o cierre de anillos, formación de homólogos superiores e inferiores, introducción de centros ópticamente activos e introducción, eliminación o sustitución de grupos voluminosos; los cambios que repercuten en las propiedades físicas y químicas

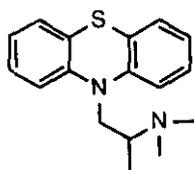
por introducción de otros tipos de sustituyentes como la sustitución isostérica, el cambio en la orientación o en la posición de sustituyentes, entre otros.

2.4.2.1 Apertura o cierre de anillos.

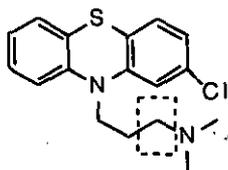
Se realiza con el objetivo de encontrar estructuras de mayor o menor complejidad, buscando que las moléculas retengan o aumenten la actividad presentada por el modelo. En el caso de la morfina la eliminación de un ciclo para obtener el Levorfanol, **20**, la adición de un nuevo ciclo como en la Etorfina, **21**, o la eliminación y presencia de ciclos en diferentes posiciones como en la Metadona, **22**, permite conservar la actividad hipnoanalgésica.



receptor. Tal es el caso de la clorpromazina **25**, un neuroléptico obtenido a partir de la prometazina **26**, un antihistamínico H₁.



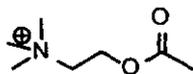
25



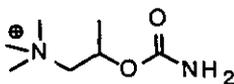
26

2.4.2.4. Introducción de grupos voluminosos.

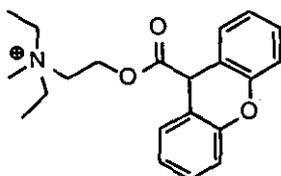
Este tipo de modificaciones puede llevar a cambios en la actividad original de la molécula llegando al grado de formar un antagonista por el hecho de que al ser el grupo voluminoso de mayor lipofilia puede estabilizarse la unión con el receptor y sitios vecinos al mismo, formando una unión más duradera, o bien impedir por ejemplo la hidrólisis de ésteres permitiendo que la actividad se conserve por más tiempo. Tal es el caso del metanecol **27**; que por tener un grupo metilo en posición β de la amina cuaternaria es más difícil de hidrolizar que la acetilcolina, **28**. Aunque también la introducción de grupos voluminosos puede darle características de antagonista como en el caso de la propantelina **29**.



27



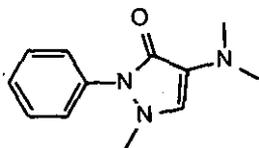
28



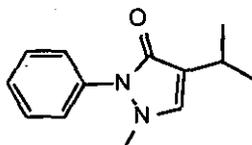
29

2.4.2.5. Bioisosterismo.^{29, 30}

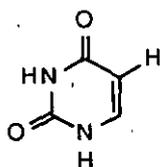
Langmuir describió con este término la similitud en las propiedades físicas y químicas que se presentan en series de iones y moléculas con la misma cantidad de electrones de valencia y que debido a ello la actividad de la molécula en la que se sustituyen se mantenía y en algunos casos mejoraba. Tal es el caso de la aminopirina **30**, en la que al cambiar el sustituyente dimetilamino por el isopropilo (isosterismo clásico - NR_1R_2 por $-CHR_1R_2$) del anillo diazo se mantiene la actividad analgésica y antipirética en la aminofenazona **31**. O bien el cambio de $-H$ por un halógeno como $-F$ (isosterismo no clásico) en el uracilo **32**, que permite obtener una molécula, como el 5-fluorouracilo **33**, que puede ser incorporada al ARN inhibiendo la acción de la enzima timidato sintetasa.



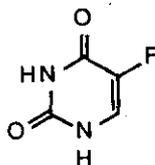
30



31



32



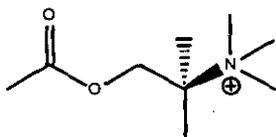
33

3. RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

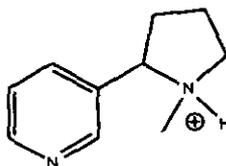
3.1 Relación Estructura-Actividad.

El utilizar la relación estructura actividad como medio para lograr una mejor actividad a partir de una molécula líder, forzosamente involucra el uso de al menos uno de los métodos de modificación molecular descritos previamente ya que implica realizar la síntesis de toda una serie de compuestos con el objeto de comparar la actividad de la molécula patrón (líder) con la que demuestre tener la serie sintetizada y determinar cual o cuales serían los factores que están influyendo de manera determinante ya sea aumentando o disminuyendo la actividad del compuesto.

La relación estructura-actividad clásica tiene por objeto, en primera instancia, determinar cual es el grupo farmacofórico responsable de la actividad mostrada que se encuentre en todas las estructuras estudiadas que demuestren tener la misma actividad, y posteriormente establecer cuál es la combinación de sustituyentes que estando en el farmacóforo permiten obtener la mejor actividad. Aunque no necesariamente la analogía estructural debe saltar a la vista, sino que la actividad pudiera estar dada debido a un acomodo espacial que los sustituyentes adoptan al llegar al receptor. Tal es el caso de la nicotina **34**, que mimetiza el efecto de la acetilcolina **35**, sin tener una relación estructural aparente.



34



35

3.2 Análisis Cuantitativo de la Relación Estructura-Actividad (QSAR-ACUARESA).

A diferencia del análisis simple de la relación estructura-actividad, un análisis cuantitativo tiene como objetivo encontrar una relación matemática que involucre a los parámetros que indiquen el aporte de cada uno de los sustituyentes a los factores electrónicos, estéricos y lipofílicos de la molécula y que contribuyan a su actividad. Esta ecuación matemática se puede encontrar a partir de la regresión lineal simple entre cada uno de los descriptores y la actividad, siendo la mejor ecuación de regresión aquella de la que se obtenga un valor de r^2 lo más cercano posible o igual a la unidad, y que para evitar la casualidad tenga un valor de F (Fisher) mayor al de la F crítica con los grados de libertad apropiados. Cuando es necesario mejorar los valores estadísticos mencionados o comparar el aporte, en cuanto a magnitud, de cada uno de los descriptores moleculares es posible realizar una regresión lineal múltiple, considerando el mismo criterio para los descriptores estadísticos R^2 y F, además se puede determinar el peso estadístico de cada uno de los coeficientes de los descriptores en la ecuación mediante dividir el valor del coeficiente entre el error estándar del mismo y comparándolo contra el valor de t (t de student) crítica considerando el mismo criterio que para F.³¹

Ya por 1868 Crum-Brown y Frazer,³² consideraban que se podía establecer una correlación entre la estructura de un fármaco (C) y su actividad biológica(ϕ), según la función:

$$\phi = f(C).$$

Por la misma década A. Croas, de la Universidad de Estrasburgo observó que la toxicidad de los alcoholes a mamíferos se incrementa mientras la solubilidad en agua de los mismos disminuye.³³

En 1890 Hans Horst Meyer de la Universidad de Marburg y Charles Ernest Overton de la Universidad de Zurich, trabajando de manera independiente, notaron que la toxicidad y actividad narcótica de ciertos compuestos orgánicos depende de su lipofilidad.^{34, 35}

Por las mismas fechas Louis Hammett³⁶ (1894 - 1897) relaciona las propiedades de ácidos y bases orgánicas con sus constantes de equilibrio y reactividad y propone el principio de la ecuación que ahora lleva su nombre en la que interviene la constante σ (de Hammett) única para cada reacción, que se obtiene mediante la diferencia entre el logaritmo de las constantes de disociación de la molécula sustituida y de la molécula líder (no sustituida).

Considerando un tratamiento similar Taft³⁷ cuantificó el efecto estérico mediante la hidrólisis de ésteres; también propone una ecuación de la que se obtiene la constante de Taft, que es proporcional a la diferencia entre las constantes de hidrólisis del compuesto sustituido y la molécula base.

Ya por 1950 Corwin Hansch³⁸ desarrolla, bajo condiciones de análisis similares a las de Taft y Hammett, el parámetro hidrofóbico denominado como π .

Utilizando los tres parámetros descritos anteriormente mediante un análisis de regresión simple y/o múltiple se puede obtener la correlación entre la actividad biológica y las propiedades moleculares.

Hansch ha mencionado que para poder realizar un análisis de este estilo es necesario:

- a) Determinar la actividad biológica específica de una serie de moléculas relacionadas estructuralmente.
- b) Obtener los valores de cada uno de los parámetros fisicoquímicos con los que se pretende correlacionar la actividad estimada.
- c) Realizar la regresión lineal multiparamétrica, para encontrar los coeficientes de la ecuación:

$$\text{Actividad Biológica} = A + B \cdot (\text{Efectos estéricos})^n + C \cdot (\text{Efectos electrónicos})^n + D \cdot (\text{Efectos lipofílicos})^n + \dots$$

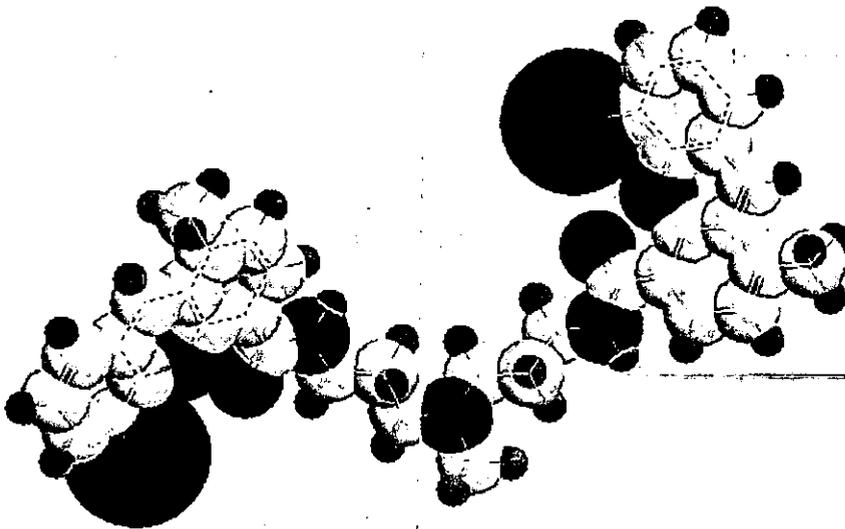
(Donde *A* es una constante; *B*, *C*, *D*, representan los coeficientes de cada uno de los descriptores utilizados; *n* indica la potencia a la que está elevado el descriptor que comúnmente es 1, pero en el caso de la lipofilicidad puede elevarse al cuadrado.)

- d) Utilizar la ecuación para predecir la actividad esperada con otros sustituyentes.
- e) Sintetizar y determinar la actividad de las moléculas propuestas para determinar la validez y confiabilidad de la ecuación encontrada.³⁹ Este método sirve para evitar la síntesis de una serie demasiado grande de compuestos.

OBJETIVO

III. Objetivo.

Establecer de forma cuantitativa la relación entre la estructura de la serie de Bis(acridin-4-carboxamidas) sustituidas, I, y su actividad citotóxica, y a partir de dicha relación predecir la actividad de moléculas hipotéticas.



I

Actividad biológica = f (Propiedades Moleculares).

La solidez de la ecuación obtenida de la correlación entre los descriptores moleculares y la actividad se evalúa a partir de los valores de R (coeficiente de correlación) y R^2 (coeficiente de determinación), que indican la linealidad (correspondencia entre los valores experimentales y los teóricos calculados mediante la ecuación) y el porcentaje de correspondencia (entre los valores experimentales y calculados) respectivamente.

METODOLOGÍA

IV. Metodología.

1. Búsqueda bibliográfica.
2. Obtención de estructuras de mínima energía mediante los métodos MM3⁴⁰ y PM3⁴¹ utilizando el programa Alchemy 2000⁴².
3. Obtención de valores para cada descriptor molecular mediante la interfase entre los programas Alchemy 2000 y SciQSAR⁴³.
4. Obtención de correlaciones y parámetros estadísticos, mediante la paquetería estadística de SciQSAR.
5. Evaluación de las ecuaciones encontradas mediante el reconocimiento entre valores calculados y experimentales. Excel 2000⁴¹.
6. Predicción de actividad de moléculas hipotéticas utilizando las ecuaciones encontradas llevando a cabo los pasos 2, 3, 4.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V. Resultados y discusión.

El primer paso dado para realizar este trabajo fue el de realizar una búsqueda exhaustiva de artículos de publicación reciente en los que se informara compuestos con actividad citotóxica o citostática que cumplieran con las características de los intercaladores del ADN.

El artículo que cumple con lo anterior apareció en el *Journal of Medicinal Chemistry* en 1999 y fue realizado por William A. Denny y colaboradores.⁵

En él se informaba la síntesis y actividad citotóxica de una serie de 41 moléculas sobre las líneas celulares: Leucemia murina (P388), carcinoma de Pulmón de Lewis (LL) y Leucemia Jurat tipo humana (JL). Por si fuera poco, el compuesto monomérico (DACA) **6** que ha sido objeto de estudio en fase preclínica y se ha comenzado a probar en fase clínica,²⁰ es el que se considera como molécula líder del conjunto.

Un análisis simple de relación estructura actividad, observando los resultados experimentales de actividad informados en la **tabla 1**, muestra que los compuestos que presentan una mejor actividad, en las tres líneas celulares indicadas, que el compuesto líder DACA **6** son aquellos sustituidos con 5-Me, 5-F, 5-Cl, 5-Br, 6-OMe, 6-F, 6-Cl, 6-Br; 5, 8-diMe; y 5-Me, 8-Cl; y en particular el disustituido con 1, 5-diMe.; es decir, se trata de compuestos con sustituyentes pequeños (como el metilo y el metoxilo) o con sustituyentes altamente polarizables (como los halógenos).

Tabla 1. Compuestos evaluados experimentalmente y su actividad biológica.⁵

Líder	Sustituyente (R)	Cl ₅₀ (nM) ^a		
		P388 ^b	LL ^c	JL ^d
	DACA	98.0	189.0	580.0
1	H	130.0	30.0	110.0
2	1-Me	170.0	14.0	41.0
3	1-Cl	400.0	42.0	127.0
4	2-Me	220.0	67.0	255.0
5	2-Cl	113.0	5.9	46.0
6	3-Me	3500.0	2400.0	1295.0
7	3-Cl	>2*10 ⁵	2980.0	900.0
8	5-Me	23.0	1.8	11.0
9	5-Et	170.0	27.0	113.0
10	5-Pr	2760.0	1050.0	2080.0
11	5-C ₆ H ₅	1230.0	1085.0	2540.0
12	5-OMe	430.0	170.0	345.0
13	5-F	16.0	35.0	49.0
14	5-Cl	46.0	8.0	33.0
15	5-Br	15.0	6.0	24.0
16	5-CF ₃	240.0	39.0	115.0
17	5-NMe ₂	2130.0	670.0	180.0
18	6-Me	345.0	56.0	177.0
19	6-OMe	76.0	20.0	51.0
20	6-F	24.0	20.0	52.0
21	6-Cl	66.0	13.0	51.0
22	6-Br	49.0	18.0	58.0
23	6-CF ₃	9600.0	160.0	355.0
24	6-NMe ₂	760.0	320.0	225.0
25	7-Me	270.0	73.0	275.0
26	7-Et	1080.0	770.0	1640.0
27	7-Pr	1450.0	2080.0	2080.0
28	7-tBu	1760.0	1400.0	1070.0
29	7-C ₆ H ₅	710.0	610.0	1020.0
30	7-OMe	132.0	20.0	147.0
31	7-F	140.0	32.0	96.0
32	7-Cl	170.0	46.0	136.0
33	7-Br	225.0	35.0	226.0
34	7-NMe ₂	970.0	183.0	760.0
35	8-Me	180.0	16.0	71.0
36	8-Cl	750.0	123.0	238.0
37	5, 7 diMe	210.0	20.0	105.0
38	5, 8 diMe	24.0	3.2	11.0
39	1, 5 diMe	21.0	1.4	3.9
40	5-Me, 8-Cl	41.0	8.8	20.0
41	1-Cl, 5-Me	48.0	6.0	12.0

^a Cl₅₀ Concentración, del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control. ^b P388 Leucemia Murina P388. ^c Carcinoma de pulmón murino de Lewis, ^d Leucemia Jurat humana tipo salvaje.

la paquetería MOPAC, siendo éste último el cálculo que permite determinar la carga de los átomos. Posteriormente las estructuras de mínima energía se transportaron al programa SciQSAR que en interfase con Alchemy 2000 realiza el cálculo de cada descriptor molecular (**tabla 2**) para obtener su valor teórico (**Anexo 1**).

A partir de los valores teóricos obtenidos de cada descriptor molecular para la serie de 41 moléculas, se realizó la determinación de los coeficientes de correlación cruzada mediante la regresión simple entre los 41 valores de un descriptor que fue considerado como variable dependiente y los 41 valores de un segundo descriptor molecular que fue considerado como variable independiente.

La obtención de la matriz de correlación cruzada como se presenta en la **tabla 3**, permitió decidir que combinación de descriptores no utilizar durante el análisis multiparamétrico.

Las correlaciones cruzadas se obtuvieron con el fin de descartar a aquellos descriptores moleculares que mostraran tener ya de por sí una tendencia y relación lineal entre sí que pudiera forzar al sistema a comportarse de manera directamente proporcional en la correlación múltiple a realizar contra la actividad.

Se consideró que un valor de r (coeficiente de correlación) mayor o igual a 0.7,³¹ sería indicativo de una relación directamente proporcional entre los descriptores; valor que a pesar de ser bajo señala que existe una correspondencia lineal entre los valores de la variable dependiente con respecto a los considerados como variable independiente.

A partir de lo anterior se procedió a realizar el análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad (ACUARESA). Para lograrlo se construyeron las 41 estructuras moleculares en el programa Alchemy 2000 mediante el paquete integrado Alchemy2Dsketch en dos dimensiones y después, se transformaron a tres dimensiones por la paquetería que sirve para tal efecto del mismo programa.

Tabla 2. Características de los descriptores moleculares utilizados por SciQSAR.

Descriptores moleculares ^{a, b}		Descripción
Dependientes de carga	7	Dipole Momento dipolo de la molécula
	13	MaxQp Mayor Carga positiva en la molécula
	15	MaxNeg Mayor Carga negativa en la molécula
	11	ABSQ Suma de los valores absolutos de las cargas en cada uno de los átomos de la molécula, en electrones
	12	ABSQon Suma de los valores absolutos de las cargas de los átomos de nitrógeno y oxígeno de la molécula, en electrones
Dependientes de la estructura en tercera dimensión	10	MWeight Peso molecular
	9	Volume Volumen molecular
	8	Polar Polarizabilidad molecular
	16	SpPol Polarizabilidad específica de una molécula
Topológicos	1	X1 Índice de conectividad molecular de primer orden
	6	X3 Índice de conectividad molecular de tercer orden
	2	XV0 Índice de conectividad de valencia de orden cero
	3	XV1 Índice de conectividad de valencia de primer orden
	14	Ka3 Índice de tercer orden de forma de la molécula
	5	Wlenl Índice Wiener, es la suma de las distancias entre dos átomos de carbono en una molécula, en términos de enlace carbono-carbono
Lipofílicos	4	LogP Logaritmo base 10 del coeficiente de partición, P, octanol-agua; donde P es el grado de concentración de un soluto distribuido entre el agua-disolvente inmiscible, 1-octanol, y agua

^a La numeración indica el orden en el que los descriptores se encuentran distribuidos en la tabla de análisis del programa SciQSAR. ^b Los valores obtenidos para cada uno de los descriptores por el programa SciQSAR son de carácter teórico

La conversión de dos a tres dimensiones sirvió como base para realizar la optimización geométrica (minimización) de cada estructura, primero con mecánica molecular (MM3) y después con el método semiempírico PM3 que forma parte de

Los valores de coeficiente de correlación (r) obtenidos presentados en la **tabla 3**, indican que:

- El índice de conectividad de primer orden, **X1**, se relaciona con los índices de valencia de orden cero y uno, con el volumen molecular, con el índice Weiner, con el índice de conectividad de tercer orden, con la polarizabilidad molecular y con el índice de tercer orden de forma (VX0, VX1, Volume, Weinl, X3, Polar, Ka3);
- El índice de conectividad de valencia de orden cero, **VX0**, se relaciona con el índice de conectividad de valencia de orden uno, con el volumen molecular, con el índice Weiner, con el índice de conectividad de tercer orden, con la polarizabilidad molecular y con el índice de tercer orden de forma (VX1, Volume, Weinl, X3, Polar, Ka3);
- El descriptor topológico **VX1**, índice de conectividad de valencia de primer orden esta relacionado linealmente con los descriptores de conectividad de primer orden, de tercer orden, de conectividad de valencia de orden cero, de volumen molecular, con el índice Weiner, con la polarizabilidad molecular, y con el índice de tercer orden de forma (X1, X3, VX0, Volume, Weinl, Polar, Ka3).

Tabla 3 . Matriz de correlación cruzada entre los descriptores (r).

Descriptor	VX0	VX1	LogP	Volume	Wiener Index	X3	Molecular weight	Sp.Pol	Dipole	Polar	MaxQ pos	Ka3	ABSQ	ABSQon	MaxQ neg
X1	0.80	0.85	0.22	0.88	0.99	0.98	0.57	0.10	0.14	0.84	0.28	0.78	0.69	0.17	0.29
VX0	*	0.97	0.14	0.96	0.81	0.81	0.69	0.00	0.42	0.93	0.00	0.73	0.35	0.14	0.41
VX1	*	*	0.10	0.96	0.85	0.85	0.68	0.00	0.00	0.97	0.00	0.70	0.30	0.00	0.37
LogP	*	*	*	0.22	0.22	0.20	0.17	0.00	0.33	0.20	0.00	0.22	0.36	0.37	0.14
Volume	*	*	*	*	0.88	0.88	0.53	0.00	0.37	0.96	0.00	0.75	0.43	0.17	0.41
Wiener Index	*	*	*	*	*	0.96	0.58	0.14	0.14	0.83	0.32	0.83	0.69	0.14	0.31
X3	*	*	*	*	*	*	0.56	0.00	0.17	0.85	0.24	0.69	0.64	0.14	0.24
Molecular weight	*	*	*	*	*	*	*	0.00	0.14	0.52	0.35	0.67	0.33	0.00	0.22
Sp.Pol	*	*	*	*	*	*	*	*	0.41	0.22	0.69	0.39	0.55	0.17	0.20
Dipole	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0.46	0.46	0.00	0.24	0.20	0.17
Polar	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0.17	0.63	0.28	0.14	0.36
MaxQ pos	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0.47	0.64	0.10	0.10
Ka3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0.70	0.24	0.36
ABSQ	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0.52	0.14
ABSQon	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0.14

^a En negritas se indica a los descriptores en los que la correlación cruzada es de tal magnitud que se decide omitirlos para obtener las correlaciones.

- El descriptor de volumen molecular, **Volume**, esta relacionado directamente con el índice de conectividad de orden uno y de tercer orden, con los de valencia de orden cero y uno, con el índice Weiner, con la polarizabilidad molecular, y con el índice de tercer orden de forma (X1, X3, VX0, VX1, Weinl, Polar, Ka3);
- El índice Weiner, **Weinl**, esta relacionado con los índices de conectividad de primer y tercer orden y con los índices de conectividad de valencia de orden cero y uno, con la polarizabilidad molecular y con el índice de tercer orden de forma (X1, X3, VX10, VX1, Polar, Ka3);
- El índice de conectividad de tercer orden, **X3**, se correlaciona con los índices de conectividad de orden cero y uno, con el índice de conectividad de valencia de primer orden, con el volumen molecular, con el índice Weiner, y con la polarizabilidad molecular (X1, VX0, VX1, Volume, Weinerl y Polar);
- El descriptor de polarizabilidad molecular, **Polar**, muestra una tendencia lineal con los índices de conectividad de primer y tercer orden, con los índices de conectividad de valencia de orden cero y uno, con el volumen molecular y con el índice Weiner (X1, X3, VX0, VX1, Volume, Weinl).
- Por último el descriptor topológico índice de tercer orden de forma, **Ka3**, esta relacionado linealmente con los índices de conectividad de valencia de orden cero y uno, con el índice de conectividad de primer orden, con el volumen molecular, con el índice Weiner y con el descriptor de carga total absoluta (XV0, XV1, X1, Volume, Weinl, ABSQ).

Para encontrar la serie de ecuaciones que explicara la actividad presentada por los 41 compuestos en función de su estructura se realizó la regresión lineal simple de la actividad contra cada uno de los descriptores moleculares (para la línea celular Leucemia murina-P388 se omitió el valor de actividad del compuesto sustituido como 3-Cl por no presentar un valor de actividad puntual), para determinar con cuales de ellos existía una relación directamente proporcional, así como la determinación de una serie de correlaciones de tipo múltiple, los resultados se presentan en la **tabla 4**.

La mejor correlación simple se encontró con el descriptor molecular Ka3, índice de tercer orden de forma de la molécula, de naturaleza topológica, que indica que la disposición espacial de la molécula es importante para que ésta ejerza su actividad. Al utilizar dos o más descriptores se encontró que aunque el coeficiente de determinación aumentaba el valor de Fisher disminuía, lo que impactaba fuertemente en la validez estadística de las ecuaciones ya que el número de grados de libertad utilizados para calcular el valor crítico de F disminuía, haciendo de menor significancia el valor calculado de F para la función encontrada. Es necesario hacer notar que al adicionar los descriptores de carga negativa y positiva la correlación aumentaba, esta observación toma fuerza en el análisis subsiguiente de algunos subconjuntos, tal como se presenta más adelante.

Se utilizó el logaritmo de la inversa de la actividad [$\text{Log}(1/C_{150})$] debido a que en términos prácticos mientras menor a cero sea el valor obtenido para esta relación, el compuesto evaluado es menos activo y por otro lado mientras el valor sea mayor o similar a cero la actividad mostrada será mejor; por ejemplo, la molécula

sustituida con 5-C₆H₅ presenta una actividad de 2540.00 nM en la línea celular Leucemia Jurat tipo humana, lo que nos daría un valor de - 3.4048 para la relación Log (1/CI₅₀), mientras que para la molécula sustituida con 1-Me que presenta una actividad de 41.00 nM en la misma línea celular el valor de la relación sería de -1.6128, por lo que debido a que el valor de la relación para el compuesto sustituido con 1- Me es más cercano a cero se coincide con lo observado en la tabla sobre el hecho de que éste es más activo que el sustituido con 5-C₆H₅.

Por lo deficiente de los valores estadísticos encontrados se consideró que no representaría una utilidad práctica realizar la comparación de los valores de F crítica y F calculada para esta serie de 41 compuestos y por ello tampoco se efectuó la determinación de los valores teóricos (calculados mediante las ecuaciones) de actividad para verificar el reconocimiento entre ellos y los experimentales de actividad.

Aunque también se realizó el análisis solo con los 36 compuestos monosustituidos, no se consideró importante informar los resultados, ya que la tendencia que seguían las ecuaciones encontradas fue muy similar a la de la base de datos de 41 compuestos.

Tabla 4. Ecuaciones encontradas para la actividad en cada línea celular. Base de datos de 41 compuestos.

Características estadísticas para 41 compuestos. Ecuaciones encontradas para la línea celular P388.

R ²	F	Ecuación
0.36	21.26	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 3.65 - 0.86 * Ka3$
0.45	15.08	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 2.18 + 6.81e-003 * MWeight - 1.27 * Ka3$
0.47	10.68	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 9.09 + 7.63e-003 * MWeight - 1.42 * Ka3 - 50.30 * SpPol$
0.49	11.85	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 54.93 + 8.07e-003 * MWeight - 1.37 * Ka3 + 1.01e+002 * MaxNeg - 63.00 * SpPol$
0.50	6.83	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 61.72 + 8.11e-003 * MWeight - 2.42 * MaxQp - 1.32 * Ka3 + 1.13e+002 * MaxNeg - 75.27 * SpPol$
0.51	5.83	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 53.20 - 0.18 * VX1 + 9.56e-003 * Mweight - 3.81 * MaxQp - 1.10 * Ka3 + 94.02 * MaxNeg - 67.43 * SpPol$

Características estadísticas para 41 compuestos. Ecuaciones encontradas para la línea celular LL.

0.26	13.51	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 4.71 - 0.93 * Ka3$
0.31	17.52	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 5.03 + 5.13 * MaxQp - 1.15 * Ka3$
0.37	11.16	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 6.16 - 0.11 * Dipole + 8.89 * MaxQp - 1.33 * Ka3$
0.40	8.22	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 4.95 - 0.0998 * Dipole + 4.62e-003 * Mweight + 8.29 * MaxQp - 1.56 * Ka3$
0.45	7.36	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 27.99 - 0.11 * Dipole + 8.93e-003 * MWeight + 3.31 * MaxQp - 1.88 * Ka3 - 1.77e+002 * SpPol$
0.48	6.46	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 26.47 - 0.30 * VX1 - 0.13 * Dipole + 0.0108 * MWeight + 1.77 * MaxQp - 1.49 * Ka3 - 1.55e+002 * SpPol$

Características estadísticas para 41 compuestos. Ecuaciones encontradas para la línea celular JL.

0.29	15.73	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 3.19 - 0.77 * Ka3$
0.34	20.09	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 3.43 + 3.98 * MaxQp - 0.94 * Ka3$
0.40	12.67	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 4.32 - 0.0881 * Dipole + 6.91 * MaxQp - 1.08 * Ka3$
0.43	9.30	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 3.35 - 0.0777 * Dipole + 3.69e-003 * Mweight + 6.44 * MaxQp - 1.26 * Ka3$
0.51	9.37	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 24.84 - 0.0869 * Dipole + 7.70e-003 * MWeight + 1.80 * MaxQp - 1.56 * Ka3 - 1.65e+002 * SpPol$
0.52	6.23	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 23.85 - 0.19 * VX1 - 0.0977 * Dipole + 8.89e-003 * MWeight + 0.80 * MaxQp - 1.31 * Ka3 - 1.51e+002 * SpPol$
0.55	6.93	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 33.98 - 0.16 * VX1 - 2.35 * LogP - 0.0678 * Dipole + 0.0116 * MWeight - 0.28 * MaxQp - 1.56 * Ka3 - 1.75e+002 * SpPol$
0.59	6.78	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 38.14 - 1.34 * VX1 - 1.35 * LogP - 0.0639 * Dipole + 0.25 * Polar + 0.0171 * MWeight + 0.79 * MaxQp - 1.81 * Ka3 - 2.41e+002 * SpPol$

Se procedió a realizar la correlación para los compuestos sustituidos en posición 5 y 7 como se comentó antes, debido a que era un número significativo de compuestos para realizar el análisis además de que en ambos subconjuntos había evidencia de que algún tipo de sustituyentes provocaba aumento y disminución en la actividad (**tabla 1**), por lo que se redujo la base de datos de 41 a 10 compuestos, realizando por separado el análisis a cada uno de los subconjuntos. Los resultados se muestran en la **tabla 5**.

En el análisis realizado a la base de datos reducida a 10 compuestos la mejor correlación simple se encontró que con el descriptor molecular de volumen, **Volume**, por lo que podemos discernir que este descriptor molecular tiene un peso significativo sobre la actividad, de hecho como se observa en la **tabla 1** los compuestos sustituidos con grupos voluminosos manifiestan tener un decremento significativo en la actividad. No se pudieron mejorar los valores del valor de Fisher, aunque al parecer si mejoraba el valor de R^2 en una correlación múltiple, pero no de manera significativa para considerarla como buena correlación tal como en los casos mencionados anteriormente.

Debido a lo anterior se decidió utilizar el conjunto que tuviera la mayor cantidad de compuestos y que estos mantuvieran la característica de estar sustituidos en la misma posición, por lo que se reagruparon los compuestos sustituidos en posición 5, fueran mono o disustituidos, lo que nos permitió obtener las mejores correlaciones del análisis.

Además se escogió dicho subconjunto por el hecho de que en él se encontraban los compuestos que habían mostrado la mejor actividad experimental.

Tabla 5. Ecuaciones encontradas para la actividad en cada línea celular. Base de datos de compuestos monosustituídos.

Características estadísticas de las ecuaciones encontradas para compuestos sustituidos en 5.

Línea celular	R ²	F	Ecuación
P388	0.72	20.62	$\text{Log}(1/\text{CI}_{50})=9.0230(\pm 2.4872) - 0.0196(\pm 0.0043) * \text{Volume}$
LL	0.63	13.72	$\text{Log}(1/\text{CI}_{50})=0.1658(\pm 3.2253) - 0.0207(\pm 0.0056) * \text{Volume}$
JL	0.71	20.41	$\text{Log}(1/\text{CI}_{50})=8.0146(\pm 2.2488) - 0.0176(\pm 0.0038) * \text{Volume}$

Características estadísticas de las ecuaciones encontradas para compuestos sustituidos en 7.

Línea celular	R ²	F	Ecuación
P388	0.68	16.94	$\text{Log}(1/\text{CI}_{50})=2.0286(\pm 1.1411) - 0.0080(\pm 0.0019) * \text{Volume}$
LL	0.63	13.72	$\text{Log}(1/\text{CI}_{50})=5.6080(\pm 1.9943) - 0.0134(\pm 0.0034) * \text{Volume}$
JL	0.71	20.41	$\text{Log}(1/\text{CI}_{50})=2.4340(\pm 1.3194) - 0.0087(\pm 0.0022) * \text{Volume}$

Para realizar las correlaciones también se consideró el criterio de correlación cruzada entre los descriptores.

Como se puede observar en la **tabla 6**, el coeficiente de determinación aumentaba conforme se incluía un nuevo descriptor molecular, y a diferencia de los casos anteriores el valor de F también registraba un aumento significativo, por lo que se considera que las ecuaciones muestran una mejora estadísticamente significativa. No se incluyen las ecuaciones con un menor número de miembros por que no muestran una correlación tan buena como en el caso de las mostradas en la misma tabla.

Analizando las tres series de ecuaciones podemos encontrar parámetros comunes con los que se pudiera describir la actividad de las moléculas analizadas, tal como el descriptor **Ka3** que involucra el análisis de la forma o estructura espacial de la molécula, que también aparece en la correlación encontrada para la serie de 41 compuestos, y el descriptor de cargas positivas, **MaxQp**, involucrado con las deficiencias electrónicas en los cromóforos como resultados de la introducción de cierto tipo de sustituyentes a la molécula. Este hecho es significativo ya que existe evidencia de que uno de los mecanismos por los que se lleva a cabo la intercalación es la transferencia de carga.^{45, 46}

Además también es necesario hacer notar la presencia de descriptores tales como **MWeight** de peso molecular y **Polar**, de polarizabilidad de la molécula, en la serie encontrada para la línea celular de Leucemia Murina (P388), lo que

Tabla 6. Ecuaciones encontradas para la actividad en cada línea celular. Base de datos de 15 compuestos.

Valor crítico de F (Grados de libertad: n/d) al 0.05		Características estadísticas para 41 compuestos. Ecuaciones encontradas para la línea celular P388.		
	R2	F	Ecuación	
E- P388-1	(3/11)=3.6	0.96	77.93	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 8.54(\pm 0.95) + 0.0104(\pm 0.00) * M\text{Weight} + 8.56(\pm 1.19) * \text{MaxQp}$ - $2.79(\pm 0.19) * \text{Ka3}$
E- P388-2	(4/10)=3.5	0.98	128.41	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 7.92(\pm 0.67) + 0.0633(\pm 0.02) * \text{Polar} + 9.55e-003(\pm 0.00) * M\text{Weight}$ + $13.22(\pm 1.51) * \text{MaxQp} - 3.46(\pm 0.22) * \text{Ka3}$
Características estadísticas para 41 compuestos. Ecuaciones encontradas para la línea celular LL.				
E-LL-1	(4/10)=3.5	0.96	67.48	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 10.22 (+/-1.29) + 0.51 (+/-1.10) * \text{VX0} - 0.57 (+/-0.24) * \text{ABSQ}$ + $22.86 (+/-2.10) * \text{MaxQp} - 3.96 (+/-0.49) * \text{Ka3}$
Características estadísticas para 41 compuestos. Ecuaciones encontradas para la línea celular JL.				
E-JL-1	(3/11)= 3.60	0.93	51.74	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 12.89(+/-1.22) - 0.24(+/-0.04) * \text{Dipole} + 20.35(+/-2.41) * \text{MaxQp}$ - $2.61(+/-0.21) * \text{Ka3}$
E-JL-2	(4/10)= 3.48	0.95	45.49	$\text{Log}(1/CI_{50}) = 12.15(+/-1.22) - 0.22(+/-0.04) * \text{Dipole} + 3.39e-003(+/-0.00) * M\text{Weight}$ + $19.86(+/-2.26) * \text{MaxQp} - 2.81(+/-0.23) * \text{Ka3}$

podría indicar que la polarizabilidad que adquiere la molécula debido al sustituyente es de gran importancia para su actividad.

Mientras que en la línea celular de Carcinoma de Pulmón de Lewis se encontró la presencia de un descriptor topológico, **VX0**, que es indicativo de efectos estéricos así como de otro parámetro que implica características electrónicas como **ABSQ** (carga absoluta) .

En el caso de las ecuaciones encontradas para la línea celular Leucemia Jurat tipo humana también se encontró a los descriptores **Dipole**, que indica el momento dipolo de la molécula, y el de peso molecular, **MWeight**.

Se realizó un análisis estadístico sobre las ecuaciones presentadas en la **tabla 6**, que involucra una prueba de t de student para determinar el aporte estadístico de cada coeficiente y una prueba de F para determinar la confiabilidad de las ecuaciones encontradas.

Para determinar, en tablas, los valores de F crítica se consideraron las siguientes funciones:

$V_1 = k$, numerador en las tablas al 0.05 % de confiabilidad

$V_2 = n - (k + 1)$, denominador en las tablas al 0.05 % de confiabilidad.

Donde k es el número de descriptores moleculares que aparecen en la ecuación y n es el número de moléculas que se utilizan para encontrar la correlación.

Por ejemplo para obtener la ecuación señalada como E-P388-1, se utilizaron 3 descriptores moleculares y un subconjunto de estructuras moleculares de 15 miembros, por lo que el numerador se obtendría de la siguiente manera:

$V_1 = k = 3$ y $V_2 = n - (k + 1) = 15 - (3 + 1) = 11$, entonces los grados de libertad para obtener el valor de F crítica serían $F(3 / 11)$, con un valor de 3.6.

El hecho de que el valor obtenido para la correlación sea de 77.93, alrededor de 21 veces mayor que el valor de F crítica de tablas indica que la ecuación es estadísticamente confiable. En la **tabla 6** también se muestra el valor de F crítica para $F(4 / 10)$ que también es definitivamente menor en comparación con los valores encontrados para las correlaciones con esos grados de libertad. A partir de lo anterior se determinó que la ecuación era debida a la causalidad y no a la casualidad.

Para determinar el aporte estadístico de cada coeficiente se utilizó el valor de grados de libertad encontrados para el denominador en tablas al 0.05 % de confiabilidad a una cola, encontrándose que para que un coeficiente fuera significativamente útil el cociente del valor numérico del coeficiente entre el error estándar del mismo, señalado entre paréntesis en la tabla 6, debería ser mayor al valor crítico de t con los grados de libertad señalados por el denominador de la prueba de F, siendo estos 10 y 11, obteniéndose los valores:

$$t(10) = 1.812 \text{ y}$$

$$t(11) = 1.796.$$

Por lo que se puede observar los cocientes de coeficiente entre error estándar para cualquier ecuación son sensiblemente mayores a los encontrados para t crítica, por lo que todos los descriptores son significativos en la ecuación, aunque los que tiene mayor peso son $Ka3$ y $MaxQp$, tal como se había encontrado en el análisis del conjunto de las 41 estructuras moleculares.

Por ello si consideramos sustituyentes en los que estos especialmente el factor de deficiencia electrónica, relacionado con cargas positivas, **MaxQp** es posible proponer estructuras que tengan una mejor actividad que aquellos compuestos que ya han sido sintetizados y probados.

Todas las ecuaciones obtenidas se evaluaron en una hoja de cálculo para corroborar que siendo estadísticamente confiables también se obtuviera el reconocimiento entre los valores experimentales y los teóricos estimados a partir de los descriptores (**Tablas 7 a, b y c**). El reconocimiento encontrado a partir de las ecuaciones obtenidas no es exacto aunque los residuos encontrados sí son mínimos y por lo tanto los valores calculados con las ecuaciones mostradas en la **tabla 6** son muy cercanos a los experimentales.

Se justifican los coeficientes de correlación con las gráficas obtenidas de tendencia y de reconocimiento o dispersión, (**Anexo 2**).

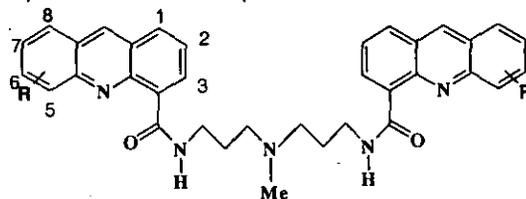
En las gráficas de reconocimiento se representa a los valores experimentales con la línea azul, mientras que los valores calculados para cada caso se representan con línea rosa (en el caso de la ecuación con un menor número de

descriptores) y verde (en el caso de la ecuación con un mayor número de descriptores); estas gráficas muestran que cuando el número de descriptores aumenta el reconocimiento entre los valores experimentales y calculados mejora, esto se corrobora con las gráficas de correlación, donde se puede observar que el coeficiente de correlación aumenta en magnitud al incrementar el número de descriptores, en vista de los anterior es necesario remarcar que el valor obtenido para Fisher no se ve afectado por este aumento en un descriptor en la obtención de las ecuaciones mostradas.

A partir de la interpretación realizada anteriormente y de la justificación estadística y gráfica de las ecuaciones es posible proponer sustituyentes para calcular la posible actividad que tendrían los compuestos hipotéticos susceptibles a ser sintetizados.

Por lo tanto se proponen sustituyentes voluminosos para corroborar que la actividad disminuye en tal caso, así como sustituyentes electroattractores, electrodonadores débiles, con carga formal y con característica de ser altamente polarizables como en el caso del yodo para corroborar que la actividad mejoraría en tal caso.

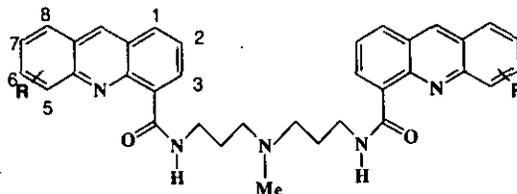
Tabla 7.A. Reconocimiento de la serie de ecuaciones E-P388 con respecto a los valores experimentales.



Sustituyente R	Log (1/Cl ₅₀) Experimental	Log (1/Cl ₅₀) E-P388-1	Residuo	Log (1/Cl ₅₀) E-P388-2	Residuo	Cl ₅₀ Experimental (nM)	Cl ₅₀ E-P388-1 (nM)	Cl ₅₀ Ecuación E-P388-2 (nM)
°1 8 5-Me	-1.36173	-1.28495	-0.08	-1.24902	-0.11	23	19	18
2 9 5-Et	-2.23045	-2.28513	0.05	-2.35098	0.12	170	193	224
3 10 5-iPr	-3.44091	-3.29327	-0.15	-3.46283	0.02	2760	1965	2903
4 11 5-C ₆ H ₅	-3.08991	-3.23581	0.15	-3.0933	0.00	1230	1721	1240
5 12 5-OMe	-2.63347	-2.15842	-0.48	-2.35835	-0.28	430	144	228
6 13 5-F	-1.20412	-1.20165	0.00	-1.41583	0.21	16	16	26
7 14 5-Cl	-1.66276	-1.46857	-0.19	-1.60148	-0.06	46	29	40
8 15 5-Br	-1.17609	-0.94873	-0.23	-1.16633	-0.01	15	9	15
9 16 5-CF ₃	-2.38021	-2.31514	-0.07	-2.39127	0.01	240	207	246
10 17 5-NMe ₂	-3.32838	-1.8806	-.14	-.38455	0.06	2130	1542	2424
11 37 5, 7 diMe	-2.32222	-2.28513	-0.04	-2.35098	0.03	210	193	224
12 38 5, 8 diMe	-1.38021	-1.49271	0.11	-1.36828	-0.01	24	31	23
13 39 1, 5 diMe	-1.32222	-1.49271	0.17	-1.36828	0.05	21	31	23
14 40 5-Me, 8-Cl	-1.61278	-1.65788	0.05	-1.69597	0.08	41	45	50
15 41 1-Cl, 5-Me	-1.68124	-1.65788	-0.02	-1.69597	0.01	48	45	50

[°]P388 Leucemia Murina P388. ^b Cl₅₀ Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control. ^c Numeración de las gráficas.

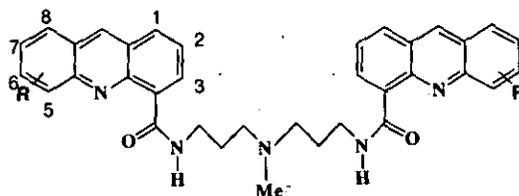
Tabla 7.B. Reconocimiento de la serie de ecuaciones E-LL^a con respecto a los valores experimentales.



LL ^a						
Sustituyente R	Log Experimental	(1/Cl ₅₀) Log (1/Cl ₅₀) Ecuación E-LL-1	Residuo	Cl ₅₀ ^b Experimental (nM)	Cl ₅₀ Ecuación E-LL-1 (nM)	
8	5-Me	-0.25527	-0.37466	0.12	1.8	2.4
9	5-Et	-1.43136	-1.59522	0.16	27.0	39.4
10	5-iPr	-3.02119	-2.64918	-0.37	1050.0	445.8
11	5-C ₆ H ₅	-3.03543	-3.09284	0.06	1085.0	1238.3
12	5-OMe	-2.23045	-2.23115	0.00	170.0	170.3
13	5-F	-1.54407	-1.29177	-0.25	35.0	19.6
14	5-Cl	-0.90309	-1.15017	0.25	8.0	14.1
15	5-Br	-0.77815	-0.75098	-0.03	6.0	5.6
16	5-CF ₃	-1.59107	-1.59543	0.00	39.0	39.4
17	5-NMe ₂	-2.82608	-2.97844	0.15	670.0	951.6
37	5, 7 diMe	-1.30103	-1.30478	0.00	20.0	20.2
38	5, 8 diMe	-0.50515	-0.1893	-0.32	3.2	1.5
39	1, 5 diMe	-0.14613	-0.19671	0.05	1.4	1.6
40	5-Me, 8-Cl	-0.94448	-0.95311	0.01	8.8	9.0
41	1-Cl, 5-Me	-0.77815	-0.95311	0.17	6.0	9.0

^aCarcinoma de pulmón murino de Lewis. ^b Cl₅₀ Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control.

Tabla 7.C. Reconocimiento de la serie de ecuaciones E- JL^a con respecto a los valores experimentales.



		JL ^a								
Sustituyente R	Cl ₅₀ Experimental	Log (1/Cl ₅₀)	Residuo	Log (1/Cl ₅₀)	Residuo	Cl ₅₀	Cl ₅₀ Ecuación	Cl ₅₀ Ecuación		
		Ecuación E-JL-1		Ecuación E-JL-2		Experimental (nM)	E-JL-1 (nM)	E-JL-2 (nM)		
8	5-Me	-1.04139	-0.33	-0.73333	-0.31	11.0	5.1	5.4		
9	5-Et	-2.05308	-0.18	-1.90158	-0.15	113.0	75.4	79.7		
10	5-iPr	-3.31806	-0.18	-3.15566	-0.16	2080.0	1370.8	1431.1		
11	5-C ₆ H ₅	-3.40483	-0.01	-3.25569	-0.15	2540.0	2463.5	1801.7		
12	5-OMe	-2.53782	-0.01	-2.47528	-0.06	345.0	340.2	298.7		
13	5-F	-1.69020	0.00	-1.60465	-0.09	49.0	49.0	40.2		
14	5-Cl	-1.51851	0.40	-1.79752	0.28	33.0	83.7	62.7		
15	5-Br	-1.38021	0.29	-1.32150	-0.06	24.0	46.4	21.0		
16	5-CF ₃	-2.06070	0.06	-1.99652	-0.06	115.0	131.6	99.2		
17	5-NMe ₂	-2.25527	0.26	-2.56315	0.31	180.0	324.9	365.7		
37	5, 7 diMe	-2.02119	-0.08	-1.96216	-0.06	105.0	87.8	91.7		
38	5, 8 diMe	-1.04139	-0.12	-0.90891	-0.13	11.0	8.4	8.1		
39	1, 5 diMe	-0.59107	0.33	-0.90723	0.32	3.9	8.4	8.1		
40	5-Me, 8-Cl	-1.30103	-0.07	-1.14341	-0.16	20.0	17.1	13.9		
41	1-Cl, 5-Me	-1.07918	0.15	-1.13982	0.06	12.0	17.0	13.8		

^a Leucemia Jurat humana tipo salvaje. ^b Cl₅₀ Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control.

A los compuestos propuestos se les realizó un tratamiento similar que al de la serie de 41 compuestos para la obtención de las estructuras de mínima energía y por lo tanto de los valores teóricos de los descriptores moleculares, que se presentan en el **anexo 3**.

Con la predicción de la actividad de los compuestos propuestos se comprobó, tal como se había señalado anteriormente, que los descriptores moleculares que influyen con más fuerza es el de volumen, **Volume**, y el de deficiencia electrónica, **MaxQp**; por lo tanto si aplicamos las ecuaciones a moléculas sustituidas en posición 5 (**tablas 8 a, b y c**) con un grupo voluminoso como el dipropilamina, 5-N(CH₂CH₂CH₃)₂, o propilsulfanilo, 5-S(CH₂CH₂CH₃) encontraríamos que la actividad disminuye notablemente con respecto a la actividad de la referencia, para las tres líneas celulares.

En cambio si proponemos sustituyentes como amina primaria, 5-NH₂, un electrodonador débil, la actividad se mejora.

Además en el caso de proponer un sustituyente polarizable, 5-I, también se podría obtener una mejora en la actividad.

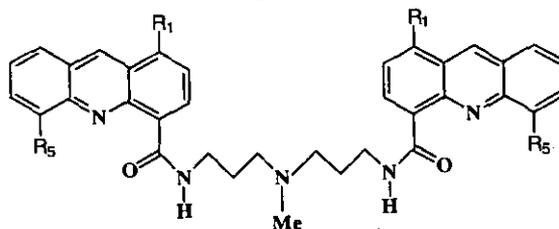
Lo anterior nos permite corroborar que los sustituyentes que modifiquen los parámetros electrónicos permitirían obtener una mejor actividad, y aquellos que aumenten el volumen molecular tienden a disminuir la actividad.

Se puede observar en las **tablas 8 a, b y c** que con los sustituyentes 5 -NH₂, 5 -NO₂, 5 -SH, el disustituido con 1 -I, 5 -Me pudieran tener una mejor actividad contra las tres líneas celulares que la molécula líder utilizada experimentalmente y también mejorar la actividad experimental mostrada por algunos miembros de la serie de 41 compuestos analizada.

En el artículo referido se informó la obtención de correlaciones con los parámetros clásicos de Hansch (σ , π y E_s) y además de la refractibilidad molecular (MR), parámetro relacionado con el volumen molecular, siendo con éste último con el que se encuentra la mejor correlación a los subconjuntos de compuestos monosustituídos en posición 5 y 7; y sin informar resultados de algún eventual análisis multiparamétrico.

En contraste, en este estudio se analizó tanto el conjunto de 41 compuestos, el subconjunto de 36 compuestos monosustituídos, los subconjuntos de 10 compuestos cada uno monosustituídos en posición 5 y 7 y por último propusimos el subconjunto de 15 compuestos, diez de ellos monosustituídos en posición 5 y los 5 compuestos disustituídos que se informan, siendo con éste subconjunto con el que se encuentran las mejores correlaciones y encontramos una serie de ecuaciones que permiten explicar de manera cuantitativa la relación entre la estructura y la actividad de éstos 15 compuestos, además hay base experimental que apoya el hecho de que la sustitución en posición 5 es relevante para la actividad, por lo que se consideró conveniente analizar a dichos compuestos considerando también a los disustituídos.

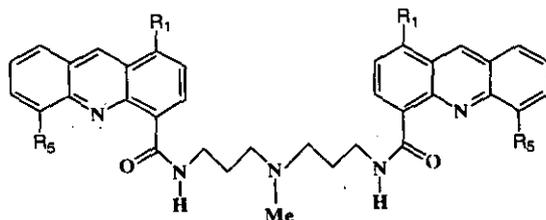
Tabla 8.A. Predicción de la actividad de los compuestos propuestos a partir de la serie de ecuaciones E-P388 para la línea celular ^a P388.



^b Sustituyente R	^c Log (1/Cl ₅₀) Ecuación E-P388-1	Log (1/Cl ₅₀) Ecuación E-P388-2	Cl ₅₀ (nM) Ecuación P388-1	Cl ₅₀ (nM) Ecuación P388-2
	E-	E-	E-	E-
5-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-5.2775	-5.5089	189437.45	322788.57
5-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	-9.2409	-10.1473	1741325733.02	14038483341.99
5-NH ₂	-1.2442	-1.0630	17.55	11.56
5-NHAc	-5.3136	-5.9126	205856.21	817748.55
5-NO ₂	-2.3472	-2.5884	222.46	387.62
5-NO	-1.4496	-1.4322	28.16	27.05
5-N≡N ⁺ (Cl ⁻)	-1.2833	-1.3731	19.20	23.61
5-N=NC ₆ H ₆	-6.8642	-7.5192	7314736.60	33053028.95
5-NHCH ₂ COOH	-6.7625	-7.8069	5787125.20	64112923.53
5-NH(CH ₃)CH ₂ COOH	-6.8693	-7.8124	7401846.70	64924312.88
5-SH	-1.3768	-1.2003	23.81	15.86
5-SCH ₃	-2.6554	-2.7832	452.22	606.98
5-S(CH ₂ CH ₃)	-4.5624	-5.0098	36510.50	102284.00
5-S(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	-6.5662	-7.3564	3683216.78	22720550.25
5-SOCH ₃	-3.1984	-3.4916	1578.95	3101.56
5-SO ₂ CH ₃	-3.7428	-4.0642	5530.39	11594.28
5-SO ₃ H	-2.9940	-3.1115	986.30	1292.78
5-SO ₂ NH ₂	-3.5346	-3.9650	3424.50	9225.26
5-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-4.0074	-4.1683	10171.70	14733.44
5-I	-0.5048	-0.6253	3.20	4.22
1-CH ₃ , 5-I	-0.6806	-0.7049	4.79	5.07
1-I, 5-CH ₃	-0.6509	-0.6591	4.48	4.56

^a Leucemia Murina P388. ^b En los casos que no se especifica R₁=H. ^c Cl₅₀ Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control.

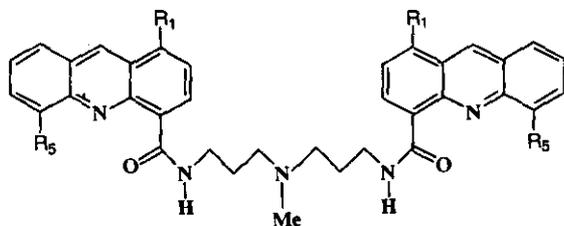
Tabla 8.B. Predicción de la actividad de los compuestos propuestos a partir de la serie de ecuaciones E-LL para la línea celular ^a LL.



^b Sustituyente R	^c Log (1/Cl ₅₀) Ecuación E-LL-1	Cl ₅₀ (nM) Ecuación E-LL-1
5-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-5.5081	322178.87
5-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	-10.7668	58448175646.90
5-NH ₂	-1.5109	32.42
5-NHAc	-7.1911	15527704.59
5-NO ₂	-2.3855	242.93
5-NO	-1.7557	56.98
5-N≡N ⁺ (Cl ⁻)	-0.7408	5.51
5-N=NC ₆ H ₆	-8.8122	648926769.46
5-NHCH ₂ COOH	-9.9224	8363331665.75
5-NH(CH ₃)CH ₂ COOH	-9.5282	3374519639.09
5-SH	-0.8229	6.65
5-SCH ₃	-2.2051	160.35
5-S(CH ₂ CH ₃)	-4.7100	51290.09
5-S(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	-7.3668	23272766.38
5-SOCH ₃	-3.4013	2519.17
5-SO ₂ CH ₃	-4.6960	49662.36
5-SO ₃ H	-3.8068	6409.83
5-SO ₂ NH ₂	-5.2227	166989.38
5-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-4.8790	75689.92
5-I	-1.1550	14.29
1-CH ₃ , 5-I	-0.9293	8.50
1-I, 5-CH ₃	-0.9112	8.15

^a Carcinoma de pulmón murino de Lewis. ^b En los casos que no se especifica R₁=H. ^c Cl₅₀ Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control.

Tabla 8.C. Predicción de la actividad de los compuestos propuestos a partir de la serie de ecuaciones E-JL para la línea celular ^a JL.



^b Sustituyente R	^c Log (1/Cl ₅₀) Ecuación E-JL-1	Log (1/Cl ₅₀) Ecuación E-JL-2	Cl ₅₀ (nM) Ecuación E-JL-1	Cl ₅₀ (nM) Ecuación E-JL-2
5-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-4.9658	-5.0220	92417.59	105190.91
5-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	-9.2011	-9.3946	1589094117.54	2481005218.73
5-NH ₂	0.09965	0.01915	0.79	0.96
5-NHAc	-6.4399	-6.4303	2753795.21	2693579.57
5-NO ₂	-2.7203	-2.6210	525.15	417.86
5-NO	-5.5948	-5.1806	393406.72	151571.66
5-N≡N ⁺ (Cl ⁻)	-1.1218	-1.0629	13.24	11.56
5-N=NC ₆ H ₆	-9.714	-9.4915	5175993472.89	3100904785.08
5-NHCH ₂ COOH	-5.8085	-6.0136	643472.74	1031795.50
5-NH(CH ₃)CH ₂ COOH	-6.9238	-7.0001	8390161.68	10002770.34
5-SH	-2.1883	-2.0359	154.27	108.63
5-SCH ₃	-2.9974	-2.9176	994.03	827.13
5-S(CH ₂ CH ₃)	-5.0481	-5.0313	111703.98	107469.30
5-S(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	-7.1914	-7.2444	15536813.05	17554135.28
5-SOCH ₃	-6.0989	-5.7832	1255652.08	606972.84
5-SO ₂ CH ₃	-6.3648	-6.0497	2316406.31	1121327.41
5-SO ₃ H	-4.2827	-4.0273	19173.27	10648.73
5-SO ₂ NH ₂	-6.2429	-5.9041	1749412.44	801838.67
5-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-7.0085	-6.5728	10197242.56	3739655.91
5-I	-4.0376	-3.2566	10904.26	1805.55
1-CH ₃ , 5-I	-3.9516	-3.1526	8945.00	1421.10
1-I, 5-CH ₃	-3.395	-2.6382	2483.14	434.75

^a Leucemia Jurat humana tipo salvaje. ^b En los casos que no se especifica R₁=H. ^c Cl₅₀ Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control.

CONCLUSIONES

VI. Conclusiones.

1. Se obtuvieron las ecuaciones que permitieron determinar la relación cuantitativa que existe entre la estructura y la actividad citotóxica de las Bis(acridin-4-carboxamidas) sustituidas para las tres líneas celulares probadas.
2. La interpretación de las ecuaciones encontradas permitió proponer el tipo de sustituyentes con los que la actividad se vería incrementadas y con los que la misma se vería disminuida.
3. Las ecuaciones encontradas permitieron predecir la actividad de moléculas hipotéticas susceptibles de ser sintetizadas, por presentar de manera teórica una mejor actividad que las utilizadas en el estudio experimental.
4. En las ecuaciones encontramos descriptores en los que la deficiencia de carga esta relacionada ($MaxQp$), lo que es indicativo de que posiblemente la transferencia de carga sea el mecanismo mediante el cuál se estabiliza el complejo formado durante la intercalación (lo que concuerda con lo encontrado con los compuestos tipo DACA).⁴⁶
5. El hecho de que el mismo tipo de descriptores se haya encontrado en tres series de ecuaciones-línea celular, parece indicar que el mecanismo de acción - intercalación- de la serie de compuestos en cada línea celular se lleva a cabo de la misma forma.
6. En cuanto a los sustituyentes de las estructuras propuestas la polarizabilidad, la carga y el carácter de electrodonador debil y electroatractor (-I, -SCH₃, -SH, -NO₂, -N≡N⁺ Cl⁻, NH₂⁻) son los factores que nos permitirían obtener una actividad muchas veces mejor que las de los compuestos ya evaluados.

7. Estudios anteriores sobre análogos de acridinas sustituidas sugieren que las propiedades electrónicas de los sustituyentes no tienen un efecto marcado en la citotoxicidad de los mismos, sino que los efectos estéricos parecen ser los más importantes.⁴⁷ Estas afirmaciones concuerdan también con los resultados obtenidos.

REFERENCIAS

VII. Referencias.

1. <http://emision.uson.mx/webpers/platt/cancer.htm>
 2. Hansch, C.; Muir, R. M.; Fujita, T.; Maloney, P. P.; Geiger, F.; Streich, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2817.
 3. <http://www.chem.swin.edu.au/modules/mod4/index.html>
 4. <http://www.outplay.com/technotes/qsar1.htm>
 5. Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2383.
 6. Goyns, M., *Drugs of the Future.* **1995**, *20*, 60. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact154.html> Boletín Epidemiológico. Semana 2 - del 9 al 15 de Enero del 2000. Dirección Nacional de Epidemiología: <http://www.epi.org.mx/>
 9. <http://www.inegi.gob.mx/poblacion/espanol/fpoblacion.html>
 10. <http://www.insp.mx/salud/39/394-4.html>
- Salmerón-Castro, J.; Franco-Marina, F.; Salazar-Martínez, E.; Lazcano-Ponce, E. *C. Salud Pública Mex.* **1997**, *39*, 266.
11. Propst, C. L.; Perum, T. J.; de. *Nucleic acid Targeted Drug Design.* New York. **1992**
 12. Lerman, L. S. *J. Mol. Biol.* **1961**, *3*, 18.
 13. Kimura, M.; Kato, A.; Okabayashi, Y.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, *29*, 73.
 14. Molina, A.; Vaquero, J. J.; García-Navio, J. L.; Álvarez-Builla, J.; de Pascual-Teresa, B.; Gago, F.; Rodrigo, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3907.

15. Pastor, J.; Siró, J.; García Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Rodrigo, M. M.; Ballesteros, M.; Álvarez-Bullia, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 3043.
16. Suzuki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2272.
17. Silverman, R. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. Academic Press Inc. San Diego. **1992**.
18. Huff, A. C.; Kreuzer, K. N. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 20496.
19. Tanious, F. A.; Yen, S. F.; Wilson, W. D. *Biochemistry* **1991**, *30*, 1813.
20. Denny, W. A. In *Cancer Chemotherapeutic Agents*. Foye, E. O., Ed. American Chemical Society: Washington, D. C. **1995**. Chapter 5.
21. Denny, W. A. *Anti-Cancer Drug Des.* **1989**, *4*, 241.
22. Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 658.
23. Atwell, G. J.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B.C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 664.
24. Avendaño López, María del Carmen. *Introducción a la Química Farmacéutica*. McGraw-Hill- Interamericana de España, Madrid, **1993**. pp. 30 – 100.
25. Korolkovas, A.; Burckhalter, J. *Compendio Esencial de Química Farmacéutica*, Editorial Reverté, Barcelona, **1979**. Cannon, J. G. In Burger, A. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Volume 1, Principles and Practice*. 5th ed. John Wiley and Sons, New York, **1995**. Chapter 19.
26. <http://www.nci.nih.gov/>
27. López, G.; Ávila, J. G. *J Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 491.
28. Nicolaou, K.C.; Claiborne, C. F.; Norternet, P. G.; Couladouras, E. A.; Sorensen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1591.

29. Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 868, 1543.
30. Friedman, H. L. *Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Council.* **1951**, *206*, 295.
31. Dawson-Saunders, B.; Trapp, R. G.; *Bioestadística Médica*. Editorial El Manual Moderno, México, D. F. **1993**. 49-71 Páginas: 49- 71, 187 – 212.
32. Crum-Brown, A.; Frazer, T. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh.* **1868 –1869**, *25*, 151 y 693.
33. Borman, S. *Chem. Eng. News*, **1990**, *68*, 20 - 23.
34. Meyer, H. *Arch. Exp. Path. Pharm.* **1899**, *7*, 109.
35. Lipnick, R. L. *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, *7*, 16.
36. Hammett, L. P.; *Physical Organic Chemistry*. McGraw-Hill, New York, **1940**.
37. Taft Jr., R. W. In *Steric Effects in Organic Chemistry*. Ed. M. S. Newman, Wiley, New York, 1956. Pp. 556.
38. Hansch, C.; Muir, R. M.; Fujita, T.; Maloney, P. P.; Geiger, F.; Streich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2817.
39. Burger, A. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Volume 1, Principles and Practice*. 5 th ed. John Wiley and Sons, N. York, **1995**. Pp 497 - 571.
40. MM3 desarrollado por el Dr. N.L. Allinger y colaboradores de la Universidad de Georgia. (El programa original corre en estaciones de trabajo SGI R3000 y R4000 así como en IBM RS/6000.) Derechos reservados © 1996-1997 por TRIPOS Company.
41. James, J. P. Stewert. "Mopac Manual (Sexta edición) Frank J. Seilat Research Laboratory, United States Air Force Academy. 1990. Copyright © 1996-1997 by TRIPOS Company

42. Alchemy 2000, versión 2.05. Tripos, Inc. 1998
43. SciQSAR, versión 3.0. SciVision, Inc. 1998.
44. Excel 2000, ver. 9.0.2720, Microsoft Corp. (1985-1999)
45. Rewcastle, G. W.; Atwel, G. J.; Chambers, D.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. J. *Med. Chem.* **1986**, *29*, 472.
46. Atwell, G. J.; Cain, B. F.; Baguley, B. C.; Finlay, G. J.; Denny, W. A. J. *Med. Chem.* **1984**, *27*, 1481.
47. Spiecer, J. A.; Gamage, S. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. J. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 1919.

ANEXOS

Anexo1. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3.

	Sustituyente	X1	VX0	VX1	LogP	Volume	WienI	X3
1	H	21.385050	25.483690	15.220222	3.218935	548.377041	9065	16.651440
2	1-Me	21.385050	25.483690	15.220222	3.205556	549.408472	9007	16.679499
3	1-Cl	21.385050	25.751478	15.354116	3.190611	543.765968	9007	16.679499
4	2-Me	21.351377	25.483690	15.208256	3.210014	549.746362	8965	16.238596
5	2-Cl	21.351377	25.751478	15.342150	3.088924	544.063840	8965	16.238596
6	3-Me	21.385050	25.483690	15.220222	3.237535	546.522606	8907	16.520235
7	3-Cl	21.385050	25.751478	15.354115	3.210348	543.039859	8907	16.520235
8	5-Me	21.385050	25.483690	15.220220	3.208670	549.478200	9065	16.651440
9	5-Et	22.461060	26.897910	16.341540	3.202283	582.248900	10203	17.280290
10	5- <i>i</i> Pr	23.206420	28.638390	17.106970	3.201430	615.861100	11393	17.758110
11	5-C ₆ H ₅	26.530010	30.257200	18.541590	3.198811	651.572400	15663	20.556160
12	5-OMe	22.461060	26.300190	15.444970	3.200007	565.912300	10203	17.280290
13	5-F	21.385050	24.239620	14.598190	3.228045	524.155000	9065	16.651440
14	5-Cl	21.385050	25.751480	15.354120	3.213330	543.996800	9065	16.651440
15	5-Br	21.385050	27.411610	16.184180	3.251875	558.887600	9065	16.651440
16	5-CF ₃	23.807700	26.751470	15.854110	3.203433	571.889000	12635	18.159350
17	5-NMe ₂	23.206420	28.378120	16.456290	3.176027	604.727900	11393	17.758110
18	6-Me	21.351377	25.483690	15.208256	3.208852	549.704638	9139	16.375126
19	6-OMe	22.427389	26.300188	15.433001	3.200009	565.906802	10355	17.222654
20	6-F	21.351377	24.239618	14.586220	3.233742	524.150278	9139	16.375126
21	6-Cl	21.351377	25.751478	15.342150	3.215766	544.018921	9139	16.375126

Anexo1. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3, continuación.

Sustituyente	X1	VX0	VX1	LogP	Volume	WienI	X3
22 6-Br	21.351377	27.411612	16.172216	3.308308	559.204231	9139	16.375126
23 6-CF ₃	23.774027	26.751474	15.842148	3.201013	574.726481	12955	18.300241
24 6-NMe ₂	23.172747	28.378119	16.444323	2.913464	606.068756	11627	17.817490
25 7-Me	21.351377	25.483690	15.208256	3.209363	549.716688	9197	16.375126
26 7-Et	22.427389	26.897905	16.329576	3.202528	583.527881	10475	17.222654
27 7- <i>i</i> Pr	23.172747	28.638391	17.095009	3.201469	617.167928	11813	17.817490
28 7- <i>t</i> Bu	23.774027	30.483690	17.708256	3.201186	649.375737	13211	18.300241
29 7-C ₆ H ₅	26.496340	30.257196	18.529625	3.200519	658.518343	16575	20.564861
30 7-OMe	22.427389	26.300188	15.433001	3.199931	565.724777	10475	17.222654
31 7-F	21.351377	24.239618	14.586220	3.219763	524.099872	9197	16.375126
32 7-Cl	21.351377	25.751478	15.342150	3.210921	544.105008	9197	16.375126
33 7-Br	21.351377	27.411612	16.172216	3.368663	559.298739	9197	16.375126
34 7-NMe ₂	23.172747	28.378119	16.444323	3.198069	606.313332	11813	17.817490
35 8-Me	21.385050	25.483690	15.220222	3.206723	549.329118	9123	16.651438
36 8-Cl	21.385050	25.751478	15.354115	3.204137	543.778643	9123	16.651438
37 5, 7 diMe	22.172750	27.328990	16.041590	3.202744	583.497500	10257	17.141220
38 5, 8 diMe	22.206420	27.328990	16.053560	3.201436	583.089800	10183	17.626900
39 1, 5 diMe	22.206420	27.328990	16.053560	3.201377	583.207300	10067	17.626900
40 5-Me, 8-Cl	22.206420	27.596780	16.187450	3.227686	577.523600	10067	17.626900
41 1-Cl, 5-Me	22.206420	27.596780	16.187450	3.228005	577.535500	10067	17.626900

Anexo1. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3, continuación.

Sustituyente	Mol. weight	Sp.Pol	Dipole	Polar	MaxQ pos	Ka3	ABSQ	
1	H	583.739740	0.126336	9.274975	69.28	0.224224	6.385375	6.019324
2	1-Me	583.739740	0.126099	5.412072	69.28	0.224224	6.385375	6.047160
3	1-Cl	624.575620	0.127750	4.424804	69.47	0.225013	6.603628	6.162577
4	2-Me	583.739740	0.126022	6.745325	69.28	0.224224	6.680819	6.004680
5	2-Cl	624.575620	0.127680	3.423945	69.47	0.224488	6.907135	5.994308
6	3-Me	583.739740	0.126765	12.101518	69.28	0.224224	6.385375	6.048369
7	3-Cl	624.575620	0.127921	7.976488	69.47	0.227443	6.603628	6.166190
8	5-Me	583.739700	0.126083	6.238175	69.28	0.224224	6.385375	6.019324
9	5-Et	611.793900	0.125290	6.066140	72.95	0.224224	6.848437	6.208959
10	5- <i>i</i> Pr	639.848100	0.124411	6.248268	76.62	0.224224	7.314355	6.378380
11	5-C ₆ H ₅	707.883100	0.130346	4.776698	84.93	0.224220	7.547354	6.986236
12	5-OMe	615.738500	0.124673	9.132244	70.554	0.224365	6.818158	7.005840
13	5-F	591.666400	0.124826	10.32938	65.428	0.224324	6.385375	6.519186
14	5-Cl	624.575600	0.127696	8.920669	69.466	0.224295	6.603628	6.106037
15	5-Br	713.477600	0.126791	6.268868	70.862	0.224180	6.748343	5.881088
16	5-CF ₃	691.682300	0.120188	14.20752	68.734	0.428202	7.782811	7.767455
17	5-NMe ₂	641.823300	0.125518	3.970894	75.904	0.224119	7.283683	6.932020
18	6-Me	583.739740	0.126031	6.357310	69.28	0.224224	6.680819	6.025047
19	6-OMe	615.738540	0.124674	10.116071	70.55	0.224365	7.119944	6.917582
20	6-F	591.666420	0.124827	10.776598	65.43	0.224324	6.680819	6.411957
21	6-Cl	624.575620	0.127690	9.283878	69.47	0.224295	6.907135	6.012035

Anexo1. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3, continuación.

Sustituyente	Mol. weight	Sp.Pol	Dipole	Polar	MaxQ pos	Ka3	ABSQ
22 6-Br	713.477620	0.126719	6.533206	70.86	0.224180	7.057152	5.776951
23 6-CF ₃	691.682320	0.119594	9.125774	68.73	0.422431	8.099025	7.664722
24 6-NMe ₂	641.823260	0.125240	2.741624	75.90	0.224024	7.592411	7.073660
25 7-Me	583.739740	0.126029	6.537093	69.28	0.224224	6.680819	6.018023
26 7-Et	611.793920	0.125015	6.527925	72.95	0.224224	7.151295	6.207770
27 7- <i>i</i> Pr	639.848100	0.124148	6.537481	76.62	0.224224	7.624120	6.377297
28 7- <i>t</i> Bu	667.902280	0.123642	6.630894	80.29	0.224224	8.099025	6.526697
29 7-C ₆ H ₅	707.883120	0.128971	5.841186	84.93	0.224220	7.824603	6.896909
30 7-OMe	615.738540	0.124714	6.879554	70.55	0.224365	7.119944	6.855679
31 7-F	591.666420	0.124839	8.288298	65.43	0.224324	6.680819	6.354638
32 7-Cl	624.575620	0.127670	7.659147	69.47	0.224295	6.907135	5.984746
33 7-Br	713.477620	0.126698	6.403754	70.86	0.224180	7.057152	5.748918
34 7-NMe ₂	641.823260	0.125189	5.052097	75.90	0.224024	7.592411	7.034043
35 8-Me	583.739740	0.126117	5.638951	69.28	0.224224	6.385375	6.034162
36 8-Cl	624.575620	0.127747	5.239747	69.47	0.224295	6.603628	6.085273
37 5, 7 diMe	611.793900	0.125022	6.340241	72.95	0.224224	6.848437	6.085120
38 5, 8 diMe	611.793900	0.125109	5.174302	72.95	0.224224	6.564419	6.101317
39 1, 5 diMe	611.793900	0.125084	5.165816	72.95	0.224224	6.564419	6.114316
40 5-Me, 8-Cl	652.629800	0.126637	4.213916	73.13	0.225013	6.778257	6.226965
41 1-Cl, 5-Me	652.629800	0.126635	4.198822	73.13	0.225013	6.778257	6.226965

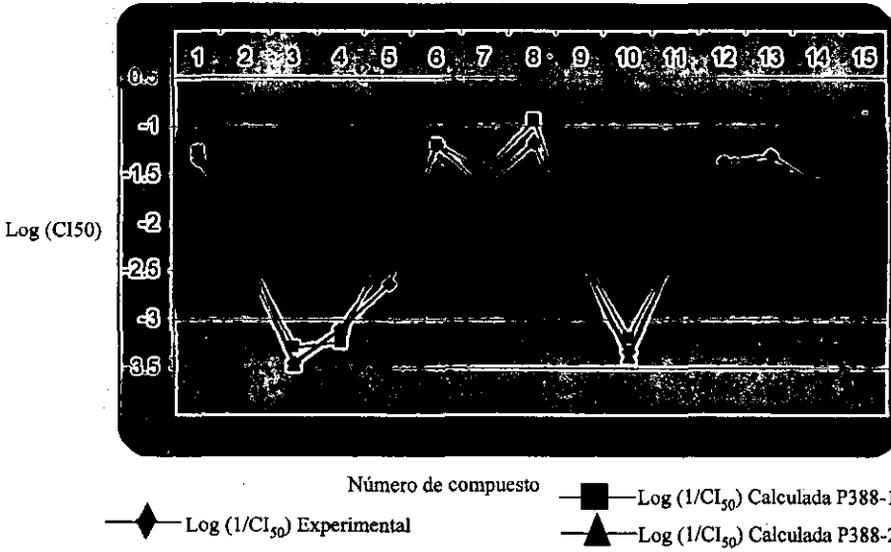
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Anexo1. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3, continuación.

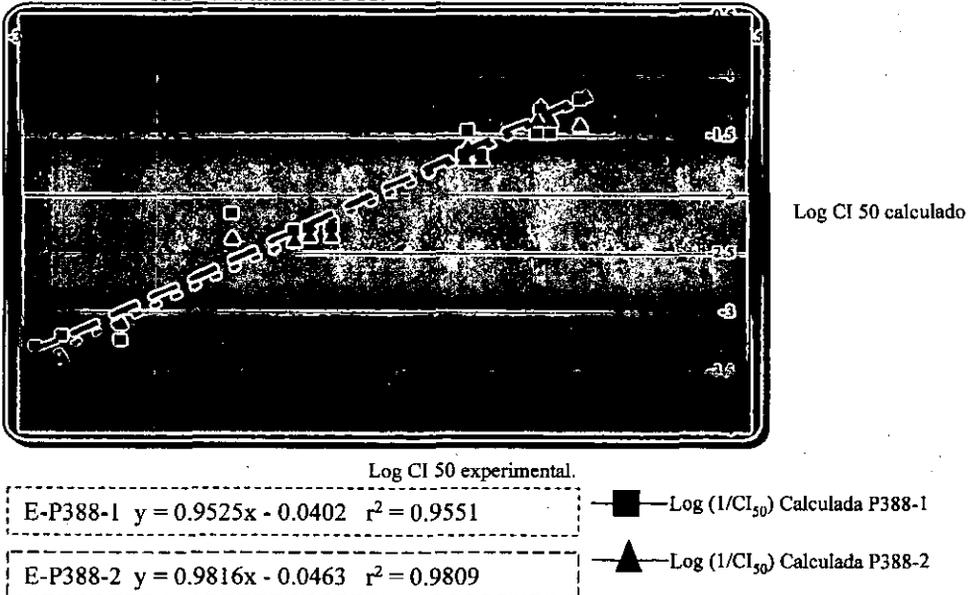
Sustituyente		ABSQon	MaxQ neg	Sustituyente		ABSQon	MaxQ neg
1	H	2.412334	-0.444247	22	6-Br	2.419496	-0.444637
2	1-Me	2.412786	-0.444247	23	6-CF ₃	2.412778	-0.444247
3	1-Cl	2.405633	-0.442104	24	6-NMe ₂	3.048093	-0.445948
4	2-Me	2.412803	-0.444247	25	7-Me	2.412803	-0.444247
5	2-Cl	2.397468	-0.442020	26	7-Et	2.412803	-0.444247
6	3-Me	2.412751	-0.444237	27	7- <i>i</i> Pr	2.412803	-0.444247
7	3-Cl	2.404360	-0.442063	28	7- <i>t</i> Bu	2.412803	-0.444247
8	5-Me	2.412334	-0.444250	29	7-C ₆ H ₅	2.415179	-0.444273
9	5-Et	2.412316	-0.444250	30	7-OMe	3.142788	-0.442908
10	5- <i>i</i> Pr	2.412297	-0.444250	31	7-F	2.398900	-0.443238
11	5-C ₆ H ₅	2.414022	-0.444270	32	7-Cl	2.403774	-0.443548
12	5-OMe	3.129043	-0.442180	33	7-Br	2.419043	-0.444622
13	5-F	2.393371	-0.442710	34	7-NMe ₂	3.040331	-0.446019
14	5-Cl	2.400613	-0.443270	35	8-Me	2.412786	-0.444247
15	5-Br	2.418049	-0.445030	36	8-Cl	2.401815	-0.443124
16	5-CF ₃	2.411753	-0.444250	37	5, 7 diMe	2.412334	-0.444250
17	5-NMe ₂	2.930333	-0.445860	38	5, 8 diMe	2.412316	-0.444250
18	6-Me	2.412786	-0.444247	39	1, 5 diMe	2.412317	-0.444250
19	6-OMe	3.146462	-0.442866	40	5-Me, 8-Cl	2.405164	-0.442100
20	6-F	2.398214	-0.443226	41	1-Cl, 5-Me	2.405164	-0.442100
21	6-Cl	2.403145	-0.443545				

Anexo 2.

Gráfica 1.A. Reconocimiento entre valores experimentales y calculados para la línea celular leucemia murina P388.

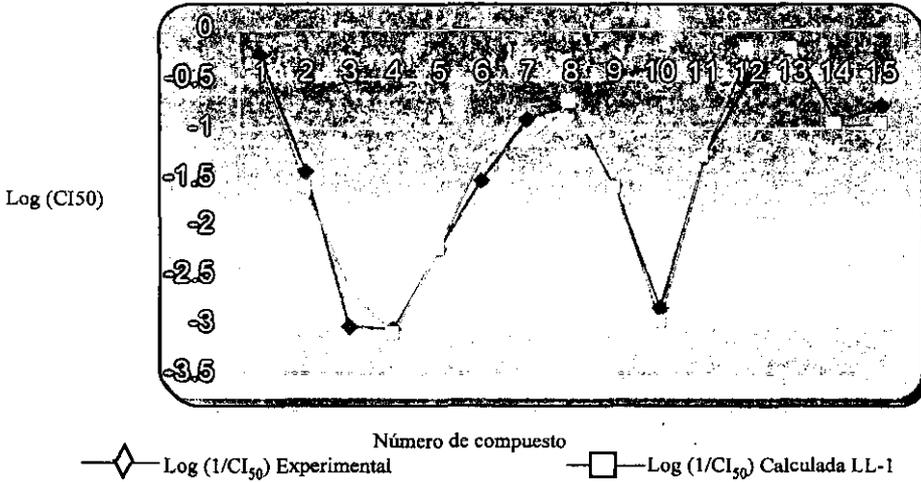


Gráfica 1.B. Correlación entre valores experimentales y calculados para la línea celular leucemia murina P388.

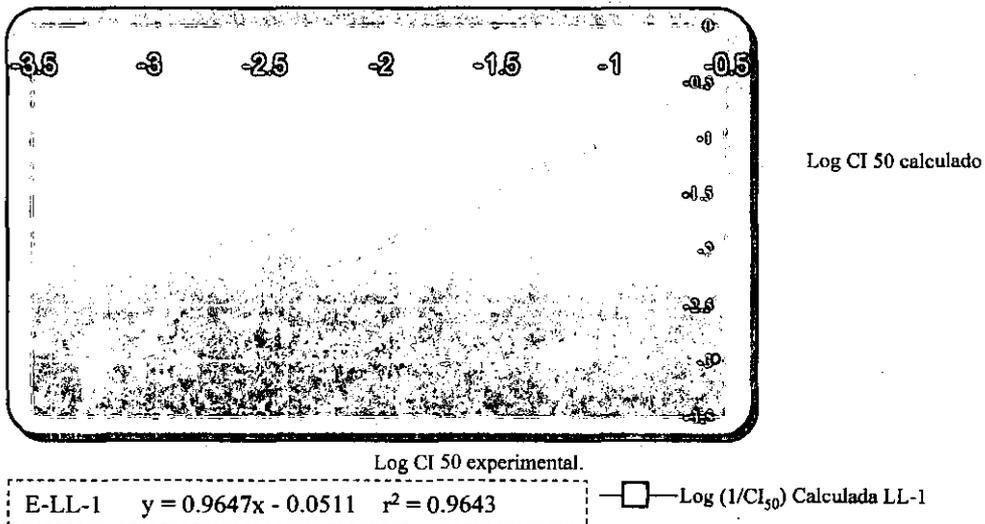


Anexo 2.

Gráfica 2.A. Reconocimiento entre valores experimentales y calculados para la línea celular carcinoma de pulmón de Lewis LL.

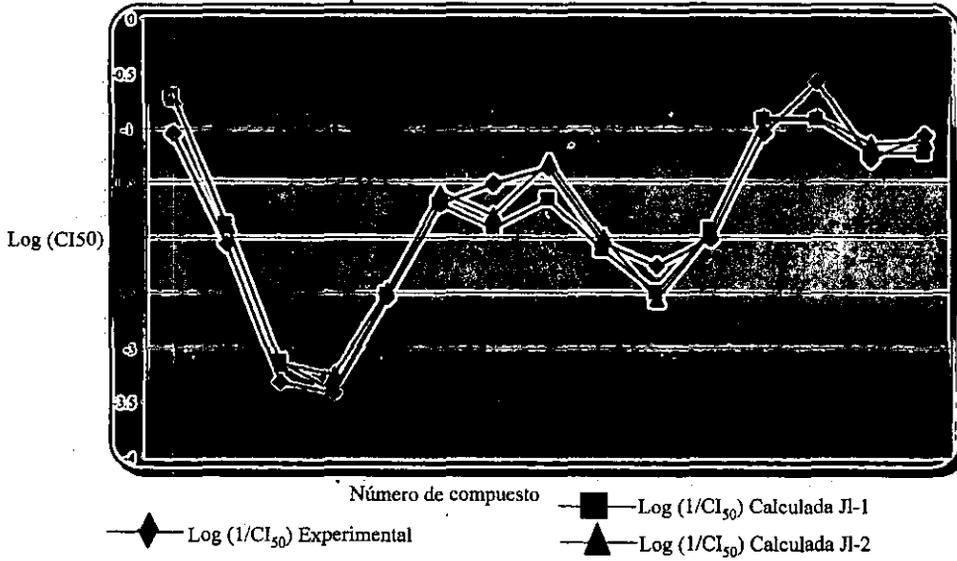


Gráfica 2.B. Correlación entre valores experimentales y calculados para la línea celular carcinoma de pulmón de Lewis LL.

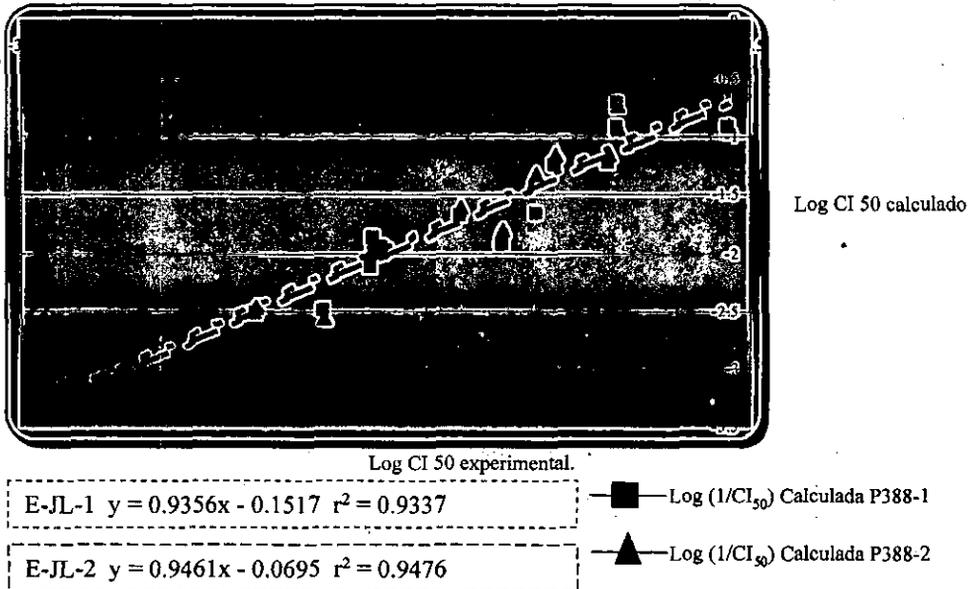


Anexo 2.

Gráfica 3.A. Reconocimiento entre valores experimentales y calculados para la línea celular leucemia murina tipo Jurat JL.



Gráfica 3.B. Correlación entre valores experimentales y calculados para la línea celular leucemia murina tipo Jurat JL.



Anexo 3. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3 para las estructuras propuestas.

	Sustituyente	X1	VX0	VX1	LogP	Volume	Wienl
1	5-N(CH ₂ CH ₃) ₂	25.3584	31.2065	18.7608	3.1125	670.5215	14125
2	5-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	27.3584	34.0350	20.7608	3.0716	737.5009	17301
3	5-NH ₂	21.3851	24.6384	14.7976	2.7517	535.8013	9065
4	5-NHAc	24.1727	28.3002	16.6285	2.4500	606.2925	12819
5	5-NO ₂	23.2064	26.0111	15.3977	3.2538	554.4883	11393
6	5-NO	22.4611	25.1946	15.0326	2.4500	540.4857	10203
7	5-N≡N ⁺ (Cl ⁻)	22.4611	25.2725	15.0674	3.2120	543.8446	10203
8	5-N=NC ₆ H ₆	28.4963	32.0461	19.3360	2.4500	690.5880	19653
9	5-NHCH ₂ COOH	25.1727	28.6088	16.9899	2.4500	626.1367	14403
10	5-NH(CH ₃)CH ₂ COOH	25.9941	30.3493	17.8851	2.4500	656.3025	15859
11	5-SH	21.3851	26.1670	15.5619	3.2172	546.8493	9065
12	5-SCH ₃	22.4611	27.9332	17.8945	3.2026	584.0569	10203
13	5-S(CH ₂ CH ₃)	23.4611	29.3474	18.5912	3.2016	618.0623	11483
14	5-S(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	24.4611	30.7616	19.5912	3.2013	651.7350	12913
15	5-SOCH ₃	23.2064	28.7497	18.8945	2.4500	594.0845	11393
16	5-SO ₂ CH ₃	23.8077	29.5662	19.8945	2.4500	602.4981	12635
17	5-SO ₃ H	23.8077	28.4606	18.5404	2.4500	584.1493	12635
18	5-SO ₂ NH ₂	23.8077	28.7209	18.8592	2.4500	589.5907	12635
19	5-SO ₂ N(CH ₃) ₂	25.6945	32.4606	20.3293	2.4500	649.6914	15475
20	5-I	21.3851	28.5546	16.7557	3.2208	568.9434	9065
21	1-CH ₃ , 5-I	22.2064	30.3999	17.5890	3.2061	602.2646	10067
22	1-I, 5-CH ₃	22.206419	30.399916	17.589018	3.203631	600.775631	10067

Anexo 3. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3, continuación.

	Sustituyente	X3	Mol. weight	Sp.Pol	Dipole	Polar	MaxQ pos
1	5-N(CH ₂ CH ₃) ₂	19.3540	697.9316	0.1290	3.4457	86.5080	0.2177
2	5-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	19.8944	754.0400	0.1273	3.3699	93.8480	0.2177
3	5-NH ₂	16.6514	585.7149	0.1341	2.5645	71.8280	0.2169
4	5-NHAc	17.7798	669.7902	0.1309	10.6000	79.3400	0.2180
5	5-NO ₂	17.7581	645.6806	0.1306	7.6780	72.4360	0.2187
6	5-NO	17.2803	613.6818	0.1319	24.6067	71.2980	0.2217
7	5-N≡N ⁺ (Cl ⁻)	17.2803	609.6964	0.1262	6.9079	68.6600	0.2242
8	5-N=NC ₆ H ₆	21.5724	763.9099	0.1289	14.7149	89.0500	0.2244
9	5-NHCH ₂ COOH	18.4611	701.7890	0.1235	3.7020	77.3500	0.2700
10	5-NH(CH ₃)CH ₂ COOH	19.8567	729.8432	0.1234	6.5715	81.0200	0.2657
11	5-SH	16.6514	619.8136	0.1349	10.5413	73.7860	0.2235
12	5-SCH ₃	17.2803	647.8677	0.1289	7.8318	75.2800	0.2243
13	5-S(CH ₂ CH ₃)	17.5505	675.9219	0.1277	7.8056	78.9500	0.2243
14	5-S(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	18.0885	703.9761	0.1268	7.7882	82.6200	0.2243
15	5-SOCH ₃	17.7581	679.8665	0.1286	17.3427	76.4180	0.2243
16	5-SO ₂ CH ₃	18.1594	711.8653	0.1323	15.0276	79.7320	0.2243
17	5-SO ₃ H	18.1594	715.8100	0.1324	12.8435	77.3360	0.2968
18	5-SO ₂ NH ₂	18.1594	713.8405	0.1303	15.8590	76.8400	0.2361
19	5-SO ₂ N(CH ₃) ₂	20.8220	769.9489	0.1329	14.3089	86.3560	0.2240
20	5-I	16.6514	807.4784	0.1330	14.0919	75.6660	0.2246
21	1-CH ₃ , 5-I	17.6269	835.5326	0.1317	11.9111	79.3360	0.2246
22	1-I, 5-CH ₃	17.6269	835.5326	0.132056	9.886119	79.3360	0.2280

Anexo 3. Valores obtenidos para cada descriptores molecular obtenidos después de optimización geométrica con PM3, continuación.

	Sustituyente	Ka3	ABSQ	ABSQon	MaxQ neg
1	5-N(CH ₂ CH ₃) ₂	8.2222	7.1250	2.9376	-0.4460
2	5-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	9.8519	7.5592	2.9365	-0.4460
3	5-NH ₂	6.3555	7.1683	3.0944	-0.4484
4	5-NHAc	8.1309	8.1205	3.7119	-0.4454
5	5-NO ₂	6.9800	5.6657	2.4355	-0.4433
6	5-NO	6.5483	6.9510	3.3675	-0.4354
7	5-N≡N ⁺ (Cl ⁻)	6.4815	5.8047	2.4114	-0.4442
8	5-N=NC ₆ H ₆	9.0574	8.1389	3.4196	-0.4413
9	5-NHCH ₂ COOH	8.9292	9.7301	4.2709	-0.4473
10	5- NH(CH ₃)CH ₂ COOH	9.0588	9.5215	4.1653	-0.4459
11	5-SH	6.5507	6.2410	2.4029	-0.4410
12	5-SCH ₃	7.1159	6.3506	2.4002	-0.4431
13	5-S(CH ₂ CH ₃)	7.9040	6.5353	2.4002	-0.4431
14	5-S(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	8.7268	6.7456	2.4002	-0.4431
15	5-SOCH ₃	7.4299	6.9995	3.1701	-0.4412
16	5-SO ₂ CH ₃	7.7440	7.8159	3.5870	-0.4347
17	5-SO ₃ H	7.7131	8.3929	4.0730	-0.4355
18	5-SO ₂ NH ₂	7.7131	8.6729	4.0144	-0.4409
19	5-SO ₂ N(CH ₃) ₂	8.0545	8.5582	4.0184	-0.4370
20	5-I	6.9408	6.2910	2.3652	-0.4396
21	1-CH ₃ , 5-I	7.1084	6.3818	2.3651	-0.4396
22	1-I, 5-CH ₃	7.108401	6.489198	2.364377	-0.434506