

00570  
2es-  
1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESTABLECIMIENTO DE RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

BIOLOGICA USANDO EL INDICE DE CONECTIVIDAD

MOLECULAR

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN FARMACIA

(SINTESIS DE FARMACOS)

PRESENTA

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

ROSA LILIA LOPEZ BECERRA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## INDICE

1. Introducción	-----
2. Parte teórica	-----
2.1 Diseño de Fármacos	-----
2.2 Relaciones Estructura Actividad	-----
2.2.1 Relaciones Estructura-Actividad verdaderas	-----
2.2.2 Relaciones Estructura Actividad Indirectas	-----
2.2.3 Carencia de Relaciones Estructura Actividad	-----
2.2.4 Relaciones Estructura Actividad Aparentes	-----
2.3 Conectividad Molecular	-----
3.- Parte Experimental	-----
3.1 Introducción	-----
3.2 Metodología	-----
3.3 Resultados	-----
3.3.1 Tabla 3. Valor de X y pC de los compuestos incluidos en el estudio	-----
3.3.2 Tabla 4. Actividad biológica, ecuación de regresión, tipo, número de compuestos y resultados del análisis estadístico de los estudios considerados con correlaciones pC-X, pC-logP equivalentes	-----
3.3.3 Tabla 5. Actividad biológica, ecuación de regresión, tipo número de compuestos y resultado del análisis estadístico de los estudios considerados con una correlación pC-logP mejor que pC-X	-----
3.3.4 Tabla 6. Actividad biológica, ecuación de regresión, tipo número de compuestos y resultados del análisis estadístico de los estudios considerados con una mejor correlación pC-X que pC-logP	-----

### 3.3.5 Tabla 7. Significancia de la prueba de F

## 3.4 Discusión

3.4.1 Correlaciones consideradas como equivalentes

3.4.2 Casos en los que  $\log P$  produce mejores correlaciones que  $X$

3.4.3 Casos en los que la correlación entre  $pC-X$  es mejor que  $pC-\log P$

## 4. Conclusiones

## 5. Apéndice

## 1. INTRODUCCION.

Una de las áreas primordiales de la investigación en el campo farmacéutico, es el diseño de fármacos. Dentro del proceso de diseño de fármacos, el establecimiento de relaciones entre la estructura de las moléculas y la actividad biológica que presentan, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo, juega un papel de gran importancia teórica y práctica (1).

El objetivo fundamental de este trabajo es efectuar una evaluación crítica y comparativa del Índice de Conectividad Molecular ( $\chi$ ), uno de los parámetros moleculares cuantitativos más recientes utilizados en el diseño de fármacos que ha despertado gran interés por su simplicidad conceptual y sencillez en su cómputo (2).

Para cumplir con el objetivo propuesto, se seleccionó de la literatura diferentes series de compuestos con actividad biológica conocida, y se estableció la correlación entre la estructura y la actividad, usando como parámetro el Índice de Conectividad Molecular.

Los resultados obtenidos fueron comparados con los reportados empleando el Método de Hansch (3).

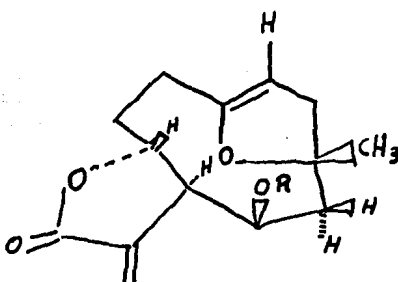
## 2. Parte Teórica.

### 2.1. Diseño de Fármacos.

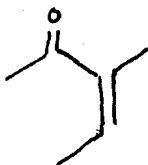
Después de haber definido el tipo de actividad biológica de interés, el primer paso en el diseño de un fármaco involucra el desarrollo de un fármaco prototipo y posteriormente su modificación estructural con el fin de optimizar sus características terapéuticas (4).

De una manera general los procedimientos para encontrar el fármaco prototipo son las siguientes (5):

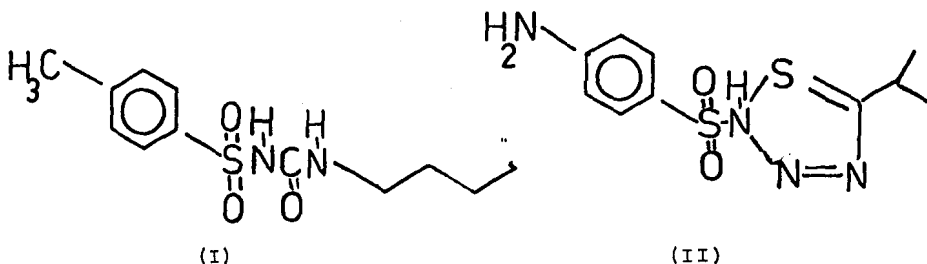
a) Rastreo sistemático: Consiste en probar una serie de compuestos de variadas características estructurales empleando metodologías farmacológicas que permitan determinar su actividad; este fué el caso de la actividad antimicrobiana encontrada en Budleína A contra Staphylococcus aureus (6).



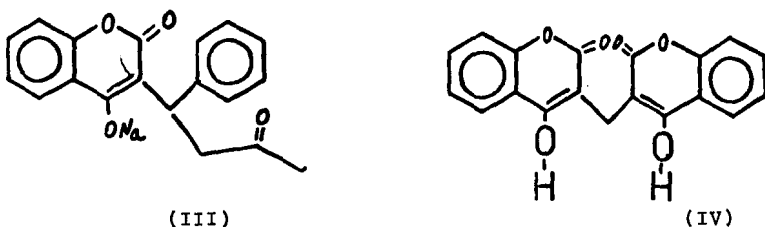
R =



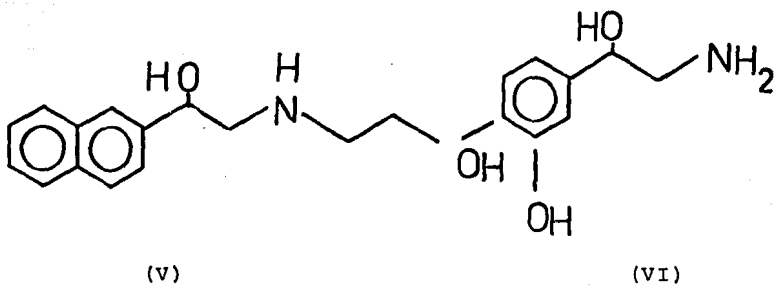
b) Observación de los efectos secundarios o colaterales de los fármacos: Se puede citar como ejemplo el caso de la tolbutamida (I), un antidiabético descubierto después de la observación de que las sulfas (II) disminuyen la concentración de glucosa en la sangre (7).



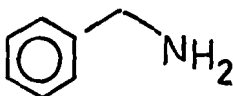
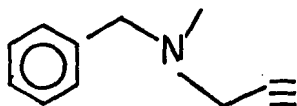
c) A partir de productos naturales: La mayor parte de las veces en base al uso que la tradición hace de estas fuentes, principalmente de recursos vegetales. Por ejemplo, la warfarina (III), un anticoagulante, se obtuvo a partir de modificaciones de la estructura del anticoagulante natural bishidroxicumarina (IV) (8).



d) Tomando como referencia la estructura de las sustancias naturales que se encuentran en los organismos: Este es el caso del pronetaloil (V), diseñado para antagonizar los efectos de la nor-epinefrina (VI) (9).



Muchos inhibidores enzimáticos se encuentran tomando como base la estructura del metabolito normal. Por ejemplo la pargilina (VII), un inhibidor de la enzima monoaminooxidasa, es un análogo del sustrato natural bencilamina (VIII) (10).



De la literatura se desprende que este es un método al que se recurre con frecuencia (11, 12, 13, 14, 15).

A un fármaco prototipo se encuentran asociados aspectos farmacológicos como: toxicidad, potencia, selectividad, metabolismo, adicción, etc. y aspectos económicos como patentes y costo de producción entre otros. En la búsqueda de mejoras a las características terapéuticas y/o económicas de un fármaco prototipo, se diseña, sintetiza y estudia a sus derivados estructurales (16).



Tradicionalmente, la selección de estos derivados ha sido en un gran porcentaje azarosa, muchas veces dependiente de la disponibilidad de reactivos o de la facilidad de síntesis. Dadas las limitaciones prácticas y económicas que presenta este procedimiento ( figura 1), se han desarrollado técnicas racionales con el fin de hacer más eficiente el proceso (17). Uno de los inconvenientes, es la carencia de un concepto básico acerca de las características del fármaco relacionadas con la actividad biológica. La carencia de este concepto, impide explicar la actividad o inactividad de un nuevo compuesto y en consecuencia no puede predecirse ningún otro análogo con o sin actividad. La ausencia de bases teóricas implica también que no existe límite en el número de análogos requeridos para encontrar un fármaco óptimo.

Los métodos racionales utilizados en la búsqueda del fármaco con óptima actividad, consideran que el efecto farmacológico inducido por una sustancia, es el resultado de la interacción de ésta y las moléculas que forman parte del receptor o el sitio de acción. Esto significa que las propiedades físicas y fisicoquímicas del fármaco, son decisivas para que se produzca la actividad biológica (18).

Considerando que las propiedades de las moléculas están en función de la estructura, el establecimiento de relaciones cualitativas o cuantitativas estructura química-actividad biológica, es esencial en el proceso de diseño racional de fármacos.

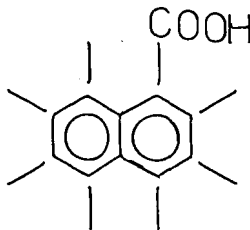
Entre los métodos empleados para seleccionar las modificaciones estructurales del fármaco prototipo se pueden mencionar los siguientes:

a) Inhibidores enzimáticos: Basado en las características de la interacción del sustrato con la enzima o receptor. Se han desarrollado tres variantes principales: inhibidores irreversibles (19,20), inhibidores suicidas (21,22) y análogos del estado de transición (23).

Fármacos útiles / compuestos sintetizados	año
1 / 3600	1964
1 / 5000	1969
1 / 10000	1972

Inversión en millones de dls.	período	No. total de sustancias.	Inversión promedio/sustancia en millones de dls.
1270	1956-62	311	4.1
2605	1963-69	113	23.1

Molécula con hipotética e interesante actividad biológica que presenta 7 posiciones en las cuales se puede adicionar uno o varios sustituyentes, para modificar su estructura e incrementar sus propiedades terapéuticas.



20 posibles sustituyentes :  $-\text{NO}_2$  ,  $-\text{CF}_3$  ,  $-\text{CH}_3$  ,  $-\text{Et}$  ,  $-\text{Pr}$  ,  $-\text{iPr}$  ,  $-\text{OH}$  ,  $-\text{CH=O}$  ,  $-\text{COOH}$  ,  $-\text{COOR}$  ,  $-\text{OCH}_3$  ,  $-\text{Cl}$  ,  $-\text{Br}$  ,  $-\text{I}$  ,  $-\text{F}$  ,  $-\text{NH}_2$  ,  $-\text{NHR}$  ,  $-\text{CN}$  ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$  ,  $-\text{CONH}_2$

No. de posibles compuestos a estudiar =  $20^7 = 1280$  millones

figura No. 1 : ejemplo de algunas limitaciones prácticas y económicas del procedimiento para modificar estructuras al azar.

b) Esquema de Topliss (24, 25): este esquema se basa en los métodos extratermodinámicos y está enfocado a la síntesis del análogo más potente; en este método, en cuanto se sintetiza un fármaco potencial, se efectúan las pruebas farmacológicas, antes de planear nuevos análogos. ( figuras 2 y 3).

c) Método de Fibonacci (5, 26): para aplicar este método se necesita de cidir qué propiedad es importante para que se presente la actividad biológica y el rango del número de átomos de carbono en el que se espera el valor óptimo. La propiedad elegida puede ser, el coeficiente de partición, la polarizabilidad, etc.

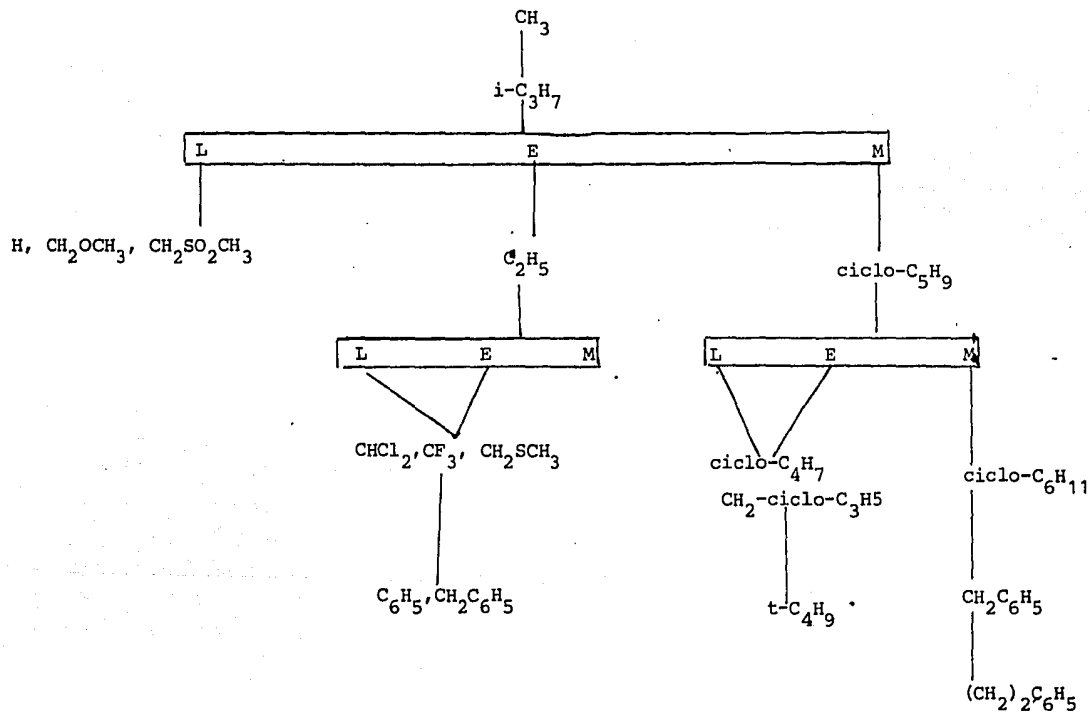
d) Método de conjuntos (5,27): consiste en una agrupación de sustituyentes aromáticos hecha por Hansch. Se formaron 10 clases, los miembros de una clase presentan propiedades similares, diferentes de las propiedades de los miembros de las otras clases. Si se desea sintetizar una serie de 10 análogos, se puede escoger un sustituyente de cada conjunto. Con este procedimiento se optimiza la máxima variación y la mínima interdependencia o correlación entre los sustituyentes.

e) Métodos conformacionales (5): En estos métodos los fármacos se diseñan principalmente con base en la conformación tridimensional de la molécula biológicamente activa. En ellos se asume que el fármaco interacciona con el receptor en la conformación de más baja energía, y que un análogo será inactivo si no puede asumir la conformación apropiada. Existen dos variantes de este método:

i) Método de mapeo del receptor (28, 29): en este método, se asume que los átomos con pares de electrones no compartidos, son especialmente capaces de formar enlaces con el receptor, por lo tanto; la distancia entre los hetero átomos, es la característica central que determina la actividad. De acuerdo a estas ideas, las nuevas moléculas se diseñan de tal forma que los hetero-



Figura no. 3. Esquema de Topliss para la selección de sustituyentes sobre una cadena lateral alifática. M= más activo, E = equiactivo, L=menos activo. Las líneas descendientes indican la secuencia de la síntesis. Los paréntesis cuadrados indican alternativas.



átomos se encuentre a distancias apropiadas, soportados en diferentes esqueletos moleculares.

ii) Método de los análogos de conformación restringida (30,31,32,33): en este método se asume que solamente los análogos que se acomodan con el receptor, podrán ser activos. Comparando la conformación del análogo activo con las posibles conformaciones del sustrato normal que reacciona con el receptor, se puede deducir la conformación óptima en la que el sustrato interacciona con el receptor.

Una tercera posibilidad que ha sido poco estudiada, es medir la proporción de las diferentes conformaciones que pueden existir en una serie de análogos y relacionarla con la potencia de las moléculas. La energía relativa de los conformeros se atribuye a factores estéricos, formación de puentes de hidrógeno, solvatación y fuerzas torcionales. Se ha observado una buena concordancia entre esta energía y el coeficiente de partición octanol-agua (34, 35,36).

f) Mapeo multidimensional no lineal (5,37): es sugerido para uno o múltiples sustituyentes en varias posiciones de una molécula. Este método cuenta con un conjunto de sustituyentes que se escogen de tal manera que cubren completamente el espacio de parámetros y entre ellos la correlación es mínima. Por este método se puede seleccionar los análogos mas fáciles de sintetizar. La calidad de la serie diseñada, igual que en el método de conjuntos, depende de la selección de las propiedades fisicoquímicas.

g) Método simplex(38): este procedimiento se ha sugerido cuando se desean considerar dos propiedades fisicoquímicas en el diseño de una serie. Se requieren tres análogos y las propiedades fisicoquímicas mas relevantes no correlacionadas entre sí, de las que depende la actividad biológica. Se grafican los puntos con una propiedad física en la abscisa y otra en la ordenada, los

tres compuestos forman un triángulo. El punto del análogo menos activo, se refleja en la dirección opuesta hacia la línea que une a los otros dos análogos, sobre esta línea se sintetiza el cuarto compuesto. El proceso se repite hasta que se encuentra el análogo más activo.

h) Método extratermodinámico (25,39): nombrado así porque relaciona términos termodinámicos como  $\Delta G$  y  $\log. k$ , con la actividad biológica, sin embargo no existe ningún principio fundamental del cual éste se derive. En él se asume que el efecto biológico relativo que presentan los miembros de un conjunto de análogos, se debe al cambio que los sustituyentes producen en las propiedades fisicoquímicas de la molécula. Este método es mejor conocido como método de Hansch, y propone que las propiedades lipofílicas, estéricas y electrónicas de la molécula son responsables en la mayoría de las ocasiones de la actividad, pudiendo la relación entre propiedades fisicoquímicas-actividad biológica ser lineal o parabólica.

i) Método de Free-Wilson (25,40): en él se necesita una serie de compuestos con estructuras relacionadas, con modificaciones en más de una posición. El efecto de un sustituyente en una posición específica es constante e independiente del efecto de los sustituyentes en otras posiciones. La presencia del sustituyente en cierta posición de la molécula, siempre cambia el logaritmo de la potencia relativa en una cantidad constante.

j) Eigenvalue, componente principal y análisis de factores (41,42)  
estos métodos son muy útiles para planear una serie de análogos, determinar la relación entre las variables de un conjunto de datos y como un paso previo al análisis de regresión múltiple.

k) Análisis discriminante (42,43) Es usado para calcular la combinación de variables que predicen mejor el comportamiento de una serie de análogos. Con él se puede examinar la importancia y significancia estadística de varias propiedades fisicoquímicas que distingan las formas activas de las inactivas,

o las propiedades que distinguen agonistas de antagonistas.

l) Análisis de cumulos (cluster análisis) (44,45): Estudia la relación que existe entre un conjunto de observaciones. Su aplicación permite determinar cuales observaciones del conjunto son similares y cuantos grupos que contengan información similar, se pueden formar de un conjunto de datos.

m) Reconocimiento de patrones (46,47,48,49,50): este método es descrito como de gran potencial (5). Puede detectar las relaciones de un conjunto de datos asociadas a múltiples variables. El tipo de información que se alimenta es por ejemplo, la presencia o ausencia de ciertos grupos en la serie de moléculas, el número de cierto tipo de átomos, patrones de fragmentación de masas, etc.

n) También se recomienda revisar los antecedentes de las relaciones estructura-actividad de compuestos que presenten un mecanismo de acción similar y tratar de alcanzar las propiedades óptimas sugeridas para estas moléculas. Por ejemplo Hansch (51), encontró que el logaritmo del coeficiente de partición adecuado para penetrar en el sistema nervioso central, es aproximadamente 2, si se tiene un fármaco prototipo de poca actividad sobre sistema nervioso central con logaritmo del coeficiente de partición igual a 0, es razonable planear la síntesis de análogos para obtener un coeficiente de partición mayor.

o) Método de la Conectividad Molecular (2): éste es un método basado en las características topológicas de la molécula. El parámetro se obtiene directamente de la estructura y puede emplearse para establecer una verdadera correlación cuantitativa entre la estructura y la actividad (53). El tema central de la tesis está concernido con su empleo.

p) Método de orbitales moleculares (54,53): En principio puede proporcionar toda la información acerca de la molécula. Sin embargo, los cálculos no son exactos, los cálculos son complejos y requieren de mucho tiempo de computación. Por el momento este método no es accesible a los químicos medi-



13

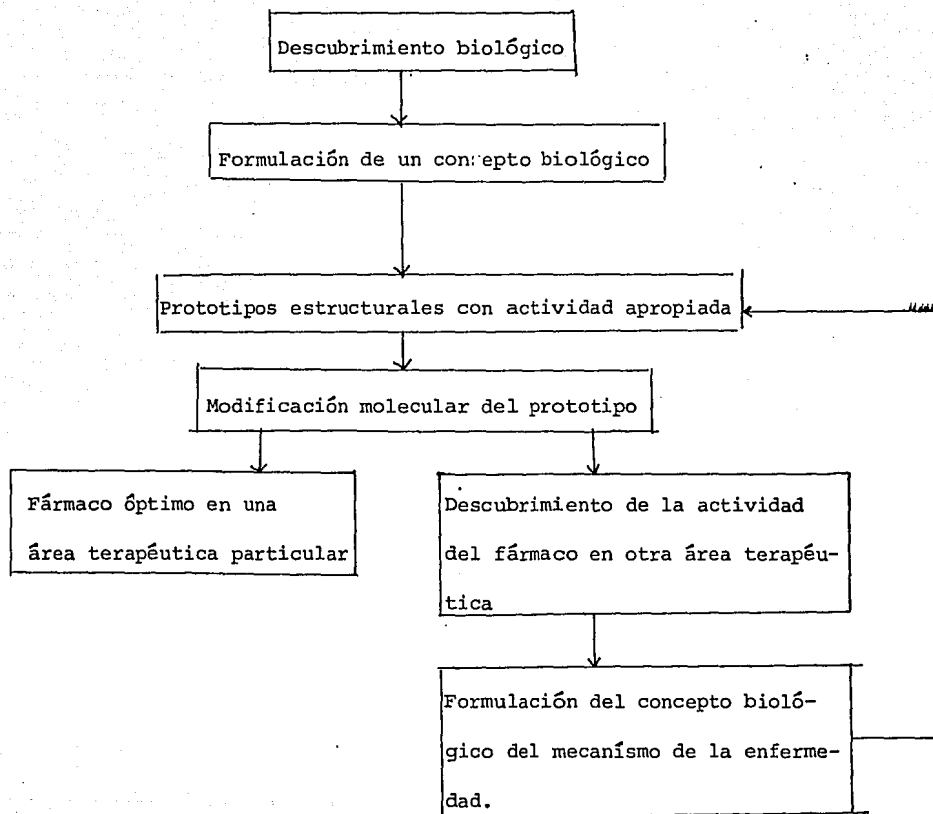
cinales.

Una vez seleccionados, se pueden sintetizar y probar farmacológicamente una serie de cinco a diez análogos. Este estudio proporcionará nociones de las propiedades moleculares o características de la estructura, que están relacionadas con la potencia.

En el siguiente paso del diseño de fármacos, se formula una relación cuantitativa preliminar entre la estructura o propiedades fisicoquímicas y la actividad.

Posteriormente se diseñan, sintetizan y prueban farmacológicamente otros análogos para probar y expandir la relación.

Por último, una vez satisfecho el estudio cuantitativo estructura-actividad o propiedades-actividad y definido el óptimo de todas las propiedades y características moleculares, se tiene la confianza de que el mejor fármaco ha sido sintetizado. Este paso es más o menos hipotético, pero el objetivo es aproximarse a este punto para decidir sobre la conveniencia de continuar o discontinuar la síntesis.



Secuencia de eventos que dan lugar a el descubrimiento de fármacos sintéticos.

## 2.2. Relaciones Estructura Actividad (REA) (55) (figura 5)

### 2.2.1. Relaciones estructura actividad verdaderas.

a) Se espera que se manifiesten en aquellas circunstancias en donde la variación estructural y sus consecuencias, afecta una propiedad fisicoquímica particular. Este es el caso de las series homólogas. Compuestos como  $R(CH_2)_nCH_3$  presentan un cambio regular en la lipoficidad o la capacidad de formar enlaces hidrofóbicos, en estas series se espera una REA.

b) Se presenta una REA, cuando la capacidad de un compuesto para inducir un efecto biológico particular depende de la capacidad con la que sea aceptado por el receptor. Compuestos que tengan idéntico sitio de acción biológica y que necesiten complementarse con los receptores, deben estar químicamente relacionados. La interacción fármaco receptor, puede suceder según el modelo llave-cerradura, aunque también es frecuente encontrar interacciones dinámicas como las propuestas en el modelo de idoneidad inducida (56,57,58). Una relación estructura actividad es de esperarse, en el caso de agonistas que tengan sitios de acción común y antagonistas que bloqueen el mismo receptor.

c) En una secuencia de conversiones enzimáticas, el producto final, el precursor y los productos intermediarios usualmente están químicamente relacionados y presentan REA.

d) Un aspecto particular de las REA, se puede encontrar entre esteroisómeros, en donde se han encontrado relaciones comparando la actividad de enantiómeros y mezclas racémicas (59,60)

### 2.2.2. Relaciones Estructura Actividad indirectas.

Se han encontrado entre compuestos que tienen diferentes sitios de acción o que pueden interferir en distintos pasos de una secuencia de conversiones enzimática. Es necesario un análisis bioquímico refinado para detectar las diferencias en el mecanismo de acción de estos análogos.

Figura No.5 El establecer Relaciones Estructura-Actividad (REA),ayuda a:

- 1.- Manejar y analizar cantidades grandes de información acerca de las interacciones entre las moléculas orgánicas y los sistemas biológicos.
- 2.- Establecer programas racionales de síntesis de compuestos bioactivos
- 3.-Eliminar un excesivo trabajo sintético
- 4.- Identificar las porciones activas de un determinado tipo de estructuras.

adaptado de : Chemtech, 3 , 573(1973).

### 2.2.3. Carencia de Relación Estructura Actividad. (55)

Como se ha mencionado, se espera una REA en los fármacos; no obstante en la práctica algunas veces es difícil detectarla. Esta aparente ausencia de relación, es un punto crítico en el esfuerzo de diseño de fármacos y es debida principalmente a la insuficiencia de nuestros métodos de investigación.

Entre los factores involucrados en la carencia aparente de REA, se pueden mencionar los siguiente:

a) Pobre representación de la fórmula estructural de la actividad química y biológica, y de las propiedades fisicoquímicas.

b) Falta de relación entre las propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica. Esta puede ser provocada porque las propiedades fisicoquímicas se midieron en un disolvente o un medio diferente de los encontrados en el sitio de acción del organismo. La conformación del fármaco puede depender del pH y de la composición iónica del medio en el cual se estudia.

c) Metabolitos activos. En algunas ocasiones, no es el fármaco, sino el producto metabólico, el responsable de la acción. El compuesto aplicado es un fármaco precursor o una forma de transporte que necesita ser bioactivada, estrictamente hablando, el compuesto no es activo per se. Este evento puede interferir en la detección de la REA, para este fármaco. Para mejorar o encontrar la REA, se puede estudiar la conversión bioquímica del fármaco.

d) Acción multicondicionada. El proceso que da como resultado, un efecto farmacológico, está formado por una complicada secuencia de sucesos individuales. Para que un fármaco pueda inducir un efecto, necesita alcanzar en su forma activa, una concentración efectiva en el sitio donde se encuentran los receptores, e interaccionar con ellos en una forma apropiada. La distribución del fármaco implica procesos de transporte, enlace a proteínas, metabolismo que comprende bioactivación y degradación, y excreción.

En cada uno de estos procesos particulares, el fármaco requiere características especiales,; satisfechas éstas, tendrá éxito el proceso total. Sin embargo, se puede encontrar que las propiedades óptimas en un paso,son incompatibles con las óptimas de otro .En estas ocasiones se presenta un compromiso entre las características moleculares requeridas en los variados pasos individuales involucrados en la actividad biológica del fármaco. Diferentes compromisos pueden producir el mismo resultado.

La acción multicondicionada de un fármaco, es un factor que obscurece la REA.

e) Mezclas. Los compuestos con uno o más céntricos asimétricos, pueden producir diferentes espectros de actividad. Existen casos en que un isómero actúa como agonista y el otro como antagonista.

Es importante no trabajar con mezclas de compuestos tales como mezclas racémicas que contribuyen a confundir las REA.

f) Efectos biológicos aparentemente similares. El hecho de que diferentes fármacos induzcan fenómenos similares puede llevar a la conclusión de que los fármacos tienen sitios de acción común y pueden ser químicamente relacionados, lo que puede llevar a resultados erróneos.Como ejemplo se puede mencionar la acción músculo relajante del curare y el magnesio. Lo único que tienen en común estos dos fármacos, es una carga positiva.La acción del curare, se debe a el bloqueo del receptor de acetilcolina en la unión neuroneural, mientras que la del magnesio, se debe a la inhibición de la liberación de acetil colina en la terminal nerviosa. En ambos casos , la transmisión neuromuscular se bloquea, pero el mecanismo, es diferente.En estos fármacos no se puede establecer una relación estructura-actividad.

g) Dependencia actividad-forma de dosificación.

La formulación farmacéutica, es un factor que puede interferir en los resultados de un estudio REA.

Causas como tamaño de partícula y forma de cristalización del fármaco en la preparación farmacéutica, pueden afectar la potencia.

Existen muchas evidencias de que la eficacia terapéutica del fármaco depende en gran proporción de la preparación farmacéutica. Estas influencias deben considerarse cuando se compara la actividad de fármacos diferentes. Diferencias en la disponibilidad farmacéutica del fármaco, pueden ser determinantes en los radios de actividad encontrada. Estos factores, son especialmente importantes en las fórmulas sólidas, v.gr. tabletas.

En ocasiones, compuestos potencialmente útiles se descartan porque fueron probados en una forma farmacéutica desajustada.

#### h) Fármacos multiactivos.

La existencia de actividades biológicas independientes en un compuesto, puede complicar el estudio de las REA. Por ejemplo, ciertas fenotiazidas, llenan los requisitos en la estructura y las propiedades, para ejercer varias actividades simultáneas como: anticolinérgicos, antihistamínicos y bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos.

#### i) Diferencia de especies.

La diferencia de especies, en la acción de los fármacos y especialmente en su actividad es un fenómeno muy común. Sin lugar a duda, esta diferencia complica el estudio de REA. En la mayoría de las veces esta diferencia se debe a la farmacocinética. Solamente en casos excepcionales se presentan diferencias en la sensibilidad en el tejido receptor. Para fármacos que muestran diferencia de especie en la dosis requerida para la actividad, tal como ciertos barbitúricos, se ha encontrado que la concentración en plasma requerida para ciertos efectos, es más o menos constante. Se espera que se presente diferencia de especies en fármacos lipofílicos ya que estos pueden sufrir oxidaciones

o hidrólisis en el hígado. Estas diferencias no ocurrirán en compuestos ionizables solubles en agua, como el curare, que no sufren conversiones bioquímicas. Además de la capacidad metabólica, la excreción renal también puede diferir. Los carnívoros producen una orina relativamente ácida, mientras que los herbívoros, tienen una orina más alcalina. Consecuentemente, las velocidades de excreción, especialmente para ácidos o bases débilmente solubles en lípidos debida a la reabsorción renal pH dependiente, cambia en estas especies.

#### 2.2.4. Relaciones Estructura Actividad Apparentes.

El hecho de que compuestos con una acción biológica particular, se encuentren químicamente relacionados o tengan alguna característica química particular en común, no prueba que las propiedades químicas comunes sean significantes o estén relacionadas con el mecanismo biológico de acción.

##### a) REA empíricas de caracter incidental.

En algunas ocasiones, en base a los datos experimentales, se pueden establecer REA empíricas en una serie de fármacos. La mayoría de las veces, estas relaciones son verdaderas si los compuestos tienen estructuras relacionadas. Es posible que las REA encontradas, sean incidentales, causadas por la disponibilidad de ciertos reactivos básicos, restricciones en la posibilidad de síntesis o conveniencia de ciertos procedimientos sintéticos. Por ejemplo, las características estructurales que se suponía debían estar presentes en los analgésicos narcóticos eran:

- i) un átomo de carbono cuaternario
- ii) un grupo aromático unido al átomo de carbono cuaternario
- iii) un grupo amino terciario con sustituyentes pequeños
- iv) una cadena de dos átomos de carbono entre el átomo de carbono cuaternario central y el grupo amino.

Numerosos analgésicos narcóticos desarrollados desde 1955, cumplen con



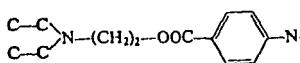
las reglas anteriores, sin embargo éstas fueron violadas por nuevos analgésicos sintetizados (61)

b) fármacos simétricos.

Para cierto tipo de fármacos, se requiere la presencia de dos grupos funcionales. Sin embargo, solo en casos excepcionales, este fenómeno tiene significancia real en las REA y es debido más bien a la conveniencia de sintetizar compuestos simétricos. (figura 6)

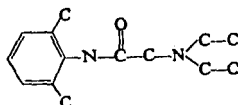
compuesto simétrico bifuncional

compuesto asimétrico monofuncional

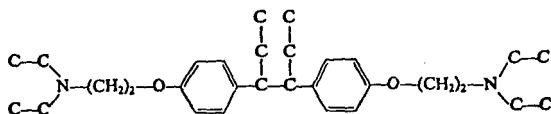


tridiurecaina

anéstesicos locales  
antiarrítmicos

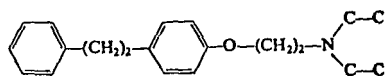


lidocaina

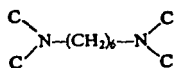


coralgil

vasodilatadores

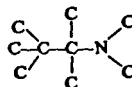


neocoronaril



redgutensin

agentes bloqueadores  
gangliónicos



penbutamina

Figura 5 Compuestos simétricos bifuncionales y compuestos monofuncionales con actividad biológica.

Ariens E.J., "Structure and action", capítulo I, parte IV en Drug Design, Vol. I, Academic Press, E.U.A. 1971

### 2.3 Conectividad Molecular.

El índice de conectividad molecular ( $\chi$ ), es un parámetro derivado directamente de la estructura de la molécula. Fué desarrollado por el matemático yugoslavo M. Randic, para resolver ambigüedades en el orden de ramificación de algunos hidrocarburos (62), posteriormente L.B. Kier et al lo amplió y utilizó para correlacionar la estructura molecular con propiedades biológicas y fisicoquímicas (63, 64).

Este índice caracteriza cuantitativamente las conexiones moleculares o "conectividad molecular", basándose en un análisis de la matriz adyacente o topológica.

Anteriormente, ya se habían hecho algunos intentos de cuantificar la relación entre la estructura y las propiedades moleculares, sin embargo, en ninguno de ellos se encontró un buen discernimiento de las diferencias estructurales (2, 65, 66, 67)

El índice de conectividad molecular surge del hecho de que las propiedades de las moléculas, son un reflejo de su estructura, y de que ésta, puede representarse como una gráfica.

El valor de  $\chi$ , está en función del tipo de átomos, la forma en que estos se encuentran unidos, el grado de ramificación, la forma y el volumen de la molécula; en otras palabras, refleja la topología\* molecular.

\* Topología es una rama de las matemáticas que estudia las propiedades de posición que no son afectadas por cambio en la forma y el tamaño. Las propiedades topológicas permanecen inalteradas a pesar de vibraciones, translaciones, rotaciones o doblamientos (68, 69).

Existen varios niveles de los cuales se puede obtener información de una molécula (2) (figura 6):

En el primer nivel "A", se conoce el tipo de átomos presentes en una molécula. Con esta información y con la experiencia acerca de las propiedades que presentan compuestos de la misma composición, se pueden hacer conjeturas sobre el comportamiento de la molécula en cuestión.

En el nivel "B", superior al anterior, se conoce el tipo de átomos y la proporción en la que se encuentran en la molécula, Este permite hacer más generalizaciones acerca del comportamiento de las sustancias.

En el nivel "C", se utiliza la fórmula condensada de la molécula, pero a pesar de que las inferencias que se pueden plantear sobre las propiedades de las moléculas son más completas que en los niveles anteriores, tampoco se puede distinguir entre los numerosos isómeros posibles.

En el nivel "D", se considera la topología de la molécula y se utiliza la información sobre como están organizados o conectados los átomos en una molécula, además, se puede distinguir entre isómeros estructurales. En él, está basada mucha de la "intuición" química.

En el nivel "E", la descripción a través de la mecánica cuántica proporciona en principio, toda la información sobre la molécula; sin embargo, no existen métodos sencillos para poder predecir las propiedades de moléculas grandes.

Entre el nivel "D" y el "E", existe un nivel intermedio en el que es posible diferenciar esteroisómeros.

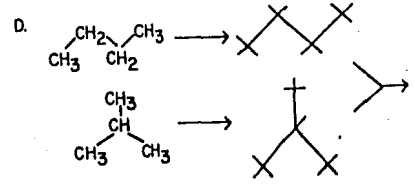
La conectividad molecular se evalúa en el nivel "D". Mediante ella se obtiene una gran cantidad de información acerca del comportamiento molecular.

Resulta bien conocido para los químicos, que el grado de ramificación

A. C,H

B. C<sub>n</sub>H<sub>2n+2</sub>

C. C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>



E.  $\psi_1 = c_1\phi_1 + c_2\phi_2 + \dots$   
 $\vdots$   
 $\psi_n = c'_1\phi_1 + c'_2\phi_2 + \dots$

Figura No. 6 . Niveles a los cuales se puede obtener información de las moléculas.

de las moléculas tiene una notable influencia en sus propiedades. Compuestos isoméricos como el butano e isobutano, presentan propiedades físicas v.gr. densidad, punto de ebullición, refracción molar, etc. Consecuentemente, conocer el grado de ramificación , puede resultar de gran utilidad para la predicción del comportamiento molecular.

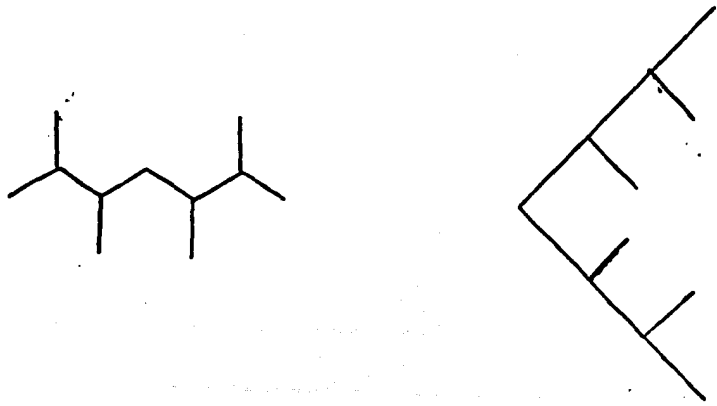
En algunas ocasiones, decidir el grado de ramificación de una serie, es sencillo y basta para ello con observar las "gráficas" moleculares o fórmulas planas.



Sin embargo, decidir la jerarquía entre el grado de ramificación es fre cuentemente complicada.



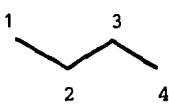
M. Randic, se interesó en determinar el grado de ramificación en una serie de isómeros y en reconocer gráficas idénticas por ejemplo:

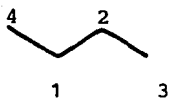


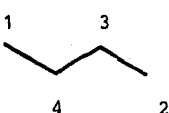
Para resolver estos problemas, utilizó el método conocido como "Teoría de Gráficas". En este procedimiento, es usual adoptar representaciones matriciales. A cada gráfica, se asocia una matriz topológica conocida por los matemáticos como matriz adyacente, la cual está definida por la relación:

$$a_{ij} \begin{cases} 1 & \text{para vértices adyacentes} \\ 0 & \text{para otras posibilidades} \end{cases}$$

Esta matriz, es simétrica y su forma depende de la manera en que se numeren los átomos (vértices). A cada compuesto, se le puede asignar varias matrices, dependiendo de su numeración.



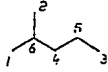
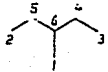
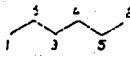
	átomo	1	2	3	4		
	1	0	1	0	0	100	$1 \times 2^2$
	2	1	0	1	0	1010	$1 \times 2^3 + 1 \times 2^1$
	3	0	1	0	1	101	$1 \times 2^2 + 1 \times 2^0$
	4	0	0	1	0	10	$1 \times 2^1$

	átomo	1	2	3	4		
	1	0	1	0	1	101	$1 \times 2^2 + 1 \times 2^0$
	2	1	0	1	0	1010	$1 \times 2^3 + 1 \times 2^1$
	3	0	1	0	0	100	$1 \times 2^2$
	4	1	0	0	0	1000	$1 \times 2^3$

	átomo	1	2	3	4		
	1	0	0	0	1	1	$1 \times 2^0$
	2	0	0	1	0	10	$1 \times 2^1$
	3	0	1	0	1	101	$1 \times 2^2 + 1 \times 2^0$
	4	1	0	1	0	1010	$1 \times 2^3 + 1 \times 2^1$

El esquema señala una forma única de numerar los átomos de una molécula, basada en los requerimientos de que la matriz adyacente asociada con la gráfica, represente el número más pequeño cuando se interprete como un número binario al combinar los períodos de la matriz en una sola línea.

Para ilustrar esta forma única de numerar los átomos de una molécula, se muestran seis isómeros de hexano, sus correspondientes matrices adyacentes y su valor asociado.

	$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$	1, 1, 1, 10, 101, 111010	111020558
	$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$	1, 1, 10, 10, 1101, 110010	112021350
	$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$	1, 1, 10, 11, 1100, 110100	112031252
	$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$	1, 10, 100, 1001, 10001, 100110	124091738
	$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$	1, 10, 101, 1010, 10100, 101000	125102040

El esquema también permite ordenar a las diferentes moléculas, en una secuencia, que depende de la magnitud del valor asociado. En la lista de isómeros de hexano, la disposición de las moléculas es la siguiente: 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, 2-metilpentano, 3-metilpentano y n-hexano. Esta resulta ser paralela a lo que intuitivamente puede considerarse una gradación de la ramificación molecular.



En esta forma es posible resolver ambigüedades sobre el grado de ramificación de moléculas que tienen el mismo número de ramificaciones.

Al intentar caracterizar el orden de ramificación directamente de la gráfica, se puede hacer un esquema sencillo que registre las relaciones entre los vecinos cercanos. Este esquema, contiene los enlaces definidos de acuerdo a las valencias de los vértices asociados.

Todas las líneas de una gráfica o enlaces de una molécula, pueden ser clasificadas en varios tipos de líneas (m,n), donde m y n son la valencia de los vértices o átomos en cuestión.

Para gráficas de hidrocarburos, existen 10 tipos de uniones. Estas incluyen las posibilidades de unión de los carbonos primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios en un enlace C-C sencillo (figura 7).

La relación de enlaces con base en las valencias de los pares de átomos vecinos, presenta desigualdades que siguen el orden obtenido de la matriz adyacente. Las desigualdades para los cinco isómeros del hexano en orden creciente son:

$$3(1,4) + (1,2) + (2,4) < 4(1,3) + (3,3) < 2(1,3) + (2,3) + (2,2) + (1,2) < 2(1,2) + (1,3) + 2(2,3) < 2(1,2) + 3(2,2)$$

en donde cada compuesto está representado por : E frecuencia del enlace (valencia de átomos adyacentes).

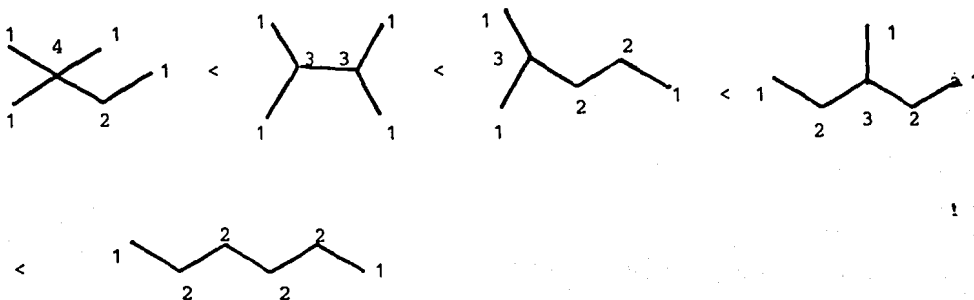


Tabla No. 2

Enlace	valencias	contribución	valor numérico
C-C sencillo	1-1	1	1.000
	1-2	$1/\sqrt{2}$	0.7071
	1-3	$1/\sqrt{3}$	0.5774
	1-4	$1/\sqrt{4}$	0.5000
	2-2	$1/\sqrt{4}$	0.5000
	2-3	$1/\sqrt{6}$	0.4083
	2-4	$1/\sqrt{8}$	0.3536
	3-3	$1/\sqrt{9}$	0.333
	3-4	$1/\sqrt{8}$	0.289
	4-4	$1/\sqrt{16}$	0.250

El arreglo refleja el grado de ramificación.

El siguiente paso en el desarrollo del método, consiste en asignar un valor a cada enlace, de tal manera que al sumar todas las contribuciones de los enlaces de una molécula, se obtenga un parámetro molecular que represente a la estructura y mantenga el orden relativo de ramificación anteriormente encontrado.

Una forma de satisfacer las desigualdades, es asignando al producto  $m.n$  el recíproco  $1/m.n$ . Lo mismo se cumple si se calcula el recíproco de la raíz cuadrada del producto de las valencias  $1/\sqrt{m.n}$ . Se escogió este último procedimiento para evitar sobreposición de los índices de diferentes conjuntos de isómeros.

Cada vértice tiene asignado un valor de  $1/\sqrt{\delta}$ , donde  $\delta$ , es la valencia del vértice.

El índice del enlace, esta dado por el inverso de la raíz cuadrada del producto de los vértices asociados  $1/\sqrt{\delta_1 \cdot \delta_2}$

El formalismo para calcular el índice de conectividad molecular de una estructura, puede ser expresado en los siguientes pasos (figura 8):

- a) representar topológicamente la estructura molecular, como una gráfica sin considerar hidrógenos
- b) asignar la valencia a cada átomo
- c) calcular el valor del índice de conectividad molecular  $\chi$  de acuerdo a la expresión:

$$\chi = \sum (\delta_1 \cdot \delta_2)^{-1/2}$$

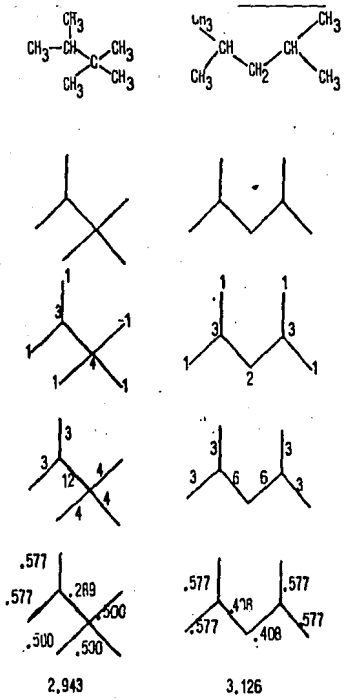


Figura No. 8. Pasos a seguir para calcular  $\chi$  de una molécula.

La valencia del carbono, estará dada por la fórmula  $\delta_c = 4 - H$ ; donde 4 representa el número de electrones de valencia del carbono y H, el número de hidrógenos unidos a él.

Para moléculas que tienen heteroátomos, estos pueden considerarse en un principio como átomos de carbono. Por ejemplo, al oxígeno del isopropanol, se le asigna una valencia de 1, igual que al átomo de carbono equivalente en la molécula de isopropano.



Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, el heteroátomo confiere características especiales a la molécula. Para considerar su contribución, se utiliza la conectividad de valencia  $\chi^v$ , obtenida sustituyendo los valores  $\delta$  por valores  $\delta^v$  calculados según la fórmula:

$$\delta^v = Z - h \quad \text{ecuación 2}$$

en donde Z, representa el número de electrones de valencia y h, el número de hidrógenos unidos al heteroátomo (tabla 3).

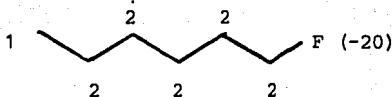
La valencia para los halógenos y el azufre fueron calculadas por extrapolación de una gráfica de conectividad molecular y refractividad molar (70). Usando la ecuación 2, todos los halógenos presentan la misma valencia.

La contribución del flúor (-)20, indica que la valencia de éste es de 20, y que la contribución de un enlace con flúor, debe sustraerse de la suma de las contribuciones de los demás enlaces. Por ejemplo, el cálculo de  $\chi^v$  para el fluorohexano es:

$\delta^u$  PARA HETEROATOMOS

Sustituyente	$\delta^u$	Sustituyente	$\delta^u$
- NH <sub>2</sub>	3	-OH	5
- NH -	4	-O-	6
>N -	5	-C = O	6
-C≡N	5	Furan O	6
-C=NH	4	O=N-O	6
Piridina N	5	H <sub>2</sub> O	4
Nitro N	6	H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	3
NH <sub>3</sub>	2	F	(-)20
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	1	Cl	0.690
>N <sup>+</sup>	6	Br	0.254
=NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	3	I	0.085

tabla 3



$$\chi^v = \frac{1}{\sqrt{2}} + 4 \cdot \frac{1}{\sqrt{4}} - \frac{1}{\sqrt{40}} = 0.707 + 2.000 - 0.158 = 2.549$$

En el caso de moléculas cíclicas, se observa que el valor calculado es más grande que el esperado. Un exámen de la molécula, revela que los anillos, tienen un enlace más que sus isómeros lineales. Por ejemplo, los isómeros no cíclicos del hexano, tienen cinco enlaces, mientras que el ciclohexano tiene 6 enlaces. La diferencia es igual a 0.5 y representa un enlace más entre dos carbonos secundarios en ciclos no sustituidos. Se ha modificado la conectividad calculada restando 0.5 por cada nonociclo, independientemente del grado de sustitución.



5 enlaces

$$\chi = 2 \frac{1}{\sqrt{2}} + 3 \frac{1}{\sqrt{4}} = 2.914$$



6 enlaces

$$\chi = 6 \frac{1}{\sqrt{4}} - 0.5 = 2.5$$

Para la mayoría de los casos, este grado de diferenciación es suficiente. Si es necesario hacer una mayor diferenciación, puede usarse el concepto de conectividad extendida de segundo, tercero, etc orden, que toma en cuenta la presencia de átomos más alejados o, considerar subgráficas de diferentes tipos, que resaltan la fracción de la molécula que afecta predominantemente, las propiedades de las moléculas ( ${}^m\chi$  o  $\chi_t$ ).

Se ha observado que cuando se emplea conectividades de orden superior ( ${}^m\chi_t$ ), en un análisis de regresión múltiple, no se requiere corregir el valor para los ciclos.

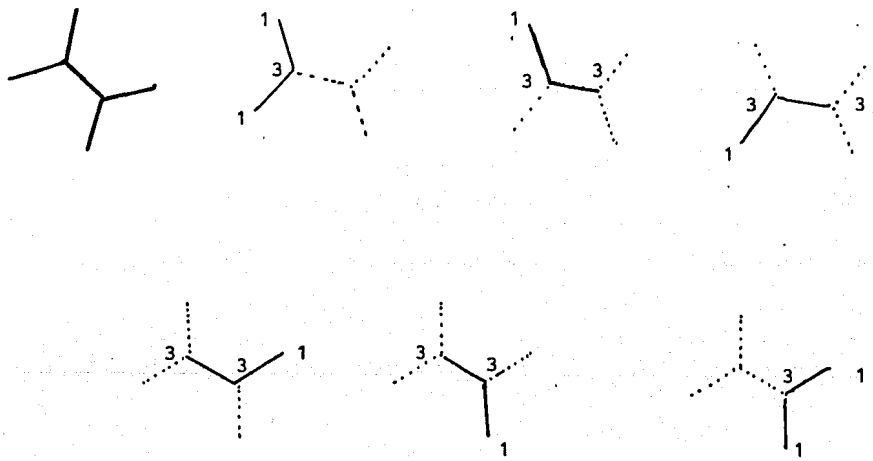
La conectividad molecular de segundo orden  $\chi^2$ , considera subgráficas de orden dos, que contienen pares de enlaces conectados o adyacentes. La fórmula para calcularla es:

$$\chi^2 = \sum_{s=1}^{n_m} (\delta_i \delta_j \delta_k)_s^{-1/2} \quad \text{ecuación 3}$$

donde  $n_m$ , es el número de subgráficas con dos enlaces adyacentes.

El número de subgráficas con dos enlaces adyacentes, aumenta con el grado de ramificación de la molécula.

A continuación, se muestran las posibles subgráficas de orden dos para el 2,3-dimetilbutano y el cálculo de  $\chi^2$ .



$$\chi^2 = \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 1}} + \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 3}} + \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 3}} + \frac{1}{\sqrt{3 \cdot 3 \cdot 1}} + \frac{1}{\sqrt{3 \cdot 3 \cdot 1}} + \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 3}} = \frac{2}{\sqrt{3}} + \frac{4}{\sqrt{9}}$$

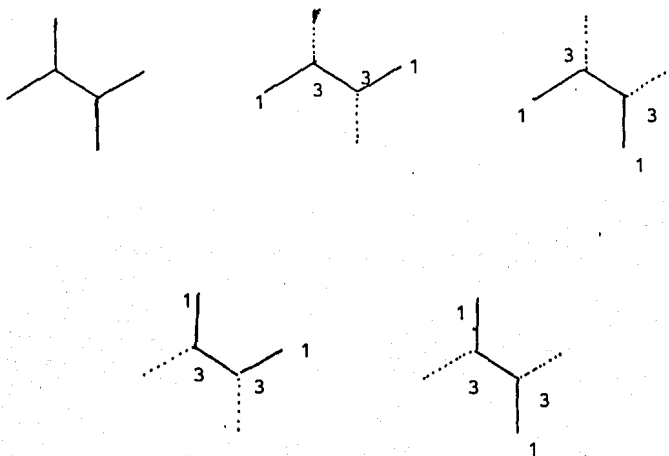
$$1.155 + 1.333 = 2.488$$



La conectividad molecular de tercer orden  $\chi^3$ , incluye 3 enlaces continuos y se evalúa empleando la siguiente ecuación :

$$\chi^3 = \sum_{s=1}^n (\delta_i \delta_j \delta_k \delta_l)^{-1/2} \quad \text{ecuación 4}$$

Las subgráficas y el cálculo de  $\chi^3$  para el 2,3-dimetilbutano, se muestran a



$$\chi^3 = \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 1}} + \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 1}} + \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 1}} + \frac{1}{\sqrt{1 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 1}} = \frac{4}{\sqrt{9}} = \frac{4}{3} = 1.333$$

Se puede evaluar conectividades de orden superior  $\chi^m$ , tomando en consideración que éstas incluyan 4,5,6 o más enlaces, siempre que el tamaño de la molécula lo permita.

En la tabla 4, se muestran ejemplos de subgráficas de diferentes tipos como agrupamiento (cluster o star), camino (path), circuitos y combinaciones de ellas.

Tabla No. 4

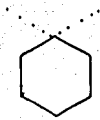
1,1-dimetilciclohexano



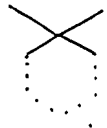
Subr fica tipo  $\chi_m$



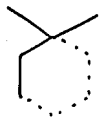
camino  
(path)  $\chi_p$



circuito  $\chi_{ci}$

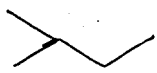


cúmulo o estre-  
lla  
(cluster, star)  $\chi_c$

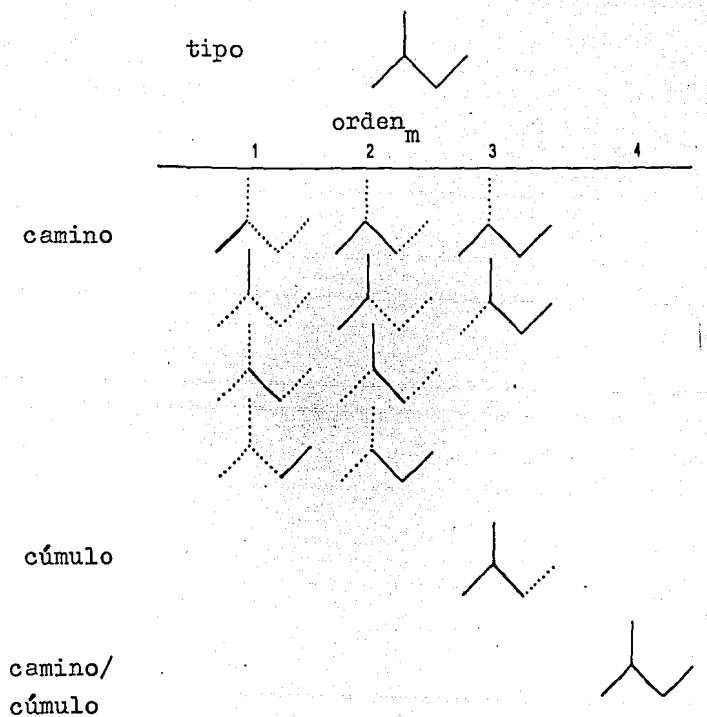


Camino-estrella  $\chi_{pc}$

isopentano



# subgráficas de isopentano



### 3. Parte Experimental.

#### 3.1. Introducción.

La posibilidad de emplear el índice de Conectividad Molecular ( $\chi$ ), en el diseño de fármacos, parece ser muy prometedora. Sin embargo, es necesario ampliar el relativamente reducido número de estudios en el que se ha utilizado para establecer Relaciones Cuantitativas entre la Estructura y la Actividad Biológica (RCEAB), con el fin de estimar más realisticallyamente su potencial y limitaciones.

La importancia de las propiedades hidrofóbicas de los fármacos en la actividad biológica, ha sido ampliamente demostrada; ésta es debida principalmente al caracter lipídico de las membranas biológicas. El efecto hidrofóbico, es relevante en el transporte del fármaco hasta el sitio de acción y en el enlace del mismo en algún sitio lipofílico.

En el establecimiento de las RCEAB, es común el uso de  $\pi$ , definida como:

$$\pi = \log P_x - \log P_H$$

donde  $P_x$ , es el coeficiente de partición aceite/agua, frecuentemente octanol/agua, de un derivado de  $P_H$ , un compuesto patrón.

También se han reportado RCEAB utilizando únicamente  $\log P$ , el logaritmo del coeficiente de partición del fármaco, como una medida de los factores hidrofóbicos.

Los valores  $\gamma$  para las sustancias, se han compilado en tablas

para compuestos patrones como fenol, ácido fenoxiacético o anilina. Para calcular el valor de logaritmo del coeficiente de partición de una estructura, se debe escoger la molécula patrón apropiada a cuyo log P, se adicionan los valores de cada sustituyente unidos a ella.

Sin embargo, el empleo de  $\pi$  o log P, presenta algunas limitaciones entre las que podemos mencionar las siguientes:

- a) en muchas ocasiones no se encuentran en tablas los valores necesarios y el compuesto al que no se puede determinar el coeficiente de partición por aditividad, tiene que eliminarse del análisis (5)
- b) el coeficiente de partición varia de acuerdo a el sistema de partición y a las condiciones experimentales. En las primeras épocas, se variaban los sistemas para calcular el coeficiente de partición, por lo tanto existen varios valores de log P, para un mismo compuesto. ( 71 )
- c) se observa en algunas ocasiones, que el log P calculado y el encontrado experimentalmente difieren. Este problema se ha presentado principalmente en heterociclos, moléculas conformacionalmente flexibles y compuestos con impedimentos estéricos. La regla de aditividad puede romperse en estas moléculas, no solamente por un efecto electrónico no considerado, sino también por enlaces intramoleculares hidrofóbicos
- d) cuando por alguna razón, no puede calcularse por aditividad el coeficiente de partición de un fármaco, es necesario sintetizar el compuesto y medir el valor experimentalmente, este procedimiento, es un paso extra en el diseño de fármacos

cos

e) el coeficiente de partición es una propiedad fisicoquímica, que depende de la estructura de la molécula. La relación que incluye este parámetro, no es directa y debe considerarse como una relación entre las propiedades fisicoquímicas y la actividad y no una relación entre la estructura y la actividad ( 52)

Este tipo de problemas, hace deseable el desarrollo de un parámetro alternativo a  $\pi$  o  $\log P$ , que se obtenga directamente de la estructura y que refleje las propiedades de ésta.

En este trabajo, se analizó la aplicación del índice de conectividad molecular como un parámetro alternativo al coeficiente de partición, en el establecimiento de las RCEAB.

$\chi$ , es un parámetro obtenido directamente de la estructura y su cálculo no depende de:

- a) las condiciones experimentales
- b) datos compilados en tablas
- c) la selección de una molécula patrón
- d) la presencia física de la molécula

### 3.2 Metodología

1.- Se calculó el índice de conectividad de valencia de primer orden  $\chi^v$ , de cada uno de los compuestos en las diferentes series, de acuerdo a la ecuación:

$$\chi^v = \sum_{s=1}^{N_e} (\delta_i^v \delta_j^v)^{-1/2} \quad \text{----- 5}$$

donde:  $N_e$  = número de enlaces de primer orden de la gráfica y

$\delta_1^v, \delta_j^v$  son las valencias de los pares de átomos vecinos

Para el cálculo de  $\chi^v$ , se utilizó el programa "FUN CM" (ver apéndice) (72). Los resultados se reportan en la tabla 3

2.- Se estableció la correlación lineal y parabólica entre:

i) los valores de  $\chi^v$  calculados y la actividad biológica reportada:

$$pC = m\chi + b \quad \text{----- 6}$$

$$pC = a_1\chi^2 + a_2\chi + a_3 \quad \text{----- 7}$$

ii) el logaritmo del coeficiente de partición ( $\log P$ ), tomado de la literatura y la actividad biológica reportada:

$$pC = m \log P + b \quad \text{----- 8}$$

$$pC = a_1(\log P)^2 + a_2(\log P) + a_3 \quad \text{----- 10}$$

donde:  $pC = \log 1/C$ ;  $C$  = concentración de fármaco que produce una actividad biológica considerada como patrón.

$m, b, a_1, a_2,$  y  $a_3$  son los coeficientes de regresión.

El ajuste de datos a la ecuación general:

$$\hat{y} = a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 \text{-----} 11$$

donde:  $\hat{y}$  = valor estimado de la respuesta biológica y, producida por un fármaco de la serie

$X_1$ ,  $X_2$  son los parámetros utilizados

$a_1$ ,  $a_2$  y  $a_3$  son los coeficientes de regresión.

se efectuó por la técnica de mínimos cuadrados, en la cual,  $a_1$ ,  $a_2$  y  $a_3$ , son determinados de tal manera que minimicen la suma de cuadrados de las desviaciones de los valores experimentales de los calculados  $\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$

Las ecuaciones para el ajuste son las siguientes:

$$a_1 = \frac{(\sum X_2^2) (\sum X_1 Y) - (\sum X_1 X_2) (\sum X_2 Y)}{D} \text{-----} 12$$

$$a_2 = \frac{(\sum X_1^2) (\sum X_2 Y) - (\sum X_1 X_2) (\sum X_1 Y)}{D} \text{-----} 13$$

$$D = (\sum X_1^2) (\sum X_2^2) - (\sum X_1 X_2)^2 \text{-----} 14$$

$$x_1 = x_i - \bar{x}_i \text{-----} 15$$

$x_i$  = valor del parámetro conectividad molecular calculado o coeficiente de partición experimental o calculado

$\bar{x}_i$  = valor promedio

$$a_3 = \bar{y} - b_1 \bar{x}_1 - b_2 \bar{x}_2 \text{-----} 16$$



La bondad del ajuste, se estimó con los siguientes parámetros:

a) Desviación estandar

$$s = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-1} \right]^{1/2} \quad n = \text{número total de datos}$$

b) Coeficiente de correlación

$$r = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \right]^{1/2}$$

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n}$$

c) La prueba de F

$$F = \frac{(n-k-1)r^2}{k(1-r^2)} = \frac{\frac{\sum (\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2}{(k-1)}}{\frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{(n-k)}}$$

$k=m+1$  y  $m$

d) La varianza explicada

$$VE = 1 - \frac{\frac{\sum (\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2}{(n-k)}}{\frac{\sum (y_i - \bar{y}_i)^2}{(n-1)}}$$

Los resultados obtenidos, se reportan en las tablas 4,5,6 y 7

(5, 25, 80-83)

### 3.3 Resultados

3.3.1 Tabla 3. Valor del índice de conectividad molecular

(X) y actividad biológica (pC) de los compuestos

incluidos en el estudio



Alcohol	logP	<sup>1</sup> X	v-11	v-12	v-13	v-14	v-15	v-16	v-17	v-18	v-19	v-20
metílico	-0.66	0.447	-	-0.30	-0.40	-0.30	-0.03	-0.09	-0.14	-0.20	-0.14	0.09
etílico	-0.16	1.023	-	0.00	0.10	0.00	0.28	0.24	0.28	0.21	0.28	0.32
propílico	0.34	1.523	0.66	-	0.70	0.78	0.72	0.92	0.79	0.98	0.98	0.83
isopropílico	0.14	1.413	0.45	-	-	0.60	0.63	0.68	0.92	-	-	-
butílico	0.88	2.023	1.17	1.22	1.25	1.40	1.39	1.27	1.46	1.72	1.67	1.57
pentílico	1.40	2.523	1.68	1.70	1.73	-	-	-	1.84	-	-	2.05
hexílico	2.03	3.023	-	-	-	-	-	-	2.41	3.17	2.99	2.60
heptílico	2.53	3.523	-	-	-	-	-	-	3.02	3.70	3.57	3.15
octílico	3.03	4.023	-	-	-	-	-	-	3.62	4.12	3.97	3.60
isobutilico	0.65	1.879	-	-	-	1.10	1.32	1.37	1.54	-	-	-
secbutilico	0.61	1.951	-	-	-	1.00	1.21	-	1.16	-	-	-
terbutílico	0.37	1.724	-	-	-	0.70	0.84	-	0.98	-	-	-
isopentilico	1.16	2.523	-	1.52	-	-	1.77	-	1.86	2.18	2.09	-
terpentílico	0.89	2.285	1.09	1.10	-	-	1.15	-	1.34	-	-	-
hecnílico	1.10	2.580	2.12	-	-	-	-	-	2.15	-	-	-









compuesto	logP	$\chi$	v-41	v-42	v-44	v-45	v-46	v-48	v-54	v-55	v-56
1-metil-3fenilpropilico	2.18	4,008	-	5.55	-	-	-	-	-	-	-
1-feniletanol	1.36	3,035	-	4.97	-	-	-	-	-	-	-
1-fenilpropánol	1.88	3,573	-	5.35	-	-	-	-	-	-	-
acetona	-0.24	1,204	-	-	-0.71	-0.59	-0.37	0.05	-	-	-
2-butanona	0.29	1,765	-	-	-0.30	-0.10	0.15	-	-	-	-
2-pentanona	0.79	2,265	-	-	0.20	0.41	0.59	0.77	-	-	-
3-pentanona	0.79	2,325	-	-	0.24	-	-	-	-	-	-
ciclohexanol	1.23	2,574	-	-	-	0.75	0.92	-	-	-	-
formaldehído	-0.16	0,289	-	-	-	-	-	0.22	-	-	-
acetaldehído	1.14	0,813	-	-	-	-	-	0.85	-	-	-
acetofenona	1.58	2,864	-	-	-	-	-	185	-	-	-
acetonitrilo	-0.34	0,724	-	-	-	-	-	0.07	-	0.02	-
propionitrilo	0.16	1,284	-	-	-	-	-	0.44	-	-	-
valeronitrilo	1.16	2,284	-	-	-	-	-	1.22	-	-	-
timol	3.30	3,905	-	-	-	-	-	3.15	-	-	4.33
etilcarbamato	-0.15	1,693	-	-	-	-	-	-	0.55	0.47	-
acetato de etilo	0.73	1,904	-	-	-	-	-	-	-	0.55	-
propionato de etilo	1.23	2,465	-	-	-	-	-	-	-	1.41	-
butirato de etilo	1.73	2,965	-	-	-	-	-	-	-	1.89	-

Compuesto	logP	<sup>1</sup> X	v-55	v-56
nitrate de etilo	1.15	1.496	1.29	-
valerato de etilo	2.23	3.465	3.00	-
carbamato de etilo	-0.15	1.693	0.47	
carbamato de metilo	-0.65	1.105	0.18	-
benceno	2.13	2.000	-	-
tolueno	2.69	2.411	2.29	-
nitrometano	-0.33	0.742	0.36	-
tetracloruro de carbono	2.64	2.408	2.59	-
acetanilida	1.16	3.115	1.68	-
valeramida	0.29	2.553	-	1.15
eter etílico	0.77	1.992	-	1.62
benzamida	0.64	2.653	-	1.88
salicilamida	1.28	2.794	-	2.48
0-nitroanilina	1.83	2.653	-	2.60
cloroformo	1.97	2.085	-	4.09
antipirina	0.23	4.511	-	1.15
aminopirina	0.80	5.551	-	1.52
fenobarbital	1.42	5.334	-	2.09
disulfuro de carbono	2.00	1.029		3.30

Compuesto	logP	<sup>1</sup> χ	v-47	v-49	v-50	v-51	v-52	v-53	v-57	v-59
resorsinol	0.80	2.27	0.67	-	-	-	-	-	-	-
fenol	1.46	2.134	1.25	-	-	-	-	-	-	-
2-metilfenol	1.95	2.551	1.60	-	-	-	-	-	-	-
3-metilfenol	1.96	2.545	1.60	-	-	-	-	-	-	-
4-metilfenol	1.94	2.546	1.60	-	-	-	-	-	-	-
timol	3.30	3.905	2.85	-	-	-	-	-	-	-
p-hidroxibenzoato de metilo	1.96	2.18	-	2.18	2.18	2.48	2.92	2.92	-	-
p-hidroxibenzoato de etilo	2.46	2.52	-	2.52	2.52	2.82	3.32	3.32	-	-
p-hidroxibenzoato de propilo	2.96	3.16	-	3.16	2.82	3.16	3.65	3.65	-	-
p-hidroxibenzoato de butilo	3.46	3.49	-	3.49	3.19	3.49	3.99	3.99	-	-
acetato de etilo	0.73	1.904	-	-	-	-	-	-	1.43	1.52
propionato de etilo	1.23	2.465	-	-	-	-	-	-	2.12	2.11
butirato de etilo	1.73	2.965	-	-	-	-	-	-	2.57	2.55
valerato de etilo	2.23	3.465	-	-	-	-	-	-	2.99	2.89

Compuesto	log P	$\chi$ <sup>1</sup>	v-58	v-60	v-61	v-63
cloroformo	1.97	2.085	3.23	-	-	-
cloretona	2.03	3.28	2.89	-	-	-
eter etílico	0.77	1.992	1.85	-	-	-
amobarbital	2.07	5.593	3.34	-	-	-
carbamato de etilo	-0.15	1.693	0.85	-	-	1.46
etanol	-0.16	1.023	0.18	0.48	-	-
octanol	3.03	4.023	3.89	-	-	-
salicilamida	1.28	2.794	-	3.11	-	-
benzamida	0.64	2.653	-	2.70	-	-
acetona	-0.24	1.204	-	0.48	0.68	-
2-butanona	0.29	1.765	-	-	1.26	-
3-pentanona	0.79	2.325	-	-	1.71	-
2-heptanona	1.79	3.265	-	-	2.66	-
propionitrilo	0.16	1.284	-	-	1.26	-
Nitrometano	-0.33	0.742	-	-	-	0.85
carbamato de metilo	-0.65	1.105	-	-	-	0.59
carbamato de propilo	0.35	2.193	-	-	-	8.33
carbamato de iso-butilo	0.65	2.548	-	-	-	2.49
carbamato de iso-pentilo	1.15	3.068	-	-	-	3.00

Compuesto	log P	$\chi$	v-64	v-65
$R-\overset{+}{N}(CH_3)_3$				
R				
etilo	-4.42	2.221	0.75	-
propilo	-3.72	2.721	0.95	-
butilo	-3.22	3.221	1.25	-
pentilo	-2.72	3.721	1.75	-
hexilo	-2.22	4.221	1.95	-
heptilo	-1.72	4.721	2.40	-
octilo	-1.22	5.221	2.55	-

$(CH_3)_3\overset{+}{N}(CH_2)_n\overset{+}{N}(CH_3)_3$	n	log P	$\chi$	v-64	v-65
	4	-3.34	4.526	-	1.05
	5	-2.84	5.026	-	1.25
	6	-2.34	5.526	-	1.75
	7	-1.84	6.026	-	1.95
	8	-1.34	6.526	-	2.55
	9	-0.84	7.026	-	3.50
	10	-0.34	7.526	-	4.70
	12	0.66	8.526	-	5.05

Compuesto	log P	$\chi^1$	v-66	v-67	v-68	v-69	v-70	v-71
metanol	-0.66	0.447	-0.80	-0.78	-0.76	-0.76	-0.57	-0.50
etanol	-0.16	1.023	-0.52	-0.50	-0.47	-0.38	-0.09	-0.20
propanol	0.34	1.523	-0.16	-0.08	-0.04	-0.05	0.12	0.17
isobutanol	0.65	1.879	0.34	0.36	0.39	0.35	0.60	0.62
isopentanol	1.16	2.378	0.62	0.72	0.74	0.68	0.85	0.89
alcohol alilico	0.17	1.132	-0.17	-0.21	-0.13	-0.13	0.05	0.17
acetona	-0.24	1.204	-0.43	-0.40	-0.38	-0.21	-0.10	-0.05
2-butanona	0.29	1.765	0.03	0.03	0.09	0.15	0.33	0.42
2-pentanona	0.79	2.265	0.41	0.42	0.47	0.44	0.74	0.89
anilina	0.90	2.199	0.68	0.72	0.77	0.96	1.05	1.15
piridina	0.65	1.850	0.35	0.39	0.40	0.36	0.62	0.85
fenol	1.46	2.134	1.10	1.15	1.22	1.10	1.40	1.52
2-cresol	1.95	2.551	1.26	1.39	1.43	1.40	1.60	1.72
carbamato de pro- pilo	0.35	2.193	0.32	0.37	0.41	0.43	-	-
carbamato de etilo	-0.15	1.693	-0.03	0.04	0.02	0.08	-	-
antipirina	0.23	4.511	0.43	0.47	0.54	0.51	-	-
eter etílico	0.77	1.992	-	-	-	0.36	-	-
cloroformo	1.97	2.085	-	-	-	-	-	1.40

Compuesto	log P	<sup>1</sup> X	v-72
fenol	1.46	2.134	0.95
4-bromofenol	2.59	3.037	1.94
4-bromo-2-metilfenol	3.09	3.454	2.35
4-bromo-2-etilfenol	3.59	4.014	2.70
4-bromo-2-propilfenol	4.09	4.514	3.18
4-bromo-2-butilfenol	4.59	5.014	3.76
4-bromo-2-pentilfenol	5.09	5.514	3.99
4-bromo-2-secpentilfenol	4.89	5.435	3.54
4-bromo-2-hexilfenol	5.59	5.514	4.26
4-bromo-2-ciclohexilfenol	5.10	5.559	3.75
2-bromofenol	2.35	3.043	1.78
2-bromo-4-terpentilfenol	4.53	5.264	3.39
2-bromo-4-hexilfenol	5.35	6.014	4.11
2-bromo-4-propil-3,5-dimetilfenol	4.85	5.355	3.69

Compuesto	log P	$\frac{1}{X}$	v-73	v-80	v-75
cloroformo	1.97	2.085	2.18	2.80	-
metanol	-0.66	0.447	0.00	0.90	-
etanol	-0.16	1.023	0.30	0.90	-
propanol	0.34	1.523	0.48	0.60	-
butanol	0.88	2.023	0.60	1.51	-
pentanol	1.40	2.523	1.41	2.02	-
eter etílico	0.77	1.992	0.72	1.92	-
carbamato de etilo	-0.15	1.693	-0.30	0.60	-
pentano	2.50	2.414	-	-	2.28
hexano	3.00	2.914	-	-	2.77
heptano	3.50	3.414	-	-	3.19
octano	4.00	3.914	-	-	3.49
acetona	-0.24	1.204	-	-	2.72
2-butanona	0.29	1.765	-	-	3.15
3-pentanona	0.79	2.325	-	-	3.40
2-pentanona	0.79	2.265	-	-	3.47

Tabla 3

CONTINUA



Tabla 3

Compuesto	log P	$\frac{1}{X}$	v-74	Compuesto	log P	$\frac{1}{X}$	v-74
metanol	-0.66	0.447	-0.24	alcohol difenilme- tilico	2.67	4.657	2.57
etanol	-0.16	1.023	-0.04	alcohol fenetilico	1.36	3.081	1.57
propanol	0.34	1.523	0.44	alcohol 3-fenil- propilico	1.88	3.581	2.00
butanol	0.88	2.023	0.87	eter etilico	0.77	1.992	0.55
pentanol	1.40	2.523	1.38	eter propilico	1.77	2.992	1.55
hexanol	2.03	3.023	1.83	eter isopropilico	1.37	2.781	1.13
heptanol	2.53	3.523	2.32	eter butilico	2.77	3.992	2.54
octanol	3.03	4.023	2.86	acetona	-0.24	1.204	0.15
nonanol	3.53	4.523	3.18	acetato de metilo	0.23	1.317	0.59
decanol	4.03	5.023	3.57	acetato de etilo	0.73	1.904	0.80
alcoholalifilico	0.17	1.132	2.04	acetato de propilo	1.23	2.404	1.23
alcohol isopropilico	0.14	1.413	0.24	acetato de butilo	1.73	2.904	1.69
alcohol secbutilico	0.61	1.951	0.60	acetato de pentilo	2.23	3.404	2.15
alcohol terbutilico	0.37	1.724	0.46	acetato de heptilo	3.23	4.404	2.60
alcohol secpentilico	1.16	2.45	1.08	propionato de etilo	1.23	2.465	1.20
alcohol 2-metil- butilico	1.16	2.416	1.19	butirato de etilo	1.73	2.965	1.63
alcohol 3-metil- butilico	1.16	2.378	1.25	caproato de etilo	2.73	3.965	2.59
alcohol 3-pentilico	1.16	2.489	1.01	caprilato de etilo	3.73	4.965	3.39
alcohol terpentilico	0.89	2.285	0.81	butirato de pentilo	3.23	4.465	2.85
alcohol 1,3-dimetil- butilico	1.46	2.805	1.44	acetato de 2-etil- butilo	2.53	3.836	2.36
alcohol 2-etilbutilico	1.68	2.954	1.73	lactato de etilo	0.38	2.528	0.79
alcohol 1-metilhepti- lico	2.83	3.95	2.49	lactato de pentilo	1.88	4.028	1.79
alcohol 2-etilhexili- co	2.83	4.454	2.55	acetato de 1-metil- isopentilo	2.33	3.693	2.14

CONTINUA

Compuesto	log P	<sup>1</sup> x	v-74	v-79-
acetato de pentilterpentilo	3.36	5.609	3.60	-
alcohol isobutilico	0.65	1.879	0.77	-
2-heptanona	1.76	3.265	1.94	-
1,3-butilenglicol	-0.93	2.060	-0.04	-
2,3-butilenglicol	-0.93	2.004	-0.12	-
2-metil-2,4-pentanediol	-0.13	2.821	0.32	-
2-etil-1,3-hexanediol	0.87	4.045	1.13	-
acetoacetato de etilo	1.23	2.815	1.21	-
bromuro de butilo	2.60	3.11	-	2.00
bromuro de pentilo	3.10	3.61	-	2.48
bromuro de hexilo	3.60	4.11	-	2.82
bromuro de heptilo	4.10	4.61	-	2.41
cloruro de butilo	2.39	2.558	-	1.60
cloruro de pentilo	2.89	3.058	-	2.16
cloruro de hexilo	3.39	3.558	-	2.43
cloroformo	1.97	2.085	-	1.69
tetracloruro de carbono	2.64	2.408	-	1.85
β,β-dicloroetil eter	1.55	3.083	-	1.57
acetato de 3-cloropropilo	1.62	3.048	-	1.49
2,3-dibromopropanol	1.54	3.681	-	1.57
cloretona	2.03	3.280	-	2.00

CONTINUA

Compuesto	log P	$\chi$	v-76	v-77	v-78
R= -NH <sub>2</sub> , X=					
H	0.90	2.199	0.87	-	-
3-hidroxi	0.17	2.334	0.46	-	-
4-fluoro	1.15	1.998	1.12	-	-
4-metilo	1.39	2.610	1.30	-	-
3-metilo	1.40	2.610	1.31	-	-
2-cloro	1.90	2.718	1.48	-	-
3-cloro	1.88	2.712	1.68	-	-
R=-OH, X=					
H	1.46	2.199	-	1.07	1.63
4-metil	1.94	2.545	-	1.48	1.92
3-hidroxi	0.80	2.269	-	0.81	-
3-amino	0.17	2.334	-	0.46	-
4-carboxi	1.50	2.703	-	1.15	-
3-metil	2.01	2.545	-	1.50	-
2-cloro	2.15	2.653	-	1.60	-
3-etil	2.40	3.106	-	1.82	-
4-bromo	2.59	3.037	-	2.04	-
2-Iodo	2.65	3.766	-	2.09	-
2,4dicloro	3.08	3.165	-	2.11	-
2,4,6-tricloro	3.06	3.684	-	2.21	-
2,3,4,6-tetracloro	4.10	4.209	-	2.65	-
pentacloro	5.01	4.733	-	2.90	-
4-etil	2.46	3.106	-	-	2.28
4-propil	2.96	3.606	-	-	2.54
4-butil	3.46	4.106	-	-	3.25

Compuesto	log P	$\frac{1}{\chi}$	v-78	v-86	v-87	v-88	v-89	v-90
4-pentilo	3.96	4.606	3.63	-	-	-	-	-
4-hexilo	4.46	5.106	3.63	-	-	-	-	-
4-secbutilo	3.26	4.026	3.03	-	-	-	-	-
4-terpentilo	3.81	4.356	3.47	-	-	-	-	-

RCHBrCO<sub>2</sub>

R =

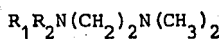
octil	0.32	5.958	-	1.60	1.60	1.90	1.90	2.50
decil	1.32	6.958	-	1.90	2.20	2.20	2.50	2.81
dodecil	2.32	7.958	-	2.20	2.50	2.50	2.81	3.11
tetradecil	3.32	8.958	-	3.11	3.41	3.41	3.71	4.01
hexadecil	4.32	9.958	-	3.71	4.31	4.01	4.61	4.31
octadecil	5.32	10.958	-	3.41	4.01	3.71	4.31	4.01

Tabla 3

CONTINUA

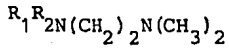
Tabla 3.

Compuesto



$R_1$	$R_2$	logP	$\chi$	v-81	v-82	v-83	v-84	v-85 <sup>1</sup>	v-103
fenil	metil	1.93	4.608	2.73	2.73	2.75	3.35	2.44	3.05
ciclohexil	metil	2.31	5.049	2.27	2.27	-	-	-	-
octil	butil	5.30	8.074	-	3.36	3.20	4.11	-	-
isopropil	octil	4.60	7.463	2.86	-	2.88	-	2.88	3.18
nonil	metil	4.30	6.997	3.31	2.84	3.45	4.06	-	3.45
heptil	propil	4.30	8.074	3.73	2.84	2.80	3.40	-	2.80
octil	propil	4.80	8.574	3.82	2.86	3.18	-	2.88	3.18
heptil	butil	4.80	8.574	-	-	3.18	4.09	-	3.58
dodecil	metil	5.80	8.497	4.35	4.35	=	4.74	3.86	4.35
isopropil	heptil	4.10	6.963	2.84	-	-	-	-	2.84
tetradecil	metil	6.80	9.497	5.45	-	-	5.45	-	5.13
ciclopentil	metil	1.94	4.549	-	2.71	2.73	-	-	2.73
1-naftil	metil	3.17	6.019	3.46	-	-	4.36	3.46	-
octil	hexil	6.30	9.074	4.45	3.41	3.85	4.76	3.85	4.45
1-naftil	butil	4.67	7.595	3.53	-	2.93	3.83	2.63	3.83
1-naftil	octil	6.67	9.595	5.12	4.21	4.21	5.74	3.61	4.51
fenil	octil	5.43	8.185	4.14	3.84	3.84	-	3.54	4.14
fenil	butil	3.43	6.185	3.77	2.82	2.84	3.14	2.84	3.14
3-metoxi- fenil	heptil	4.89	8.208	4.77	2.96	2.96	4.47	3.26	-
1-naftil	decil	7.67	10.595	-	4.25	-	3.95	5.15	-
1-naftil	nonil	7.17	10.095	5.42	4.53	4.53	-	3.93	5.13
tridecil	metil	6.30	8.997	3.81	4.15	-	-	-	5.06

CONTINUA



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	log P	$\frac{1}{X}$	v-81	v-82	v-83	v-84	v-85	v-103
octadecil	metil	8.80	11.497	6.44	4.47	-	5.55	3.76	5.25
heptadecil	metil	8.3	10.997	5.42	4.45	3.93	5.63	3.93	-
4-clorofe nil	heptil	5.86	8.197	-	3.90	-	-	-	4.39
metil	metil	0.30	2.921	-	-	-	2.68	2.38	-
1-naftil	hexil	5.67	8.595	5.08	4.47	-	5.08	-	-

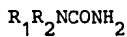
Tabla 3

CONTINUA

Compuesto	log P	$\chi$	v-94	v-99	v-102
$\text{RCHOHCO}_2^-$					
R					
octil	-1.22	5.07	130	-	-
decil	-0.22	6.07	1.90	-	-
dodecil	0.78	7.07	3.11	-	-
tetradecil	1.78	8.07	3.41	-	-
hexadecil	2.78	9.07	4.61	-	-
octadecil	3.78	10.07	4.31	-	-
$\text{RCOO}^-$					
R					
$\text{C}_6\text{H}_5$	-2.23	2.569	-	2.00	-
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	-2.8-	3.026	-	1.95	-
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)^-$	-2.50	3.474	-	2.17	-
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)^-$	-2.00	3.974	-	2.42	-
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)^-$	-1.5	4.474	-	2.74	-
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9)^-$	-1.00	4.974	-	3.04	-
butiraldehido	1.18	2.351	-	-	1.93
pentaldehido	1.68	2.851	-	-	2.09
isopentaldehido	1.48	2.206	-	-	2.07
hexaldehido	2.18	3.351	-	-	2.36
2-etilhexal- dehido	2.98	3.800	-	-	2.51

Tabla 3

Compuesto



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	log P	$\frac{1}{X}$	v-96
metil	fenil	0.42	3.298	2.46
etil	fenil	0.92	3.874	2.80
propil	fenil	1.42	4.374	3.20
butil	fenil	1.92	4.874	3.42
metil	2-tolil	0.92	3.714	2.82
etil	2-tolil	1.42	4.29	3.25
propil	2-tolil	1.92	4.79	3.51
butil	2-tolil	2.42	5.29	3.89
metil	3-tolil	0.92	3.708	3.00
etil	3-tolil	1.42	4.284	3.20
propil	3-tolil	1.92	4.784	3.51
metil	3-anisil	0.42	3.708	2.84
etil	3-anisil	0.92	4.208	3.16
metil	3-fenetil	0.92	4.708	3.05
etil	3-fenetil	1.42	5.208	3.25
metil	4-tolil	0.92	3.821	2.90
etil	4-tolil	1.42	4.321	3.20
propil	4-tolil	1.92	3.821	3.42
butil	4-tolil	2.42	5.321	3.60
metil	4-anisil	0.42	4.269	2.62
etil	4-anisil	0.92	4.769	2.86
metil	4-fenetil	0.92	4.208	2.84
etil	4-fenetil	1.42	4.708	3.00

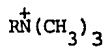


Compuesto	log P	$\frac{1}{X}$	v-98
metanol	-0.66	0.447	2.63
etanol	-0.16	1.023	3.00
isopropanol	0.14	1.413	3.35
secbutanol	0.61	1.951	3.66
terbutanol	0.37	1.724	3.69
2-etilpropanol	1.16	2.954	4.20
2-metilbutanol	1.16	2.416	4.25
isopentanol	1.16	2.378	4.46
pentanol	1.40	2.523	4.54
hexanol	2.03	3.023	4.79
eter etilico	0.77	1.992	3.47
acetona	-0.24	1.204	3.28
alcohol bencilico	1.10	2.580	4.63
alcohol alilico	0.17	1.132	5.38

Tabla 3

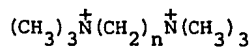
CONTINUA

Compuesto	log P	$\frac{1}{X}$	v-100	v-101
-----------	-------	---------------	-------	-------



R =

metilo	-4.72	1.632	1.85	-
etilo	-4.22	2.221	2.15	-
propilo	-3.72	2.721	2.50	-
butilo	-3.22	3.221	2.70	-
pentilo	-2.72	3.721	2.80	-
hexilo	-2.22	4.221	3.15	-
heptilo	-1.72	4.721	3.20	-



n =

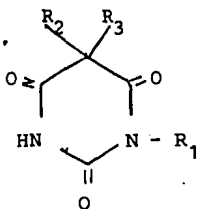
4	-3.34	4.526	-	2.75
5	-2.84	5.026	-	2.55
6	-2.34	5.526	-	3.00
7	-1.84	6.026	-	3.45
8	-1.34	6.526	-	3.50
9	-0.84	7.026	-	4.00
10	-0.34	7.526	-	4.45

Tabla 3

CONTINUA

Compuesto

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	log P	<sup>1</sup> X	v-62	v-95
H	etilo	2-pentilo	2.07	5.658	3.67	-
H	alilo	2-pentilo	2.15	5.767	3.88	3.83
H	etilo	isopentilo	2.07	5.593	3.38	3.50
H	etilo	1,3-dimetilbutilo	2.25	6.013	3.93	-
Metilo	metilo	1-ciclohexeno	1.47	5.800	3.02	-
H	etilo	butilo	1.89	5.238	3.17	3.33
H	etilo	fenilo	1.42	5.334	2.93	3.12
H	etilo	etilo	0.65	-	-	2.79
H	etilo	2-metilbutilo	2.07	-	-	3.45
H	etilo	1-etilpropilo	2.07	-	-	3.81
H	etilo	1,2-dimetilpropilo	1.87	-	-	3.45
H	etilo	secpentilo	2.07	-	-	3.81
H	etilo	ciclopentilo	1.79	-	-	3.45
H	etilo	isobutilo	1.69	-	-	3.28
H	etilo	secbutilo	1.69	-	-	3.63
H	alilo	2-pentilo	2.15	-	-	3.83
H	alilo	ciclopentilo	1.99	-	-	3.67



Compuesto

$R_1$	$R_2$	$R_3$	log P	$\chi^1$	v-92	v-93
insaturado						
H	H	CH <sub>3</sub>	0.75	4.910	2.56	2.69
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.25	5.410	2.62	2.96
H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1.75	5.910	2.78	3.27
H	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1.55	5.818	2.76	3.28
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1.55	5.732	2.71	3.13
saturado						
H	H	CH <sub>3</sub>	1.05	5.244	2.67	3.06
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.55	5.744	2.81	3.33
H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2.05	6.244	2.94	3.65
H	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1.85	6.154	2.94	3.55
H	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2.35	6.755	3.06	3.45

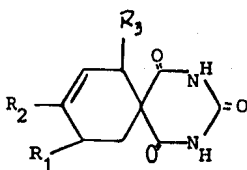


Tabla 3

CONTINUA

Compuesto

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	log P	v-91
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )-	1.15	2.62
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )-	1.65	3.09
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )-	2.15	2.95
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	1.15	2.56
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	1.65	2.90
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub> CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	2.15	2.95
iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub> CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	1.95	3.19
CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )-	1.65	2.78
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )-	2.15	3.17
CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )-	2.15	2.82
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )-	2.65	3.29
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=C(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )-	2.65	3.29

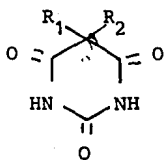


Tabla 3

3.3.2 Tabla 4. Actividad biológica, ecuaciones de regresión, tipo, número de compuestos y resultados del análisis estadístico de los estudios considerados con equivalentes correlaciones  $pC-X$ ,  $pC-\log P$

Ecuación: v-1

Actividad Biológica ( ): Partición en Eritrocitos Fantasma

(Red Cell Ghost)

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n = 5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.05X - 2.1$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.086 \quad F(1,3) = 551 \quad V.E. = 0.993$$

$$pC = -0.06X^2 + 1.5X - 2.90$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.084 \quad F(2,2) = 290.7 \quad V.E. = 0.993$$

b) log P

$$pC = 1.00 \log P - 0.882$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.082 \quad F(1,3) = 612.9 \quad V.E. = 0.994$$

$$pC = -0.01(\log P)^2 + 1.08 \log P - 0.97$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.082 \quad F(2,2) = 229.5 \quad V.E. = 0.99$$

Ecuación:  $V-2$

Actividad Biológica ( ): Disgregación de cuentas de vidrio silanizadas de .2 mm .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifaticos.

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.95 \chi - 1.90$$

$$n = 4 \quad r = 0.989 \quad s_y = 0.117 \quad F(1,2) = 91.51 \quad V.E. = 0.968$$

$$PC = 0.29 \chi^2 + 0.24 \chi - 1.5$$

$$n = 4 \quad r = 1.000 \quad s_y = 0.029 \quad F(2,1) = 760.4 \quad V.E. = 0.998$$

b) log P

$$PC = 0.98 \log P - 0.80$$

$$n = 4 \quad r = 0.995 \quad s_y = 0.077 \quad F(1,2) = 760.4 \quad V.E. = 0.980$$

$$PC = 0.20(\log P)^2 + 0.94 \log P - 0.86$$

$$n = 4 \quad r = 1.000 \quad s_y = 0.032 \quad F(2,1) = 642.0 \quad V.E. = 0.998$$



Ecuación: V-3

Actividad Biológica ( ): Lisis de protoplastos de M.lysodækticus

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos.

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 1.21 \chi - 1.86$$

$$n = 4 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.47 \quad F_{(1,2)} = 772.9 \quad V.E. = 0.996$$

$$PC = 0.05 \chi^2 + 1.04 \chi - 1.70$$

$$n = 4 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.05 \quad F_{(2,1)} = 348.8 \quad V.E. = 0.996$$

b) log P

$$PC = 1.27 \log P - 0.445$$

$$n = 4 \quad r = 0.996 \quad s_y = 0.82 \quad F_{(1,2)} = 248.8 \quad V.E. = 0.988$$

$$PC = 0.31 (\log P)^2 + 0.96 \log P - 0.45$$

$$n = 4 \quad r = 1.000 \quad s_y = 0.028 \quad F_{(2,1)} = 1038. \quad V.E. = 0.999$$

Ecuación: V-4

Actividad Biológica ( ): Cambio en la resistencia en Membranas lipídicas.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos.

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 1.26 \chi - 2.00$$

$$n = 7 \quad r = 0.986 \quad s_y = 0.25 \quad F(1,5) = 179. \quad V.E. = 0.967$$

$$P > 99.95$$

$$PC = 0.21 \chi^2 + 0.18 \chi - 0.86$$

$$n = 7 \quad r = 0.997 \quad s_y = 0.13 \quad F(2,4) = 333.8 \quad V.E. = 0.991$$

$$P > 99.95$$

b) log P

$$PC = 1.16 \log P - 0.506$$

$$n = 7 \quad r = 0.985 \quad s_y = 0.262 \quad F(1,5) = 158.8. \quad V.E. = 0.964$$

$$P > 99.95$$

$$PC = 0.19 (\log P)^2 + 0.62 \log P - 0.34$$

$$n = 7 \quad r = 0.995 \quad s_y = 0.169 \quad F(2,4) = 197.1 \quad V.E. = 0.985$$

$$P > 99.95$$

Ecuación: V-5

Actividad Biológica ( ): Disgregación de membranas de vidrio  
silanizadas de 0.3 mm .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos.

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.92x - 1.55$$

$$n = 4 \quad r = 0.980 \quad s_y = 0.153 \quad F(1,2) = 49.86 \quad v.e. = 0.942$$

*97.5 < P < 99*

$$pC = 0.38x^2 - 0.15x - 1.11$$

$$n = 4 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.040 \quad F(2,1) = 384.7 \quad v.e. = 0.996$$

*95 < P < 99.5*

b) log P

$$pC = 0.95 \log P - 0.49$$

$$n = 4 \quad r = 0.989 \quad s_y = 0.114 \quad F(1,2) = 90.51 \quad v.e. = 0.978$$

*99.0 < P < 99.5*

$$pC = 0.29(\log P)^2 + 0.88 \log P - 0.58$$

$$n = 4 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.046 \quad F(2,1) = 285.4 \quad v.e. = 0.995$$

*95 < P < 97.5*

Ecuación: V-5

Actividad Biológica ( ): DIM, S. cerevisiae

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.00 X - 1.60$$

$$n=5 \quad r=0.994 \quad s_y = 0.95 \quad F(1,3) = 249.7 \quad v.E. = 0.984$$

$$.999 < P < .995$$

$$pC = 0.161 X^2 + 0.549 X - 1.35$$

$$n=5 \quad r=0.999 \quad s_y = 0.956 \quad F(2,2) = 364.3 \quad v.E. = 0.995$$

$$.995 < P < .999$$

b) log P

$$pC = 1.07 \log P - 0.43$$

$$n=5 \quad r=0.996 \quad s_y = 0.076 \quad F(1,3) = 394.8 \quad v.E. = 0.989$$

$$P > .995$$

$$pC = 0.14 (\log P)^2 + 1.00 \log P - 0.47$$

$$n=5 \quad r=0.999 \quad s_y = 0.053 \quad F(2,2) = 403.3 \quad v.E. = 0.995$$

$$.995 < P < .999$$

Ecuación: V-7

Actividad Biológica ( ): Cambio de -10 -mv, en el potencial de reposo, en axon de Lobster.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.87 X - 1.24$$

$$n=5 \quad r=0.988 \quad s_y=0.128 \quad F(1,3)=122.0 \quad v.E.=0.968$$

$$pC = 0.20 X^2 + 0.26 X - 0.90$$

$$n=5 \quad r=.998 \quad s_y=0.056 \quad F(2,2)=327.3 \quad v.E.=0.994$$

99.5 < P < 99.9

b) log P

$$pC = 0.87 \log P - 0.24$$

$$n=5 \quad r=0.993 \quad s_y=.100 \quad F(1,3)=202.3 \quad v.E.=0.981$$

$$pC = 0.16 (\log P)^2 + 0.75 \log P - 0.30$$

$$n=5 \quad r=0.999 \quad s_y=0.054 \quad F(2,2)=356.3 \quad v.E.=0.994$$

99.5 < P < 99.9

99.9 < P < 99.95

Ecuación: V-8

Actividad Biológica ( ): Cambio de - 5 mv, en el potencial de reposo del axon de lobster.

Tipo de compuestos: alcoholes alifaticos .

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.84 X - 1.07$$

$$n=5 \quad r = 0.992 \quad s_y = 0.101 \quad F(1,3) = 181.9 \quad v.E. = 0.978$$

$$pC = 0.17 X^2 + 0.35 X - 0.80$$

$$n=5 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.034 \quad F(2,2) = 825.6 \quad v.E. = 0.998$$

99.9 < P < 99.95

99.5 < P < 99.9

b) log P

$$pC = 0.84 \log P - 0.11$$

$$n=5 \quad r = 0.996 \quad s_y = 0.070 \quad F(1,3) = 382.0 \quad v.E. = 0.990$$

$$pC = 0.12 (\log P)^2 + 0.75 \log P - 0.15$$

$$n=5 \quad r = 1.000 \quad s_y = 0.025 \quad F(2,2) = 1454.0 \quad v.E. = 0.999$$

P > 99.95

99.9 < P < 99.95

Ecuación: V-9

Actividad Biológica ( ): Estabilización de Eritrocitos contra hemólisis hipotónica.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.35 X - 1.71$$

$$n=9 \quad r=0.996 \quad s_y=0.191 \quad F(1,7) = 902.4 \quad v.E.=0.991$$

$$pC = 0.14 X^2 + 1.25 X - 1.58$$

$$n=9 \quad r=0.996 \quad s_y=0.204 \quad F(2,6) = 393.4 \quad v.E.=0.990$$

b) log P

$$pC = 1.26 \log P - 0.03$$

$$n=9 \quad r=0.999 \quad s_y=0.115 \quad F(1,7) = 2488 \quad v.E.=0.997$$

$$pC = 0.02 (\log P)^2 + 1.14 \log P + 0.04$$

$$n=9 \quad r=0.999 \quad s_y=0.113 \quad F(2,6) = 1283.9 \quad v.E.=0.997$$

Ecuación: V-10

Actividad Biológica ( ): Inhibición de S. crevisiae.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.96 X - 0.92$$

$$n=6 \quad r=0.990 \quad s_y=0.117 \quad F(1,4)=188.9 \quad v.E.=0.974$$

$P > 99.9$

$$PC = 0.10 X^2 + 0.67 X - 0.75$$

$$n=6 \quad r=0.992 \quad s_y=0.119 \quad F(2,3)=90.29 \quad v.E.=0.973$$

$99.5 < P < 99.9$

b) log P

$$PC = 0.97 \log P + 0.20$$

$$n=6 \quad r=0.989 \quad s_y=0.117 \quad F(1,4)=188.1 \quad v.E.=0.974$$

$P > 99.95$

$$PC = 0.01(\log P)^2 + 0.96 \log P + 0.19$$

$$n=6 \quad r=0.990 \quad s_y=0.13 \quad F(2,3)=70.67 \quad v.E.=0.965$$

$99.5 < P < 99.9$



Ecuación: V-12

Actividad Biológica ( ): Narcosés de A. faetida

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.96 X - 0.83$$

$$n = 6 \quad r = 0.981 \quad s_y = 0.18 \quad F(1,4) = 101.2 \quad V.E. = 0.952$$

99.9 < P < 99.95

$$PC = 0.18 X^2 + 0.40 X - 0.54$$

$$n = 6 \quad r = 0.984 \quad s_y = 0.187 \quad F(2,3) = 47.08 \quad V.E. = 0.949$$

99 < P < 99.5

b) log P

$$PC = 1.01 \log P + 0.28$$

$$n = 6 \quad r = 0.995 \quad s_y = 0.093 \quad F(1,4) = 386.4 \quad V.E. = 0.987$$

P > 99.95

$$PC = 0.12 (\log P)^2 + 0.93 \log P + 0.22$$

$$n = 6 \quad r = 0.997 \quad s_y = 0.089 \quad F(2,3) = 214.3 \quad V.E. = 0.988$$

99.9 < P < 99.95

Ecuación: V-13

Actividad Biológica ( ): I<sub>100</sub>, motilidad en intestino de conejo

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 1.04 X - 0.91$$

$$n = 5 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.049 \quad F(1,3) = 1215.9 \quad \text{V.E.} = 0.997$$

*p > 99.95*

$$PC = 0.02 X^2 + 0.98 X - 0.87$$

$$n = 5 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.058 \quad F(2,2) = 436.7 \quad \text{V.E.} = 0.995$$

*99.5 < P < 99.9*

b) log P

$$PC = 1.05 \log P + 0.30$$

$$n = 5 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.042 \quad F(1,3) = 1698.2 \quad \text{V.E.} = 0.998$$

*p > 99.95*

$$PC = -4.77(\log P)^2 + 1.08 \log P + 0.32$$

$$n = 5 \quad r = 0.999 \quad s_y = 0.38 \quad F(2,2) = 997.4 \quad \text{V.E.} = 0.998$$

*99.5 < P < 99.9*

Ecuación: V-14

Actividad Biológica ( ): Narcosis de pez dorado a 37 °C .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifaticos y aromaticos

n = 9

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.13 X - 1.01$$

$$r = 0.972 \quad s_y = 0.179 \quad F(1,7) = 122.2 \quad v.E. = 0.938$$

$P > 99.95$

$$pC = 0.250 X^2 + 0.389 X - 0.546$$

$$r = 0.985 \quad s_y = 0.142 \quad F(2,6) = 99.57 \quad v.E. = 0.961$$

$P > 99.95$

b) log P

$$pC = 1.29 \log P + 0.35$$

$$r = 0.971 \quad s_y = 0.185 \quad F(1,7) = 113.8 \quad v.E. = 0.938$$

$P > 99.95$

$$pC = 0.42(\log P)^2 + 1.11 \log P + 0.26$$

$$r = 0.987 \quad s_y = 0.132 \quad F(2,6) = 115.1 \quad v.E. = 0.966$$

$P > 99.95$

Ecuación: V-15

Actividad Biológica ( ): I<sub>50</sub> de la motilidad del corazón de tortuga .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n= 10

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.88 x - 0.53$$

$$r = 0.949 \quad s_y = 0.182 \quad F(1,8) = 72.76 \quad v.e. = 0.889$$

$$pC = 0.12 x^2 + 0.54 x - 0.33$$

$$r = 0.952 \quad s_y = 0.189 \quad F(2,7) = 34.16 \quad v.e. = 0.881$$

b) log P

$$pC = 0.98 \log P + 0.515$$

$$r = 0.973 \quad s_y = 0.134 \quad F(1,8) = 142.20 \quad v.e. = 0.940$$

$$pC = 0.13(\log P)^2 + 0.91 \log P + 0.49$$

$$r = 0.975 \quad s_y = 0.135 \quad F(2,7) = 70.00 \quad v.e. = 0.939$$

Ecuación: V- 16

Actividad Biológica ( ): I<sub>30</sub> de la motilidad de paramecium .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifaticos

$$n = 6$$

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.97 X + 0.61$$

$$r = 0.979 \quad s_y = 0.131 \quad F(1,4) = 92.46 \quad v.e. = 0.948$$

$$pC = 0.163 X^2 + 0.565 X - 0.41$$

$$r = 0.982 \quad s_y = 0.139 \quad F(2,3) = 41.41 \quad v.e. = 0.941$$

b) log P

$$pC = 1.01 \log P + 0.53$$

$$r = 0.976 \quad s_y = 0.138 \quad F(1,4) = 82.19 \quad v.e. = 0.942$$

$$pC = -0.04(\log P)^2 + 1.02 \log P + 0.54$$

$$r = 0.977 \quad s_y = 0.159 \quad F(2,3) = 31.12 \quad v.e. = 0.923$$

Ecuación: V-17

Actividad Biológica ( ): Narcosis de larvas de L.anatifera

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos y aromáticos .

n = 15

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.06 X - 0.73$$

$$r = 0.987 \quad s_y = 0.163 \quad F(1, 13) = 498.7 \quad v.E. = 0.973$$

$$pC = 0.04 X^2 + 0.88 X - 0.56$$

$$r = 0.988 \quad s_y = 0.64 \quad F(2, 12) = 248.1 \quad v.E. = 0.972$$

b) log P

$$pC = 0.98 \log P + 0.61$$

$$r = 0.982 \quad s_y = 0.194 \quad F(1, 13) = 349.7 \quad v.E. = 0.961$$

$$pC = -0.04 (\log P)^2 + 0.11 \log P + 0.59$$

$$r = 0.983 \quad s_y = 0.197 \quad F(2, 12) = 171.2 \quad v.E. = 0.961$$

Ecuación: V- 18

Actividad Biológica ( . ):  $I_{100}$  del movimiento de ajolotes de 2.5 días  
a 18 ° C .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos .

$$n = 8$$

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.22 X - 0.91$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.15 \quad F(1,6) = 845.8 \quad v.E. = 0.992$$

$$pC = -0.02 X^2 + 1.36 X - 0.97$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.157 \quad F(2,5) = 360.2 \quad v.E. = 0.990$$

b) log P

$$pC = 1.22 \log P + 0.59$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.133 \quad F(1,6) = 994.3 \quad v.E. = 0.993$$

$$pC = -0.08 (\log P)^2 + 1.36 \log P + 0.59$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.114 \quad F(2,5) = 689.3 \quad v.E. = 0.995$$

Ecuación: V-19

Actividad Biológica ( ): I<sub>100</sub> del movimiento de ajolotes  
de 12 días a 18 ° C

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n = 8

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.22 X - 0.81$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.116 \quad F_{(1,6)} = 1.180.1 \quad v.E. = 0.994$$

$$pC = -0.003 X^2 + 1.23 X - 0.82$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.127 \quad F_{(2,5)} = 492.4 \quad v.E. = 0.993$$

b) log P

$$pC = 1.15 \log P + 0.61$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.104 \quad F_{(1,6)} = 1462.9 \quad v.E. = 0.995$$

$$pC = -0.04 (\log P)^2 + 1.26 \log P + 0.61$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.091 \quad F_{(2,5)} = 966.8 \quad v.E. = 0.996$$



Ecuación: V-20

Actividad Biológica ( ):  
cobayo .

I<sub>50</sub> del movimiento en ileo de

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos .

n= 8

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 1.04 X - 0.58$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.133 \quad F(1,6) = 661.2 \quad V.E. = 0.989$$

$$PC = 0.04 X^2 + 0.90 X - 0.45$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.135 \quad F(2,5) = 323.3 \quad V.E. = 0.989$$

b) log P

$$PC = 0.99 \log P + 0.61$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.101 \quad F(1,6) = 1160.8 \quad V.E. = 0.994$$

$$PC = 0.01 (\log P)^2 + 0.97 \log P + 0.61$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.110 \quad F(2,5) = 491.2 \quad V.E. = 0.993$$

Ecuación: V-21

Actividad Biológica ( ): I<sub>100</sub> del movimiento de ajolotes  
de 83 días a 18 ° C .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n= 8

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Colectividad Molecular

$$pC = 1.18 X - 0.72$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.126 \quad F(1,6) = 935.4 \quad v.E. = 0.993$$

$$pC = 0.02 X^2 + 1.07 X - 0.63$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.133 \quad F(2,5) = 418.5 \quad v.E. = 0.992$$

b) log P

$$pC = 1.12 \log P + 0.65$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.078 \quad F(1,6) = 2437.0 \quad v.E. = 0.997$$

$$pC = -0.02(\log P)^2 + 1.15 \log P + 0.65$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.082 \quad F(2,5) = 1109.1 \quad v.E. = 0.997$$

Ecuación: V-22

Actividad Biológica ( ): CMI en peces .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos

n= 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 1.16 X - 0.64$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.103 \quad F(1,4) = 764.2 \quad v.E. = 0.993$$

$$PC = 0.04 X^2 + 0.99 X - 0.52$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.104 \quad F(2,3) = 379.6 \quad v.E. = 0.993$$

b) log P

$$PC = 1.11 \log P + 0.69$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.080 \quad F(1,4) = 1278.0 \quad v.E. = 0.996$$

$$PC = -0.01 (\log P)^2 + 1.13 \log P + 0.70$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.903 \quad F(2,3) = 500.3 \quad v.E. = 0.995$$

Ecuación: V-23

Actividad Biológica ( ): DIM en pez carpa

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos

n=5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.92 X - 0.08$$

$$r = 0.980 \quad s_y = 0.177 \quad F(1,3) = 71.33 \quad V.E. = 0.946$$

$$pC = 0.23 X^2 + 0.24 X + 0.30$$

$$r = 0.991 \quad s_y = 0.142 \quad F(2,2) = 56.81 \quad V.E. = 0.965$$

b) log P

$$pC = 0.92 \log P + 0.97$$

$$r = 0.985 \quad s_y = 0.151 \quad F(1,3) = 98.27 \quad V.E. = 0.960$$

$$pC = 0.17 (\log P)^2 + 0.79 \log P + 0.90$$

$$r = 0.991 \quad s_y = 0.143 \quad F(2,2) = 55.31 \quad V.E. = 0.964$$

Ecuación: V-24

Actividad Biológica ( ): DIM en pez dorado

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n = 5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.87 X - 0.01$$

$$r = 0.948 \quad s_y = 0.277 \quad F(1,3) = 26.45 \quad V.E. = 0.864$$

$$pC = 0.35 X^2 - 0.16 X + 0.57$$

$$r = 0.976 \quad s_y = 0.228 \quad F(2,2) = 20.65 \quad V.E. = 0.907$$

b) log P

$$pC = 0.88 \log P + 0.99$$

$$r = 0.957 \quad s_y = 0.249 \quad F(1,3) = 33.22 \quad V.E. = 0.889$$

$$pC = 0.29 (\log P)^2 + 0.67 \log P + 0.88$$

$$r = 0.976 \quad s_y = 0.231 \quad F(2,2) = 20.04 \quad V.E. = 0.905$$

Ecuación:

V-25

Actividad Biológica ( ):

DLM en pez gobio

Alcoholes alifáticos

Tipo de compuestos:

n = 5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.94 \chi - 0.03$$

$$r = 0.988 \quad s_y = 0.137 \quad F(1,3) = 124.6 \quad V.E. = 0.969$$

$$pC = 0.13 \chi^2 + 0.55 \chi + 0.19$$

$$r = 0.992 \quad s_y = 0.139 \quad F(2,2) = 61.02 \quad V.E. = 0.968$$

b) log P

$$pC = 0.94 \log P + 1.05$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.108 \quad F(1,3) = 204.77 \quad V.E. = 0.981$$

$$pC = 0.06 (\log P)^2 + 0.90 \log P + 1.03$$

$$r = 0.994 \quad s_y = 0.124 \quad F(2,2) = 77.22 \quad V.E. = 0.974$$

Ecuación:

V-26

Actividad Biológica ( ):

DLM en peces

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos.

$n=5$

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.94 X - 0.03$$

$$r = 0.988 \quad s_y = 0.137 \quad F_{(1,3)} = 124.6 \quad V.E. = 0.969$$

$$pC = 0.13 X^2 + 0.55 X + 0.19$$

$$r = 0.992 \quad s_y = 0.139 \quad F_{(2,2)} = 61.02 \quad V.E. = 0.968$$

b) log P

$$pC = 0.94 \log P + 1.05$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.108 \quad F_{(1,3)} = 204.77 \quad V.E. = 0.968$$

$$pC = 0.06 (\log P)^2 + 0.90 \log P + 1.03$$

$$r = 0.994 \quad s_y = 0.124 \quad F_{(2,2)} = 77.22 \quad V.E. = 0.974$$

Ecuación: V-27

Actividad Biológica ( ):  $I_{50}$  de lipasa pancreatica, de rata, a una concentración de sustrato de  $2.25 \times 10^{-4} M$ .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n=7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.17 \chi - 0.39$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.116 \quad F_{(1,5)} = 709.2 \quad v.E. = 0.992$$

$$pC = -0.04\chi^2 - 1.39 \chi - 0.69$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.122 \quad F_{(2,4)} = 317.1 \quad v.E. = 0.991$$

b) log P

$$pC = 0.98 \log P + 1.16$$

$$r = 0.986 \quad s_y = 0.233 \quad F_{(1,5)} = 172.7 \quad v.E. = 0.966$$

$$pC = -0.1(\log P)^2 + 1.4 \log P + 0.83$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.185 \quad F_{(2,4)} = 138.1 \quad v.E. = 0.979$$



Ecuación: V-29

Actividad Biológica ( ): Inhibición del consumo de oxígeno  
por riñón de conejo .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n= 9

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.82X - 1.53$$

$$r = 0.992 \quad s_y = 0.087 \quad F(1,2) = 119.8 \quad V.E. = 0.975$$

$$pC = 0.22 X^2 + 0.28X - 1.27$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.017 \quad F(2,1) = 1548.8 \quad V.E. = 0.999$$

b) log P

$$pC = 0.84 \log P - 0.58$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.050 \quad F(1,2) = 325.8 \quad V.E. = 0.991$$

$$pC = 0.14(\log P)^2 + 0.44 \log P - 0.62$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.018 \quad F(2,1) = 1383.1 \quad V.E. = 0.999$$

Ecuación: V-32

Actividad Biológica ( ): Incremento en la actividad de grupos sulfhidrilo en carboxihemoglobina humana.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n = 4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.78x - 1.00$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.021 \quad F_{(1,2)} = 1876.9 \quad v.e. = 0.998$$

$$pC = -0.44x^2 + 0.89x - 1.051$$

$$r = 1.000 \quad s_y = -0.017 \quad F_{(2,1)} = 1505.0 \quad v.e. = 0.999$$

b) log P

$$pC = 0.79 \log P - 0.10$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.051 \quad F_{(1,2)} = 323.2 \quad v.e. = 0.991$$

$$pC = -0.13(\log P)^2 + 0.82 \log P - 0.06$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.007 \quad F_{(2,1)} = 7302.1 \quad v.e. = 1.000$$

Ecuación: V-33

Actividad Biológica ( ):  $I_{50}$  del consumo de Oxígeno por pulmón de conejo.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos.  
n=7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.90 X - 0.87$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.113 \quad F(1,5) = 450.9 \quad v.E. = 0.987$$

$$PC = -0.02X^2 + 0.97 X$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 188.3 \quad F(2,4) = 188.3 \quad v.E. = 0.984$$

b) log P

$$PC = 0.84 \log P + 0.16$$

$$r = 0.994 \quad s_y = 0.114 \quad F(1,5) = 436.9 \quad v.E. = 0.986$$

$$PC = 0.06(\log P)^2 + 0.96 \log P + 0.17$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.101 \quad F(2,4) = 282.6 \quad v.E. = 0.989$$

Ecuación:

V-34

Actividad Biológica ( ):

Toxicidad en paramecium.

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos.

n=6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.78 \chi - 0.99$$

$$r = 0.994 \quad s_y = 0.054 \quad F(1,4) = 345.2 \quad v.E. = 0.986$$

$$pC = 0.15 \chi^2 + 0.42 \chi - 0.31$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.033 \quad F(2,3) = 481.3 \quad v.E. = 0.995$$

b) log P

$$pC = 0.81 \log P + 0.43$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.047 \quad F(1,4) = 458.1 \quad v.E. = 0.989$$

$$pC = 0.01 (\log P)^2 + 0.81 \log P + 0.43$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.054 \quad F(2,3) = 172.8 \quad v.E. = 0.986$$

Ecuación:

V-35

Actividad Biológica ( ):

$I_{50}$ , del tiempo de generación de L.aerogenes.

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos

n=5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.80 x - 0.46$$

$$r = 0.996$$

$$s_y = 0.085$$

$$F(1,3) = 344.1$$

$$V.E. = 0.988$$

$$pC = 0.70 x^2 + 0.55 x - 0.31$$

$$r = 0.998$$

$$s_y = 0.066$$

$$F(2,2) = 90.7$$

$$V.E. = 0.993$$

b) log P

$$pC = 0.76 \log P - 0.45$$

$$r = 0.999$$

$$s_y = 0.048$$

$$F(1,3) = 1077.3$$

$$V.E. = 0.996$$

$$pC = 0.01 (\log P)^2 + 0.75 \log P + 0.45$$

$$r = 0.999$$

$$s_y = 0.058$$

$$F(2,2) = 374.0$$

$$V.E. = 0.995$$

Ecuación:

V-36

Actividad Biológica ( ):

10 % de aumento en la fijación de  $Ca^{+2}$   
por eritrocitos fantasmas.

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.57 X + 0.29$$

$$r = 0.990 \quad s_y = 0.087 \quad F_{(1,4)} = 199.8 \quad V.E. = 0.975$$

$$pC = 0.05 X^2 + 0.41 X + 0.40$$

$$r = 0.992 \quad s_y = 0.089 \quad F_{(2,3)} = 948.4 \quad V.E. = 0.974$$

b) log P

$$pC = 0.55 \log P + 0.95$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.075 \quad F_{(1,4)} = 272.9 \quad V.E. = 0.982$$

$$pC = 0.005(\log P)^2 + 0.54 \log P + 0.94$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.086 \quad F_{(2,3)} = 102.66 \quad V.E. = 0.976$$

Ecuación:

V-37

Actividad Biológica ( ):

DLM en anguilas .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos .

n=5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.79 \chi + 0.10$$

$$r = 0.962 \quad s_y = 0.212 \quad F_{(1,3)} = 36.84 \quad v.E. = 0.900$$

$$pC = 0.23 \chi^2 + 0.11 \chi + 0.47$$

$$r = 0.977 \quad s_y = 0.201 \quad F_{(2,2)} = 211.7 \quad v.E. = 0.910$$

b) log P

$$pC = 0.80 \log P + 1.00$$

$$r = 0.970 \quad s_y = 0.189 \quad F_{(1,3)} = 47.12 \quad v.E. = 0.920$$

$$pC = 0.17 (\log P)^2 + 0.20 \log P + 0.93$$

$$r = 0.978 \quad s_y = 0.199 \quad F_{(2,2)} = 21.55 \quad v.E. = 0.911$$

Ecuación:

V-38

Actividad Biológica ( ):

DLM en pez tenca .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos .

n=5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.78 \chi + 0.11$$

$$r = 0.967$$

$$s_y = 0.194$$

$$F(1,3) = 43.33$$

$$V.E. = 0.926$$

$$pC = 0.22 \chi^2 + 0.14 \chi + 0.48$$

$$r = 0.81$$

$$s_y = 0.179$$

$$F(2,2) = 26.10$$

$$V.E. = 0.926$$

b) log P

$$pC = 0.79 \log P + 0.10$$

$$r = 0.975$$

$$s_y = 0.171$$

$$F(1,3) = 56.70$$

$$V.E. = 0.933$$

$$pC = 0.16 (\log P)^2 + 0.67 \log P + 0.95$$

$$r = 0.982$$

$$s_y = 0.177$$

$$F(2,2) = 26.62$$

$$V.E. = 0.928$$



Ecuación:

V-39

Actividad Biológica ( ):

LD<sub>50</sub> sobre gorgojo de trigo a 25 ° C .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos

n=5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.59 X + 2.16$$

$$r = 0.977 \quad s_y = 0.088 \quad F_{(1,3)} = 63.31 \quad V.E. = 0.940$$

$$PC = 0.21 X^2 + 0.07 X + 2.42$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.052 \quad F_{(2,2)} = 93.10 \quad V.E. = 0.979$$

b) log P

$$PC = 0.62 \log P + 2.86$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.087 \quad F_{(1,3)} = 222.0 \quad V.E. = 0.982$$

$$PC = 0.12 (\log P)^2 + 0.59 \log P + 2.83$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.028 \quad F_{(2,2)} = 326.7 \quad V.E. = 0.994$$

Ecuación:

V-40

Actividad Biológica ( ):

Toxicidad de los vapores en plantas de Tomate.

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos .

n=14

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.64 \chi + 0.23$$

$$r = 0.952 \quad s_y = 0.131 \quad F_{(1,12)} = 118.3 \quad V.E. = 0.900$$

$$pC = -0.02 \chi^2 + 0.71 \chi + 0.22$$

$$r = 0.953 \quad s_y = 0.136 \quad F_{(2,11)} = 54.59 \quad V.E. = 0.892$$

b) log P

$$pC = 0.68 \log P + 3.03$$

$$r = 0.972 \quad s_y = 0.101 \quad F_{(1,12)} = 206.9 \quad V.E. = 0.941$$

$$pC = -0.04(\log P)^2 + 0.72 \log P + 3.04$$

$$r = 0.973 \quad s_y = 0.104 \quad F_{(2,11)} = 93.70 \quad V.E. = 0.937$$

Ecuación:

V-41

Actividad Biológica ( ):

Toxicidad de los vapores sobre araña roja .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos

n=14

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.62 \chi + 2.42$$

$$r = 0.958 \quad s_y = 0.120 \quad F(1, 12) = 135.4 \quad V.E. = 0.912$$

$$pC = 0.08 \chi^2 + 0.37 \chi + 2.6$$

$$r = 0.961 \quad s_y = 0.120 \quad F(2, 11) = 67.80 \quad V.E. = 0.911$$

b) log P

$$pC = 0.67 \log P + 3.16$$

$$r = 0.978 \quad s_y = 0.087 \quad F(1, 12) = 267.24 \quad V.E. = 0.953$$

$$pC = 0.04 (\log P)^2 + 0.63 \log P + 3.16$$

$$r = 0.980 \quad s_y = 0.089 \quad F(2, 11) = 127.4 \quad V.E. = 0.951$$

Ecuación:

V-44

Actividad Biológica ( ):

I<sub>50</sub> de la oxidación de indofenol por riñón de conejo.

Tipo de compuestos:

Alcoholes y cetonas alifaticos .

n=8

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.76 \chi - 1.52$$

$$r = 0.983 \quad s_y = 0.100 \quad F(1,6) = 172.4 \quad V.E. = 0.951$$

$$pC = 0.10 \chi^2 + 0.47 \chi - 1.35$$

$$r = 0.986 \quad s_y = 0.100 \quad F(2,5) = 86.72 \quad V.E. = 0.941$$

b) log P

$$pC = 0.89 \log P - 0.55$$

$$r = 0.991 \quad s_y = 0.07 \quad F(1,6) = 356.4 \quad V.E. = 0.981$$

$$pC = 0.11 (\log P)^2 + 0.85 \log P + 0.99$$

$$r = 0.986 \quad s_y = \quad F(2,5) = 182.4 \quad V.E. = 0.961$$

Ecuación: v-45

Actividad Biológica ( ): DLM sobre S. typhosa

Tipo de compuestos: alcoholes y cetonas alifáticos

n = 12

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.01 X - 1.73$$

$$r = 0.994 \quad s_y = 0.126 \quad F_{(1,10)} = 763.2 \quad V.E. = 0.986$$

$$pC = 0.08 X^2 + 0.68 X - 1.42$$

$$r = 0.997 \quad s_y = 0.093 \quad F_{(2,9)} = 730.8 \quad V.E. = 0.993$$

b) log P

$$pC = 0.94 \log P - 0.43$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.067 \quad F_{(1,19)} = 2799.3 \quad V.E. = 0.996$$

$$pC = 0.01 (\log P)^2 + 0.93 \log P - 0.43$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.071 \quad F_{(2,9)} = 1273.7 \quad V.E. = 0.996$$

Ecuación: v-46

Actividad Biológica ( ): Citólisis de levaduras

Tipo de compuestos: alcoholes y cetonas alifáticos

n = 11

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.96 \chi - 1.49$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.088 \quad F(1,9) = 979.1 \quad V.E. = 0.990$$

$$pC = 0.07 \chi^2 + 0.70 \chi - 1.27$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.069 \quad F(2,8) = 812.6 \quad V.E. = 0.994$$

b) log P

$$pC = 0.89 \log P - 0.26$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.112 \quad F(1,9) = 602.4 \quad V.E. = 0.984$$

$$pC = -0.04(\log P)^2 + 0.96 \log P - 0.25$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.114 \quad F(2,8) = 297.2 \quad V.E. = 0.983$$

Ecuación: v-49

Actividad Biológica ( ): Inhibición de S. cerevisiae.

Tipo de compuestos: p-hidroxibenzoatos

n = 4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.87 X - 0.56$$

$$r = 0.988 \quad s_y = 0.111 \quad F(1, 2) = 84.155 \quad V.E. = 0.965$$

$$PC = 0.07 X^2 + 0.29 X + 0.53$$

$$r = 0.989 \quad s_y = 0.151 \quad F(2, 1) = 22.75 \quad V.E. = 0.935$$

b) log P

$$PC = 0.91 \log P + 0.36$$

$$r = 0.991 \quad s_y = 0.097 \quad F(1, 2) = 112.1 \quad V.E. = 0.974$$

$$PC = -0.01(\log P)^2 + 0.97 \log P + 0.29$$

$$r = 0.991 \quad s_y = 0.137 \quad F(2, 1) = 28.06 \quad V.E. = 0.948$$

Ecuación: v.50

Actividad Biológica ( ): CMI contra *K. pneumoniae*

Tipo de compuestos: p-hidroxibenzoatos

n = 4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.63 X + 0.20$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.031 \quad F(1,2) = 565.1 \quad V.E. = 0.995$$

$$PC = 0.07 X^2 + 0.05 X + 1.30$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.015 \quad F(2,1) = 1288.4 \quad V.E. = 0.999$$

b) log P

$$PC = 0.67 \log P + 0.87$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.020 \quad F(1,2) = 1336.0 \quad V.E. = 0.998$$

$$PC = 0.03 (\log P)^2 + 0.050 \log P + 0.11$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.025 \quad F(2,1) = 458.4 \quad V.E. = 0.997$$



Ecuación:

V-51

Actividad Biológica ( ): CMI sobre R.nigricans

Tipo de compuestos:

p-hidroxibenzoatos.

n=4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.64 X + 0.48$$

$$r = 0.999$$

$$s_y = 0.019$$

$$F(1, 2) = 1537.7$$

$$V.E. = 0.998$$

$$pC = 0.04 X^2 + 0.31 X + 1.10$$

$$r = 1.000$$

$$s_y = 0.013$$

$$F(2, 1) = 1586.9$$

$$V.E. = 0.999$$

b) log P

$$pC = 0.67 \log P + 1.16$$

$$r = 1.000$$

$$s_y = 0.004$$

$$F(1, 2) = 37856.3$$

$$V.E. = 1.000$$

$$pC = -0.01(\log P)^2 + 0.73 \log P + 1.09$$

$$r = 1.000$$

$$s_y = 0.002$$

$$F(2, 1) = 56789.5$$

$$V.E. = 1.000$$

Ecuación:

V-52

Actividad Biológica ( ):

CMI sobre T. mentagrophytes

Tipo de compuestos:

P-hidroxobenzoatos

n=4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.68 \chi + 0.83$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.003 \quad F_{(1,2)} = 53320.1 \quad V.E. = 1.000$$

$$pC = -0.00\chi^2 + 0.69 \chi + 0.80$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.005 \quad F_{(2,1)} = 13918.8 \quad V.E. = 1.000$$

b) log P

$$pC = 0.71 \log P + 1.55$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.025 \quad F_{(1,2)} = 1027.2 \quad V.E. = 0.997$$

$$pC = -0.06(\log P)^2 + 1.03 \log P + 1.13$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.018 \quad F_{(2,1)} = 980.4 \quad V.E. = 0.998$$

Ecuación:

V-53

Actividad Biológica ( ):

CMI sobre T.rubrum

Tipo de compuestos:

p-hidroxibenzoatos

n=4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.67\chi + 0.83$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.003 \quad F_{(1,2)} = 53320.1 \quad V.E. 4.000$$

$$pC = 0.002\chi^2 + 0.69\chi + 0.80$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.005 \quad F_{(2,1)} = 13918.8 \quad V.E. 4.000$$

b) log P

$$pC = 0.71 \log P + 1.55$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.025 \quad F_{(1,2)} = 1027.2 \quad V.E. 0.997$$

$$pC = -0.06(\log P)^2 + 1.03 \log P + 1.13$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.018 \quad F_{(2,1)} = 980.4 \quad V.E. 0.998$$

Ecuación: V-54

Actividad Biológica ( ): I<sub>50</sub> del cosumo de oxigeno en ganglio cervical de conejo.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifaticos y carbamato de etilo .  
n=4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.28 \chi - 1.27$$

$$r = 0.986 \quad s_y = 0.343 \quad F(1,2) = 69.87 \quad V.E. = 0.958$$

$$pC = -0.04 \chi^2 + 1.50 \chi - 1.49$$

$$r = 0.986 \quad s_y = 0.478 \quad F(2,1) = 18.01 \quad V.E. = 0.919$$

b) log P

$$pC = 1.10 \log P + 0.56$$

$$r = 0.93 \quad s_y = 0.241 \quad F(1,2) = 143.6 \quad V.E. = 0.979$$

$$pC = -0.09 (\log P)^2 + 1.35 \log P + 0.56$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.273 \quad F(2,1) = 56.22 \quad V.E. = 0.974$$

Ecuación:

V-57

Actividad Biológica ( ):  $I_{100}$  del movimiento de ajolotes de 1 día a 18 °

Tipo de compuestos:

Esteres alifáticos.

n=4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.99 \chi - 0.40$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.078 \quad F_{(1,2)} = 218.9 \quad V.E. = 0.986$$

$$pC = -0.19 \chi^2 + 2.03 \chi - 1.73$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.029 \quad F_{(2,1)} = 767.7 \quad V.E. = 0.998$$

b) log P

$$pC = 1.026 \log P + 0.76$$

$$r = 0.992 \quad s_y = 0.10 \quad F_{(1,2)} = 128.8 \quad V.E. = 0.977$$

$$pC = -0.27 (\log P)^2 + 1.83 \log P + 0.25$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.047 \quad F_{(2,1)} = 302.5 \quad V.E. = 0.995$$

Ecuación:

V-59

Actividad Biológica ( ):

I<sub>100</sub> del movimiento de ajolotes de 19 días a 18° .

Tipo de compuestos:

esteres alifáticos.

n= 4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC=0.88 \chi - 0.11$$

$$r= 0.995 \quad s_y = 0.069 \quad F_{(1,2)} = 215.9 \quad V.E.=0.986$$

$$pC=-0.18 \chi^2 + 1.84 \chi - 1.34$$

$$r= 1.000 \quad s_y = 0.005 \quad F_{(2,1)} = 26106.0 \quad V.E.= 1.000$$

b) log P

$$pC=0.91 \log P + 0.92$$

$$r= 0.992 \quad s_y = 0.089 \quad F_{(1,2)} = 131.4 \quad V.E.= .978$$

$$pC=-0.25 (\log P)^2 + 1.65 \log P + 0.45$$

$$r= 1.000 \quad s_y = 0.011 \quad F_{(2,1)} = 4203.0 \quad V.E.= 1.000$$

Ecuación: V-62

Actividad Biológica ( ):  $I_{50}$  del consumo de fosfatos por mitocondrias cerebrales.

Tipo de compuestos: Barbituricos.

n=7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.35 X - 4.05$$

$$r = 0.928 \quad s_y = \quad F(1,5) = 31.137 \quad V.E. =$$

$$pC = 0.36 X^2 + 5.36 X - 15.28$$

$$r = 0.930 \quad s_y = \quad F(2,4) = 12.802 \quad V.E. =$$

b) log P

$$pC = 1.12 \log P + 1.11$$

$$r = 0.911 \quad s_y = 0.184 \quad F(1,5) = 24.55 \quad V.E. = 0.797$$

$$pC = 2.0 (\log P)^2 - 6.1 \log P + 7.61$$

$$r = 0.960 \quad s_y = 0.140 \quad F(2,4) = 23.61 \quad V.E. = 0.833$$

Ecuación:

V-64

Actividad Biológica ( ):

I<sub>50</sub> de la colinesterasa de plasma humano,  
a una concentración de sustrato de 0.06 M .

Tipo de compuestos:

Sales cuaternarias de amonio .

n=7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.64 X - 0.73$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.089 \quad F(1,5) = 368.2 \quad V.E. = 0.98.4$$

$$PC = -0.005X^2 + 0.68 X - 0.80$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.099 \quad F(2,4) = 147.7 \quad V.E. = 0.980$$

b) log P

$$PC = 0.64 \log P + 3.41$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.089 \quad F(1,5) = 368.2 \quad V.E. = 0.984$$

$$PC = 0.005(\log P)^2 + 0.62 \log P + 3.38$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.099 \quad F(2,4) = 147.7 \quad V.E. = 0.980$$



Ecuación:

V-65

Actividad Biológica ( ):

$I_{50}$  de colinesterasa de anguila electrica,  
a una concentración de sustrato de 0.004 M .

Tipo de compuestos:

Sales dobles de amonio cuaternarias.

n= 8

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 1.22 X - 4.91$$

$$r = 0.971 \quad s_y = 0.393 \quad F(1,6) = 100.6 \quad V.E. = 0.934$$

$$PC = 0.25 X^2 - 1.89 X + 4.52$$

$$r = 0.991 \quad s_y = 0.238 \quad F(2,5) = 142.8 \quad V.E. = 0.976$$

b) log P

$$PC = 1.12 \log P + 4.43$$

$$r = 0.973 \quad s_y = 0.385 \quad F(1,6) = 104.9 \quad V.E. = 0.935$$

$$PC = 0.07 (\log P)^2 + 1.32 \log P + 4.46$$

$$r = 0.976 \quad s_y = 0.397 \quad F(2,5) = 49.68 \quad V.E. = 0.933$$

Ecuación:

V-72

Actividad Biológica ( ):

CMI sobre M.tuberculosis

Tipo de compuestos:

Fenoles.

n=14

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC=0.79 \chi - 0.54$$

$$r=0.986 \quad s_y=0.176 \quad F(1,12)=410.5 \quad V.E.=0.969$$

$$pC=-0.07 \chi^2 + 1.36 \chi - 1.64$$

$$r=0.992 \quad s_y=0.140 \quad F(2,11)=329.7 \quad V.E.=0.981$$

b) log P

$$pC=0.79 \log P - 0.11$$

$$r=0.994 \quad s_y=0.115 \quad F(1,12)=973.7 \quad V.E.=0.987$$

$$pC=-0.02(\log P)^2 + 0.96 \log P - 0.38$$

$$r=0.994 \quad s_y=0.115 \quad F(2,11)=491.2 \quad V.E.=0.987$$

Ecuación:

V-78

Actividad Biológica ( ): CMI contra S. aureus

Tipo de compuestos: fenoles

n = 9

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular .

$$pC = 0.76 \chi - 0.01$$

$$r = 0.982 \quad s_y = 0.154 \quad F(1,7) = 184.0 \quad V.E. = 0.958$$

$$pC = -0.04 \chi^2 + 1.04 \chi - 0.49$$

$$r = 0.982 \quad s_y = 0.163 \quad F(2,6) = 83.26 \quad V.E. = 0.954$$

b) log P

$$pC = 0.76 \log P + 0.49$$

$$r = 0.983 \quad s_y = 0.148 \quad F(1,7) = 199.9 \quad V.E. = 0.961$$

$$pC = -0.04(\log P)^2 + 0.96 \log P + 0.21$$

$$r = 0.983 \quad s_y = 0.156 \quad F(2,6) = 90.29 \quad V.E. = 0.957$$

Ecuación:

V-81

Actividad Biológica ( ):

CMI sobre T. mentagrophytes a 37 °

Tipo de compuestos:

etilendiaminas

n = 22

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.53 \chi - 0.16$$

$$r = 0.888 \quad s_y = 0.510 \quad F(1, 20) = 74.25 \quad V.E. = 0.777$$

$$pC = 0.02 \chi^2 + 0.015 \chi + 1.36$$

$$r = 0.891 \quad s_y = 0.515 \quad F(2, 19) = 36.68 \quad V.E. = 0.773$$

b) log P

$$pC = 0.53 \log P + 1.37$$

$$r = 0.890 \quad s_y = 0.504 \quad F(1, 20) = 76.33 \quad V.E. = 0.782$$

$$pC = 0.02 (\log P)^2 + 0.32 \log P + 1.87$$

$$r = 0.893 \quad s_y = 0.511 \quad F(2, 19) = 37.34 \quad V.E. = 0.776$$

Ecuación:

V-82

Actividad Biológica ( ):

CMI contra C. albicans a 37°

Tipo de compuestos:

etilendiaminas

n = 19

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.35 X + 0.73$$

$$r = 0.849 \quad s_y = 0.416 \quad F(1, 17) = 44.02 \quad V.E. = 0.705$$

$$pC = 0.002 X^2 + 0.31X + 0.87$$

$$r = 0.849 \quad s_y = 0.428 \quad F(2, 16) = 20.73 \quad V.E. = 0.687$$

b) log P

$$pC = 0.342 \log P + 1.74$$

$$r = 0.862 \quad s_y = 0.399 \quad F(1, 17) = 49.03 \quad V.E. = 0.727$$

$$pC = -0.01(\log P)^2 + 0.47 \log P + 1.44$$

$$r = 0.875 \quad s_y = 0.393 \quad F(2, 16) = 26.10 \quad V.E. = 0.736$$

Ecuación: V-83

Actividad Biológica ( ): CMI sobre S. sonnei a 37°

Tipo de compuestos: etilendiaminas

n = 17

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.29 \chi + 1.12$$

$$r = 0.845 \quad s_y = 0.330 \quad F(1, 15) = 37.32 \quad V.E. = 0.694$$

$$pC = 0.03 \chi^2 - 0.14 \chi + 2.72$$

$$r = 0.861 \quad s_y = 0.324 \quad F(2, 14) = 20.11 \quad V.E. = 0.705$$

b) log P

$$pC = 0.29 \log P + 1.92$$

$$r = 0.852 \quad s_y = 0.323 \quad F(1, 15) = 39.75 \quad V.E. = 0.708$$

$$pC = 0.01 (\log P)^2 + 0.18 \log P + 2.18$$

$$r = 0.860 \quad s_y = 0.325 \quad F(2, 14) = 19.96 \quad V.E. = 0.703$$

Ecuación:

V-84

Actividad Biológica ( ):

CMI sobre V. metchnikovi a 37°

Tipo de compuestos:

etilendiaminas

n = 17

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.39 \chi + 1.35$$

$$r = 0.898 \quad s_y = 0.421 \quad F(1, 15) = 62.45 \quad v.E. = 0.793$$

$$pC = 0.01 \chi^2 + 0.21 \chi + 1.94$$

$$r = 0.902 \quad s_y = 0.428 \quad F(2, 14) = 30.38 \quad v.E. = 0.786$$

b) log P

$$pC = 0.39 \log P + 2.43$$

$$r = 0.894 \quad s_y = 0.429 \quad F(1, 15) = 59.57 \quad v.E. = 0.785$$

$$pC = 0.006(\log P)^2 + 0.33 \log P + 2.54$$

$$r = 0.895 \quad s_y = 0.442 \quad F(2, 14) = 28.10 \quad v.E. = 0.772$$

Ecuación:

V-85

Actividad Biológica ( ):

CME sobre E. coli a 37°

Tipo de compuestos:

etilendiaminas

n = 16

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC=0.20 X + 1.67$$

$$r=0.841 \quad s_y=0.317 \quad F(1, 14) = 33.92 \quad V.E.=0.687$$

$$pC=0.001 X^2 + 0.18 X + 1.77$$

$$r=0.842 \quad s_y=0.329 \quad F(2, 13) = 15.78 \quad V.E.=0.663$$

b) log P

$$pC=0.21 \log P + 2.23$$

$$r=0.845 \quad s_y=0.314 \quad F(1, 14) = 34.82 \quad V.E.=0.693$$

$$pC=0.001(\log P)^2 + 0.22 \log P + 2.21$$

$$r=0.845 \quad s_y=0.326 \quad F(2, 13) = 16.18 \quad V.E.=0.669$$



Ecuación:

V-86

Actividad Biológica ( ):

Acción bactericida contra M. ovalis a  
37° y pH 8.5

Tipo de compuestos:

$\alpha$ -bromo-ácidos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.44 \chi - 1.07$$

$$r = 0.946 \quad s_y = 0.315 \quad F(1, 4) = 34.13 \quad v.E. = 0.869$$

$$pC = -0.03 \chi^2 + 0.88 \chi - 2.82$$

$$r = 0.950 \quad s_y = 0.350 \quad F(2, 3) = 13.97 \quad v.E. = 0.838$$

b) log P

$$pC = 0.44 \log P + 1.42$$

$$r = 0.946 \quad s_y = 0.315 \quad F(1, 4) = 34.13 \quad v.E. = 0.869$$

$$pC = -0.03(\log P)^2 + 0.62 \log P + 1.25$$

$$r = 0.951 \quad s_y = 0.345 \quad F(2, 3) = 14.34 \quad v.E. = 0.842$$

Ecuación:

V-87

Actividad Biológica ( ):

Acción bactericida contra B.diphtheriae a  
37°, pH 8.5

Tipo de compuestos:

$\alpha$ -bromo-ácidos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.55 \chi - 1.66$$

$$r = 0.961 \quad s_y = 0.331 \quad F(1, 4) = 48.50 \quad V.E. = 0.905$$

$$pC = -0.03 \chi^2 + 1.09 \chi - 3.82$$

$$r = 0.965 \quad s_y = 0.362 \quad F(2, 3) = 20.49 \quad V.E. = 0.886$$

b) log P

$$pC = 0.55 \log P + 1.45$$

$$r = 0.961 \quad s_y = 0.331 \quad F(1, 4) = 48.50 \quad V.E. = 0.905$$

$$pC = -0.04(\log P)^2 + 0.76 \log P + 1.26$$

$$r = 0.966 \quad s_y = 0.359 \quad F(2, 3) = 20.868 \quad V.E. = 0.888$$

Ecuación:

V-88

Actividad Biológica ( ):

Acción bactericida contra M. ovalis

a 37°, pH 7.5

Tipo de compuestos:

$\alpha$ -bromo-ácidos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.44 \chi - 0.77$$

$$r = 0.946$$

$$s_y = 0.315$$

$$F(1,4) = 34.13$$

$$V.E. = 0.869$$

$$pC = -0.03 \chi^2 + 0.88 \chi - 2.52$$

$$r = 0.950$$

$$s_y = 0.350$$

$$F(2,3) = 13.97$$

$$V.E. = 0.838$$

b) log P

$$pC = 0.44 \log P + 1.72$$

$$r = 0.946$$

$$s_y = 0.315$$

$$F(1,4) = 34.13$$

$$V.E. = 0.869$$

$$pC = -0.03(\log P)^2 + 0.62 \log P + 1.55$$

$$r = 0.951$$

$$s_y = 0.345$$

$$F(2,3) = 14.34$$

$$V.E. = 0.842$$

Ecuación:

V-89

Actividad Biológica ( ):

Acción bactericida contra B. diptheriae

a 37° pH 7.5

Tipo de compuestos:

$\alpha$ -bromo-ácidos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.55 X - 1.36$$

$$r = 0.961 \quad s_y = 0.329 \quad F(1,4) = 48.96 \quad V.E. = 0.910$$

$$PC = -0.03 X^2 + 1.10 X - 3.56$$

$$r = 0.966 \quad s_y = 0.360 \quad F(2,3) = 20.81 \quad V.E. = 0.888$$

b) log P

$$PC = 0.55 \log P + 1.75$$

$$r = 0.961 \quad s_y = 0.329 \quad F(1,4) = 48.96 \quad V.E. = 0.910$$

$$PC = -0.04(\log P)^2 + 0.77 \log P + 1.56$$

$$r = 0.966 \quad s_y = 0.356 \quad F(2,3) = 21.21 \quad V.E. = 0.890$$

Ecuación:

V-92

Actividad Biológica ( ):

LD<sub>50</sub> en ratón

Tipo de compuestos:

barbituratos

n = 10

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.28 \chi + 1.15$$

$$r = 0.96 \quad s_y = 0.046 \quad F(1,8) = 95.10 \quad V.E. = 0.913$$

$$pC = 0.04\chi^2 - 0.17\chi + 2.45$$

$$r = 0.964 \quad s_y = 0.047 \quad F(2,7) = 46.20 \quad V.E. = 0.909$$

b) log P

$$pC = 0.316 \log P + 2.29$$

$$r = 0.947 \quad s_y = 0.05 \quad F(1,8) = 69.76 \quad V.E. = 0.884$$

$$pC = 0.09 (\log P)^2 + 0.04 \log P + 2.49$$

$$r = 0.958 \quad s_y = 0.050 \quad F(2,7) = 39.20 \quad V.E. = 0.895$$

Ecuación:

V-93

Actividad Biológica ( ):

DE<sub>50</sub> para hipnosis en ratones

Tipo de compuestos:

barbituratos

n = 10

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.47 X + 0.50$$

$$r = 0.877 \quad s_y = 0.147 \quad F(1,8) = 26.60 \quad V.E. = 0.740$$

$$PC = -0.24 X^2 + 3.27 X - 7.60$$

$$r = 0.923 \quad s_y = 0.126 \quad F(2,7) = 20.07 \quad V.E. = 0.809$$

b) log P

$$PC = 0.54 \log P + 2.38$$

$$r = 0.892 \quad s_y = 0.138 \quad F(1,8) = 31.00 \quad V.E. = 0.779$$

$$PC = -0.24(\log P)^2 + 1.27 \log P + 1.87$$

$$r = 0.915 \quad s_y = 0.132 \quad F(2,7) = 17.98 \quad V.E. = 0.790$$

Ecuación:

V- 94

Actividad Biológica ( ):

Acción bactericida sobre B.pneumoniae

a 37° pH =8.5

Tipo de compuestos:

$\alpha$ -hidroxiácidos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC=0.67 \chi -1.97$$

$$r= 0.961 \quad s_y = 0.401 \quad F(1,4) = 48.90 \quad V.E.=0.905$$

$$pC=-0.08 \chi^2 +1.90 \chi -6.38$$

$$r= 0.976 \quad s_y = 0.646 \quad F(2,3) = 30.54 \quad V.E.= 0.922$$

b) log P

$$pC=0.67 \log P +2.25$$

$$r= 0.961 \quad s_y = 0.401 \quad F(1,4) = 48.90 \quad V.E.= 0.905$$

$$pC=-0.08(\log P)^2 +0.88 \log P +2.35$$

$$r= 0.976 \quad s_y = 0.365 \quad F(2,3) = 30.54 \quad V.E.=0.922$$

Ecuación:

V-97

Actividad Biológica ( ):

LD<sub>50</sub> sobre gorgojos de trigo con vapores a 25°

Tipo de compuestos:

cetonas

n = 4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.64 \chi + 1.97$$

$$r = 0.987 \quad s_y = 0.066 \quad F(1, 2) = 76.92 \quad v.E. = 0.962$$

$$pC = -0.25 \chi^2 + 1.54 \chi + 1.23$$

$$r = 0.994 \quad s_y = 0.066 \quad F(2, 1) = 38.55 \quad v.E. = 0.962$$

b) log P

$$pC = 0.68 \log P + 2.91$$

$$r = 0.992 \quad s_y = 0.051 \quad F(1, 2) = 128.9 \quad v.E. = 0.977$$

$$pC = -0.23(\log P)^2 + 0.82 \log P + 2.93$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.049 \quad F(2, 1) = 69.89 \quad v.E. = 0.979$$



Ecuación: V-99

Actividad Biológica ( ): CMI sobre E. coli a 37.5°

Tipo de compuestos: carboxilatos aromáticos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.47 \chi + 0.64$$

$$r = 0.969 \quad s_y = 0.119 \quad F(1,4) = 62.45 \quad V.E. = 0.925$$

$$pC = 0.15 \chi^2 - 0.76 \chi + 2.66$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.064 \quad F(2,3) = 111.8 \quad V.E. = 0.978$$

b) log P

$$pC = 0.63 \log P + 3.65$$

$$r = 0.959 \quad s_y = 0.138 \quad F(1,4) = 45.66 \quad V.E. = 0.899$$

$$pC = 0.13 (\log P)^2 + 1.12 \log P + 4.06$$

$$r = 0.965 \quad s_y = 0.147 \quad F(2,3) = 20.19 \quad V.E. = 0.885$$

Ecuación:

V-100

Actividad Biológica ( ):

$I_{50}$  de la colinesterasa de anguila eléctrica, con una concentración de sustrato + 0.004M

Tipo de compuestos:

sales de amonio cuaternarias

n = 7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.45 \chi + 1.19$$

$$r = 0.987 \quad s_y = 0.087 \quad F(1, 5) = 191.2 \quad V.E. = 0.969$$

$$pC = -0.06 \chi^2 + 0.80 \chi + 0.68$$

$$r = 0.993 \quad s_y = 0.70 \quad F(2, 4) = 151.4 \quad V.E. = 0.980$$

b) log P

$$pC = 0.45 \log P + 4.08$$

$$r = 0.985 \quad s_y = 0.094 \quad F(1, 5) = 162.9 \quad V.E. = 0.964$$

$$pC = -0.03(\log P)^2 + 0.29 \log P + 3.86$$

$$r = 0.988 \quad s_y = 0.095 \quad F(2, 4) = 80.40 \quad V.E. = 0.964$$

Ecuación:

V-101

Actividad Biológica ( ):

$I_{50}$  de la colinesterasa plasmática humana  
a una concentración de sustrato = 0.004M

Tipo de compuestos:

sales dobles de amonio

n = 7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.61 \chi - 0.27$$

$$r = 0.964 \quad s_y = 0.199 \quad F(1,5) = 65.09 \quad v.E. = 0.914$$

$$pC = 0.13 \chi^2 - 0.94 \chi + 4.27$$

$$r = 0.980 \quad s_y = 0.167 \quad F(2,4) = 47.87 \quad v.E. = 0.940$$

b) log P

$$pC = 0.61 \log P + 4.50$$

$$r = 0.964 \quad s_y = 0.199 \quad F(1,5) = 65.09 \quad v.E. = 0.914$$

$$pC = 0.13 (\log P)^2 + 1.08 \log P + 4.81$$

$$r = 0.980 \quad s_y = 0.167 \quad F(2,4) = 47.87 \quad v.E. = 0.940$$

Ecuación:

V-103

Actividad Biológica ( ):

CMI sobre S. aureus a 37°

Tipo de compuestos:

etilendiaminas

n = 20

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.46 \chi + 0.26$$

$$r = 0.895 \quad s_y = 0.409 \quad F(1, 18) = 72.69 \quad V.E. = 0.790$$

$$pC = 0.02 \chi^2 + 0.08 \chi + 1.70$$

$$r = 0.901 \quad s_y = 0.410 \quad F(2, 17) = 36.64 \quad V.E. = 0.790$$

b) log P

$$pC = 0.46 \log P + 1.55$$

$$r = 0.903 \quad s_y = 0.395 \quad F(1, 18) = 79.71 \quad V.E. =$$

$$pC = 0.03 (\log P)^2 + 0.20 \log P + 2.15$$

$$r = 0.910 \quad s_y = 0.392 \quad F(2, 17) = 40.88 \quad V.E. = 0.808$$

3.3.3. Tabla 5. Actividad biológica, ecuación de regresión ,  
tipo, número de compuestos y resultados del análisis  
estadístico , de los estudios considerados con una  
correlación  $pC$ -log P mejor que  $pC$ -X

Ecuación: V-11

Actividad Biológica ( ): CMI, en nervio ciatico de rana.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifaticos y aromáticos

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.19 X - 1.25$$

$$n = 8 \quad r = 0.963 \quad s_y = 0.390 \quad F(1,6) = 76.47 \quad v.e. = 0.915$$

$$pC = 0.11 X^2 + 1.82 X - 2.02$$

$$n = 8 \quad r = 0.965 \quad s_y = 0.414 \quad F(2,5) = 34.06 \quad v.e. = 0.904$$

b) log P

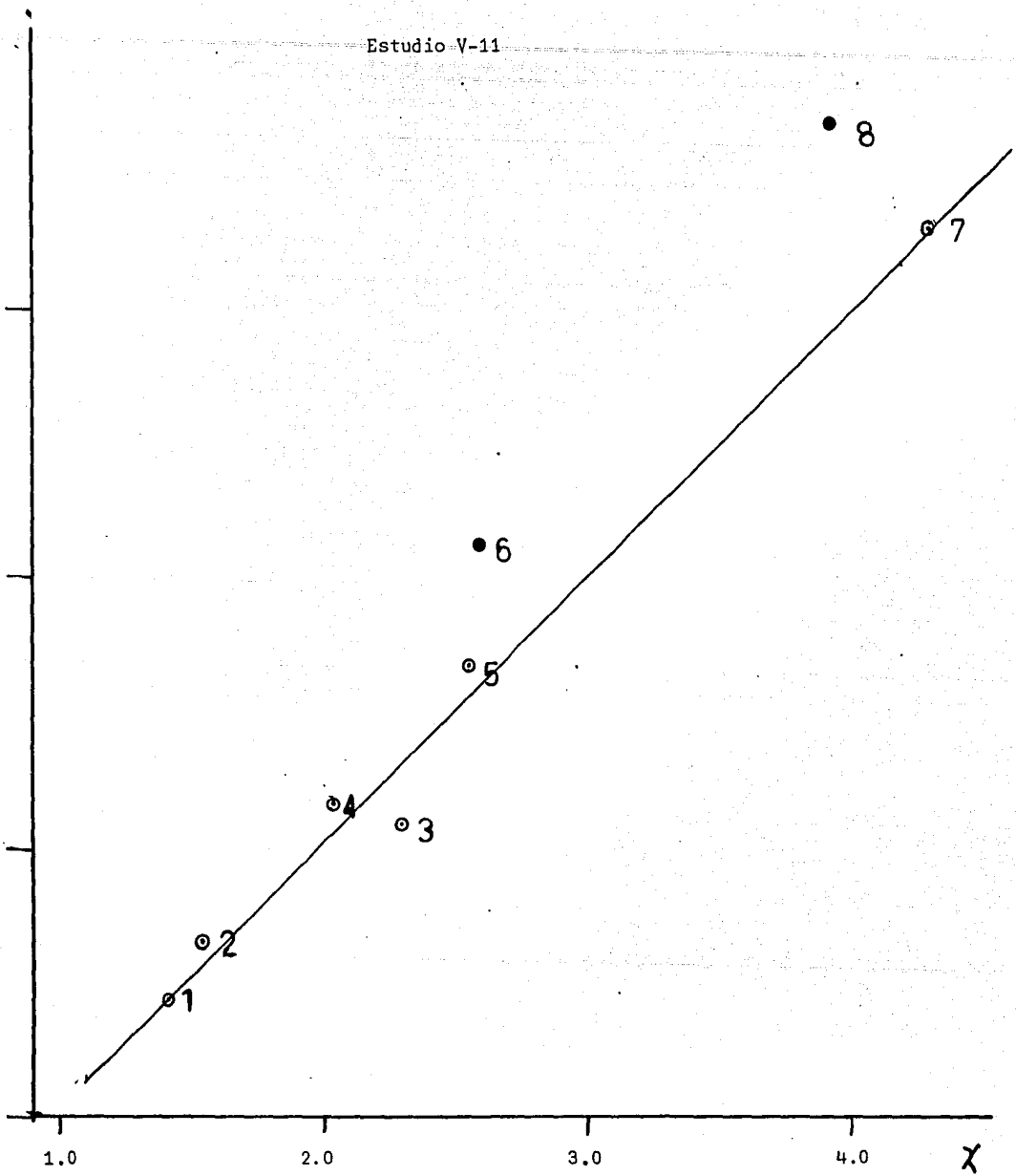
$$pC = 1.05 \log P + 0.26$$

$$n = 8 \quad r = 0.995 \quad s_y = 0.14 \quad F(1,6) = 611.1 \quad v.e. = 0.989$$

$$pC = 0.01 (\log P)^2 + 1.0 \log P + 0.28$$

$$n = 8 \quad r = 0.995 \quad s_y = 0.156 \quad F(2,5) = 256.0 \quad v.e. = 0.986$$

Estudio-V-11



Concentración mínima inhibitoria en nervio ciatico de rana.

⊙ alcoholes alifaticos: 1) iPrOH , 2) PrOH, 3) tPOH , 4) BuOH , 5) POH y  
7) Mentol..

● alcoholes aromaticos: 6) Alcohol bencilico y 8) Timol .

Ecuación: V-28

Actividad Biológica ( ): I<sub>100</sub> del movimiento de intestino de gato

Tipo de compuestos: Alcoholes alifáticos

n = 9

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.92 x + 0.29$$

$$r = 0.944 \quad s_y = 0.250 \quad F(1,7) = 56.85 \quad v.E. = 0.875$$

$$pC = 0.03 x^2 + 0.82 x + 0.35$$

$$r = 0.944 \quad s_y = 0.269 \quad F(2,6) = 24.47 \quad v.E. = 0.854$$

b) log P

$$pC = 1.01 \log P + 1.40$$

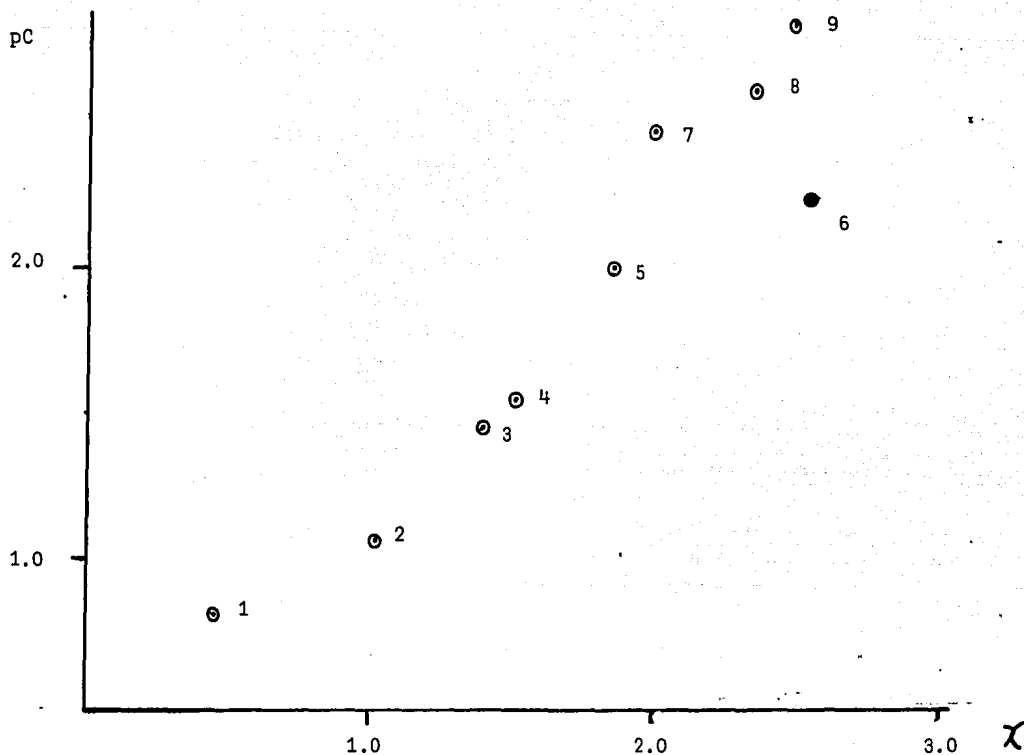
$$r = 0.977 \quad s_y = 0.160 \quad F(1,7) = 150.9 \quad v.E. = 0.949$$

$$pC = 0.14(\log P)^2 + 0.91 \log P + 1.32$$

$$r = 0.981 \quad s_y = 0.159 \quad F(2,6) = 75.49 \quad v.E. = 0.949$$



Estudio V-28



I<sub>100</sub> del movimiento de intestino de gato

1)MeOH,2)EOH,3)isPROH,4)PROH,5) isBuOH,6)Alcohol bencilico,7)BuOH,8)isPOH  
y 9) POH.

Ecuación: V-30

Actividad Biológica ( ): Desnaturalización de moiglobina de  
esperma de ballena a 18 °C .

Tipo de compuestos: Alcoholes alifaticos incluyendo  
glicoles .  
n=9

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pc = 0.79 \chi - 1.66$$

$$r = 0.813 \quad s_y = 0.292 \quad F_{(1,7)} = 13.64 \quad v.e. = 0.612$$

$$pc = 0.59 \chi^2 - 0.70 \chi - 0.87$$

$$r = 0.872 \quad s_y = 0.265 \quad F_{(2,6)} = 9.558 \quad v.e. = 0.681$$

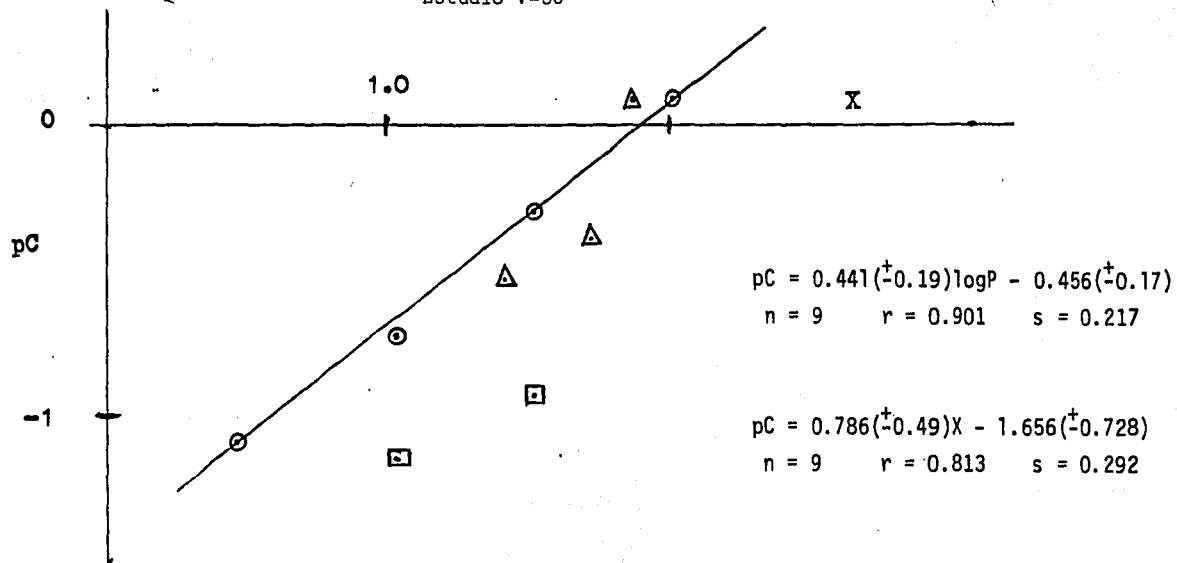
b) log P

$$pc = 0.44 \log P - 0.456$$

$$r = 0.901 \quad s_y = 0.217 \quad F_{(1,7)} = 30.24 \quad v.e. = 0.785$$

$$pc = 0.24 (\log P)^2 + 0.69 \log P - 0.61$$

$$r = 0.972 \quad s_y = 0.126 \quad F_{(2,6)} = 51.86 \quad v.e. = 0.927$$



Desnaturalización de mioglobina de espermatozoide de ballena a 18°C

Alcoholes alifáticos ○ , alcoholes ramificados △ , glicoles □

Ecuación: V-31

Actividad Biológica ( ): Desnaturalización de  $\alpha$  - Quimotrip\_ sinogeno.

Tipo de compuestos: Alcoholes alifaticos y glicoles .  
n=10

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.67 X - 1.40$$

$$r = 0.761 \quad s_y = 0.296 \quad F(1,8) = 11.04 \quad V.E. = 0.527$$

$$pC = 0.60 X^2 - 0.862 X - 0.57$$

$$r = 0.836 \quad s_y = 0.267 \quad F(2,7) = 8.08 \quad V.E. = 0.612$$

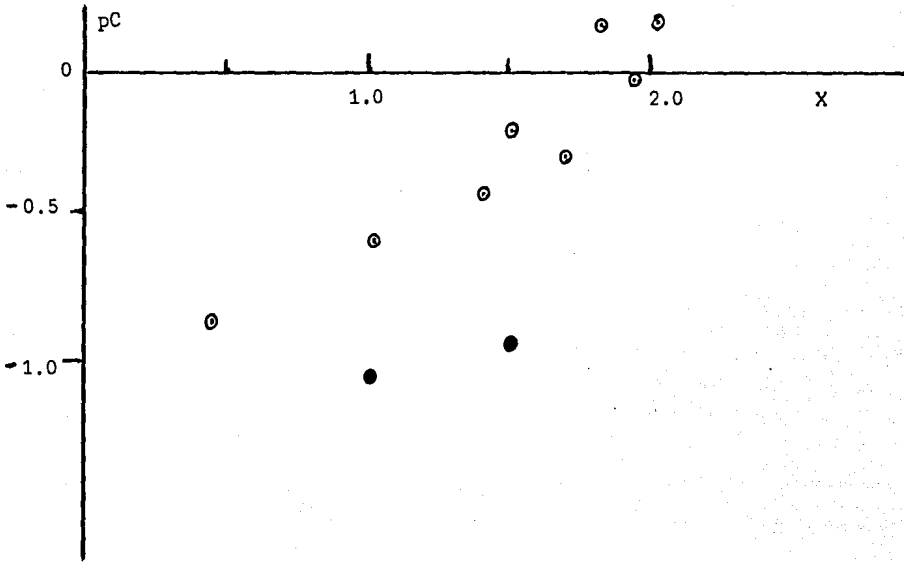
b) log P

$$pC = 0.43 \log P - 0.36$$

$$r = 0.947 \quad s_y = 0.146 \quad F(1,8) = 69.63 \quad V.E. = 0.884$$

$$pC = 0.18(\log P)^2 + 0.62 \log P - 0.49$$

$$r = 0.991 \quad s_y = 0.0655 \quad F(2,7) = 190.1 \quad V.E. = 0.977$$



Desnaturalización de alfa-quimitripsinógeno

○ alcoholes alifáticos, ● glicoles

Ecuación:

V-42

Actividad Biológica ( ):

I<sub>25</sub> de estearasa hepática de borrego  
a una concentración de 0.04 M.

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos y aromáticos .

n=19

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.74 \chi + 2.77$$

$$r = 0.898 \quad s_y = 0.387 \quad F_{(1,17)} = 70.69 \quad V.E. = 0.795$$

$$pC = 0.09 \chi^2 + 0.27 \chi + 3.29$$

$$r = 0.910 \quad s_y = 0.377 \quad F_{(2,16)} = 38.40 \quad V.E. = 0.806$$

b) log P

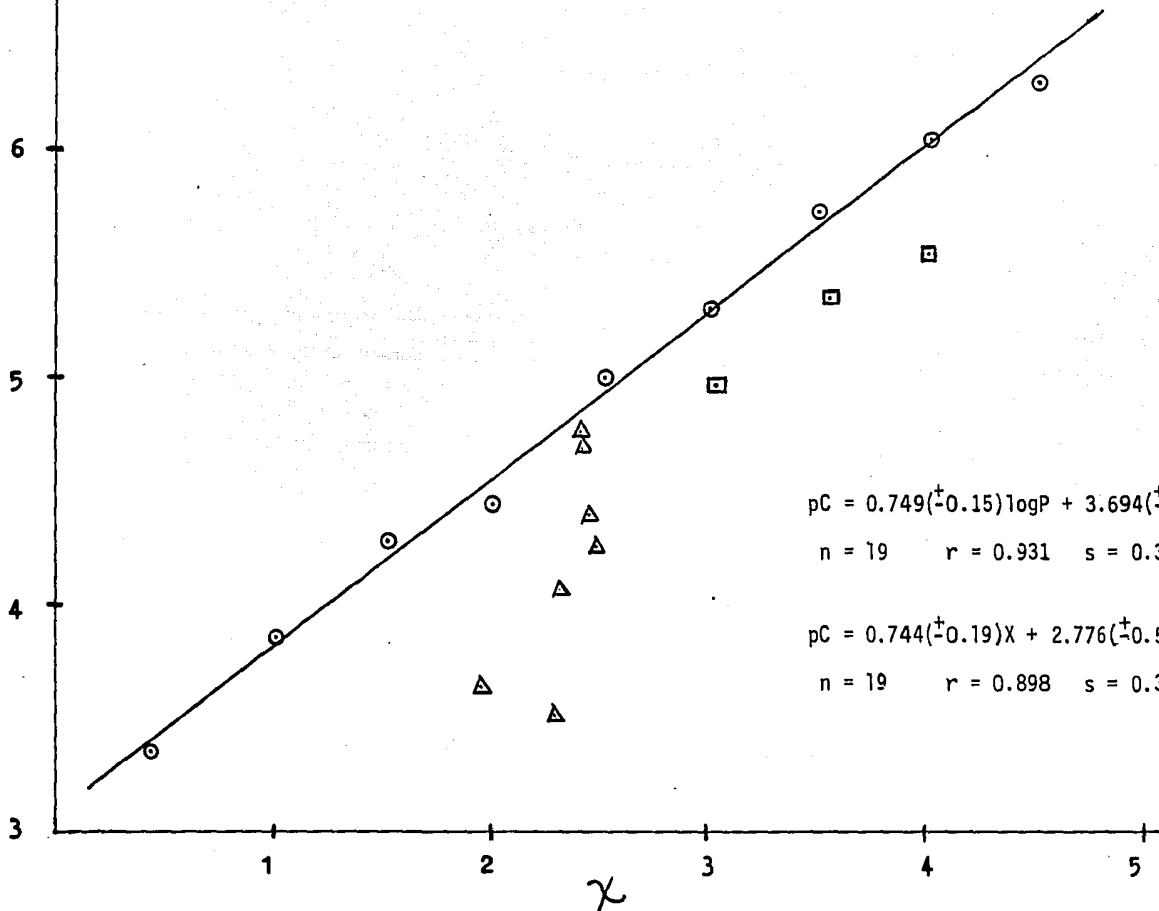
$$pC = 0.77 \log P + 3.68$$

$$r = 0.930 \quad s_y = 0.323 \quad F_{(1,17)} = 108.8 \quad V.E. = 0.857$$

$$pC = 0.03 (\log P)^2 + 0.68 \log P + 3.72$$

$$r = 0.931 \quad s_y = 0.330 \quad F_{(2,16)} = 52.44 \quad V.E. = 0.851$$

pC



$I_{25}$  de estearasa de hígado de borrego a una concentración de sustrato = 0.04M

○ alcoholes alifáticos, △ alcoholes ramificados, □ alcoholes aromáticos

Ecuación:

V-43

Actividad Biológica ( ):

Desnaturalización de Citocromo ,C VI, de corazón de caballo .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos incluyendo gicoles;

n=7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.39 \chi - 1.33$$

$$r = 0.725 \quad s_y = 0.177 \quad F(1,5) = 5.52 \quad V.E. = 0.430$$

$$pC = 0.32 \chi^2 - 0.30 \chi - 1.02$$

$$r = 0.760 \quad s_y = 0.187 \quad F(2,4) = 2.74 \quad V.E. = 0.367$$

b) log P

$$pC = 0.22 \log P - 0.73$$

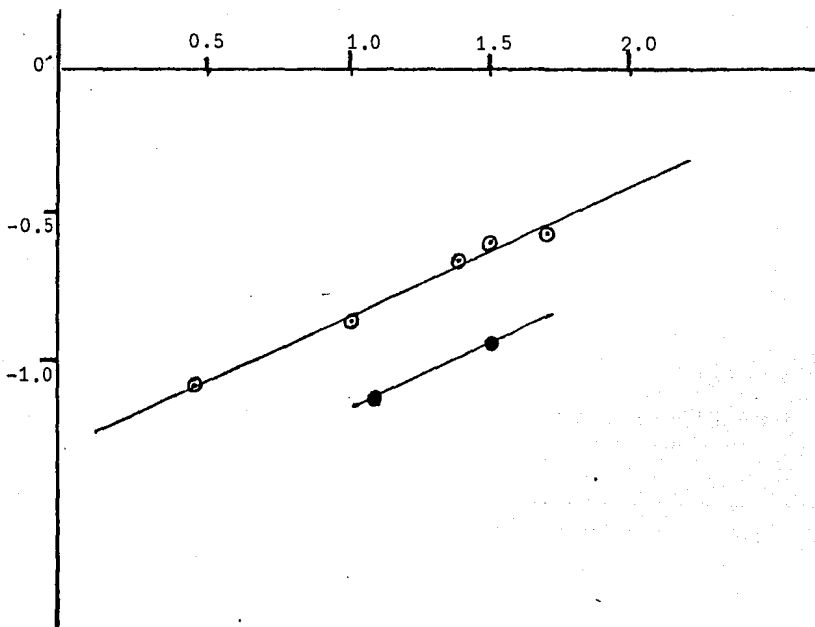
$$r = 0.865 \quad s_y = 0.129 \quad F(1,5) = 14.91 \quad V.E. = 0.699$$

$$pC = 0.15 (\log P)^2 + 0.44 \log P - 0.76$$

$$r = 0.929 \quad s_y = 0.125 \quad F(2,4) = 12.52 \quad V.E. = 0.793$$



Estudio V-43



Desnaturalización de citocromo CVI de corazón de caballo

○ alcoholes alifáticos, ● glicoles

Ecuación: y- 47

Actividad Biológica ( ): Citólisis de *S. cerevisiae*.

Tipo de compuestos: alcoholes

aromáticos

n = 6

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.04 \chi - 1.18$$

$$r = 0.928 \quad s_y = 0.298 \quad F(1, 4) = 24.64 \quad V.E. = 0.825$$

$$pC = -0.25 \chi^2 + 2.59 \chi - 3.43$$

$$r = 0.932 \quad s_y = 0.334 \quad F(2, 3) = 9.95 \quad V.E. = 0.782$$

b) log P

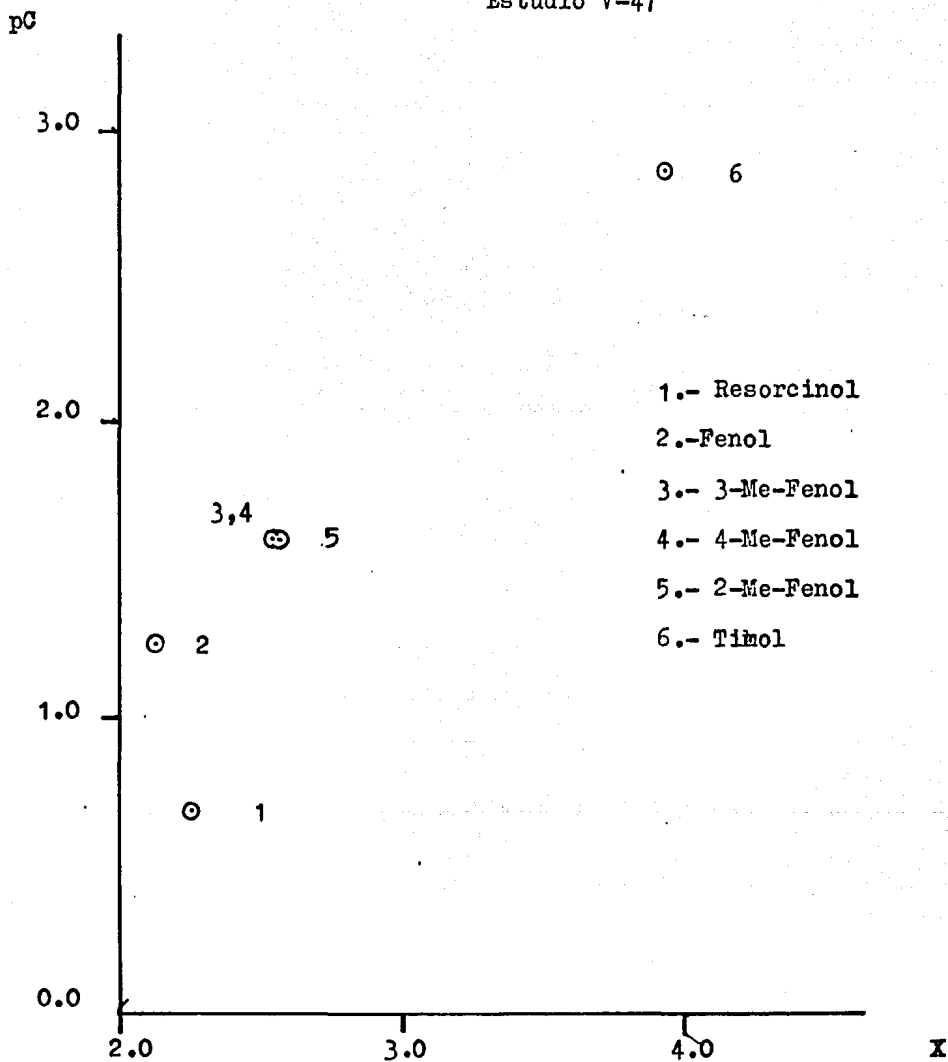
$$pC = 0.87 \log P - 0.06$$

$$r = 0.998 \quad s_y = 0.046 \quad F(1, 4) = 1210.6 \quad V.E. = 0.996$$

$$pC = 0.04 (\log P)^2 + 0.69 \log P + 0.11$$

$$r = 0.999 \quad s_y = 0.032 \quad F(2, 3) = 1263.5 \quad V.E. = 0.998$$

Estudio V-47



Citólisis de S.cerevisiae .

Ecuación: v-48

Actividad Biológica ( ):  $I_{50}$  del consumo de oxígeno por eritrocitos

Tipo de compuestos: alcoholes alifáticos y aromáticos, aldehídos, cetonas y nitrilos

n = 14

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC=0.85 \chi - 0.69$$

$$r= 0.90 \quad s_y = 0.444 \quad F(1,12) = 50.31 \quad v.E.= 0.791$$

$$pC=0.22 \chi^2 - 0.01 \chi - 0.09$$

$$r= 0.935 \quad s_y = 0.375 \quad F(2,11) = 38.16 \quad v.E.= 0.851$$

b) log P

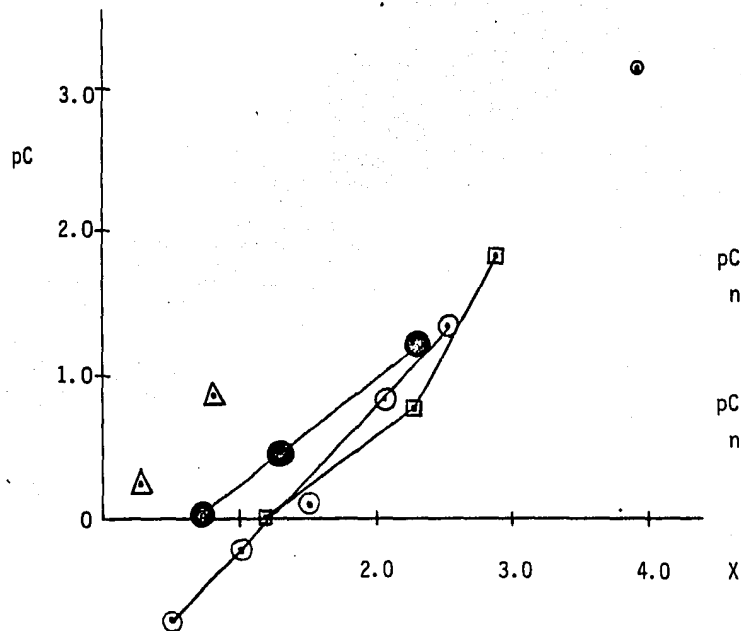
$$pC=0.91 \log P + 0.12$$

$$r= 0.977 \quad s_y = 0.217 \quad F(1,12) = 248.7 \quad v.E.= 0.950$$

$$pC=0.02 (\log P)^2 + 0.87 \log P + 0.12$$

$$r= 0.977 \quad s_y = 0.225 \quad F(2,11) = 115.6 \quad v.E.= 0.946$$

Estudio V-48



$I_{50}$ , Oxygen Consumption, red cell. ● Nitriles, ○ Alcohols, □ Ketones, △ Aldehydes, and Thymol○

Ecuación:

V-55

Actividad Biológica ( ):

Narcosis de larvas de anélidos .

n= 20

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos, ésteres aromáticos ,  
hidrocarburos aromáticos, nitrilos , amidas  
aromáticas , halogenuros de alquilo y nitrometano.

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.97 \chi - 0.69$$

$$r = 0.893 \quad s_y = 0.483 \quad F(1, 18) = 70.53 \quad V.E. = 0.785$$

$$pC = -0.07 \chi^2 + 1.28 \chi - 0.95$$

$$r = 0.895 \quad s_y = 0.491 \quad F(2, 17) = 34.39 \quad V.E. = 0.778$$

b) log P

$$pC = 0.86 \log P + 0.40$$

$$r = 0.971 \quad s_y = 0.257 \quad F(1, 18) = 295.7 \quad V.E. = 0.939$$

$$pC = -0.004 \log P^2 + 0.87 \log P + 0.40$$

$$r = 0.971 \quad s_y = 0.264 \quad F(2, 17) = 139.7 \quad V.E. = 0.936$$

Ecuación:

v - 56

Actividad Biológica ( ):

Narcosis de ajolotes.

n=14

Tipo de compuestos:

alcoholes alifaticos y aromaticos, amidas ,  
eteres, halogenuros de alquilo , barbituricos,  
antipirina, aminopirina y CS<sub>2</sub> .

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC = 0.04 X + 1.97$$

$$r = 0.047 \quad s_y = 1.205 \quad F(1, 12) = 0.027 \quad V.E. = -0.091$$

$$PC = -0.16 X^2 + 1.13 X + 0.54$$

$$r = 0.280 \quad s_y = 1.209 \quad F(2, 11) = 0.468 \quad V.E. = -0.089$$

b) log P

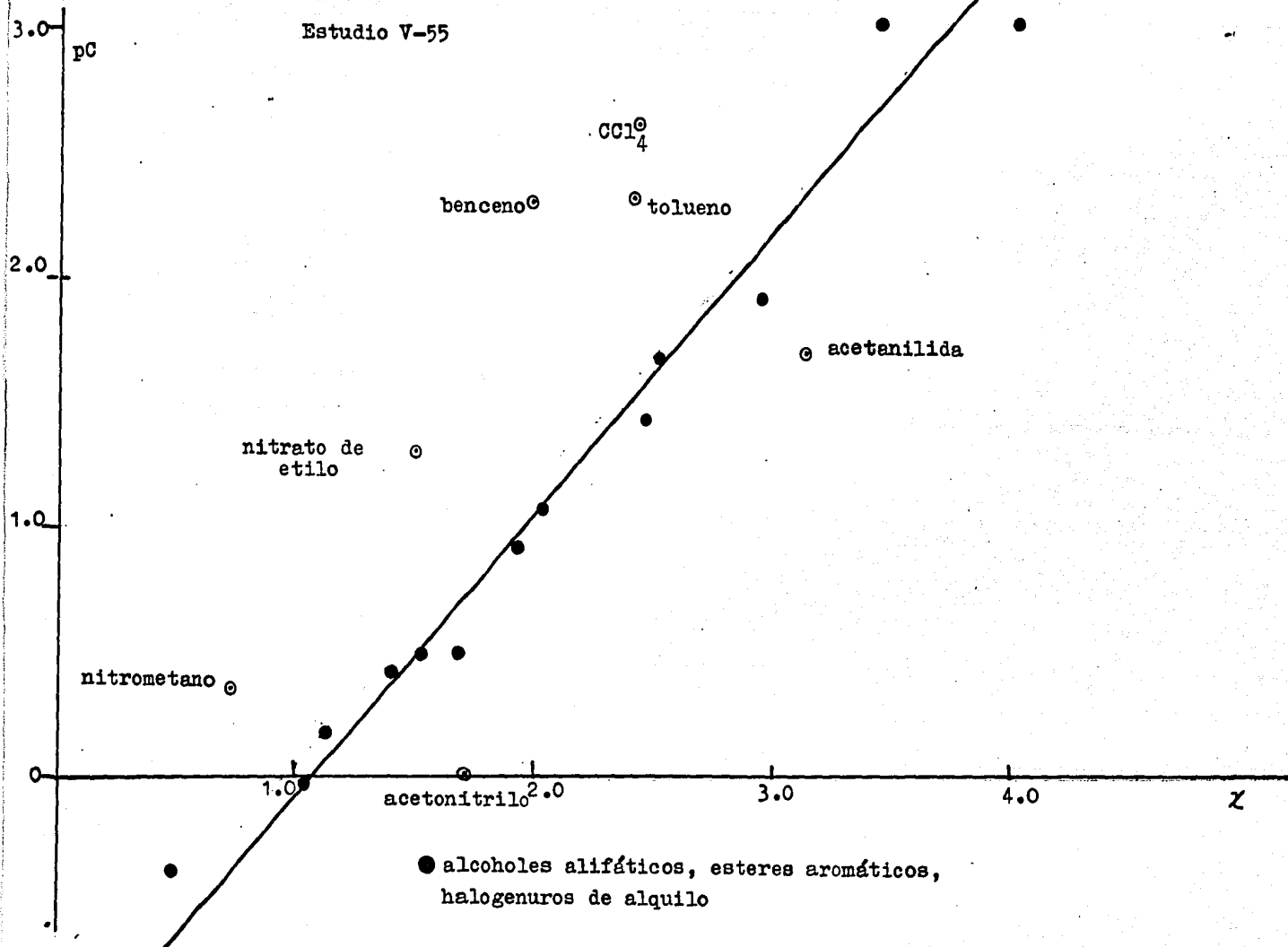
$$PC = 1.19 \log P + 0.76$$

$$r = 0.949 \quad s_y = 0.379 \quad F(1, 12) = 109.3 \quad V.E. = 0.893$$

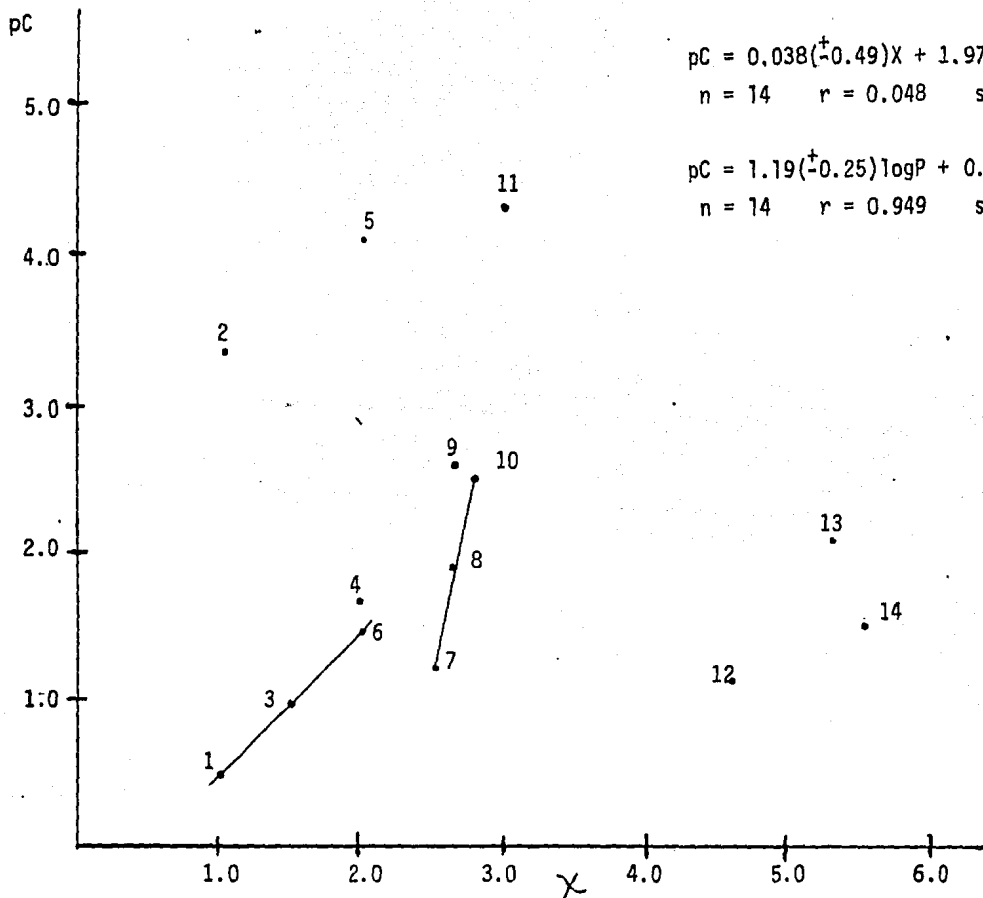
$$PC = -0.08(\log P)^2 + 1.44 \log P + 0.65$$

$$r = 0.952 \quad s_y = 0.385 \quad F(2, 11) = 53.44 \quad V.E. = 0.890$$

Estudio V-55







Narcosis, Tadpoles. 1) EtOH, 2) CS<sub>2</sub> 3) PrOH 4) Et<sub>2</sub>O 5) CHCl<sub>3</sub> 6) BuOH 7) Valeramide 8) Benzamide 9) o-Nitroaniline 10) Salicylamide 11) Thymol 12) Antipyrine 13) Phenobarbital 14) Aminopyrine  
 \*Case study 46 in C.Hansch and W.J.Dunn, III, J. Pharm. Sci; 61,1(1972).

Ecuación:

V-58

Actividad Biológica ( ):

$I_{50}$  de la transmisión postsináptica en ganglio cervical de conejo .

Tipo de compuestos:

Halogenuros de alquilo, eter etílico, amobarbital, etilcarbamato , alcoholes alifáticos y cloretona.

n=7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.68 \chi + 0.41$$

$$r = 0.771 \quad s_y = 0.971 \quad F(1,5) = 7.32 \quad V.E. = 0.513$$

$$pC = -0.34 \chi^2 + 2.96 \chi - 2.62$$

$$r = 0.942 \quad s_y = 0.573 \quad F(2,4) = 15.70 \quad V.E. = 0.831$$

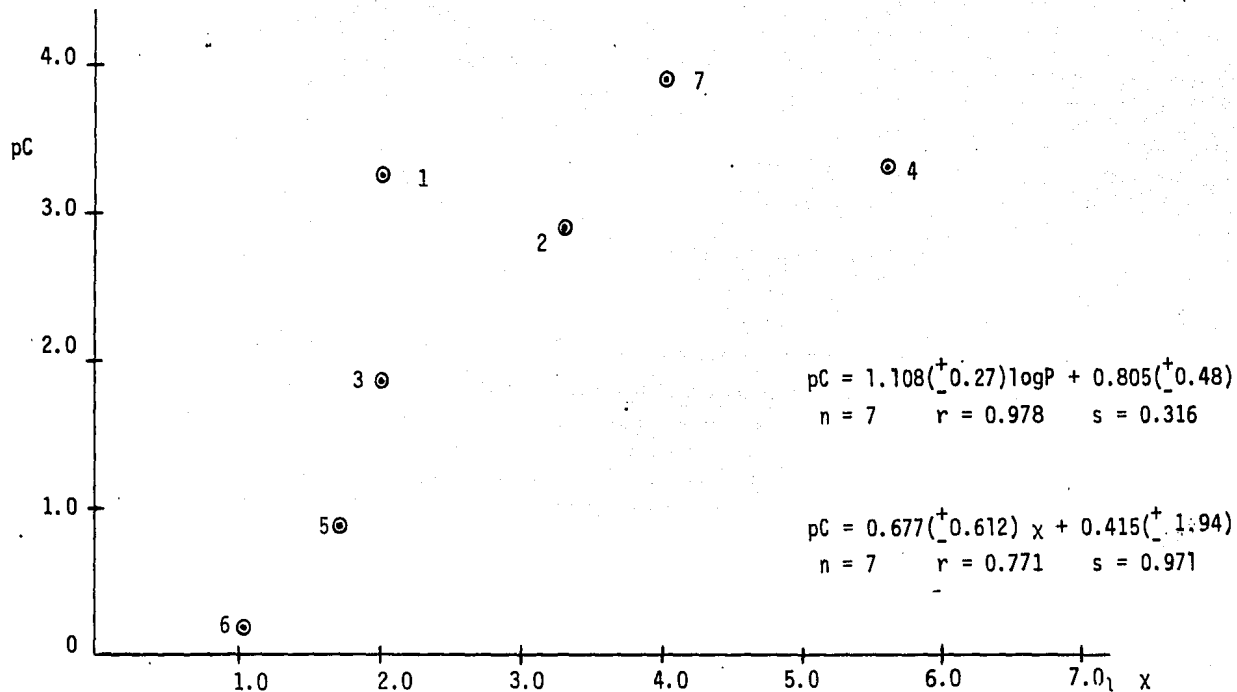
b) log P

$$pC = 1.14 \log P + 0.80$$

$$r = 0.978 \quad s_y = 0.316 \quad F(1,5) = 111.2 \quad V.E. = 0.948$$

$$pC = -0.16 (\log P)^2 + 1.51 \log P + 0.76$$

$$r = 0.986 \quad s_y = 0.285 \quad F(2,4) = 69.66 \quad V.E. = 0.958$$



1) 50 Postsynaptic pulse, Cervical Ganglion, Rabbit. 1)  $\text{CHCl}_3$  2) Chloretone 3)  $\text{Et}_2\text{O}$  4) Amobarbital 5) Ethyl carbamate 6) EtOH 7) Octyl alcohol

\* Case Study 48 in C. Hansch and Dunn, III, J. Pharm. Sci., 61, 1 (1972)

Ecuación:

V-61

Actividad Biológica ( ):

Narcosis de larvas de L.anaifera .

Tipo de compuestos:

Cetonas alifáticas y propionitrilo.

n=5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.83 \chi - 0.12$$

$$r = 0.962 \quad s_y = 0.231 \quad F(1, 3) = 37.67 \quad V.E. = 0.902$$

$$pC = 0.13 \chi^2 + 0.27 \chi + 0.42$$

$$r = 0.966 \quad s_y = 0.269 \quad F(2, 2) = 14.08 \quad V.E. = 0.867$$

b) log P

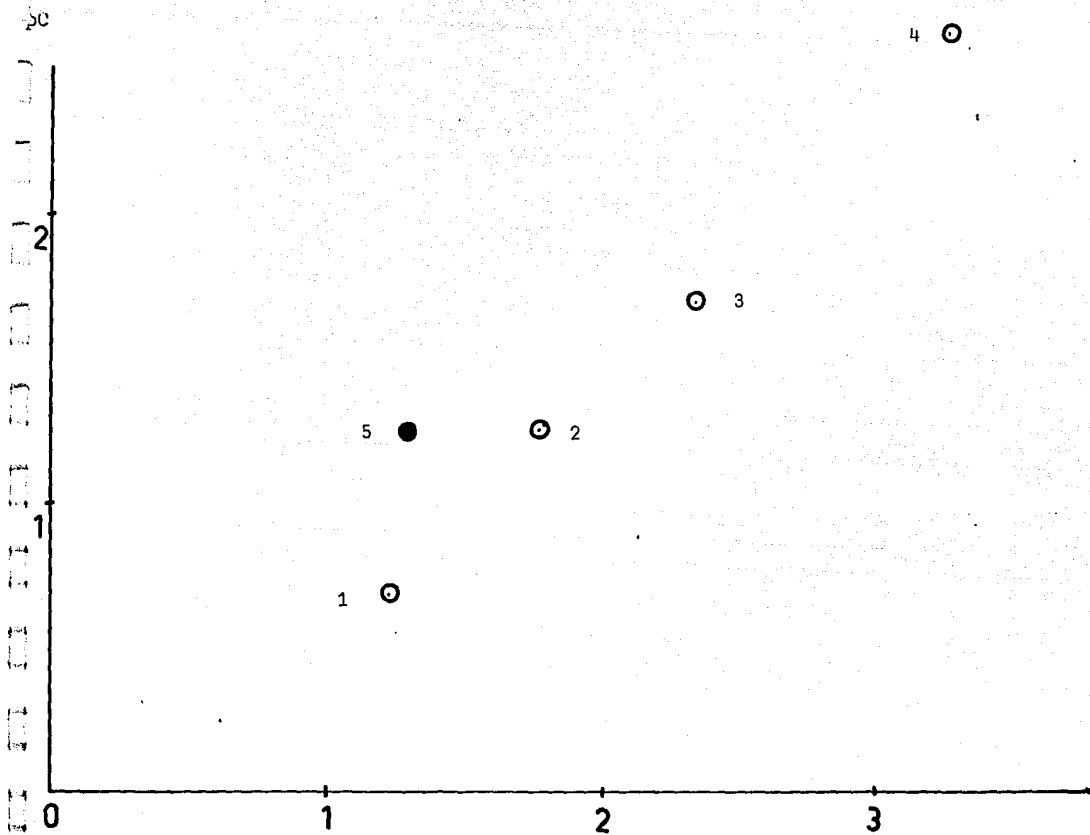
$$pC = 0.94 \log P + 0.99$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.086 \quad F(1, 3) = 292.4 \quad V.E. = 0.986$$

$$pC = -0.06(\log P)^2 + 1.04 \log P + 0.98$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.097 \quad F(2, 2) = 115.0 \quad V.E. = 0.983$$

Estudio V-61



Narcosis de larvas de L. anatifera

1) acetona, 2) 2-butanona, 3) 3-pentanona, 4) 2-heptanona, 5) propionitrilo

Ecuación:

V-66.

Actividad Biológica ( ):

Precipitación de nucleoproteínas de hígado de borrego a 40 °, en 30 minutos .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas, aminas, ésteres, éteres, antipirina y Cloroformo.

n=16

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.41 \chi - 0.58$$

$$r = 0.656 \quad s_y = 0.440 \quad F(1, 14) = 10.60 \quad V.E. = 0.39$$

$$pC = -0.24 \chi^2 + 1.58 \chi - 1.77$$

$$r = .876 \quad s_y = 0.291 \quad F(2, 13) = 21.51 \quad V.E. = 0.732$$

b) log P

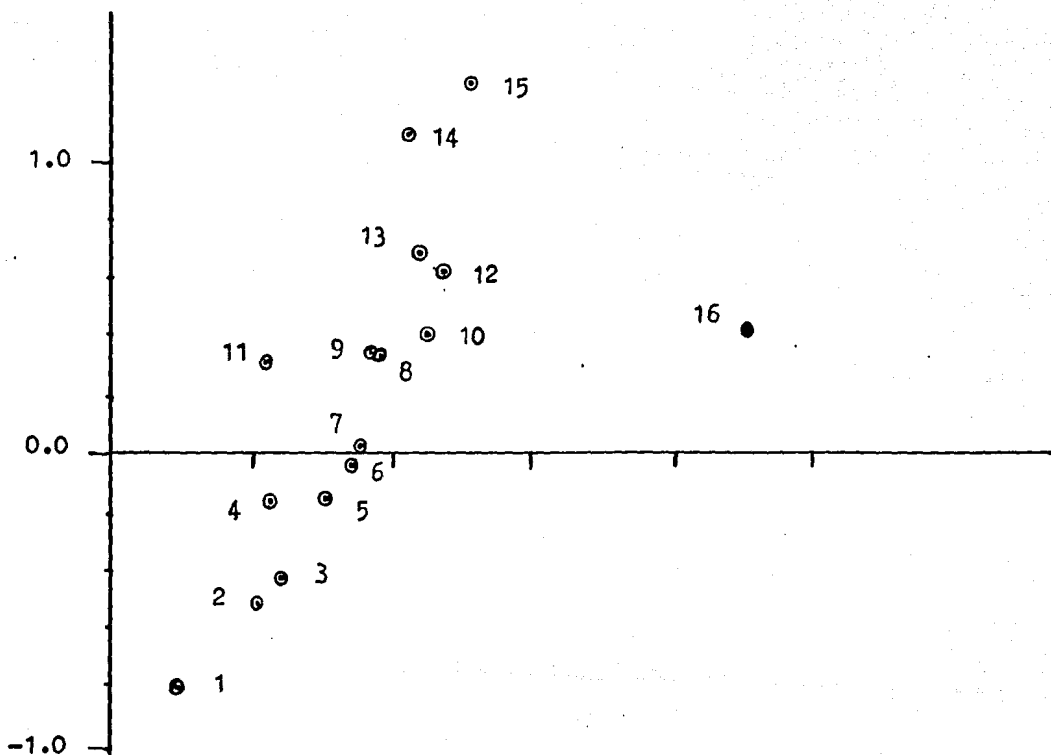
$$pC = 0.792 \log P - 0.17$$

$$r = 0.946 \quad s_y = 0.190 \quad F(1, 14) = 118.4 \quad V.E. = 0.887$$

$$pC = -0.07 (\log P)^2 + 0.89 \log P - 0.17$$

$$r = 0.948 \quad s_y = 0.192 \quad F(2, 13) = 58.25 \quad V.E. = 0.884$$

Estudio V-66



Precipitación de nucleoproteínas de hígado de borrego  
a 40 ° en 30 minutos .

- 1) MeOH, 2) EOH, 3) Acetona, 4) AlilOH, 5) PrOH, 6) ECarb, 7) Butanona, 8)  
iBuOH, 9) Py, 10) 2-Pentanona, 11) PrCarb, 12) iFOH, 13) Anilina, 14) Fenol,  
15) 2-Cresol, 16) Antipirina.

Ecuación:

V-67

Actividad Biológica ( ):

I<sub>100</sub> de succinato oxidasa de musculo de bovino  
a 40°  
..

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos y aromaticos, cetonas,  
aminas,esteres y antipirina.

n=16

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.43 \chi - 0.57$$

$$r = 0.655$$

$$s_y = 0.458$$

$$F(1, 14) = 10.51$$

$$V.E. = 0.388$$

$$pC = -0.25 \chi^2 + 1.65 \chi - 1.81$$

$$r = 0.876$$

$$s_y = 0.304$$

$$F(2, 13) = 21.34$$

$$V.E. = 0.731$$

b) log P

$$pC = 0.82 \log P - 0.14$$

$$r = 0.947$$

$$s_y = 0.194$$

$$F(1, 14) = 122.4$$

$$V.E. = 0.890$$

$$pC = -0.05 (\log P)^2 + 0.89 \log P - 0.14$$

$$r = 0.948$$

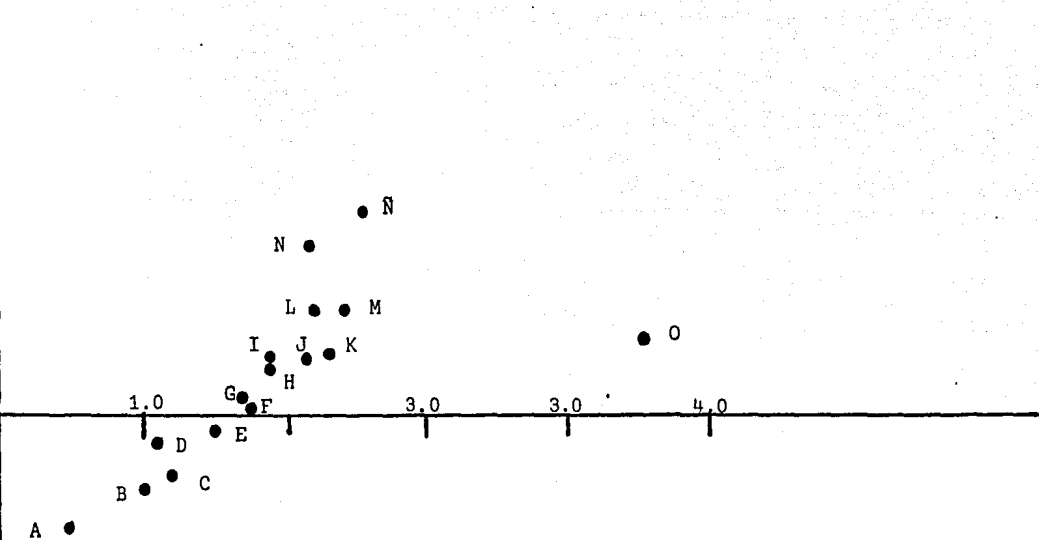
$$s_y = 0.199$$

$$F(2, 13) = 58.22$$

$$V.E. = 0.884$$



Estudio V-67



I<sub>100</sub> de succinato oxidasa de musculo de bovino a 40° .

A)MeOH,B)EOH,C)Acetona,D)AliliOH,E)PROH,F)2-Butanaona,G)ECarb,H) iBuOH,I)PrCarb,J)Piridina,K)2-Pentanona,L)Anilina,M)iPOH,N) Fenol, N)2-Cresol y O) Antipirina.

Ecuación:

V-68

Actividad Biológica ( ):

I<sub>100</sub> de succinato oxidasa de hígado de borrego  
a 40 °.

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas,  
aminas, ésteres y antipirina.

n=16

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.44 \chi - 0.55$$

$$r = 0.662 \quad s_y = 0.459 \quad F(1, 14) = 10.90 \quad V.E. = 0.397$$

$$pC = -0.25 \chi^2 + 1.65 \chi - 1.78$$

$$r = 0.873 \quad s_y = 0.310 \quad F(2, 13) = 20.84 \quad V.E. = 0.726$$

b) log P

$$pC = 0.84 \log P - 0.11$$

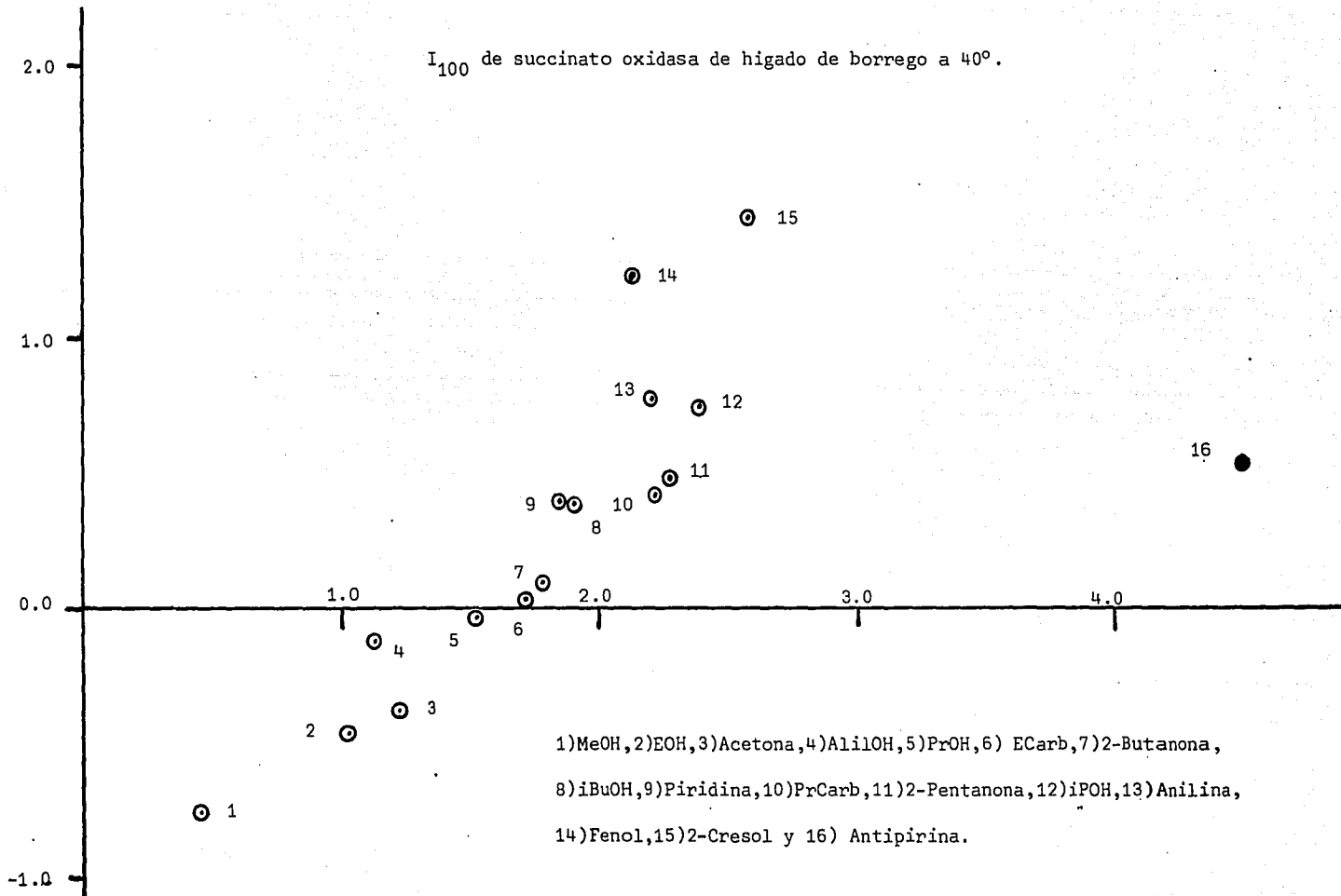
$$r = 0.949 \quad s_y = 0.194 \quad F(1, 14) = 125.8 \quad V.E. = 0.893$$

$$pC = -0.06(\log P)^2 + 0.91 \log P - 0.11$$

$$r = 0.950 \quad s_y = 0.198 \quad F(2, 13) = 60.49 \quad V.E. = 0.888$$

ESTUDIO V-68

$I_{100}$  de succinato oxidasa de hígado de borrego a 40°.



1) MeOH, 2) EOH, 3) Acetona, 4) AlilOH, 5) PrOH, 6) ECarb, 7) 2-Butanona,  
 8) iBuOH, 9) Piridina, 10) PrCarb, 11) 2-Pentanona, 12) iPOH, 13) Anilina,  
 14) Fenol, 15) 2-Cresol y 16) Antipirina.

Ecuación:

V-69

Actividad Biológica ( ):

Precipitación de nucleoproteínas de hígado de borrego a 40°, en 15 minutos .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas, aminas, ésteres, antipirina y éter etílico.

n=17

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.41 \chi - 0.48$$

$$r = 0.655 \quad s_y = 0.425 \quad F(1, 15) = 11.24 \quad V.E. = 0.390$$

$$pC = -0.24 \chi^2 + 1.57 \chi - 1.68$$

$$r = 0.878 \quad s_y = 0.279 \quad F(2, 14) = 23.46 \quad V.E. = 0.737$$

b) log P

$$pC = 0.77 \log P - 0.08$$

$$r = 0.931 \quad s_y = 0.206 \quad F(1, 15) = 96.99 \quad V.E. = 0.857$$

$$pC = -0.05 (\log P)^2 + 0.83 \log P - 0.07$$

$$r = 0.932 \quad s_y = 0.211 \quad F(2, 14) = 46.10 \quad V.E. = 0.849$$

Estudio V-69

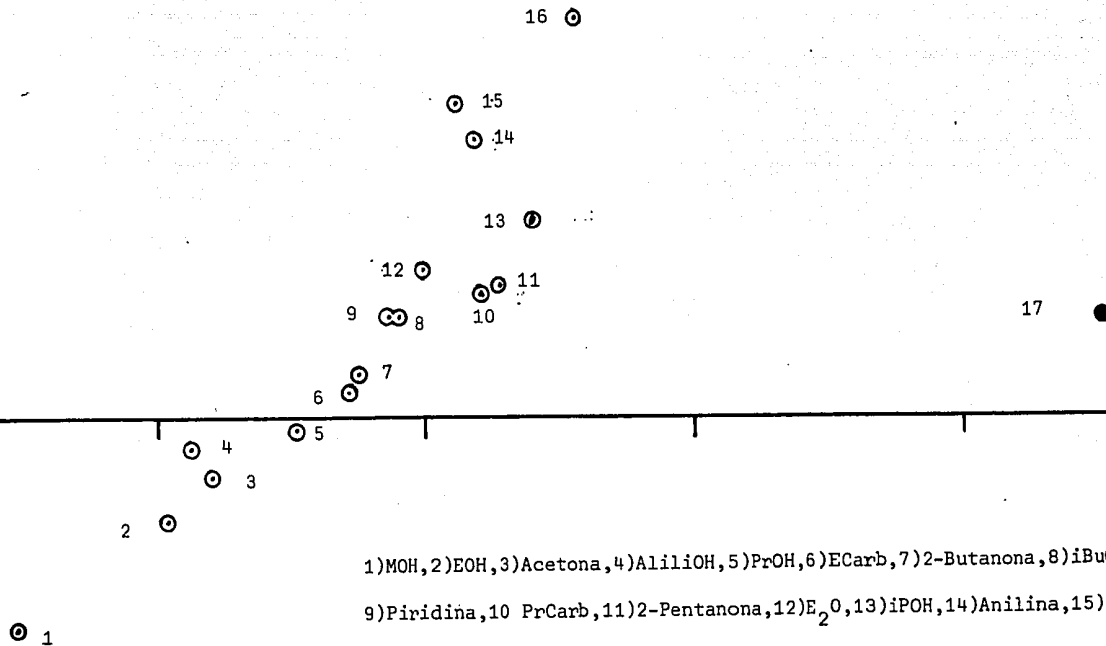
Precipitación de nucleoproteínas de hígado de borrego  
a 40 ° en 15 minutos .

2.0

1.0

0.0

1.0



1)MOH,2)EOH,3)Acetona,4)AlilOH,5)PrOH,6)ECarb,7)2-Butanona,8)iBuOH,  
9)Piridina,10)PrCarb,11)2-Pentanona,12)E<sub>2</sub>O,13)iPOH,14)Anilina,15)  
Fenol,16)2-Cresol y 17)Antipirina.

Estudio V-69

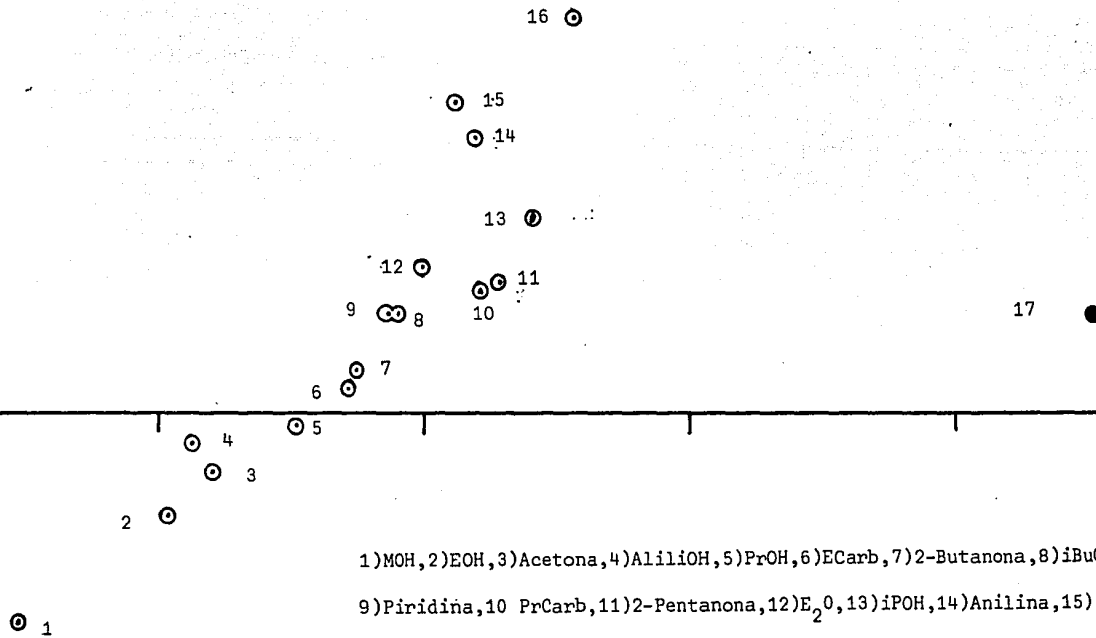
Precipitación de nucleoproteínas de hígado de borrego  
a 40 ° en 15 minutos .

2.0

1.0

0.0

1.0



1)MOH,2)EOH,3)Acetona,4)AliliOH,5)PrOH,6)ECarb,7)2-Butanona,8)iBuOH,  
9)Piridina,10 PrCarb,11)2-Pentanona,12)E<sub>2</sub>O,13)iPOH,14)Anilina,15)  
Fenol,16)2-Cresol y 17)Antipirina.

Ecuación:

V-70

Actividad Biológica ( ):

I<sub>15-20</sub> de succinato oxidasa de musculo de bovino a 40°.

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos y aromáticos , cetonas, y aminas.

n=13

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.94 \chi - 1.11$$

$$r = 0.929 \quad s_y = 0.243 \quad F_{(1,11)} = 69.79 \quad v.E. = 0.851$$

$$pC = 0.19 \chi^2 + 0.35 \chi - 0.73$$

$$r = 0.937 \quad s_y = 0.242 \quad F_{(2,10)} = 35.70 \quad v.E. = 0.853$$

b) log P

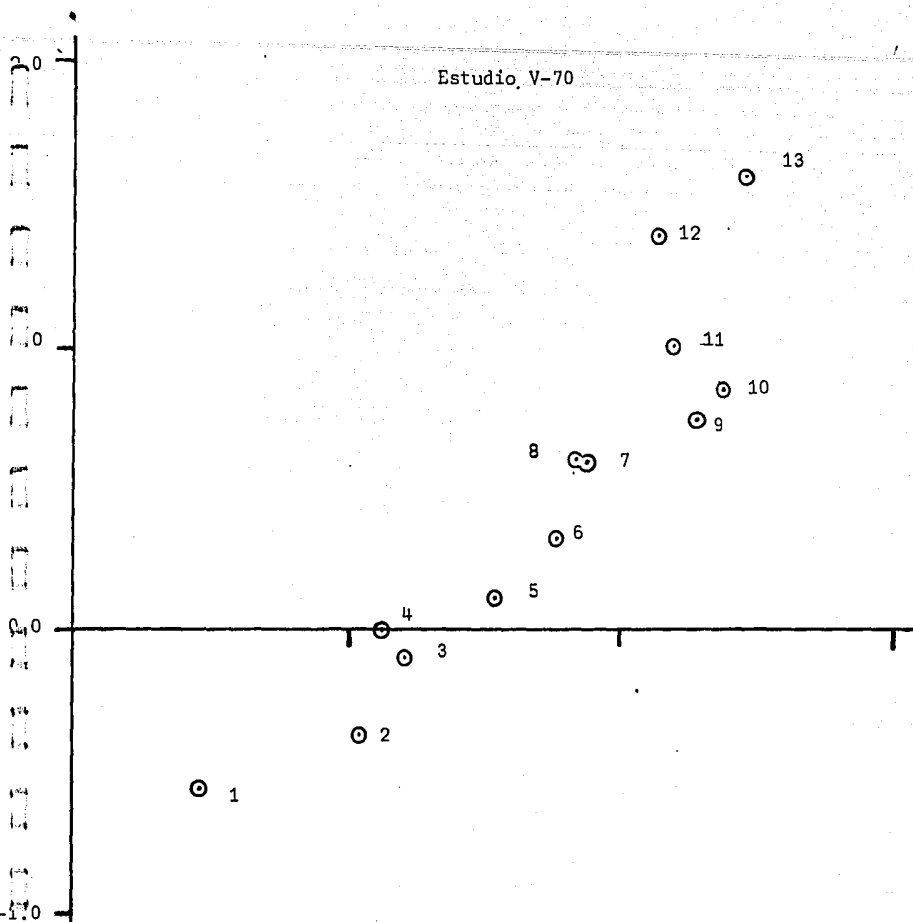
$$pC = 0.86 \log P + 0.03$$

$$r = 0.980 \quad s_y = 0.130 \quad F_{(1,11)} = 271.9 \quad v.E. = 0.958$$

$$pC = -0.03(\log P)^2 + 0.90 \log P + 0.03$$

$$r = 0.981 \quad s_y = 0.135 \quad F_{(2,10)} = 126.3 \quad v.E. = 0.954$$

Estudio, V-70



I<sub>15-20</sub> de succinato oxidasa de musculo de bovino a 40° .

1) MeOH, 2) EOH, 3) Acetona, 4) AlilOH, 5) PrOH, 6) 2-Butanona, 7) iBuOH, 8) Py, 9) 2-pentanona, 10) iPOH, 11) Anilina, 12) Fenol, 13) 2-cresol.



Ecuación:

V-71

Actividad Biológica ( ):

I<sub>15-20</sub> de succinato oxidasa de hígado de borrego a 40°

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas, aminas y cloroformo.

n=14

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.02 \chi - 1.14$$

$$r = 0.915 \quad s_y = 0.283 \quad F(1, 12) = 61.93 \quad V.E. = 0.824$$

$$pC = 0.17 \chi^2 + 0.50 \chi - 0.80$$

$$r = 0.920 \quad s_y = 0.288 \quad F(2, 11) = 30.20 \quad V.E. = 0.818$$

b) log P

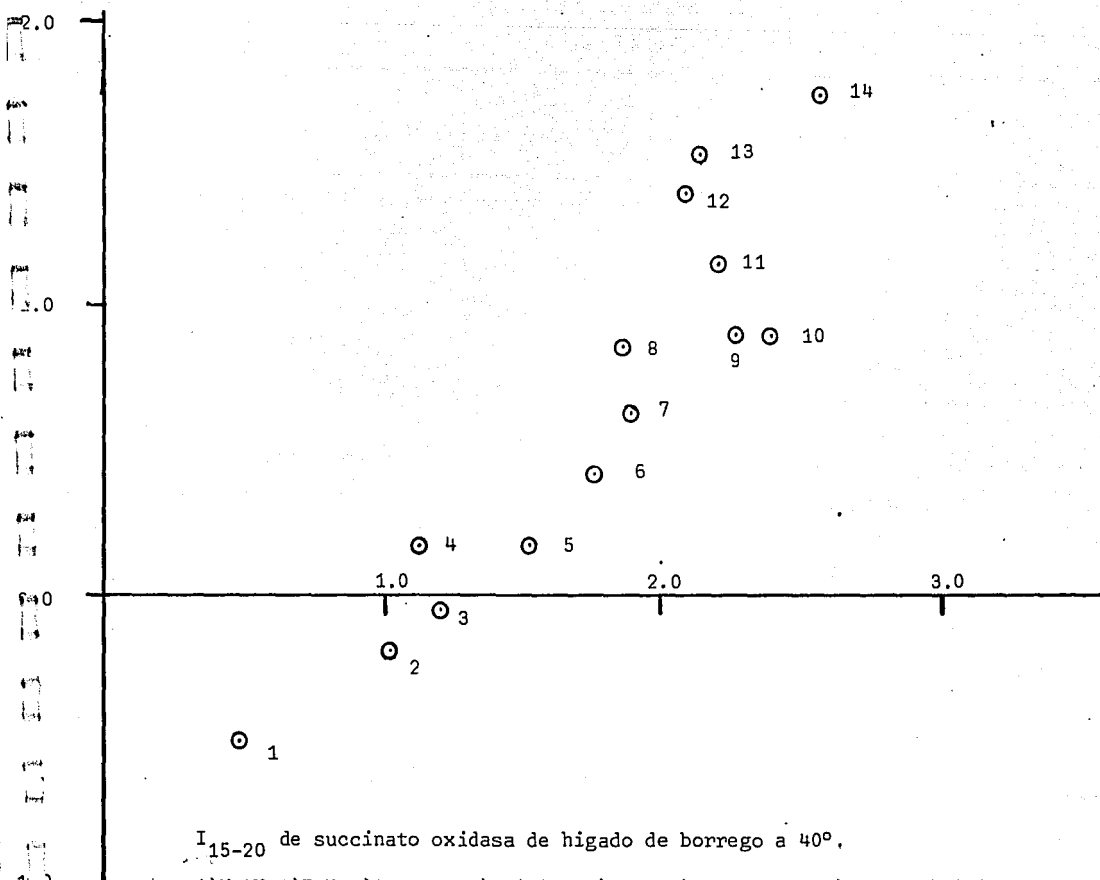
$$pC = 0.83 \log P + 0.10$$

$$r = 0.963 \quad s_y = 0.189 \quad F(1, 12) = 153.5 \quad V.E. = 0.921$$

$$pC = -0.11(\log P)^2 + 0.99 \log P + 0.10$$

$$r = 0.969 \quad s_y = 0.181 \quad F(2, 11) = 84.99 \quad V.E. = 0.928$$

Estudio V-71



I<sub>15-20</sub> de succinato oxidasa de hígado de borrego a 40°.

1) MeOH, 2) EtOH, 3) Acetona, 4) Alil-iOH, 5) PrOH, 6) 2-butanona, 7) iBuOH, 8) Piridina, ...

9) 2-pentanona, 10) iPOH, 11) Anilina, 12) CHCl<sub>3</sub>, 13) Fenol y 14) 2-Cresol.

Ecuación:

V-73

Actividad Biológica ( ):

Inhibición de alargamiento de fibrina .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifáticos, eter etílico, cloroformo  
y carbamato de etilo .

n=8

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.76 \chi - 0.58$$

$$r = 0.630$$

$$s_y = 0.665$$

$$F(1,6) = 3.955$$

$$V.E. = 0.297$$

$$pC = 0.49 \chi^2 - 0.66 \chi + 0.24$$

$$r = 0.682$$

$$s_y = 0.686$$

$$F(2,5) = 2.176$$

$$V.E. = 0.251$$

b) log P

$$pC = 0.84 \log P + 0.21$$

$$r = 0.934$$

$$s_y = 0.305$$

$$F(1,6) = 41.36$$

$$V.E. = 0.85.2$$

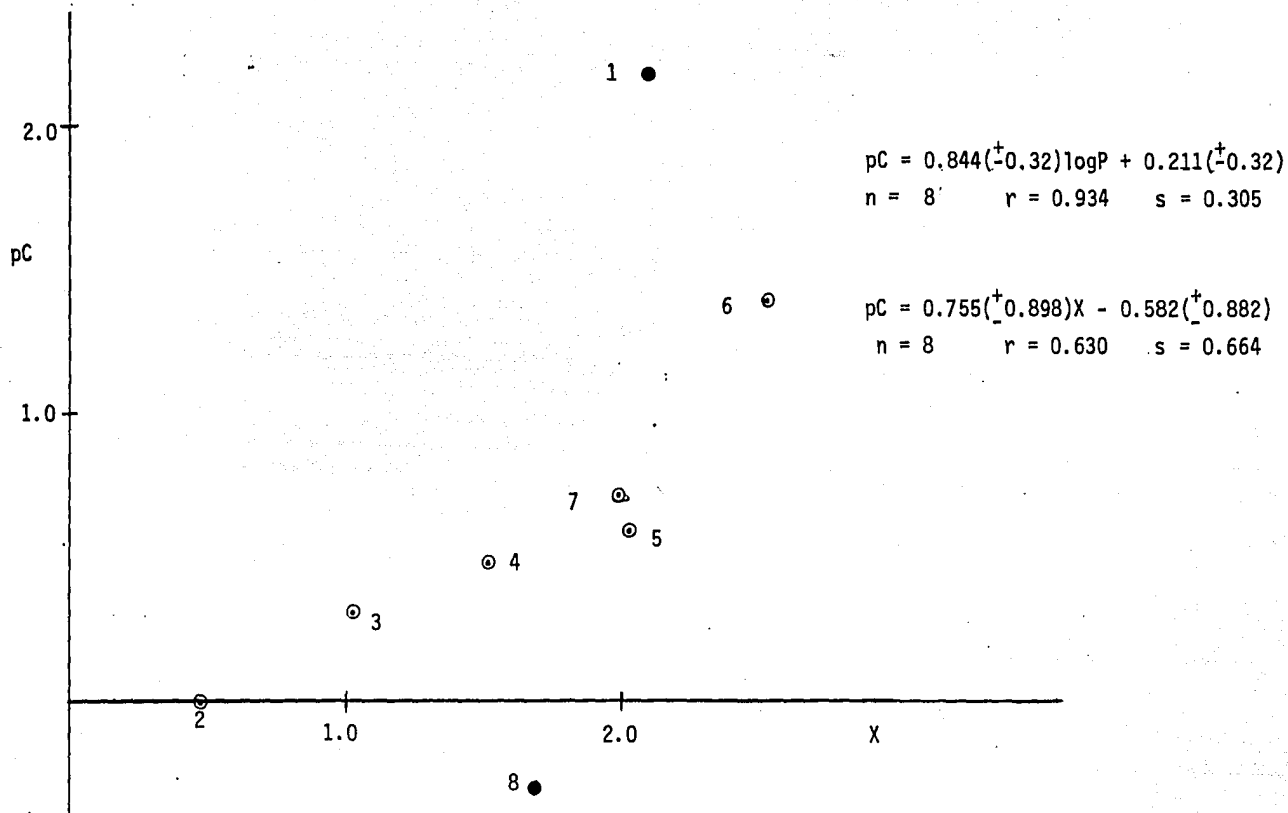
$$pC = 0.30 (\log P)^2 + 0.46 \log P + 0.13$$

$$r = 0.971$$

$$s_y = 0.224$$

$$F(2,5) = 41.16$$

$$V.E. = 0.920$$



Inhibition,swelling,fibrin. 1)  $CHCl_3$  2) MeOH 3) EtOH 4) PrOH 5) BuOH 6) PhOH  
 7)  $Et_2O$  8) Ethyl carbamate

\* Case study 81 in Hansch and Dunn,III, J. PHarm. Sci.,61,1(1972)

Ecuación:

V-74

Actividad Biológica ( ):

Dosis toxica mínima sobre hongos Madison 517 .

Tipo de compuestos:

Alcoholes alifaticos y aromaticos incluyendo  
glicoles, eteres, esteres, cetonas .

n=54

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$PC=0.78 X - 0.75$$

$$r=0.894 \quad s_y=0.450 \quad F(1, 52) = 205.7 \quad V.E.=0.794$$

$$PC=0.07 X^2 + 0.38 X - 0.24$$

$$r=0.899 \quad s_y=0.442 \quad F(2, 51) = 107.8 \quad V.E.=0.801$$

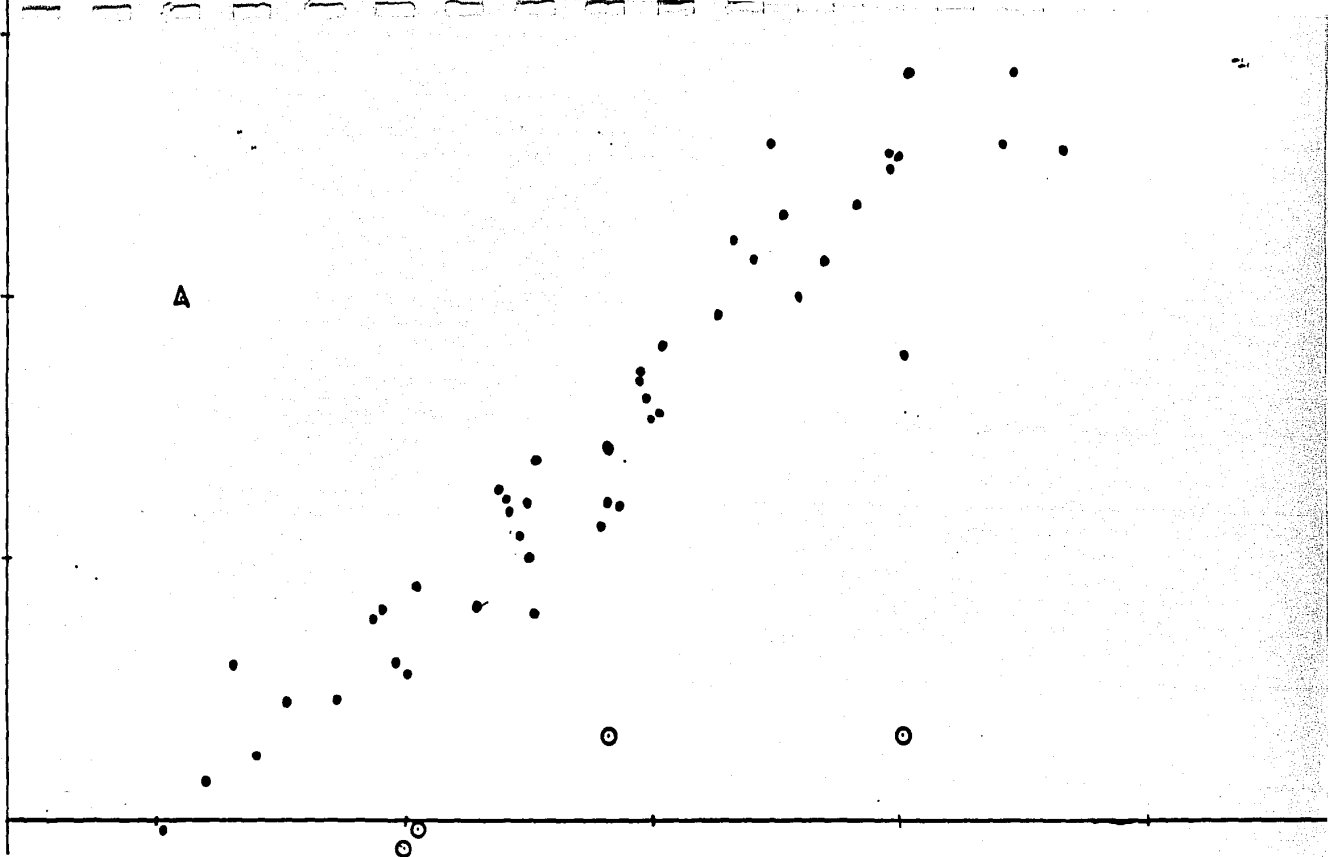
b) log P

$$PC=0.79 \log P + 0.35$$

$$r=0.960 \quad s_y=0.280 \quad F(1, 52) = 614.4 \quad V.E.=0.920$$

$$PC=0.04 (\log P)^2 + 0.65 \log P + 0.39$$

$$r=0.96 \quad s_y=0.272 \quad F(2, 51) = 326.9 \quad V.E.=0.925$$



Dosis tóxica mínima para hongos Madison 517

• alcoholes alifáticos y aromáticos, éteres, ésteres y cetonas, **A** alcohol alílico

○ glicoles

Ecuación:

V-76

Actividad Biológica ( ):

Conversión de Citocromo P-450 a P-420  
en hígado de conejo.

Tipo de compuestos:

Derivados de anilina.

n= 7

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC=0.93 X - 0.11$$

$$r=0.644 \quad s_y=0.340 \quad F(1,5) = 3.54 \quad V.E.=0.297$$

$$pC=5.37 X^2 - 24.66X + 28.94$$

$$r=0.937 \quad s_y=0.173 \quad F(2,4) = 14.52 \quad V.E.=0.818$$

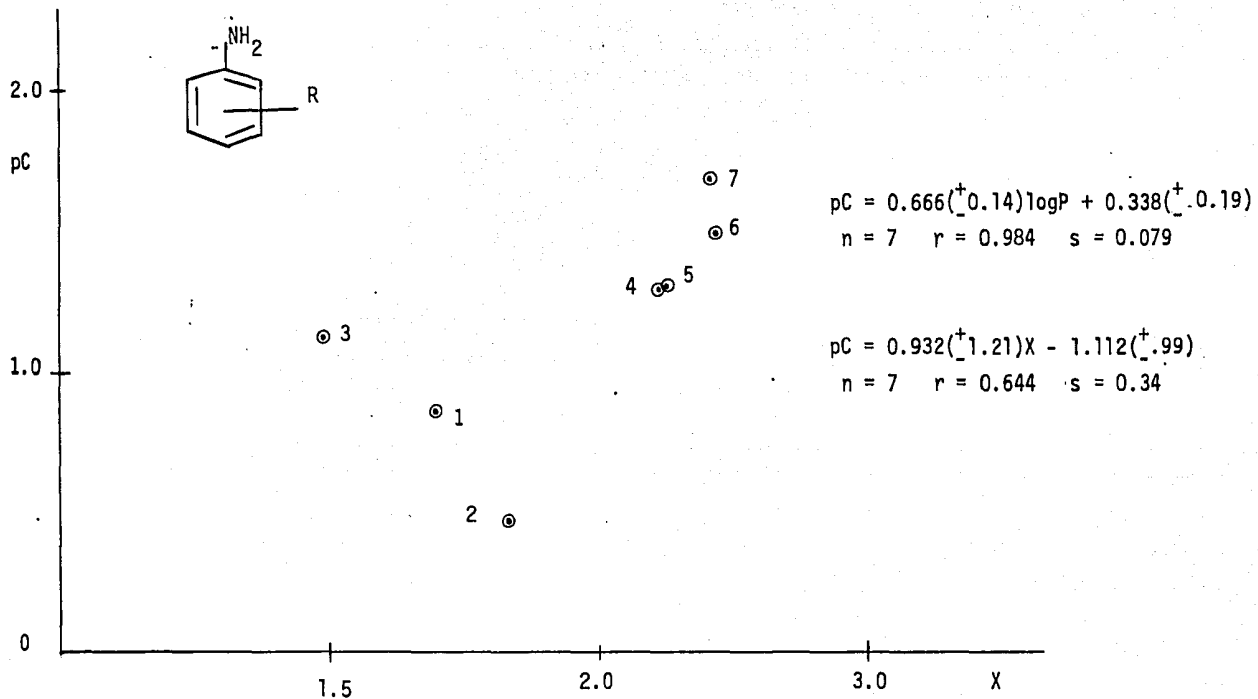
b) log P

$$pC=0.77 \log P + 0.34$$

$$r=0.984 \quad s_y=0.08 \quad F(1,5) = 154.1 \quad V.E.=0.962$$

$$pC=-0.02(\log P)^2 + 0.70 \log P + 0.32$$

$$r=0.984 \quad s_y=0.088 \quad F(2,4) = 62.1 \quad V.E.=0.953$$



Cytochrome P-450 conversion to P-420, liver, rabbit. R: 1) H 2) 3-hydroxy 3) 4-Fluoro 4) 4-methyl  
 5) 3-methyl 6) 2-Cl 7) 3-Cl

\* Case study 84 in C. Hansch and Dunn, III, J. Pharm Sci., 61,1(1972)



Ecuación:

V-77

Actividad Biológica ( ):

Conversión de Citocromo P-450 a P-420 por hígado de conejo.

Tipo de compuestos:

Fenoles.

n=14

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.81 \chi - 0.78$$

$$r = 0.915 \quad s_y = 0.290 \quad F(1, 12) = 61.66 \quad V.E. = 0.824$$

$$pC = -0.19 \chi^2 + 2.07 \chi - 2.77$$

$$r = 0.928 \quad s_y = 0.279 \quad F(2, 11) = 34.27 \quad V.E. = 0.837$$

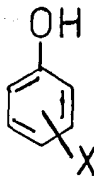
b) log P

$$pC = 0.54 \log P + 0.43$$

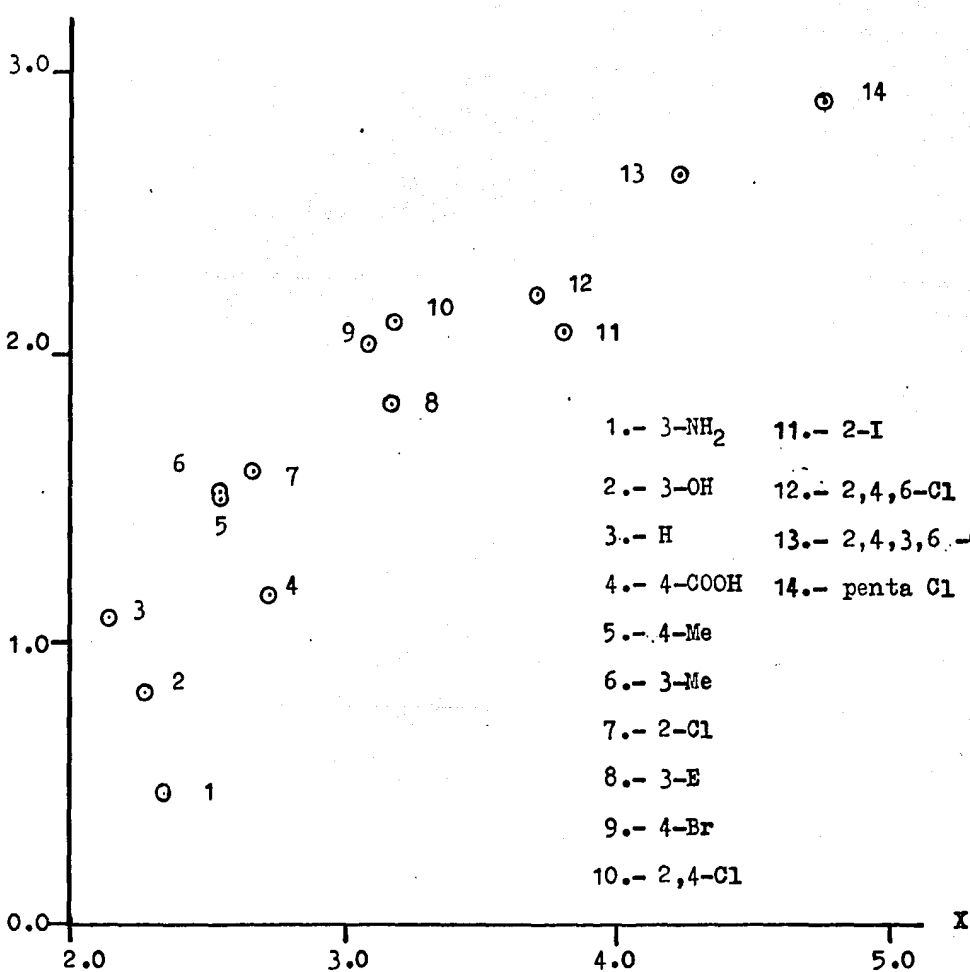
$$r = 0.983 \quad s_y = 0.134 \quad F(1, 12) = 334.1 \quad V.E. = 0.962$$

$$pC = -0.04 (\log P)^2 + 0.75 \log P + 0.22$$

$$r = 0.990 \quad s_y = 0.104 \quad F(2, 11) = 278.7 \quad V.E. = 0.977$$



Estudio V-77



Conversión de Citocromo p-450 a Citocromo P-420 por hígado de conejo .

Ecuación:

V-79

Actividad Biológica ( ):

Dosis tóxica mínima contra hongos Madison

517

Tipo de compuestos:

derivados halogenados

n = 13

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.40 X + 0.69$$

$$r = 0.650 \quad s_y = 0.339 \quad F(1, 11) = 8.06 \quad V.E. = 0.370$$

$$pC = 0.07 X^2 - 0.07X + 1.45$$

$$r = 0.657 \quad s_y = 0.326 \quad F(2, 10) = 3.81 \quad V.E. = 0.319$$

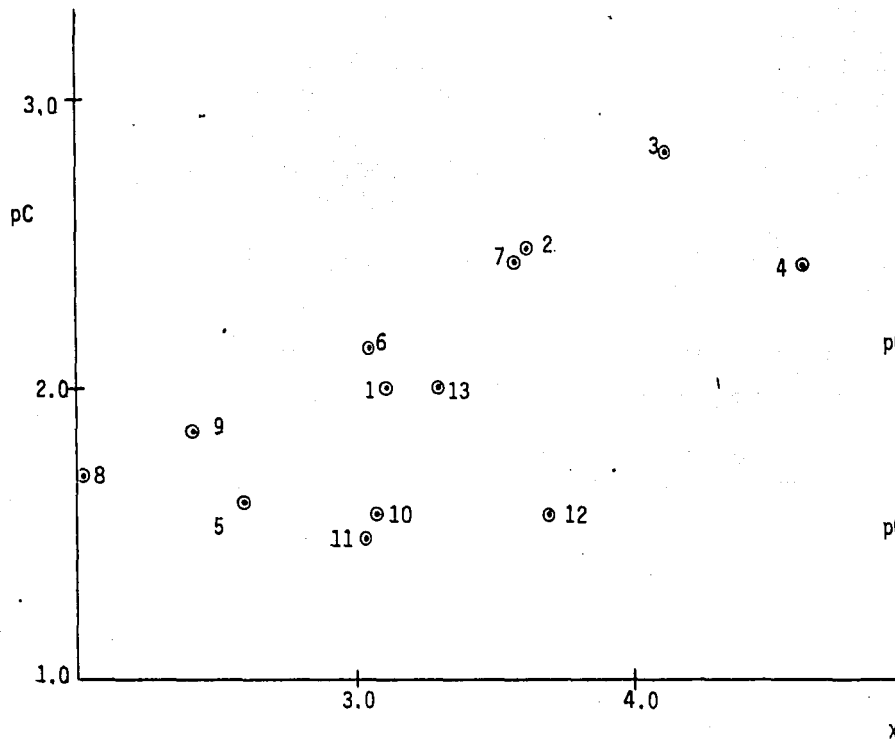
b) log P

$$pC = 0.46 \log P + 0.82$$

$$r = 0.886 \quad s_y = 0.206 \quad F(1, 11) = 40.22 \quad V.E. = 0.766$$

$$pC = -0.04(\log P)^2 + 0.58 \log P + 0.69$$

$$r = 0.936 \quad s_y = 0.165 \quad F(2, 10) = 35.07 \quad V.E. = 0.805$$



$$pC = 0.459^{(+0.16)} \log P + 0.825^{(+0.43)}$$

$$n = 13 \quad r = 0.886 \quad s = 0.207$$

$$pC = 0.404^{(+0.31)} X + 0.694^{(+1.03)}$$

$$n = 13 \quad r = 0.650 \quad s = 0.339$$

Minimum toxic Dose, Madison 517 Fungus. 1) Butyl Bromide 2) Pentyl Bromide 3) Hexyl Bromide 4) Heptyl bromide  
 5) Butyl Chloride 6) pentyl Chloride 7) Hexyl Chloride 8)  $CHCl_3$  9) Carbon tetrachloride 10)  $\beta_1, \beta$ -Dichloro  
 ethyl ether 11) 3-Chloropropyl acetate 12) 2,3-Dibromopropyl alcohol 13) Chloretone.  
 Case Study 91 in C. Hansch and Dunn III, J. Pharm Sci., 61, 1(1972)

Ecuación:

v-80

Actividad Biológica ( ):

Alargamiento de fibrina

Tipo de compuestos:

alcoholes alifáticos, eter etílico, etil-carbamato, y cloroformo

n = 8

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.77 \chi + 0.13$$

$$r = 0.640 \quad s_y = 0.659 \quad F(1,6) = 4.16 \quad V.E. = 0.311$$

$$pC = 0.63 \chi^2 - 1.06 \chi + 1.20$$

$$r = 0.726 \quad s_y = 0.646 \quad F(2,5) = 2.78 \quad V.E. = 0.337$$

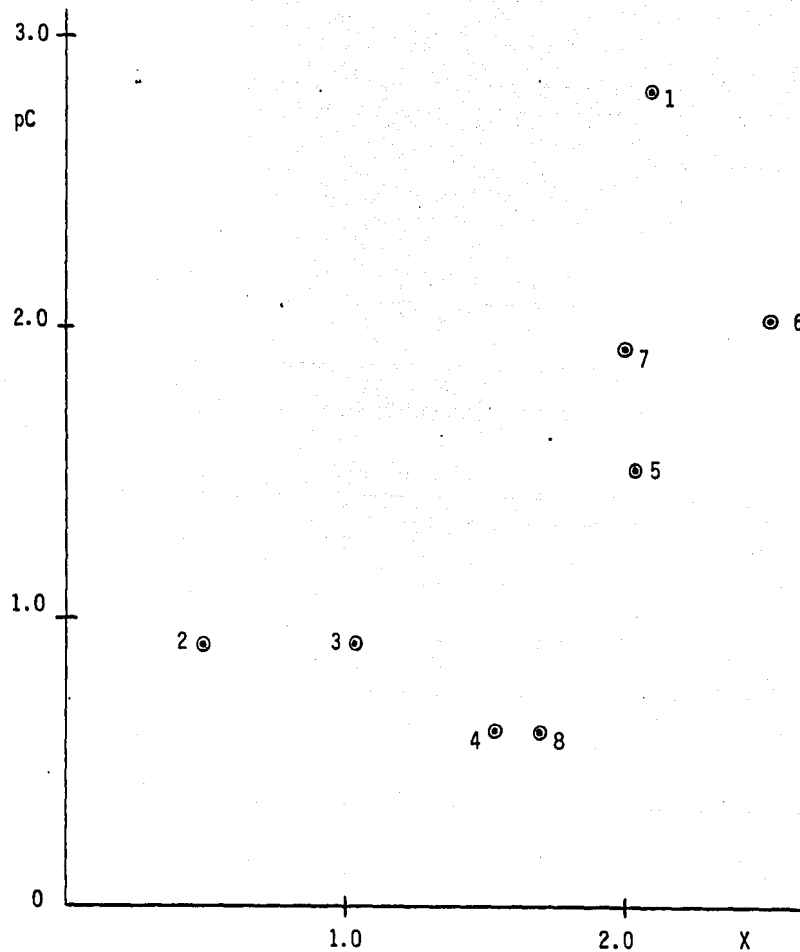
b) log P

$$pC = 0.81 \log P + 0.96$$

$$r = 0.893 \quad s_y = 0.386 \quad F(1,6) = 2.35 \quad V.E. = 0.763$$

$$pC = 0.30 (\log P)^2 + 0.42 \log P + 0.88$$

$$r = 0.931 \quad s_y = 0.344 \quad F(2,5) = 16.14 \quad V.E. = 0.812$$



$$pC = 0.807(\pm 0.41)\log P + 0.964(\pm 0.40)$$

n = 8      r = 0.893      s = 0.659

$$pC = 0.767(\pm 0.89)X + 0.13(\pm 1.58)$$

n = 8      r = 0.640      s = 0.659

Swelling, Fibrin. 1)  $\text{CHCl}_3$  2) MeOH 3) EtOH 4) PrOH 5) BuOH 6) PrOH 7)  $\text{Et}_2\text{O}$  8) Ethyl carbamate  
 \*Case Study 94 in C.Hansch and W.J.Dunn, III; J.Pharm. Sci., 61,1(1972)

Ecuación:

V-96

Actividad Biológica ( ):

DEM para hipnosis de ratas

Tipo de compuestos:

ureas

n = 23

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.56 \chi + 0.70$$

$$r = 0.872 \quad s_y = 0.171 \quad F(1, 21) = 66.39 \quad v.E. = 0.748$$

$$pC = 0.06 \chi^2 + 0.02 \chi + 1.86$$

$$r = 0.873 \quad s_y = 0.174 \quad F(2, 20) = 32.17 \quad v.E. = 0.739$$

b) log P

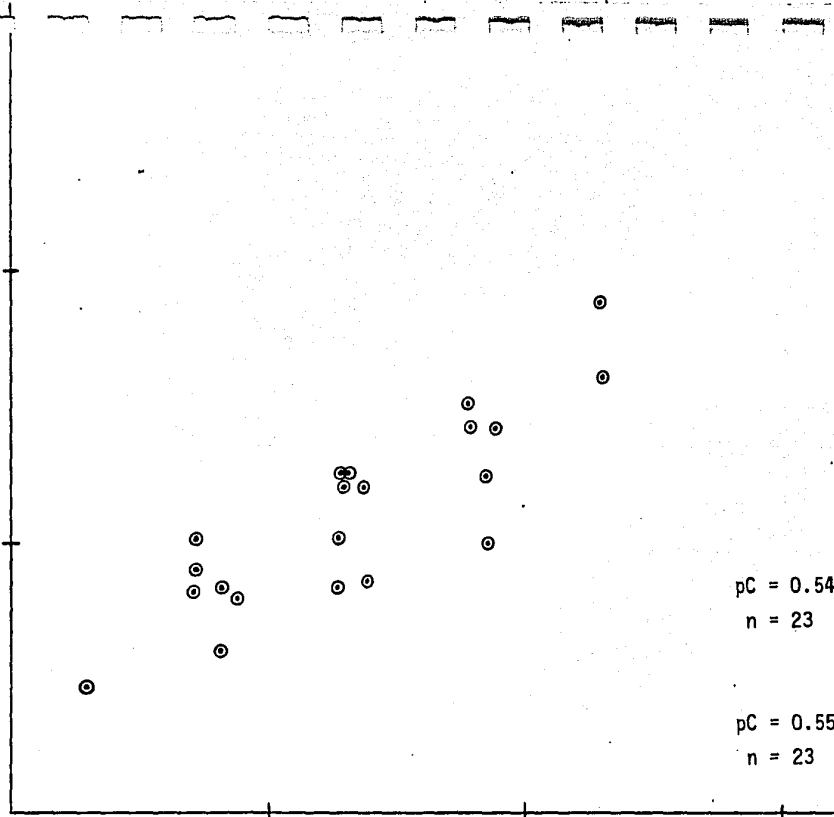
$$pC = 0.54 \log P + 2.42$$

$$r = 0.943 \quad s_y = 0.116 \quad F(1, 21) = 168.12 \quad v.E. = 0.884$$

$$pC = 0.003(\log P)^2 + 0.54 \log P + 2.42$$

$$r = 0.943 \quad s_y = 0.119 \quad F(2, 20) = 80.06 \quad v.E. = 0.878$$

pC  
4.0  
3.0  
2.0



$$pC = 0.546(+0.09)\log P + 2.418(+0.12)$$

n = 23      r = 0.943      s = 0.116

$$pC = 0.557(+0.14)X + 0.701(+0.62)$$

n = 23      r = 0.872      s = 0.171

X

MED, Hypnosis, mouse, ureas

\*Case Study 124 in C. Hansch and W.J.Dunn,III, J.Pharm. Sci. 61,1(1972)



Ecuación:

V-102

Actividad Biológica ( ):

Dosis tóxica mínima sobre hongos Madison

517

Tipo de compuestos:

aldehídos alifáticos

n = 5

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.34 X + 1.21$$

$$r = 0.937 \quad s_y = 0.095 \quad F(1, 3) = 21.70 \quad V.E. = 0.838$$

$$pC = 0.21 X^2 - 0.91 X + 2.99$$

$$r = 0.966 \quad s_y = 0.086 \quad F(2, 2) = 13.94 \quad V.E. = 0.866$$

b) log P

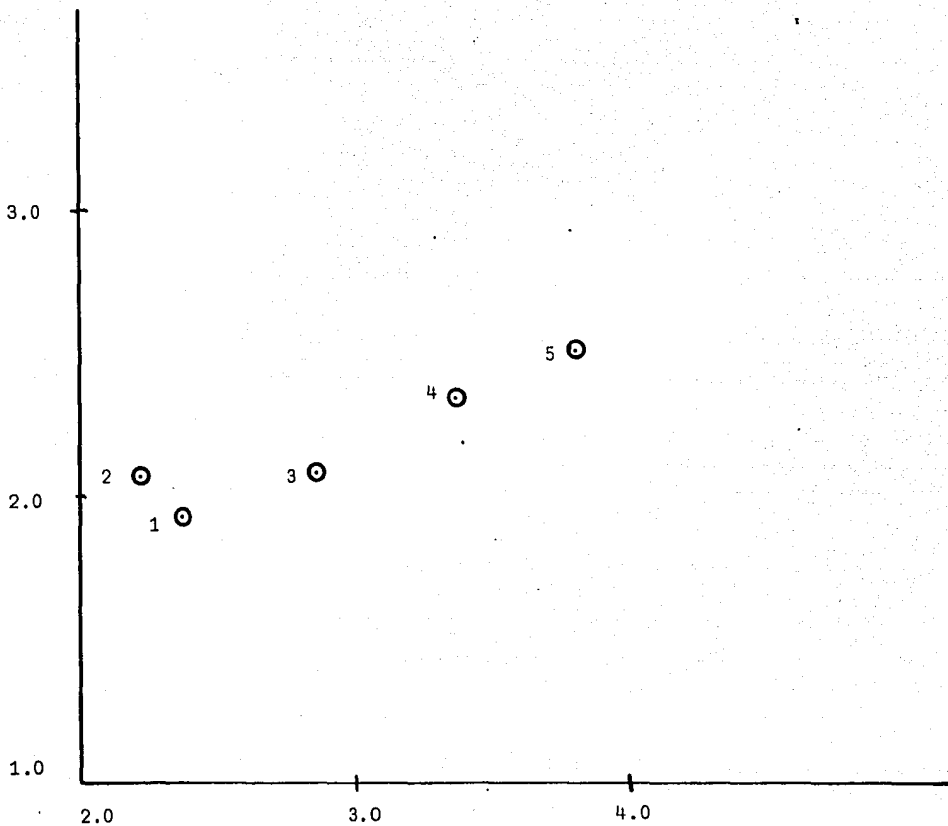
$$pC = 0.33 \log P + 1.57$$

$$r = 0.980 \quad s_y = 0.055 \quad F(1, 3) = 72.09 \quad V.E. = 0.947$$

$$pC = -0.09(\log P)^2 + 0.71 \log P + 1.21$$

$$r = 0.990 \quad s_y = 0.047 \quad F(2, 2) = 48.50 \quad V.E. = 0.960$$

Estudio V-102



Dosis tóxica mínima sobre hongos Madison 517

1)butiraldehido, 2) isopentaldehido, 3)pentaldehido, 4)hexaldehido

5) 2-etilhexaldehido

3.3.4 Tabla 6. Actividad biológica, ecuaciones de regresión, tipo, número de compuestos y resultados del análisis estadístico de los estudios considerados con una mejor correlación  $pC-X$  que  $pC-\log P$

Ecuación:

V-60

Actividad Biológica ( ):

Narcosis de rajolotes a 3°C.

Tipo de compuestos:

amidas aromáticas, alcohol etílico y acetona .

n= 4

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 1.50 \chi - 1.19$$

$$r = 0.995 \quad s_y = 0.170 \quad F_{(1,2)} = 209.7 \quad V.E. = 0.986$$

$$pC = 0.914 \chi^2 - 2.00 \chi + 1.57$$

$$r = 1.000 \quad s_y = 0.007 \quad F_{(2,1)} = 56014.4 \quad V.E. = 1.000$$

b) log P

$$pC = 1.89 \log P + 0.97$$

$$r = 0.967 \quad s_y = 0.440 \quad F_{(1,2)} = 28.97 \quad V.E. = 0.903$$

$$pC = -1.27 (\log P)^2 + 3.15 \log P + 1.17$$

$$r = 0.996 \quad s_y = 0.210 \quad F_{(2,1)} = 66.97 \quad V.E. = 0.977$$

Ecuación:

V-91

Actividad Biológica ( ):

LD<sub>50</sub> en ratones

Tipo de compuestos:

barbituratos

n = 2

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.40 \chi + 0.70$$

$$r = 0.855 \quad s_y = 0.133 \quad F(1, 10) = 27.15 \quad V.E. = 0.704$$

$$pC = -0.04 \chi^2 + 0.89 \chi - 0.62$$

$$r = 0.856 \quad s_y = 0.140 \quad F(2, 9) = 12.37 \quad V.E. = 0.674$$

b) log P

$$pC = 0.41 \log P + 2.18$$

$$r = 0.825 \quad s_y = 0.146 \quad F(1, 10) = 21.25 \quad V.E. = 0.648$$

$$pC = -0.07(\log P)^2 + 0.67 \log P + 1.95$$

$$r = 0.828 \quad s_y = 0.152 \quad F(2, 9) = 9.78 \quad V.E. = 0.615$$

Ecuación:

V-95

Actividad Biológica ( ):

DEM para hipnosis en rata

Tipo de compuestos:

barbituratos

n = 14

Relaciones Estructura-Actividad Biológica:

a) Conectividad Molecular

$$pC = 0.62 \cdot \chi + 0.17$$

$$r = 0.896 \quad s_y = 0.138 \quad F(1, 12) = 48.74 \quad v.E. = 0.786$$

$$pC = -0.02 \chi^2 + 0.83 \chi - 0.35$$

$$r = 0.896 \quad s_y = 0.144 \quad F(2, 11) = 22.37 \quad v.E. = 0.767$$

b) log P

$$pC = 0.65 \log P + 2.30$$

$$r = 0.876 \quad s_y = 0.150 \quad F(1, 12) = 39.50 \quad v.E. = 0.746$$

$$pC = 0.20 (\log P)^2 + 0.08 \log P + 2.66$$

$$r = 0.885 \quad s_y = 0.151 \quad F(2, 11) = 19.92 \quad v.E. = 0.744$$

### 3.3.5 Tabla 7. Significancia de la prueba de F

Tabla 7 Significancia de la prueba de F

Ecuación	Conectividad molecular		log P	
	lineal	cuadratica	lineal	cuadratica
1	0.9995	0.995	0.9995	0.995
2	0.975	0.95	0.995	0.95
3	0.995	0.95	0.995	0.975
4	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
5	0.975	0.95	0.99	0.95
6	0.995	0.995	0.9995	0.995
7	0.995	0.995	0.999	0.995
8	0.999	0.995	0.9995	0.999
9	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
10	0.9995	0.995	0.9995	0.995
11	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
12	0.999	0.99	0.9995	0.999
13	0.9995	0.995	0.9995	0.995
14	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
15	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
16	0.999	0.99	0.999	0.99
17	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
18	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
19	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
20	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
21	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
22	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
23	0.995	0.975	0.995	0.975



Ecuación	conectividad molecular		log P	
	lineal	cuadrática	lineal	cuadrática
24	0.975	0.95	0.975	0.95
25	0.995	0.975	0.999	0.975
26	0.995	0.975	0.999	0.975
27	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
28	0.9995	0.995	0.9995	0.9995
29	0.99	0.975	0.995	0.975
30	0.99	0.975	0.999	0.9995
31	0.975	0.975	0.9995	0.9995
32	0.999	0.975	.995	0.99
33	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
34	0.9995	0.9995	0.9995	0.999
35	0.9995	0.975	0.9995	0.995
36	0.9995	0.9995	0.9995	0.995
37	0.99	0.995	0.99	0.95
38	0.99	0.95	0.995	0.95
39	0.995	0.975	0.999	0.995
40	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
41	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
42	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
43	0.90	0.75	0.975	0.975
44	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
45	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
46	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
47	0.99	0.95	0.9995	0.9995
48	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995

Tabla 7

CONTINUA

Ecuación	conectividad molecular		log P	
	lineal	cuadrática	lineal	cuadrática
49	0.975	0.75	0.99	0.75
50	0.995	0.975	0.995	0.95
51	0.999	0.975	0.9995	0.995
52	0.9995	0.99	0.999	0.975
53	0.9995	0.99	0.999	0.975
54	0.975	0.75	0.99	0.90
55	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
56	0.10	0.25	0.9995	0.9995
57	0.995	0.95	0.99	0.95
58	0.95	0.975	0.9995	0.999
59	0.995	0.995	0.99	0.975
60	0.995	0.995	0.95	0.90
61	0.99	0.90	0.9995	0.99
62	0.995	0.975	0.995	0.99
64	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
65	0.9995	0.9995	0.9995	0.999
66	0.99	0.9995	0.9995	0.9995
67	0.99	0.9995	0.9995	0.9995
68	0.99	0.9995	0.9995	0.9995
69	0.995	0.9995	0.9995	0.9995
70	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
71	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
72	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
73	0.90	0.75	0.999	0.999
74	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995

Ecuación	conectividad molecular		log P	
	lineal	cuadrática	lineal	cuadrática
76	0.75	0.975	0.9995	0.999
77	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
78	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
79	0.975	0.90	0.9995	0.99
80	0.90	0.75	0.9995	0.99
81	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
82	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
83	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
84	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
85	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
86	0.995	0.95	0.995	0.95
87	0.995	0.99	0.995	0.99
88	0.995	0.95	0.995	0.95
89	0.995	0.975	0.995	0.975
91	0.9995	0.995	0.999	0.99
92	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
93	0.999	0.995	0.999	0.995
94	0.995	0.975	0.995	0.975
95	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
96	0.9995	0.9995	0.9995	0.9995
97	0.975	0.75	0.99	0.90
98	0.975	0.90	0.99	0.975
98''	0.995	0.995	0.995	0.995
99	0.995	0.995	0.995	0.975

Ecuación	conectividad molecular		log P	
	lineal	cuadrática	lineal	cuadrática
100	0.995	0.995	0.995	0.999
101	0.999	0.995	0.999	0.995
102	0.975	0.90	0.995	0.975
103	0.9995	0.9995	0.99	0.9995

95

Tabla 7

CONTINUA

### 3.4. Discusión.

De los resultados obtenidos al:

- a) correlacionar la actividad biológica (pC) con X, y
- b) comparar éstos con los obtenidos al correlacionar pC con el logaritmo del coeficiente de partición (log P)

se observan tres tipos de comportamiento, es decir; casos en los que la bondad del ajuste es similar, casos en los que es mejor con el log P y casos en los que X produce mejores correlaciones.

Para clasificar los estudios en estos grupos, se utilizó la cantidad de varianza explicada.

#### 3.4.1. Correlaciones consideradas como equivalentes:

Se encontró que en 70 casos de un total de 99, X presenta correlaciones equivalentes a las obtenidas usando log P. Estos casos fueron: 1-10, 12-27, 29, 32-41, 44-46, 49-54, 57, 59, 62, 64, 65, 72, 78, 82-89, 92-94, 97, 99-101, 103.

El número promedio de compuestos por estudio fué de 7.6, el tipo de compuestos y las actividades biológicas estudiadas, se presenta en las tablas 8 y 9

El grado de significancia de estas correlaciones, evaluado por medio de la prueba de F (tabla 7), fué equivalente con ambos parámetros y mayor de .975 en todos los casos.

El uso de la ecuación cuadrática, no mejora el grado de significancia de las correlaciones.

El promedio de la diferencia entre las pendientes en porciento fué de 4.7.

Tabla 8

Casos en los que las correlaciones  $\rho_{C-X}$  y  $\rho_{C-\log P}$  se consideraron equivalentes.

<u>Tipo de compuestos</u>	<u>No. de casos</u>
alcoholes alifáticos	35
etilendiaminas	6
p-hidroxibenzoatos	5
sales cuaternarias de amonio	4
alfa-bromoácidos	4
alcoholes y cetonas alifáticos	3
alcoholes alifáticos y aromáticos	2
ésteres alifáticos	2
fenoles	2
alcoholes alifáticos y carbamato de etilo	1
barbituratos	3
alfa-hidroxiácidos	1
carboxilatos aromáticos	1
cetonas alifáticas	1
Total	70

Tabla 9

Casos en los que las correlaciones  $pC-X$  y  $pC-\log P$  se consideraron equivalentes.

<u>Actividad biológica</u>	<u>No. de casos</u>
Efecto sobre membranas	7
efecto sobre microorganismos	28
efecto sobre organos aislados	9
efecto sobre organismos superiores	19
efecto sobre sistemas enzimáticos	7
Total	70

### 3. 4.2. Casos en los que log P, produce mejor correlación que X

En 26 de 99 casos, la correlación entre pC-log P, fué mejor que la encontrada entre pC-X, éstos fueron los estudios número 11, 28, 30, 31, 42, 43, 47, 48, 55, 56, 58, 61, 66-71, 73, 74, 76, 77, 79, 80, 96 y 102.

El número promedio de compuestos por estudio fué de 13.5, el tipo de compuestos y las actividades biológicas estudiadas se presenta en las tablas 10 y 11

El grado de significancia de las correlaciones obtenida por la prueba de F, se muestra en la tabla 7

El promedio del por ciento de diferencia entre las pendientes fué de 29

Tabla 10

Casos en los que la correlación obtenida con log P, es mejor que con X

Tipo de actividad	No. de casos.
efecto sobre macromoléculas	13
efecto sobre organismos superiores	4
efecto sobre tejidos aislados	5
efecto sobre microrganismos	4
Total	26



Tabla 11

Casos en los que la correlación obtenida con log P es mejor que con X

Tipo de compuestos	No. de casos
alcoholes alifáticos y aromáticos -----	3
alcoholes alifáticos y glicoles -----	3
alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas, aminas, esterés y antipiririna -----	2
alcoholes alifáticos, eteres, halogenuros de alquilo y esterés ----	2
alcoholes aromáticos -----	1
alcoholes aromáticos y alifáticos, aldehídos, cetonas y nitrilos -	1
alcoholes aliáticos, esterés aromáticos, hidrocarburos aromáti- cos, nitrilos, amidas aromáticas, halogenuros de alquilo y ni- trotetano -----	1
alcoholes alifáticos y aromáticos, amidas, eteres, halogenuros de alquilo, barbituricos, antipirina, aminopirina y disulfuro de carbono -----	1
halogenuros de alquilo, eter, amobarbital, esterés, alcoholes alifáticos y cloretona -----	1
cetonas y nitrilos -----	1
alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas, aminas, esterés, terés, antipirina, halogenuros de alquilo -----	1
alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas, aminas, esterés, antipirina y eter -----	1
alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas y aminas -----	1
alcoholes alifáticos y aromáticos, cetonas, aminas y halogenu- ros de alquilo -----	1
alcoholes alifáticos y aromáticos, incluyendo glicoles, eterés, esterés y cetonas -----	1
derivados de anilina -----	1
fenoles -----	1
halogenuros de alquilo -----	1
ureas -----	1
aldehidos -----	1

Al analizar los factores que influyen en la disminución de la correlación, se observó lo siguiente: (ver las gráficas correspondientes):

1.- En los estudios 11 y 28, efectuados sobre órganos aislados; al incluir en una misma serie alcoholes alifáticos y aromáticos, la calidad del ajuste disminuye.

Estudio	correlación con aromáticos	correlación sin aromáticos
11	0.963	0.992
28	0.944	0.976

2.- En los estudios 30, 31, 43 y 74, se observa, que por inclusión de moléculas con dos hidroxilos, se abate la correlación.

Estudio	correlación con glicoles	correlación sin glicoles
30	0.813	0.960
31	0.761	0.954
43	0.725	0.955
74	0.894	0.976

3.- En los estudios 48, 55, 56, 66, 70, 71, 79, 80 y 96, la falta de correlación, no puede atribuirse a ningún grupo específico, e incluso; se pueden distinguir familias de compuestos.

4.- Estudio 58. En este estudio, el cloroformo y el amobarbital, son los responsables de la baja correlación encontrada  $r = 0.771$  (sin estos dos compuestos  $r = 0.987$ )

5.- En los estudios 67 y 68, la correlación mejora cuando no se incluye antipirina

Estudio	r con antipirina	r sin antipirina
67	0.655	0.917
68	0.662	0.873

6.- En el estudio 69, el eter disminuye la correlación a 0.654 (sin eter la correlación es igual a 0.926)

7.- En el estudio 73, el cloroformo y el carbamato de etilo disminuyen la correlación de la serie a 0.639 (sin estos dos compuestos  $r = 0.928$ )

8.- El estudio 42, incluye alcoholes alifáticos y aromáticos con amplia variación estructural.

9.- En el estudio 61, el propionitrilo, cae fuera de la correlación de los demás miembros de la serie

10.- En el estudio 102, el único aldehído ramificado isopentaldehído, disminuye el ajuste de los puntos a la recta de regresión.

11.- En los estudios 47, 76 y 77, la baja correlación de la serie puede deberse a los efectos de asociación provocados por los sustituyentes y no explicados por la X

### 3.4.3. Casos en los que la correlación entre pC-X es mejor que pC-log P

Tres casos presentan mejor correlación con X, éstos fueron los estudios número: 60, 91 y 95

El estudio 60 tiene 4 compuestos de varias funcionalidades. La correlación y el grado de significancia fué mejor con X (tablas 6 y 7)

El estudio 91 tiene 12 compuestos, la correlación con X es mejor que con log P, con una probabilidad mayor de 0.9995 (tabla 7).

El estudio 95 tiene 14 compuestos, los resultados del análisis estadístico se reportan en las tablas 6 y,7 .

En ninguno de los casos anteriores se mejoró la correlación con la ecuación cuadrática.

El promedio de la diferencia de las pendientes en porciento fue de 9.2

Tabla 12

Casos en los que la correlación pC-X es mejor que pC-log P

Tipo de compuestos	no. de casos
amidas aromáticas, alcoholes y cetonas	1
barbituricos con sustituyentes variados	2

Tabla 13

Casos en los que la correlación pC-X es mejor que pC-log P

actividad biológica	no. de casos
efecto sobre organismos superiores	3

#### 4.0 Conclusiones

El por ciento de estudios que muestran una baja o nula correlación con X cuando:

- a) se incrementa la variedad estructural
- b) aumenta el número de compuestos en la serie

puede explicarse de acuerdo a las siguientes hipótesis:

- 1) existencia de varios mecanismos de acción ( 2 )
- 2) posibles interacciones inter o intramoleculares, como puente de hidrógeno, no evaluadas por X
- 3) el valor  $\delta$ , obtenido por regresión a partir de valores de refractividad molar, para algunos heteroátomos, no es una representación adecuada de la valencia asignada a estos átomos (Cl, S, etc.).

Sin embargo , en los estudios analizados, la consideración del inciso 1) luce poco probable, ya que para estos casos el hecho de que presenten altas correlaciones con log P, sugiere como factor determinante en el grado de actividad biológica, a las características hidrofóbicas; independientemente de que puedan tener diferentes mecanismos de acción. Esto hace plausible explicar las bajas correlaciones obtenidas en este estudio, en base a los factores mencionados en los incisos 2 y 3.

Se ha sugerido (73-79) el uso de conectividades de orden superior, en sus diferentes modalidades, para mejorar las correlaciones, sin embargo; en muchas ocasiones, ésto no es posible porque el reducido número de compuestos por estudio incrementa el riesgo de encontrar buenas correlaciones por azar (84-86)

Tomando en cuenta las restricciones mencionadas anteriormente, en consecuencia de el alto número de estudios en los que X presenta buenas correlaciones

y considerando que en el diseño de fármacos frecuentemente se hacen variaciones ligeras en una molécula considerada como base, se sugiere el uso de X como parámetro alternativo a log P, con las ventajas que ésto implica :

- a) Sencillo cálculo de X
- b) No requerir de la presencia física de la molécula
- c) parámetro derivado directamente de la estructura molecular.

## 5. Apéndice

## 5. Apéndice

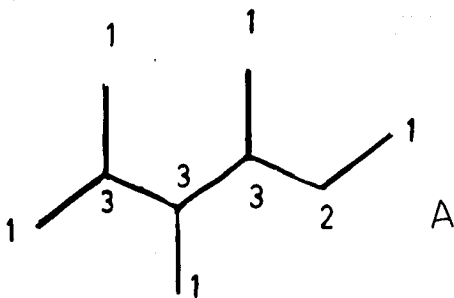
Programa para calcular el índice de conectividad Molecular en una calculadora HP41C



```
01*LBL "CM"  
02 STO 01  
03 TONE 9  
04 FS? 55  
05 PRX  
06 SORT  
07 1/X  
08 ST+ 02  
09 RCL 01  
10 STOP  
11 ADV  
12 SF 12  
13 " CM="
```

---

```
14 "F"  
15 ARCL 02  
16 TONE 0  
17 FS? 55  
18 PRA  
19 FS? 55  
20 GTO 01  
21 PROMPT  
22*LBL 01  
23 0  
24 STO 01  
25 STO 02  
26 CF 12  
27 TONE 5  
28 ADV  
29 " COMPU  
ESTO?"  
30 FS? 55  
31 PRA  
32 ADV  
33 END
```



COMPUESTO? A

3.0000	***
3.0000	***
3.0000	***
3.0000	***
9.0000	***
9.0000	***
6.0000	***
2.0000	***

CM=4.8914

COMPUESTO?

## 6. Bibliografía

## Bibliografía :

1. Woodridge K.R.H., Eur. J. Med. Chem., 15, 63 (1980).
2. Kier L.B. y L.H.Hall, Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research, Academic Press, N.Y. (1976).
3. Hansch C. y W.J.Dunn, J. Pharm. Sci., 61, 1 (1972).
4. Caballito C.J., Approches To Drug Design, en Medicinal Chemistry, ed. A. Burger, 3ed., Wiley - Interscience, E.U. (1970), V-I.
5. Martin Y.C., Quantitative Drug Design, Marcel Dekker Inc., N.Y. (1978).
6. Aburto L.A. y I. Róldan, Tesis, Facultad de Química, UNAM, México (1980).
7. Grunwald F.A., Hypoglycemic Agents in Medicinal Chemistry, Wiley, N.Y. (1970).
8. Cutting W., Handbook of Pharmacology, Appleton Century-Crofts, N.Y. (1969)
9. Barrett A.M., Design of  $\beta$ -Blocking Drugs, en Drug Design, ed. J. Ariens, Academic Press, N.Y. (1972), V-III
10. Martin Y.C. , W.B. Martin y J.D. Taylor, J. Med. Chem., 18, 883 (1975).
11. Jakoby W.B., Wilchek M., Methods in Enzimology, Academic Press, N.Y. (1977), V-XLVI.
12. Schaeffer H.J., Design of Reversible and irreversible enzyme inhibitors, en Drug Design, ed. J. Ariens, Academic Press, N.Y. (1977), V-II.
13. Woltenden R., Ann. Rev. of Bioph. and Bioengineering, 5, 271 (1976).
14. Rando R.R., Science, 185, 320 (1974).
15. Abels R.H. y A.L. Maycock, Acc. of Chem. Res., 9, 313 (1976).
16. a) Walkenburg J.W.V., prefacio en Biological Correlations -The Hansch Approach, American Chemical Society, E.U. (1972).  
b) Brock N.W., ChemTech., 1, 573 (1973).
17. Hansch C. y J. Fukunaga, ChemTech., 3, 573 (1973).
18. Ariens E.J., Molecular Pharmacology, ed. E.J. Ariens, Academic Press, N.Y. (1964), V-III .

19. Baker B.R. Design of Active-Site-Directed Irreversible Enzyme Inhibitors, Wiley, N.Y. (1967).
20. Schoellman G., E. Shaw, Biochem. 2, 252 (1963).
21. Taylor J.D., A.A. Wykes, Y.C. Gladish y W.B. Martin, Nature, 187, 941 (1960).
22. Hellerman L. y V.G. Erwin, J. Biol. Chem., 243, 5234 (1968).
23. Wolfenden R., Biochem., 9, 3403 (1970).
24. Toppliss J.G. y Y. Martin, en Drug Design, ed. E.J. Ariens, Academic Press, N.Y. (1975), V-V.
25. Purcell W.P., C.E. Bass y J.M. Clayton, Strategy of Drug Design: a Guide to Biological Activity, Wiley-Interscience, E.U. (1973).
26. Bustard T.M., J. Med. Chem. 17, 777 (1974).
27. Hansch C., H. Unger y A.B. Forsythe, J. Med. Chem. 16, 1212 (1973).
28. Kier L.B. y E.B. Tritt, J. of Pharm. and Exp. Ther., 174, 97 (1970).
29. Kier L.B., Fundamental Concepts in Drug-Receptor Interactions, Academic Press, N.Y. (1970).
30. Horn A.S., J.R. Rodgers, J. of Pharm. and Pharmacol., 29, 257 (1977).
31. Bradbury A.F., D.G. Smith, C.R. Snell, Nature, 262, 778 (1977).
32. Roques B.P., C. Barbay, R. Jaureguiberry, R. Oberlin, M. Anteunis y A.K. Lala, Nature, 262, 778 (1976).
33. Jones C.R., W.A. Gibbons, V. Garsky, Nature, 202, 779 (1976).
34. Martin Y., en Drug Design, ed. E.J. Ariens, Academic Press, N.Y. (1978) IV-VIII.
35. Weintraub H.J.R. y A.J. Hopfinger, Molecular and Quantum Pharmacology, Reidel Dordrecht, (1973).
36. Hopfinger A.J., R.D. Battershell, J. Med. Chem. 19, 569 (1976).
37. Wootton R., R. Crenfield, G.C. Seppey y P.J. Goodford, J. Med. Chem., 18, 607 (1975).
38. Darvas F. J. Med. Chem., 17, 779 (1974).
39. Gould R.F., ed., Biological Correlations - The Hansch Approach, American Chemical Society, Washington D.C. (1972).

- 40.- Frie S.M. y J.W.Wilson, *J. Med. Chem.*, 7, 395(1964).
- 41.- Harman H.H., Modern Factor Analysis, University of Chicago Press, Chicago(1967).
- 42.- Overall J.F., C.J.Klett Applied Multivariate Analysis, McGraw-Hill, N.Y. (1972)
- 43.- Martin Y. Holand J. B., Ch.H. Jarboe y N. Plotnikoh, *J. Med. Chem.*, 17, 409(1974).
- 44.- Hansch C., S.H. Unger y A.B. Forsythe, *J. Med. Chem.*, 16, 1212(1973)
- 45.- Sokai R., *Sci.*, 185, 1115(1974)
- 46.- Hiller S A., V.E. Golender, A.B. Roseblit, L.A. Rastrigin y A.B. Glaz, *Computers and Biomedical Research*, 6, 411(1972)
- 47.- Kowalski B.R., *Chemtech*, 300(1974)
- 48.- Kowalski B.R. y C.F. Bender, *JACS* 94, 5632(1972)
- 49.- Kowalski B.R., *JACS*, 96, 916(1974)
- 50.- Ting, H Kai-Li, R.T.C. Lee, G.W.A. Milne, M. Shapiro y A.M. Guarino, *Sci.*, 180, 417(1973)
- 51.- Hansch C., A.R. Stewara, S.M. Anderson y D. Bentley, *J. Med. Chem.*, 11, 1(1968)
- 52.- Norrington F.E., R.M. Hyde, S.G. Williams y R. Wootem, *J. Med. Chem.*, 18, 6046(1975)
- 53.- Kier L.B., Molecular Orbital Studies of Biological Molecule Conformations en Biological Correlations-The Hansch Approach, American Chemical Society Washington D.C. 1972
- 54.- Kier L.B., Molecular Orbital Theory en Drug Research, Academic Press E.U., 1971
- 55.- Ariens E.J., A general Introduction to the Field of Drug Design, en Drug Design, Academic Press, E.U., 1971
- 56.- Gearin J.E., Receptor Site Theory en Principles of Medicinal Chemistry, ed. W.O. Foye, Lea Febiger, Philadelphia, 1974
- 57.- Korolkovas A. Essentials of Molecular Pharmacology, Wiley-Interscience, N.Y., 1970
- 58.- Goldstein A., L. Arow y S.M. Kalman, Principles of Drug Actions, Harper International, Singapur, 1964

- 59.- Ariens e. j. ed., Molecular Pharmacology, vol I, Academic Press, N.Y.  
1964
- 60.- Bentley R. Molecular Asymetry in Biology, vol I, Academic Press, N.Y.  
1969
- 61.- Gates M. , Sci. Amer., 215,131(1966)
- 62.- Randic M. , JACS, 97,6609(1975)
- 63.- Kier L.B., L.H.Hall, W.J.Murray y M. Randic, J.Pharm.Sci.,64,1971(1975)
- 64.- Murray W.J., L.H.Hall y L.B.Kier, J.Pharm.Sci.,64,1978(1979)
- 65.- Wiener H., J.Am.Chem.Soc.,17,2636(1947)
- 66.- Gordon M. y G.R.Scantebury, Trans.Faraday Soc.,60,605(1964)
- 67.- Hosoya H., Bull.Chem.Soc;Japan,44,2332(1971)
- 68.- Tucker A.W. y H.S.Bailey, Sci.Am., enero, 66(1950)
- 69.- A.D.Aleksandrov, A.N.Kalmogorov, M.A.Laurentiev eds., Mathematics, M.I.T.  
Press, 1963. Cap. XVIII
- 70.- Kier L.B., L.H.Hall, J.Pharm.Sci.,65,1806(1976)
- 71.- Canas-Rodriguez A. y M.S.Tute, Pitfalls in the use of  $\pi$  constants en  
Biological Correlations-The Hansch Approach, American Chemical Society,  
Eashington D.C., 1972
- 72.- Manual del usuario de la HP41C, Hewlett-Packard, Brasil, 1980
- 73.- Kier L.B., W.J.Murray, M.Randic y L.H.Hall, J.Pharm.Sci.,65,1229(1976)
- 74.- Murray W.J., L.B.Kier, J.Med.Chem.,19,573(1976)
- 75.- Murray W.J., y L.B.Kier, J.Pharm.Sci.,66,642(1977)
- 76.- Kier L.B., R.J.Simons y L.H.Hall, J.Pharm.Sci.,29,725(1978)
- 77.- Kier L.B., L.H.Hall, J.Pharm.Sci.,67,1408(1978)
- 78.- Hall L.H., L.B.Kier, J.Pharm.Sci.,67,1943(1978)
- 79.- Glennon R.A., L.B.Kier, A.T.Shulgin, J.Pharm.Sci.,68,906(1979)
- 80.- Snedecor G.W., W.G.Cochran, Statistical Methods, 6<sup>a</sup> ed., The Iowa State  
University Press, Iowa 1967.

- 81.- Dixon W.J., F.J.Massey, Introducción al análisis estadístico, 2a ed.,  
MacGraw-Hill, México, 1970
- 82.- Daniel W.W., Bioestadística, Limusa, México, 1979
- 83.- Graing P.N., C.Hansch, J.W.McFarland, Y.C.Martin, W.P.Purcell y R.Zahrad  
nik, J. Med. Chem., 14, 447 (1971)
- 84.- Topliss J.G., R.P.Eduars, J. Med. Chem., 22, 1238 (1979)
- 85.- Hudson D.R., G.E.Bass, W.P.Purcell, J. Med. Chem., 13, 1185 (1970)
- 86.- Topliss J.G., R.J.Costello, J. Med. Chem., 15, 1066 (1972)