

95

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

INTRODUCCION AL ESTUDIO DE DISEÑO
DE FARMACOS

CRISTINA DIAZ PADILLA GUERRERO
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

1975



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

CLAS. Tesis
ADQ. 1975
FECHA 11-92
PROC. 11-92



QUÍMICA

A mis Padres con el cariño de siempre.

A mis hermanos.

Para José Antonio.

Al Dr. Jorge Reyes López por
el estímulo y las valiosas -
ideas para la realización de
este trabajo.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: RAMON UIACIA ESTEVE
VOCAL: ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: JORGE REYES LOPEZ
1er. SUPLENTE: MA. ELENA BUSTAMANTE CALVILLO
2do. SUPLENTE: MARIO MIRANDA CASTRO

Sitio donde se desarrolló el tema:

FACULTAD DE QUIMICA

CRISTINA DIAZ PADILLA GUERRERO

SUSTENTANTE

DR. JORGE REYES LOPEZ

ASESOR DEL TEMA

CONTENIDO

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	3
1. Primeros intentos para relacionar la actividad biológica con la estructura de las moléculas	3
2. Evolución de las ecuaciones que relacionan la actividad con parámetros fisicoquímicos hasta llegar al modelo de Hansch	8
3. Diferentes tipos de parámetros utilizados en las relaciones actividad-estructura	11
4. Otros modelos en el campo de las relaciones actividad-estructura	13
III. APLICACIONES DEL MODELO DE HANSCH EN LOS CAMPOS FARMACOLOGICOS	16
IV. ALGUNAS CONSIDERACIONES FARMACOCINETICAS Y FARMACOLOGICAS DE LOS FARMACOS	19
V. PARAMETROS UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS DE ACTIVIDAD-ESTRUCTURA	26
1. Parámetros hidrofóbicos	27
2. Parámetros electrónicos	39
3. Parámetros estéricos	44
4. Interdependencia de los parámetros físicos	45
VI. MODIFICACIONES A LA ECUACION GENERAL DEL MODELO DE HANSCH	47

	Página
VII. BIOISOSTERISMO	50
VIII. SELECCION DE SUBSTITUYENTES	53
1. Diagramas de Craig	53
2. Aplicación no-matemática del método de Hansch	55
3. Análisis de grupo	57
IX. EJEMPLO DE APLICACION DEL MODELO DE HANSCH	65
X. CONCLUSIONES	74
XI. BIBLIOGRAFIA	78
XII. APENDICE	80

I. INTRODUCCION

En esta época en que los hombres viven más que las ideas y en que la tecnología influye tanto en nuestras vidas, hay cierta tendencia a escapar del empirismo que ha sido hasta ahora la base de los conocimientos científicos.

Factores como la economía, el tiempo, la contaminación y la superpoblación, influyen en todas y cada una de nuestras acciones. Todo en la actualidad debe ser planeado; todo tiene que estar programado, todo se hace siguiendo un proyecto. Dentro del arte y de la ciencia nos encontramos con este fenómeno, y dentro del campo de las ciencias farmacéuticas aparecen ya evidencias de este nuevo enfoque en lo que recientemente ha tomado el nombre de "Diseño de Fármacos".

A partir de mediados de este siglo tiene su aparición lo que se conoce como relaciones cuantitativas de actividad-estructura (RCAE), y que será la nueva herramienta para crear un modelo matemático que nos ayude a predecir la actividad biológica de una molécula antes de que sea probada o

siguiera sintetizada, con el objeto de reducir el costo y el tiempo de los laboriosos procesos de síntesis y de pruebas - farmacológicas.

Por otra parte, el correlacionar la actividad biológica con los parámetros fisicoquímicos de una serie de moléculas, permite predecir el patrón de substituyentes más favorable, o dar una interpretación física a la forma de actuar de los compuestos bioactivos.

II. GENERALIDADES

1. PRIMEROS INTENTOS PARA RELACIONAR LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA CON LA ESTRUCTURA DE LAS MOLECULAS

La idea de encontrar una relación entre la estructura de una molécula y el efecto farmacológico que produce, no es nueva. Ya en 1865, Crum-Brown y Fraser, al estudiar la estructura de moléculas como la estricnina, la brucina, tebaína, morfina, nicotina, observaron los cambios en el grado de actividad al modificar químicamente alguna parte de las moléculas. (1) Sin embargo, no encontraron la forma matemática de expresar el cambio de estructura para relacionarlo con el cambio de efecto farmacológico.

Posteriormente, M. C. Richet, al estudiar la toxicidad de una serie de éteres, alcoholes, cetonas y aldehídos, se dio cuenta de que efectivamente había una relación entre su grado de actividad y su solubilidad en agua, apareciendo con este artículo la primera evidencia experimental de la teoría de Crum-Brown y Fraser. (2)

Como podemos observar, el impedimento para relacio--

nar la actividad con la estructura residía en que el idioma- de la química orgánica sintética no era el adecuado para esto, sino que es el uso de las propiedades físicas y fisico-- químicas lo que nos puede ayudar a establecer este tipo de relaciones. Este será el enfoque que se dará a los estudios de relación actividad-estructura al iniciarse el siglo XIX.

Meyer y Overton hicieron varios estudios aplicando la regla de Richet y observaron que tratándose de compuestos con actividad narcótica, existía una relación entre el grado de dicha actividad y las propiedades de partición aceite/ -- agua de los compuestos. (3) Estos investigadores sugirieron que la velocidad con que penetran diferentes sustancias a una célula es proporcional a la distribución de dicha substancia entre lípido y agua, entrando más fácilmente a las células aquellas liposolubles.

De los trabajos realizados por Meyer y Overton, así-- como de los de Collander, se ha partido para hacer dos interesantes suposiciones:

1. Que la célula está rodeada de una membrana de naturaleza lipídica.
2. Que los coeficientes de partición entre líquidos-- orgánicos y el agua pueden ser utilizados como --

procesos modelo relacionados con la forma real en que algunos fármacos interaccionan hidrofóbicamente con macromoléculas y biomembranas. (4)

El hecho de usar los coeficientes de partición aceite/agua tiene, por lo tanto, la finalidad de simular la situación in vivo de la partición de un fármaco entre la exo--biofase acuosa y el sitio receptor lipofílico.

Posteriormente, se hicieron más investigaciones de la relación entre las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y sus respuestas biológicas, como los estudios de Traube, en los que relaciona las tensiones superficiales de los compuestos con su actividad narcótica (1904) o los de Fühner, que relacionan el número de átomos de carbono también con la acción narcótica.

Simultáneamente, mientras algunos investigadores se interesaban en cuantificar y predecir las actividades de una serie de compuestos, otros investigadores se dedicaban a tratar de explicar cómo es que actúan los fármacos a nivel molecular. Es así que surgen aportaciones en este campo como la teoría de "la cerradura y la llave" de Ehrlich o las observaciones de Woods y Fildes, quienes en 1940 establecen que la acción bacteriostática de las sulfonamidas es antagonizada -

competitivamente por el ácido para-aminobenzoico, estable---
ciendo su hipótesis del antagonismo de metabolitos que sigue
siendo en la actualidad una de las principales herramientas-
del diseño de fármacos.

Ariëns y sus colaboradores darán mucho auge a la farmacología molecular, introduciendo él mismo conceptos tan --
fundamentales en los estudios de actividad-estructura, como-
son la afinidad y la actividad intrínseca. (26) (27)

De lo anterior podemos observar que existen dos ten-
dencias diferentes, pero complementarias, que han seguido --
los investigadores interesados en dilucidar la relación actividad-estructura de los fármacos:

1. Un enfoque cualitativo que se preocupa por estu--
diar la interacción fármaco-receptor a nivel molecular.
2. Un enfoque cuantitativo que busca establecer el -
parámetro o parámetros fisicoquímicos del fármaco,
que influyen directamente en su actividad farmacológica.

Dentro del primer enfoque encontraremos aquellos es-
tudios de carácter químico-farmacológico encaminados a encontrar la caracterización química exacta de la identidad mole-

cular de los receptores específicos. Encontraremos también estudios comparativos de agonistas y antagonistas metabólicos, así como un gran número de trabajos que tratan de aclarar cuáles son las estructuras esenciales y no-esenciales en la molécula de un determinado fármaco.

Este enfoque tiene como meta el conocimiento de la forma en que interaccionan fármaco y receptor a nivel molecular, pues como dijo Ariëns, ésta será la clave para proyectar nuevos fármacos.

El segundo enfoque, al que se refiere prácticamente este trabajo, consiste en el estudio matemático de las relaciones actividad-estructura, y su objetivo es el establecimiento de una ecuación, que relacionando las propiedades fisicoquímicas de los fármacos con su actividad, permita el cálculo teórico de la actividad de fármacos a partir del conocimiento del valor de sus constantes fisicoquímicas.

Ambos criterios de investigación no se excluyen, sino que se complementan y es necesario conocer las bases de ambos para poder diseñar un fármaco efectivo con menos empirismo y más racionalidad.

2. EVOLUCION DE LAS ECUACIONES QUE RELACIONAN LA ACTIVIDAD FARMACOLOGICA CON PARAMETROS FISICOQUIMICOS HASTA LLEGAR AL MODELO DE HANSCH

Es así que llegamos a Ferguson, quien en 1939, demostrando la interrelación de varios trabajos hechos con anterioridad, establece la ecuación:

$$C_i = kA_i^n \quad (1)$$

en la que: C_i es la concentración del compuesto i , que forma parte de una serie de compuestos que producen una respuesta-determinada; A_i es un parámetro descriptivo o fisicoquímico-del compuesto (coeficiente de partición, número de átomo de-carbono, solubilidad, presión de vapor, etc.); y k y n son constantes para cada serie.

El logaritmo negativo de la ecuación (1) nos da la siguiente ecuación, incorporando los signos negativos en las constantes k y n , o sea, estableciendo que: $k = -\log k$ y $n = -m$:

$$\log 1/C_i = k + m \log A_i \quad (2)$$

Este fue el segundo paso importante realizado dentro del campo de las relaciones cuantitativas de actividad-estructura, sin embargo, el modelo de equilibrio de Ferguson no es del todo correcto, pues tratándose del coeficiente de-partición como parámetro fisicoquímico, la ecuación expresa-

ría que mientras más grande el coeficiente de partición, mayor sería la concentración en la endobiofase, llegándose en un tiempo infinito a un equilibrio entre las exo y endobiofases, lo cual no puede ser posible por el cambiante carácter del tejido vivo en donde hay que considerar también los procesos de metabolismo y eliminación.

Mientras este desarrollo se efectuaba en el campo de la actividad-estructura, L. P. Hammett, dentro del campo de la Fisicoquímica, establecía su ecuación para las velocidades de hidrólisis de los derivados del ácido benzoico: (5)

$$\log (k_X/k_H) = \rho\sigma \quad \left[3 \right]$$

en donde: k_X y k_H son constantes de equilibrio para la reacción de los compuestos sustituido y no sustituido, respectivamente; σ es una constante que depende completamente de la naturaleza y posición del sustituyente y ρ es una constante que depende del tipo de condiciones de la reacción y de la naturaleza de los compuestos.

De la ecuación $\left[3 \right]$ se obtiene la siguiente ecuación:

$$\log k_X = \rho\sigma + \log k_H \quad \left[4 \right]$$

en la cual se observa que el logaritmo de la reactividad del compuesto (k_X), está linealmente relacionada con la constan-

te del substituyente.

Algunos investigadores tratarán de utilizar esta --- ecuación para correlacionar las propiedades fisicoquímicas - de las moléculas con sus respuestas biológicas, y como fue - Corwin Hansch quien hizo los primeros trabajos utilizando es te tipo de ecuación, al enfoque dado se le conoce como el mo delo de Hansch.

Hansch y sus colaboradores, reconociendo la naturale za fisicoquímica de las reacciones biológicas, y aceptando, - como lo habían hecho Overton y otros, muchos años atrás, la - importancia de la partición en el transporte de los fármacos desde su punto de aplicación hasta el sitio de acción, modi - ficaron la ecuación de Hammett incluyendo otros parámetros - fisicoquímicos y obtuvieron la expresión:

$$\log (1/C) = k_1 \pi + \rho \sigma + k_2 \quad \left[5 \right]$$

en donde: C representa la concentración molar de uno de los - integrantes de una serie necesaria para producir una respues - ta biológica determinada; π es el parámetro de partición, de - finido como la diferencia de los logaritmos de los coeficien - tes de partición octanol/agua del compuesto substituído y -- del no substituído; ρ es la constante de Hammett y $k_1, \rho, y - k_2$ son constantes para cada serie en especial.

Posteriormente el mismo Hansch modificó su primera -
ecuación en:

$$\log (1/C) = k\pi^2 + k_1\pi + \rho\sigma + k_2 \quad [6]$$

en donde aparece el término π^2 , pues se pensó que la respues-
ta biológica es parabólica al relacionarla con las propieda-
des de partición, ya que existiría un coeficiente de parti--
ción ideal P_0 , siendo las moléculas que tengan este valor, -
las más libres en su movimiento a través de las barreras na-
turales para llegar a la biofase molecular. (6) (7).

3. DIFERENTES TIPOS DE PARAMETROS UTILIZADOS EN LAS RELACIONES ACTIVIDAD-ESTRUCTURA

Se ha visto prácticamente, que los siguientes tres -
tipos de propiedades de los sustituyentes de las moléculas-
pueden modular la bioactividad de los compuestos de una mis-
ma serie, interviniendo en uno o más de los bioprocesos: (8)

1. Propiedades electrónicas
2. Propiedades hidrofóbicas
3. Propiedades estéricas

Las propiedades electrónicas estarán representadas -
por la constante de Hammett (ρ) o algún otro parámetro elec-
trónico del sustituyente.

Las propiedades hidrofóbicas estarán representadas - por las constantes de Π que son una medida de la energía libre de transferencia de los substituyentes de una fase acuosa a una fase lipofílica. La constante Π se ha definido como:

$$\Pi = \log P_S - \log P_O \quad (7)$$

en donde, P_S es el coeficiente de partición del compuesto -- substituído y P_O del compuesto base.

Las propiedades estéricas estarán representadas provisionalmente por el parámetro E_S de energía libre lineal.

De lo anterior llegamos a la ecuación general que -- nos relaciona una actividad biológica con una serie de constantes de los substituyentes cuyo valor es aditivo, lo que - significa una gran flexibilidad en su uso, pues podemos añadir o suprimir factores según las necesidades y características del compuesto y del proceso de que se trate. Por lo tanto, la ecuación general para los estudios de actividad-es--- estructura, que se ha venido utilizando con bastante éxito será:

$$\log 1/C_S = -a\Pi^2 + b\Pi + c\sigma + dE_S + e \quad (8)$$

en donde: C_S es la concentración del miembro que da una respuesta estándar en un intervalo de tiempo estándar (p/e la -

DE_{50} , la DT_{50}), y a, b, c, d, y e, son constantes que se obtienen de un análisis de regresión múltiple.

4. OTROS MODELOS EN EL CAMPO DE LAS RELACIONES ACTIVIDAD-ESTRUCTURA

El modelo de Hansch no es el único enfoque que se ha dado al estudio de las relaciones actividad-estructura, sino que ya desde 1950 se comenzó a aplicar también la química -- cuántica, sobre todo para compuestos de interés biológico, -- siendo un interesante ejemplo el trabajo de Teng K. Lin, --- quien desarrolla un método basado en la teoría de la estadística cuántica para correlacionar la acción del fármaco con -- su estructura química. (9) Este enfoque se basa en el concepto de acoplamiento geométrico entre fármaco y receptor -- biológico por medio de cálculos simplificados del orbital molecular.

Otra contribución de mucha importancia en el campo -- de las relaciones actividad-estructura, es el modelo matemático de Free y Wilson, que surge en 1964 y que se conoce como el "De Novo Model". Ellos definen la respuesta biológica (RB) como la suma de las contribuciones de los sustituyentes a la actividad, más la actividad total promedio que corresponde a la estructura base, (10) o sea:

$$RB = \sum (\text{contribuciones de los substituyentes}) + \mu \left[9 \right]$$

Cualquiera que sea el camino a seguir, el hecho es - que se está dando mucho auge a este tipo de estudio de relación actividad-estructura, y ya los resultados se han podido palpar, siendo el primer ejemplo con éxito demostrado - el de Beasley y Purcell, quienes predijeron la actividad de un compuesto tres años antes de que fuera sintetizado. Se - trata del bromhidrato de la 1-decil-3-(N-etil-N-metil-carbamoil) piperidina, que tiene potencia inhibidora de la butirilcolinesterasa. (11)

En resumen, existen al momento tres enfoques principales para atacar el problema de la correlación cuantitativa entre la actividad biológica y la estructura química de un - compuesto, que son:

1. Modelo que utiliza los parámetros fisicoquímicos- relacionados con la energía libre lineal.
2. El "De Novo Model" o modelo matemático.
3. Modelo de estadística cuántica.

Hasta ahora, el camino más explorado ha sido el primero, o sea, el del modelo de Hansch, y el número de artículos publicados se ha incrementado de tal manera que del año- 1962 en que aparecen dos de los primeros artículos sobre es-

te tema, nos encontramos que en 1969 se publica un total de 45 artículos y a estas fechas, las cifras fácilmente llegan a 50 artículos al mes.

Ahora bien, aunque básicamente siempre se trabaja usando los parámetros electrónicos o de transporte, se ha estudiado la aplicación de otros muchos parámetros como son los estéricos, representados por los parámetros de Taft y Hancock, por el radio de van der Waals o por las distancias interatómicas, y nunca deja de surgir un nuevo trabajo en el que se aplica otra propiedad u otro conjunto de propiedades para realizar un estudio de este tipo.

No debemos olvidar, que con este tipo de método, no hay nada que nos garantice que una vez que hayamos hecho todas las medidas y los cálculos necesarios encontraremos un nivel de correlación significativo, pero la información que se desprende de un trabajo de este tipo es siempre de mucha utilidad para nuevas síntesis y para la comprensión del mecanismo de algún fenómeno biológico, y es en resumidas cuentas una rama más de la investigación farmacéutica, creada por y para la ayuda de las otras ciencias.

III. TABLA DE APLICACIONES DEL MODELO DE HANSCH
EN LOS CAMPOS FARMACOLOGICOS

A continuación se da una lista de algunos de los trabajos realizados, tomada de las tablas que aparecen en el capítulo desarrollado por Verloop en "Drug Design". (8) Además, se indica la prueba biológica realizada y el tipo de compuesto. En el trabajo de Verloop se dan las referencias de las publicaciones originales.

TABLA I

<u>Prueba Biológica</u>	<u>Tipo de Compuesto</u>
Actividad narcótica en corazón de rana o músculo	Varios Alcoholes alifáticos
Actividad narcótica en sapos	Alcoholes alifáticos Narcóticos varios Esteres, alquil carbamatos
Actividad narcótica en pez dorado	Alcoholes alifáticos
Actividad narcótica en cerebro de rata	Barbituratos
Actividad hipnótica en ratones y conejos	Barbituratos Compuestos acetilénicos, alcoholes terciarios, amidas, diacilurea Tiourea Arilalquilurea

Prueba BiológicaTipo de Compuesto

Actividad hemolítica	Halobencenos Alcoholes Esteres de la testosterona Varios
Actividad anestésica local	Dietilaminoetilbenzoatos Alcoholes bencílicos
Actividad antihistamínica	Difenhidraminas Clorhidratos de amino ésteres
Actividad espasmolítica	3-tropanil-2,3-diarilacrilatos
Actividad antiespasmódica	Alcoholes bencílicos
Actividad diurética y natriurética	Sulfonamidas
Actividad fibrinolítica	Acidos salicílicos y benzoicos
Actividad de bloqueo adrenérgico	Haloalquilaminas
Inhibición del potencial de acción postsináptica	Narcóticos
Actividad anticonvulsiva	Esteres del ácido 2-sulfamoi benzoico Urea y tiourea substituídas
Actividad analgésica	Análogos de la morfina Imidazolinas
Actividad depresora del SNC	Urea y tioureas substituídas Tiolactamas y lactamas
Actividad de estímulo respiratorio	Urea y tioureas substituídas
Actividad simpatomimética	Fenilaminas

Prueba BiológicaTipo de Compuesto

*Actividad antiinflamatoria	Acidos ariltetrazoilalcanoicos (31) Acidos fenámicos (30)
-----------------------------	--

*NOTA: Las referencias de los compuestos con actividad antiinflamatoria no pertenecen a la tabla original y las referencias se dan al final del trabajo.

Actividad quimioterapéuticaTipo de Compuestos

Actividad bactericida	Fenoles Alcoholes Aminas, isotiocianatos, guanidinas, diamidinas, urea, alquilsulfatos, quininas, metacrilatos, arilnitroalquenos, jabones Acidos alifáticos Alcoholes bencílicos Tetraciclinas Sulfonamidas Derivados de la cloromicetina Derivados de la penicilina Derivados de la cefalosporina Cloruros de bencildimetilalquilamonio
Actividad antiprotozoaria	Metilnitroimidazoles
Actividad tricomonocida	Nitrotiazoles
Prevención de leucemia	9-Anilinoacridinas

IV. ALGUNAS CONSIDERACIONES FARMACOCINETICAS Y FARMACOLOGICAS DE LOS FARMACOS

La mayoría de los estudios de actividad-estructura, se basan en la hipótesis de que la acción de un fármaco procede en la siguiente secuencia:

1. Movimiento del fármaco en el sistema biológico al sitio de acción.
2. Proceso físico o químico con el receptor que determina la velocidad de la acción. (12) (4)

Ambos procesos pueden o no encontrarse lejos en tiempo y espacio de la respuesta biológica observada, que en última instancia es la herramienta con que se trabaja en los estudios de actividad-estructura.

Los procesos anteriores se encuentran relacionados con las ideas de farmacocinética, afinidad y actividad intrínseca.

Una vez administrado el fármaco, su paso de la sangre a otros fluidos de distribución (linfa, agua extracelu--

lar) y a los tejidos u órganos se conoce con el nombre genérico de distribución. La distribución de un fármaco es generalmente un proceso muy rápido que tiene una alta constante de velocidad. Por otra parte, la distribución se caracteriza por ser un fenómeno reversible, y por consiguiente el principio activo en la sangre existe en un equilibrio de difusión con el principio activo en otros fluidos del cuerpo, tejidos y órganos. Como consecuencia de este "equilibrio", los cambios de concentración del fármaco en la sangre nos indican los cambios de concentración del fármaco en otros tejidos.

El paso del fármaco de la sangre a la orina u otros compartimientos de excreción, así como la transformación del fármaco en el plasma o tejidos a productos metabólicos inactivos, son generalmente procesos irreversibles, el conjunto de los cuales se conoce con el nombre de eliminación. (13)

Ahora bien, para que un fármaco tenga actividad farmacológica se requiere que sea administrado, que llegue al sitio de acción, y que efectúe la reacción esperada con el receptor.

Aquí nos referiremos a un "receptor" como a un área específica estructuralmente en las macromoléculas de los or-

ganismos en donde un fármaco se acopla, pues como expresó -- Paul Ehrlich, un fármaco para ser efectivo debe acoplarse -- primero con el receptor. (3) Claro está que existen fármacos cuyo efecto no depende de la unión del fármaco con un receptor como es el caso de los anestésicos generales cuyas estructuras químicas son muy diversas, y sin embargo, aún en este caso, se requiere que las moléculas del fármaco lleguen a un sitio de acción, la zona lipídica de la membrana celular, para lograr un efecto.

Por efecto se entiende el cambio o cadena de cambios que se efectúan en un organismo por la modificación de configuración del receptor al unirse con el fármaco.

Para que haya una interacción con el receptor, se requiere que haya suficientes moléculas del fármaco en las cercanías del receptor o sea la biofase. (14)

La naturaleza fisicoquímica del fármaco y las barreras de tejido en el cuerpo determinarán la transferencia del fármaco y por lo tanto la concentración en la biofase.

Dos factores bastante importantes de considerar en la unión de un fármaco con su receptor son:

1. La afinidad

2. La actividad intrínseca

La primera está determinada por la capacidad de enlace del fármaco con el receptor; y la segunda por la efectividad para producir un efecto.

Ambos factores dependen de características configuralcionales del fármaco, pero las que determinan la afinidad -- (grupos haptofóricos) son diferentes de las que determinan la actividad intrínseca (grupos farmacofóricos).

De lo anterior podemos deducir que para que un fármaco sea activo, se requieren condiciones estéricas, eléctricas e hidrofóbicas muy especiales, como especial es el receptor que espera ser activado, siendo los principales factores fisicoquímicos que afectan la acción del fármaco: tamaño y forma de la molécula; ionización, distribución de carga y solubilidad.

Por otra parte, cuando se planea diseñar un nuevo -- fármaco y se tiene en mente el cambio que se desea obtener en la actividad, existen algunas normas de carácter generale independientes del efecto farmacológico que se quiere inducir, que pueden ayudar a seleccionar el tipo de distribución en el organismo o qué modificaciones metabólicas se pueden lograr o evitar.

Es muy importante conocer esta serie de normas pues nos dan un criterio respecto a qué grupos substituyentes debemos o no incluir en la molécula proyectada.

El primer paso consiste en distinguir en una molécula activada farmacológicamente, las partes biofuncionales -- que la integran, o sea, saber qué porciones de la molécula -- son críticas y requieren alta especificidad estructural, y -- cuáles partes son no-críticas y por lo tanto permiten una -- gran variación estructural.

Según Ariëns (28), podemos distinguir en una molécula bioactiva, las siguientes partes:

1. Partes fijas
2. Partes desprendibles

En las partes fijas, la variación química permisible es generalmente muy pequeña, mientras que en las partes desprendibles, que son grupos que una vez que han servido para regular la absorción o la distribución del fármaco se eliminan, se tolera una amplia variación.

Desde otro punto de vista, en una molécula bioactiva se pueden encontrar dos tipos de partes:

1. Parte transportadora

2. Parte activa

La parte transportadora del fármaco se caracteriza por tener grupos químicos que habrán de determinar la difusión del fármaco y de seleccionar el canal específico para la distribución.

A su vez, la parte transportadora puede ser: a) fija, o b) desprendible, según se trate de grupos estables o de grupos que puedan sufrir ataques enzimáticos, oxidativos, etc., a lo largo de su transporte.

Con respecto a la parte activa de la molécula del fármaco, debemos distinguir las porciones haptofóricas y farmacofóricas de las que ya hablamos, y con respecto a los grupos funcionales y características estructurales asociadas con actividades biológicas específicas, A. Burger presenta una detallada tabla. (29)

Por último, es necesario recordar que en la molécula podemos encontrar partes vulnerables que pueden intervenir en reacciones bioquímicas llevando a una inactivación o en algunos casos a una activación del fármaco. Este es el caso de los enlaces estéricos, y peptídicos que pueden ser atacados por las enzimas o también aquellos grupos que pueden ser

punto de ataque de procesos oxidativos.

Todas estas normas deben estar presentes en la mente del químico que planea la síntesis de un fármaco, pues éste habrá de funcionar in vivo, y se enfrentará a muchas barreras y agresores que le modificarán a fin de hacerle finalmente activo o inactivo.

V. PARAMETROS UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS DE ACTIVIDAD-ESTRUCTURA

En forma general, los parámetros que se utilizan se dividen en dos grupos:

1. Parámetros que describen principalmente propiedades físicas de un compuesto.
2. Parámetros que están más relacionados con la reactividad química.

Dentro del primer grupo tenemos parámetros como el coeficiente de partición, tensión superficial, presión de vapor. En el segundo grupo se incluyen constantes de los constituyentes químicos del compuesto como las constantes de Hammett y de Taft, datos electrónicos obtenidos con medidas de UV o RMN; o bien, constantes de velocidad. (12).

Desde otro punto de vista, los parámetros pueden ser clasificados en cuatro grandes grupos, dependiendo de la forma en que dichos factores influyen en la actividad del fármaco, ya sea:

- a) En el transporte y permeación
- b) En el metabolismo del fármaco
- c) En la interacción (efectiva) con el receptor biológico

Dichos parámetros son:

- 1. Hidrofóbicos
- 2. Estéricos
- 3. Electrónicos
- 4. Varios

En la tabla II, tomada directamente del libro "Strategy of Drug Design", se enumeran los parámetros más utilizados dentro de cada uno de los grupos anteriores. (17)

1. PARAMETROS HIDROFOBICOS

Es indiscutiblemente importante la mayor o menor lipofilia de un fármaco, pues como hemos visto, el paso a través de las membranas biológicas determinará el que el producto sea absorbido y que llegue a su destino, quizá el interior de la célula; sin embargo, debemos estar conscientes de que es la farmacocinética del fármaco lo que es fuertemente dependiente del equilibrio lípido-agua, mientras que la actividad del fármaco no depende necesariamente de dicha parti--

1. Parámetros Hidrofóbicos

<u>Símbolo</u>	<u>Parámetro</u>
π, π^2	(Hansch-Fujita) Constante hidrofóbica del - sustituyente
$\log P, (\log P^2)$	Logaritmo del coeficiente de partición
R_M	Parámetro cromatográfico
ΔR_M	Parámetro cromatográfico del sustituyente
$\delta, \log \delta$	Parámetro de solubilidad
$\log S_W$	Logaritmo de solubilidad en agua
$\log S_C$	Logaritmo de la solubilidad en cloroformo

2. Parámetros Estéricos

E_S	Parámetro estérico de Taft
M_V	Volumen molar
r_V	Radio de van der Waal's
R	Distancias interatómicas

3. Parámetros Electrónicos (experimentales)

σ, σ^2	Constante de Hammett
σ^o	Efecto electrónico del sustituyente en po- sición "orto" a la cadena lateral
σ_m	Efecto electrónico del sustituyente en po- sición "meta" a la cadena lateral
σ_p	Efecto electrónico del sustituyente en po- sición "para" a la cadena lateral.

<u>Símbolo</u>	<u>Parámetro</u>
pK_A	Logaritmo negativo de la constante de ionización
ΔpK_A	Diferencia en el logaritmo negativo de las constantes de ionización de los compuestos-substituído y no substituído
I	Potencial de ionización
μ	Momento dipolar eléctrico
F	Constante de atracción molar
\mathcal{F}	Constante de campo inductivo
Δk	Parámetro de enlace de hidrógeno
$t_{1/2}$	Parámetro de reacción
$\log k$	Constante de reacción de equilibrio
\mathcal{R}	Constante de resonancia
$\gamma, \Delta \text{ ppm}$	Desplazamiento químico espectroscópico
E_R	Constante homolítica
β	Asociación a albúmina
α	Polarizabilidad electrónica

4. Parámetros Varios

PM	Peso molecular
N	Número de átomos de carbono en el sustituyente
n_H	Número de átomo de hidrógeno
PV	Presión de vapor
$\log P\sigma^*$	Logaritmo del producto de los parámetros -- electrónicos y de partición.

Símbolo

Parámetro

$\log \sigma * \log P$

Producto de los logaritmos de los parámetros electrónicos y de partición

ción. (12)

No obstante, el coeficiente de partición parece ser una constante razonable para representar lo que se podría visualizar como un tipo de "proceso cromatográfico" por medio del cual el fármaco se mueve a través de los tejidos hasta el sitio de acción. (4)

Ahora bien, ¿qué par de disolventes sería el más adecuado para crear un modelo que tenga cierta similitud con el sistema biológico?

Después de los éxitos de Meyer y Overton al correlacionar la actividad biológica con el coeficiente de partición, surgieron los trabajos de Collander, (14) en los que relacionó la permeabilidad en células de Chara ceratophylla con el coeficiente de partición aceite de oliva/agua.

A continuación se presenta una gráfica (fig. 1), en la que se puede observar la permeabilidad de diferentes compuestos en relación con su solubilidad relativa en lípidos. (14)

Ahora bien, ¿en qué se basan los estudios para comparar el coeficiente de partición lípido/agua con la permeabilidad de la membrana celular?

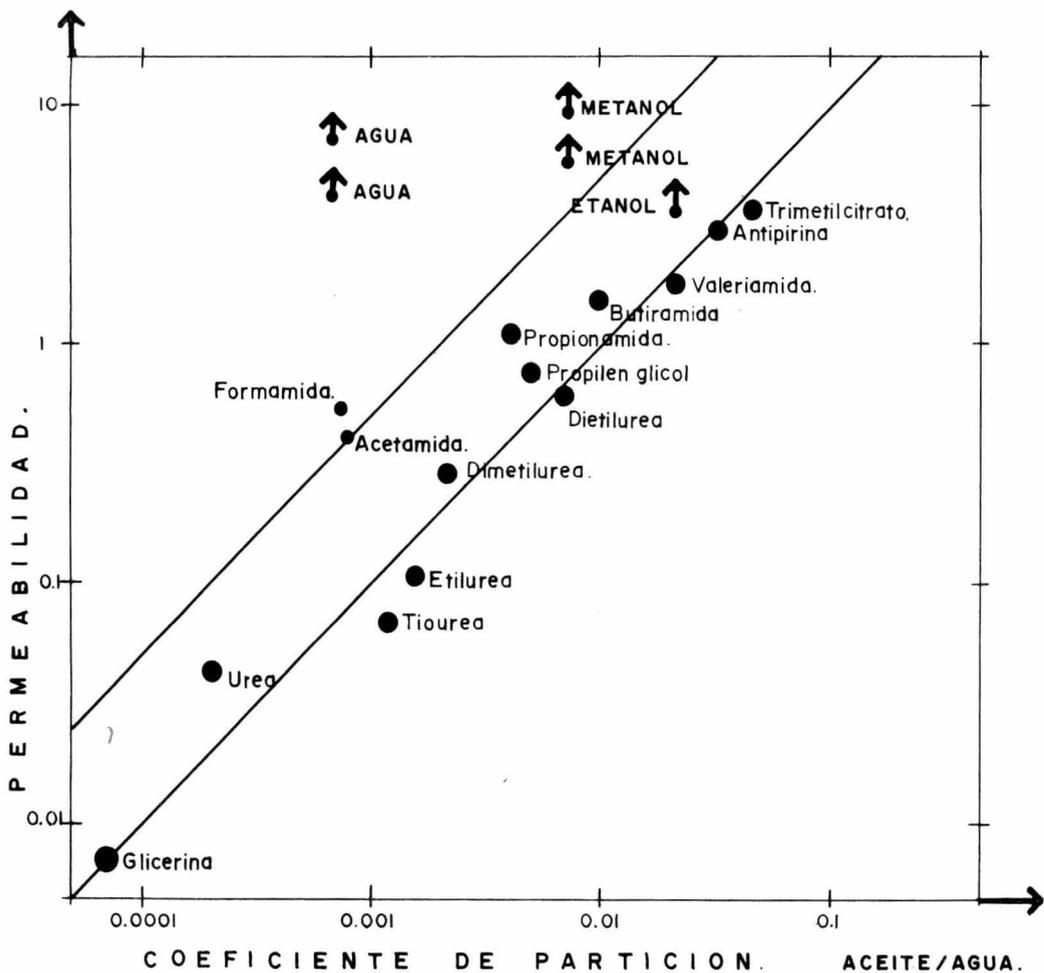


FIG. I.

La membrana celular es una estructura delgada y elástica que tiene un grosor de 75 a 100 Angstroms, y constituida casi totalmente de proteínas y lípidos (60 y 40%, respectivamente). La porción líquida está constituida por: (18)

65% de fosfolípidos

25% de colesterol

10% de otros lípidos

Muchos experimentos sugieren que la membrana celular está constituida por una capa central lipídica rodeada de -- proteínas que hacen que la superficie de la membrana sea hidrófila. Siendo el centro de la membrana lipídico, éste se vuelve impermeable a las sustancias hidrofílicas:

Supuesta organización molecular de la membrana celular: (19)

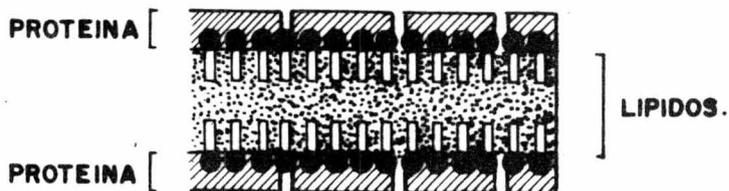


FIG. 2.

Por otra parte, el líquido extracelular está constituido esencialmente de agua, por lo que podemos considerar - que en realidad el paso de un compuesto de la exobiofase a - la membrana celular es un fenómeno de partición agua/lípido, y el paso del compuesto de la membrana al líquido intracelular, otra partición, lípido/agua.

Collander consideró la ecuación:

$$\log P_1 = a \log P_2 + b \quad \left[9 \right]$$

en donde P_1 = coeficiente de partición de una serie de compuestos en un par de disolventes, y P_2 es el coeficiente de partición de los mismos compuestos en otro par de disolventes. Probando con diferentes pares de disolventes, pero --- siempre pares similares, se encontró muy buena correlación - con esta ecuación, por ejemplo con el sistema isobutanol-agua /octanol-agua. (4)

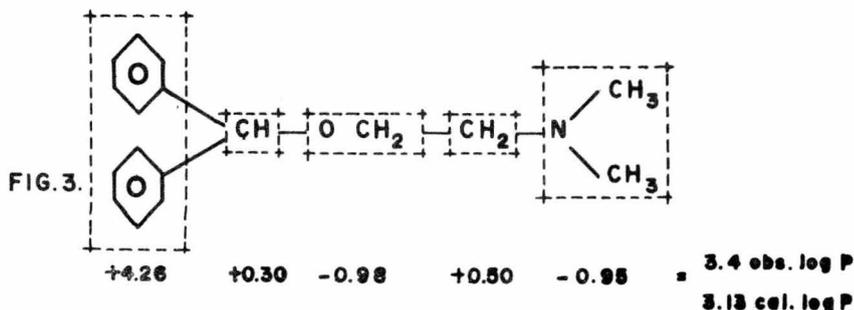
El mismo Hansch hizo un trabajo en el que encontró - que la solubilidad de líquidos orgánicos en agua está lineal mente relacionada con sus coeficientes de partición octanol/ agua.

Ahora bien, el decidir qué disolvente es el más adecuado para un sistema, está basado en la experiencia y en la práctica, siendo de los más utilizados el alcohol oleílico,-

el decanoato de metilo, y el hecho de que se haya generaliza- do el uso del sistema octanol/agua se debe a la homogeneiza- ción de la información y a que ha dado buenos resultados. - El uso del octanol es ventajoso además, porque no absorbe -- fuertemente en la región UV en donde absorben muchas molécu- las insaturadas, lo que puede en un momento dado facilitar - el trabajo de análisis. Por otra parte, es muy insoluble en el agua y viceversa, por lo que los coeficientes de parti--- ción no dependen mucho de la temperatura.

También se ha utilizado el sistema octanol/agua para comparar el enlace de los compuestos con las proteínas plas- máticas y la correlación ha sido muy alentadora.

Una buena razón para utilizar el parámetro hidrofóbi- co como herramienta en los estudios de actividad-estructura- es el carácter aditivo de éste, pues se puede calcular el -- log P, a partir de los valores de las constantes de los com- ponentes, o sea:



El valor de 4.26 de los dos fenilos es dos veces el logaritmo del benceno. Al hacer estos cálculos, se debe tener cuidado de que no haya interacciones intramoleculares -- que no hayan sido consideradas en las partes componentes.

El parámetro lipofílico ha sido expresado por medio del coeficiente de partición, $\log P$, que puede ser calculado o determinado experimentalmente como $\Sigma \pi$. La constante π se ha definido como: $\log (K_b/K_a)$, en donde K_a y K_b son los coeficientes de partición octanol/agua para un compuesto "a" y su derivado, "b", que difiere de "a" por el grupo sustituyente X. Por lo tanto, la constante π indica el cambio de los logaritmos de los coeficientes de partición que resulta al introducir el grupo sustituyente X.

Aunque el valor de π se puede calcular, los datos más verídicos se obtienen por determinación experimental, y con objeto de evitar el laborioso y delicado trabajo de determinar el coeficiente de partición, Boyce y Milborrow sugirieron el uso del valor cromatográfico R_m , que se demostró está directamente relacionado con el logaritmo del coeficiente de partición entre la fase móvil y la fase estacionaria del sistema cromatográfico.

La mayoría de los autores que han publicado artículos a este respecto utilizan la cromatografía en capa fina

de fase inversa, con placas de sílica gel tratadas con un material lipofílico, como puede ser el aceite de parafina o el silicón o bien en placas de polyamida (Merck) como fase hidrofóbica. (16)

La cromatografía de partición se ha propuesto como un efectivo y fácil medio para estimar la lipofilia relativa de los compuestos, y el parámetro, R_m , su mejor auxiliar por el momento.

El parámetro R_m , relacionado con la energía libre, se calcula de los datos cromatográficos por medio de la ecuación:

$$R_m = \log (1/R_f - 1) \quad (10)$$

que puede utilizarse directamente en lugar del $\log p$. (16)

Algunas ventajas prácticas que ofrece el empleo del R_m sobre la determinación directa de los coeficientes de partición sería la rapidez que implica el no tener que analizar la concentración del compuesto en las fases.

El uso del silicón como fase estacionaria ofrece la posibilidad de poder utilizar cualquier agente como revelador, como podría ser el permanganato de potasio alcalino o la mezcla de ácidos crómico y sulfúrico.

Dentro de los parámetros hidrofóbicos que se han venido utilizando con éxito en este tipo de estudios encontramos también el factor de solubilidad (ϕ).

Revisando los trabajos pioneros de Collander, recordaremos que él consideraba, que el coeficiente de partición y la permeación celular presentaban una dependencia lineal, sin embargo, Hansch y Fujita han postulado que la respuesta biológica a un fármaco es parabólica más bien que lineal en relación a sus propiedades de partición.

Lo anterior se apoya con el argumento de que al aumentar el coeficiente de partición de un compuesto biológicamente activo, su actividad muy frecuentemente aumenta, pero este aumento llega a un punto en que, al aumentar más el coeficiente de partición del compuesto, la actividad disminuye y puede incluso llegar a cero, existiendo un valor óptimo para el coeficiente de partición al cual se obtiene la actividad máxima. (20)

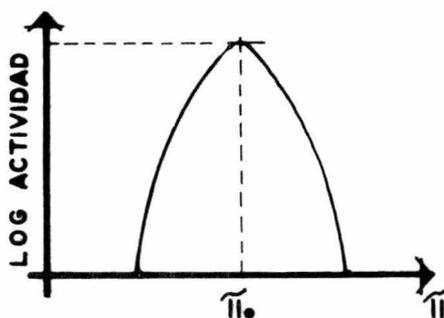


FIG. 4.

Hay la opinión de que el descenso en actividad después del valor óptimo se debe a que aumenta el tiempo necesario para que el fármaco encuentre el sitio activo, y la velocidad de reacción se hace tan lenta, que es imposible obtener la concentración suficiente para alcanzar la respuesta biológica esperada durante el tiempo que dura la prueba farmacológica.

Todo lo anterior nos explica la inclusión del término π^2 en la ecuación del modelo de Hansch, (17) pues nos indica la influencia del factor hidrofóbico en el transporte del fármaco, ya que según se ha podido ver, cuando el fármaco se prueba in vitro el factor π^2 , se puede despreciar, -- pues no influye notablemente. Por lo contrario cuando las pruebas se realizan in vivo, la inclusión de π^2 nos permite obtener mejores índices de correlación.

2. PARAMETROS ELECTRONICOS

Es indudable la influencia que puede tener la introducción de un substituyente en una molécula. El resultado neto es, en forma general, un cambio en la velocidad de reacción al poner la molécula sin substituir y la molécula substituída frente a un mismo receptor o en un mismo medio. Así por ejemplo, si tenemos el ácido benzoico en solución acuosa

a 25°C, nos damos cuenta de que sus respectivos pKa's no son iguales (4.21 y 3.5). El grupo nitro, por ser un grupo aceptor de electrones, estabiliza el ion carboxilato, y esto hace que el pKa sea menor. Así como en este caso influyó la naturaleza del sustituyente, así influirá en cualquier tipo de reacción biológica, pues puede ser algún tipo de enlace químico, el que influya en la unión del fármaco con el receptor y por lo tanto en la actividad biológica de dicho fármaco.

Recordando la ecuación de Hammett:

$$\log (k_X/k_H) = \rho\sigma \quad \left[3 \right]$$

nos damos cuenta de que al relacionar estas constantes de velocidad lo que estamos averiguando indirectamente es, cuál fue la forma en que el sustituyente modificó la reactividad de la molécula, pues σ , será la constante que nos dará la medida del efecto electrónico del sustituyente en el centro reactivo de la molécula de una serie de compuestos estructuralmente relacionados; y ρ será la constante característica para el tipo de reacción especial desarrollada bajo determinadas condiciones.

Con respecto a la unión química, ésta casi nunca es de carácter covalente, y la unión fármaco-receptor debe ser-

reversible, pues de lo contrario más bien se produce un efecto tóxico y no propiamente farmacológico.

Muchas de las moléculas que tienen actividad farmacológica, se caracterizan por tener grupos intramoleculares hidrofóbicos que se adhieren a los sitios apolares del receptor. La unión hidrofóbica tiene generalmente poca especificidad estructural de tal manera que un átomo, molécula o grupo hidrofóbicos pueden enlazarse indistintamente a un grupo hidrofóbico (por ejemplo, los gases anestésicos a las proteínas).

Algunos fármacos se ionizan al pH fisiológico y son atraídos por receptores con cargas opuestas. Otras veces -- las moléculas tienen grupos capaces de enlazarse por puentes de hidrógeno y por lo tanto reaccionan con el agua de la biofase.

Por último, las fuerzas de van der Waals-London contribuyen considerablemente en la estabilidad del complejo -- fármaco-receptor. (14)

Todo lo anterior nos hace ver los diferentes tipos de fuerzas de atracción que pueden determinar un enlace biológico, ahora bien, también existirán fuerzas de repulsión -- que eviten la formación de estos enlaces como pueden ser las

repulsiones iónicas y dipolares, los impedimentos estéricos- que se deben a características espaciales de la molécula de- bidas a rigidez en los enlaces, o bien, las repulsiones elec- trónicas.

De lo anterior podemos ver claramente que los facto- res electrónicos influyen notablemente en la interacción del fármaco no sólo con el receptor sino con todas aquellas molé- culas que pueda encontrar a su paso, y por lo tanto en la ma- yor o menor reactividad farmacológica.

Visto el éxito de Hammett al correlacionar el factor electrónico σ con las constantes de velocidad de las reaccio- nes, empezaron a surgir una serie de nuevos parámetros elec- trónicos que se pensó podrían intervenir en la interacción - fármaco-receptor. Así surgieron σ_o , σ_m , σ_p , que describen - los efectos electrónicos del sustituyente colocado en las - posiciones "orto", "meta" y "para" con respecto a una cadena lateral. El valor σ^+ se ha utilizado para los casos en que- un grupo aceptor de electrones interviene induciendo a la -- formación de una carga positiva. Por el contrario, σ^- se -- aplica a los grupos donadores de electrones.

Por otra parte, aplicando el procedimiento de Taft, - de separar las aportaciones de inducción y de resonancia, se

han aplicado los parámetros σ_I , y σ_R . Así como la sigma en general se aplica para sistemas aromáticos, la σ^* se aplica a los sistemas alifáticos.

El logaritmo negativo de la constante de ionización se ha venido utilizando ampliamente (pK_a), lo cual es un factor muy interesante y muy complejo, pues el pK_a intervendrá en la farmacocinética del fármaco, ya que en buena parte el paso del fármaco a través de la membrana celular está regulado por la mayor o menor ionización del producto y por otra parte interviene en el enlace con el receptor o con las proteínas plasmáticas. La mayoría de los fármacos presentan su mayor actividad cuando su pK_a se encuentra dentro de determinado rango, como sucede con las sulfonamidas (pK_a de 5-8) o con los agentes antihistamínicos (pK_a de 5.6-6.7). (3)

El momento dipolar (μ), la constante hemolítica (E_R), la asociación a la albúmina, estos y muchos más son los parámetros electrónicos que pueden utilizarse en cada caso, dependiendo del tipo de reacción y de las facilidades para determinar y valorar el parámetro.

Quisiera mencionar, que así como se cuenta con tablas de valores de constantes electrónicas para sistemas aromáticos, alifáticos y heterocíclicos, muy poca atención se -

ha puesto a la aplicación de las constantes para sistemas heterocíclicos, que tan frecuentemente encontramos en los compuestos bioactivos.

En ocasiones podría obtenerse un alto coeficiente de correlación incluyendo en la ecuación el término σ^2 . Ahora bien, esto nos hace preguntarnos, ¿por qué sucede esto? Entre las diferentes explicaciones que se dan se dice que las constantes hidrofóbicas de π son dependientes de influencias electrónicas del resto de la molécula, o sea:

$$\pi_n = \pi + k_n \sigma \quad [11]$$

en donde π_n es la constante hidrofóbica experimental encontrada en la serie n, mientras que π es la constante de Hansch para el sistema del ácido fenoxiacético, y σ es la constante normal de Hammett. (8)

3. PARAMETROS ESTERICOS

Así como pudimos separar claramente los factores hidrofóbicos de los electrónicos, con los factores estéricos no sucede lo mismo, pues existe cierta interrelación entre los factores hidrofóbicos y estos. El primer factor estérico que apareció fue sugerido por Taft (E_s), y buenos resultados han sido obtenidos en los trabajos en que se ha aplicado.

Recientemente ha sido modificado el parámetro estérico de -- Taft dando origen a $E_S^{O,m}$ y E_S^P , para sustituyentes en las posiciones "orto", "meta" y "para", respectivamente. Tam--- bién se han utilizado las distancias interatómicas (R), el - radio de van der Waal's (r_V), y el volumen molar (VM), y --- otros que se mencionan en la lista que se presentó al principio del capítulo.

4. INTERDEPENDENCIA DE LOS PARAMETROS FISICOS

Con el gran impulso que se ha dado al estudio de actividad-estructura y la gran cantidad de parámetros que se - han estudiado, ha surgido la necesidad de hacer un estudio - comparativo de los diversos parámetros a manera de ver cuál-- les dan mejores correlaciones y cuáles dependen unos de ---- otros.

De los estudios realizados por Craig se llega a la - conclusión (21) de que todos los parámetros pueden ser clasificados dentro de dos grandes y genéricos grupos que son:

- a) Parámetros no-polares
- b) Parámetros polares

Dentro del primer grupo se encuentran: la constante- de Hansch, σ , el volumen molecular (VM), y el parámetro es-

térico de Taft (E_S).

Dentro del segundo grupo tenemos: la constante de -- Hammett (ρ), la constante homolítica (E_R), la constante de - campo inductivo (F), y constante de resonancia (R).

Así, por ejemplo, en cualquier estudio en que se --- quieran utilizar más de un parámetro, se recomienda usar uno polar y uno no-polar, pues por ejemplo, la ρ y el volumen - molecular se correlacionan entre sí de tal forma que coinciden en un 88%, de aquí que se considere que no tiene caso -- utilizar estos dos parámetros del mismo grupo.

Ahora bien, cuando encontramos una alta correlación- con, digamos, un parámetro "no-polar", no podemos decir que- existe una relación entre una determinada actividad biológica, y el cierto parámetro "no-polar", más correcto será de-- cir que existe una relación entre los factores "no-polares"- y la actividad biológica o en su caso entre los factores "po- lares" y la actividad biológica, pues será difícil determi-- nar cuál entre toda la larga lista de factores hidrofóbicos- o electrónicos es el responsable de la actividad, y sólo con un estudio más concienzudo lograremos determinar esto.

VI. MODIFICACIONES A LA ECUACION GENERAL DEL MODELO DE HANSCH

Hemos hablado un poco acerca de los parámetros más comúnmente seleccionados por su influencia directa en una acción biológica; hemos establecido que en muchos casos la influencia del factor lipofílico no radica en el momento de la interacción del fármaco con el receptor sino más bien en la farmacocinética del producto. Hemos esbozado que los factores electrónicos y estéricos son los que generalmente gobiernan las relaciones actividad-estructura, y a pesar de todo esto, y de las razones que apoyan estas afirmaciones, lo más indicado cuando se planea un trabajo de este tipo y cuando se desconoce el mecanismo de acción del fármaco, es probar todos los casos posibles.

Recordaremos que dentro del campo de los estudios de relaciones cuantitativas de actividad-estructura el método más ampliamente utilizado es el del modelo de Hansch o también llamado modelo relacionado con la energía libre, por ser el logaritmo de una constante de equilibrio proporcional al cambio de energía libre de Gibbs, o sea:

$$G^{\circ} = -RT \ln k$$

[12]

El término G° nos indica la habilidad del fármaco en cuestión para formar el complejo activado requerido con el receptor biológico, pues intervendrán varios factores en la formación de dicho complejo. Entre los factores más notables estarán: el enlace hidrofóbico, el enlace electrostático, y potenciales para llevar a cabo las reacciones nucleofílicas, electrofílicas o de redox que se requieran.

La ecuación utilizada con más aceptación por su versatilidad y por los resultados obtenidos es: (Ec. β - σ - π)

$$\log 1/C = k\pi^2 + k_1\pi + \beta\sigma + k_2 \quad [6]$$

o modificaciones de ella para que se adapten a todo tipo de fármacos y de sistemas biológicos. Las modificaciones más comunes son: (20)

$$a) \log 1/C = k\pi + k_1 \quad [13]$$

Esta ecuación es el caso más simple, en que σ es muy pequeño o cero, y en que se alcanza un equilibrio rápido entre el interior y el exterior de la célula. Este es el caso de la toxicidad no-específica o el caso clásico de la narcosis tratado tan ampliamente por Meyer y Overton y considerado en forma general en el principio de Ferguson que dice que

substancias que están presentes a la misma saturación proporcional en un medio tienen el mismo grado de acción biológica. (16)

$$b) \log 1/C = -k\pi^2 + k_1\pi + k_2 \quad [14]$$

Esta ecuación nos representa la situación en que σ es cero, pues independientemente del tipo de substituyente que se use, parece ser que el valor de sigma es de poca importancia en relación con la actividad del compuesto. Por otra parte, el efecto de la π en la correlación es notable, lo que indicaría un movimiento a través de la membrana lípido-proteica de la célula.

$$c) \log 1/C = \rho\sigma + k_2 \quad [15]$$

Es posible imaginar que π sea de importancia nula (por lo menos en un cierto rango) al determinar la actividad de una serie de compuestos. Este es el caso normal cuando se hacen pruebas in vitro, pero es algo difícil de imaginarlo en reacciones in vivo. Un caso cercano sería el de los ésteres del fenilfosfato usados como insecticidas o el de moléculas altamente polares como las sales cuaternarias de amonio que actúan en la superficie de la célula.

$$d) \log 1/C = k\pi + \rho\sigma + k_2 \quad [16]$$

Esta ecuación se aplica cuando la σ es significativa y la τ tiene una importancia pero muy relativa.

Como conclusión, siempre que se lleve a cabo un estudio de actividad-estructura, sobre todo cuando se desconoce el mecanismo de acción del fármaco, se obtendrá valiosa información al establecer correlaciones con las diferentes ecuaciones.

VII. BIOISOSTERISMO

Fue Langmuir quien introdujo concepto de isosterismo, para denominar a aquellos iones o moléculas que tenían el -- mismo número y arreglo de electrones, aunque no fueran necesariamente isoeléctricos. Poco a poco el isosterismo se desarrolló y ya en 1932, Erlenmeyer que había hecho muchos estudios a este respecto redefinió el concepto diciendo "isósteros son aquellos átomos, iones o moléculas en los que las capas periféricas de electrones puedan ser consideradas como idénticas".

La primera indicación de que los isósteros podían tener un comportamiento biológico similar apareció en el campo de los estudios inmunológicos de Landsteiner.

Debido a la gran utilidad que el isosterismo demostró tener como herramienta para la síntesis de fármacos, --- Friedman definió la palabra "bioisosterismo" para ser aplicada a aquellos compuestos que llenando los requisitos de los isósteros tienen además el mismo tipo de actividad biológica.

En una forma general, en la actualidad se suelen dividir los isósteros en dos grupos:

1. Los isósteros clásicos cubiertos por Erlenmeyer - en su definición.
2. Los isósteros no clásicos, que se definen como -- grupos que pueden ser intercambiados en una molécula con retención de cierto grado de similaridad en la configuración estérica y electrónica. Por ejemplo: flúor e hidrógeno, carbonil y sulfona, - sulfonamida y fosfonamida, son isósteros no clásicos que han demostrado su habilidad de poder ac--tuar como bioisósteros. (3)

El isosterismo ha sido la filosofía básica de las modificaciones de los fármacos.

Para que dos funciones sean estrictamente bioisostéricas, se requeriría que tuvieran las mismas características de hidrofobicidad en sus enlaces (σ), los mismos efectos --- electrónicos en los alrededores de sus átomos y los mismos - requerimientos espaciales (volumen molar). Ahora bien, un - efecto pseudoisostérico es más factible de ser obtenido, si - uno o dos de los factores limitantes arriba mencionados, no - tienen un papel tan importante en los pasos que determinan -

la respuesta biológica observada. Por ejemplo, cuando los efectos estéricos e hidrofóbicos no son importantes y sólo la densidad electrónica en un anillo bencénico en su posición meta con respecto a la posición de un sustituyente es crítica, entonces todas las funciones que tengan el mismo valor de σ_m , funcionarán como "bioisómeros". Así en este caso, los siguientes sustituyentes con sus respectivos valores de σ_m llenarían estos requisitos. F = 0.34, Cl = 0.37, Br = 0.39, I = 0.35, CF = 0.43, SCF = 0.4, COCH₃ = 0.31, CHO = 0.36, COOCH₃ = 0.32, OCF₃ = 0.4.

Si el enlace hidrofóbico es importante, y éste es generalmente el caso, de las funciones mencionadas antes, sólo tres tendrían valores similares de σ y π . Los valores de π , de estos serían: Br = 0.94, CF₃ = 1.07, I = 1.15. Yendo más lejos, se podrían calcular los volúmenes molares de CF₃ y de los halógenos y se encontraría que: Br = 26.19, I = 32.93, CF₃ = 32.11. Por lo tanto, se concluiría que de no haber efectos metabólicos especiales, I y CF₃ son prácticamente intercambiables. (4)

VIII. SELECCION DE SUBSTITUYENTES

1. DIAGRAMAS DE CRAIG

Uno de los grandes adelantos que el estudio de las relaciones actividad-estructura ha proporcionado al químico que sintetiza productos farmacéuticos, es la guía para la selección de los substituyentes que habrán de introducirse en las moléculas en proyecto de sintetizarse, ya que se han esclarecido muchos puntos acerca de las semejanzas y diferencias hidrofóbicas y electrónicas que existen entre los substituyentes más comunes.

Es conveniente, cuando se está buscando hacer una serie de compuestos, cuya actividad farmacológica habrá de probarse, el sintetizar la mayor variedad posible de moléculas para obtener la más amplia información con respecto a qué características favorecen una acción positiva, farmacológicamente hablando. Por otra parte, se busca sintetizar el menor número de compuestos, ya que no tendría caso sintetizar más de una molécula con las mismas o con muy parecidas características.

Con este objeto, Craig ha desarrollado unos diagramas en los que interrelaciona el factor hidrofóbico (Π), con el factor electrónico (σ), y permite la visualización clara de qué sustituyentes es más conveniente usar. (21)

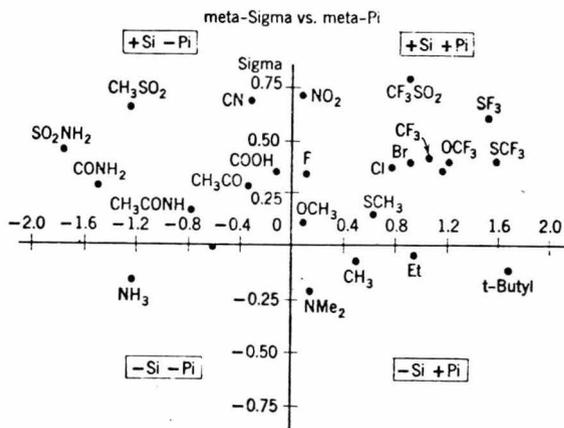


Fig. 5. Relación entre los valores de meta-sigma y meta-pi

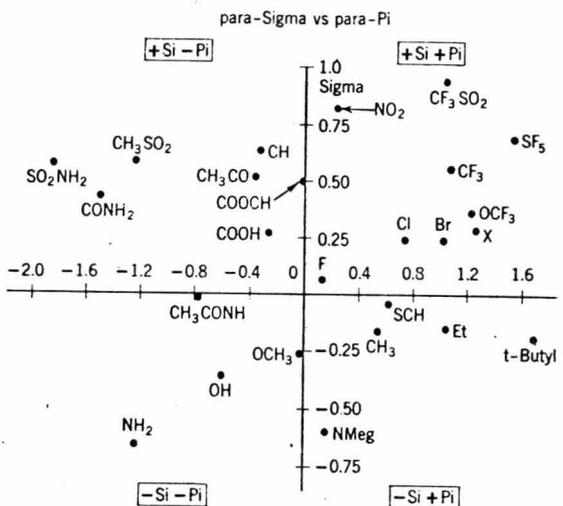


Fig. 6. Relación entre los valores de para-sigma y para-pi

Cuando se utilizan estos diagramas para seleccionar los sustituyentes de una molécula, se debe poner atención a no escoger aquellos que se encuentren dispuestos sobre una línea recta, pues estos son los sustituyentes más relacionados entre sí.

2. APLICACION NO-MATEMATICA DEL METODO DE HANSCH

En algunas ocasiones, el sintetizar una serie de productos para poder realizar con ellos un estudio de relación-actividad-estructura, resulta ser un trabajo extremadamente laborioso, de aquí que Topliss recomiende un tipo de estudio no-matemático, que no obstante estar fundamentado en las bases del tipo de análisis que realiza Hansch, no utiliza el análisis de regresión múltiple, sino un árbol de decisiones como ayuda en la selección racional del sustituyente.

La base de este sistema radica en una selección cualitativa o semicualitativa de la combinación de las propiedades fisicoquímicas (π , σ y E_s) de un grupo sustituyente en particular con el objeto de optimizar la actividad farmacológica.

A continuación damos un ejemplo reportado por Topliss: (22)

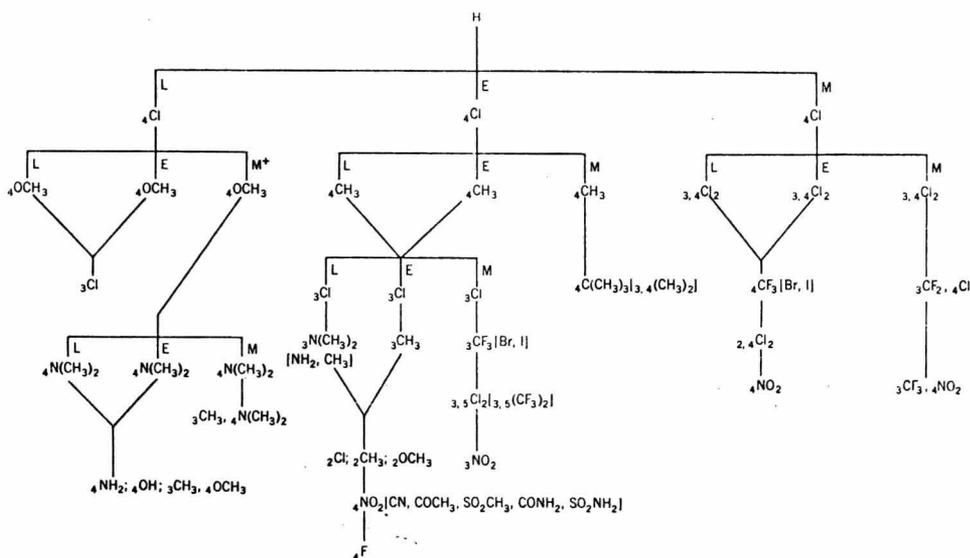


Fig. 7. Diagrama para sustitución aromática

En este diagrama se ve el árbol de derivados que se recomienda para el caso de una sustitución aromática.

Claramente se indican los sustituyentes que deben emplearse y con las letras L, E y M, se indica si el efecto del compuesto sintetizado es menor, igual o mayor respectivamente que el antecesor inmediato.

Topliss en su artículo analiza detalladamente a que se debe cada una de las selecciones hechas en el árbol, y --

también da un ejemplo de árbol para cuando se trata de cadenas laterales.

Topliss hace referencia a una serie de ejemplos de la literatura, indicando que de haberse utilizado este práctico sistema se habría llegado a la obtención de los productos más potentes en menor tiempo.

Establece el autor que los esquemas que él da no son los únicos y que pueden hacerse esquemas similares que incluyan numerosos substituyentes

3. ANALISIS DE GRUPO

Posteriormente, en 1973, Hansch y Unger, hicieron -- una publicación, en la que se habla del análisis de grupo como una ayuda en la selección de substituyentes en el diseño de fármacos.

En este estudio se plantea el problema de cómo seleccionar el substituyente idóneo, ayudados por medio de programas de computación que dan una solución más general al problema que la que da Topliss.

Ellos basan su teoría en el concepto del "bioisósteros isométrico", o sea en las diferencias moleculares que inducen una respuesta biológica equivalente y cuyos parámetros

fisicoquímicos de importancia, tienen los mismos valores para dos o más substituyentes.

Para este tipo de análisis se agrupan los substituyentes en diferentes subgrupos, dependiendo de sus valores de un cierto parámetro o de varios de ellos. Esta forma de distribución de la información recibe el nombre de agrupamiento jerárquico, y aunque no es un procedimiento perfecto, permite agrupar en forma objetiva los objetos menos disimilares.

A nosotros nos interesa directamente este análisis, puesto que llevó a sus autores a la creación de tablas que contienen sistemas de grupos de substituyentes que han sido reunidos por presentar características fisicoquímicas muy semejantes, lo que facilita al químico la selección de substituyentes y le permite escoger qué serie de parámetros debe utilizar.

De la gran lista de substituyentes, habrá que seleccionar con criterio químico y farmacológico, para escoger -- aquel compuesto que sea más fácil de sintetizar y que bioquímicamente tenga la mayor posibilidad de ser activo por el mecanismo y la vía metabólica que siga.

En las tablas de Hansch y Unger, (23) encontramos no

venta substituyentes agrupados en cuatro grandes grupos. Es tos cuatro grupos representan la reunión de los substituyentes tomando en cuenta diferentes conjuntos de parámetros fisicoquímicos. Dichos parámetros son:

1. Π^2 - Parámetro hidrofóbico de partición.
2. Π - Parámetro hidrofóbico de penetración (importante en sistemas in vivo).
3. \mathcal{F} - Parámetro electrónico de constante de campo.
4. R - Parámetro electrónico de resonancia.
5. RM - Parámetro de refracción molar (estérico).
6. PM - Parámetro de peso molecular (estérico).

Ahora bien, en la tabla el "Grupo 1", considera a -- los substituyentes reunidos de acuerdo a sus semejanzas en -- los parámetros:

- | | |
|------------------|-------|
| a) Π^2 | d) R |
| b) Π | e) RM |
| c) \mathcal{F} | f) PM |

El "Grupo 2" considera a los parámetros:

- | | |
|------------------|------|
| a) Π^2 | d) R |
| b) Π | |
| c) \mathcal{F} | |

El "Grupo 3" considera a los parámetros:

a) Π

d) RM

b) \mathcal{F}

c) \mathcal{R}

Por último, el "Grupo 4" considera los parámetros:

a) Π

b) \mathcal{F}

c) \mathcal{R}

De lo anterior, se puede ver que el primer grupo es muy genérico en su agrupación, pues toma en consideración to dos los factores hidrofóbicos, electrónicos y estéricos, lo que lleva a la agrupación de funciones tan diversas, que lógicamente resalta el hecho de que es imposible que tengan -- una actividad farmacológicamente equivalente.

El segundo grupo ignora los parámetros estéricos y - vemos que el agrupamiento se hace un poco menos forzado.

El tercer grupo es más selectivo, ya que sólo toma - en cuenta cuatro parámetros lineales.

Por último, el cuarto grupo pone en relieve a los pa rámetros estéricos.

A su vez, cada uno de los cuatro grupos anteriores - se encuentra subdividido en cuatro diferentes niveles que se

basan en el agrupamiento jerárquico, de tal manera que en el nivel "5" los noventa substituyentes se encuentran distribuídos en cinco grupos, en el nivel "10" en diez grupos, y así sucesivamente, llegándose al nivel "60", en el que los grupos engloban funciones con parámetros muy semejantes, tan semejantes que en ocasiones resultan bioisostéricas.

Ver tabla III.

TABLA III.

No.	SUBSTITUYENTE.	GRUPO 1.				GRUPO 2.				GRUPO 3.				GRUPO 4.			
		5	10	20	60	5	10	20	60	5	10	20	60	5	10	20	60
1	B(OH) ₂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	3,4-(OCH ₃) ₂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	1	1	1	1	1	1	11	1	1	1	1	1	1	1	9
4	PMe ₂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20	
5	CH ₃	1	1	2	2	1	4	5	7	1	1	4	7	1	4	9	6
6	CH=CH ₂	1	1	2	2	1	4	5	9	1	1	4	4	1	4	9	7
7	CH ₂ CH ₃	1	1	2	2	1	4	5	7	1	1	4	7	1	4	9	6
8	CH ₂ OH	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	H	1	1	2	1	1	1	1	11	1	1	4	1	1	1	1	9
10	CH=CHCO ₂ H	1	2	3	1	9	18	1	10	18	3	3	3	10	18		
11	CN	1	3	4	3	2	3	4	3	2	3	3	3	3	3	4	
12	NO ₂	1	3	4	3	2	3	13	16	2	3	15	18	3	8	13	
13	CHO	1	3	4	4	2	3	4	4	2	3	3	3	3	3	5	3
14	CO ₂ H	1	3	4	4	2	3	4	4	2	3	3	3	3	3	5	3
15	COMe	1	3	4	4	2	3	4	4	2	3	3	3	3	3	5	3
16	CH ₂ Cl	1	3	5	5	2	5	6	5	1	1	4	5	1	4	6	4
17	C≡CH	1	3	5	5	2	5	6	5	1	1	4	5	1	4	6	4
18	Cl	1	3	5	6	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	
19	N ₃	1	3	5	6	2	5	6	8	2	2	2	19	1	4	6	15
20	SH	1	3	5	6	2	5	6	8	2	2	2	19	1	4	6	15
21	SMe	1	3	5	6	2	5	6	19	1	4	7	21	1	4	6	19
22	CH=NOH	1	3	5	7	2	5	8	6	1	4	6	6	1	5	8	5
23	CH ₂ CN	1	3	5	7	2	5	8	6	1	4	6	6	1	5	8	5
24	CH=CHCN	1	3	5	7	2	5	8	6	1	4	7	8	1	5	8	5
25	OCOMe	1	3	5	7	2	3	4	21	2	3	5	10	3	3	4	21
26	CH=CHNO ₂ (trans)	1	3	5	8	2	5	6	8	1	4	7	8	1	4	6	
27	SCOMe	1	3	5	8	2	3	4	10	2	3	3	9	3	3	5	8
28	CO ₂ Me	1	3	5	9	2	3	4	10	2	3	3	9	3	3	5	8
29	SCN	1	3	5	9	2	3	4	10	2	3	3	9	3	3	5	8
30	CONH ₂	1	4	6	10	3	6	7	7	2	3	5	10	3	3	7	
31	CONHMe	1	4	6	10	3	6	7	7	2	3	5	10	3	3	7	
32	SO ₂ NH ₂	1	4	6	11	3	6	17	2	3	5	23	3	3	17		
33	SO ₂ Me	1	4	6	11	3	6	17	2	3	5	23	3	3	17		
34	SOMe	1	4	6	11	3	6	17	2	3	5	23	3	3	17		
35	NHCHO	1	4	7	12	3	6	16	17	1	4	6	6	1	5	16	16
36	NHCOMe	1	4	7	12	3	6	16	17	1	4	6	22	1	5	16	16
37	NHCONH ₂	1	4	7	13	3	6	16	17	1	4	6	22	1	5	16	
38	NHCSNH ₂	1	4	7	13	3	6	7	17	1	4	6	22	3	7		
39	NHSO ₂ CH ₃	1	4	7	13	3	6	16	17	1	4	6	22	1	5	16	16
40	F	2	5	8	14	5	8	15	15	5	9	14	20	5	9	14	
41	OMe	2	5	8	14	5	8	15	15	5	9	14	20	5	9	14	
42	NH ₂	2	5	8	14	5	8	15	15	5	9	14	20	5	9	14	
43	NHNH ₂	2	5	8	14	5	8	15	15	5	9	14	20	5	9	14	
44	OH	2	5	8	14	5	8	15	15	5	9	14	20	5	9	14	
45	NHMe	2	5	9	15	5	8	14	14	5	9	16	21	5	9	14	
46	NHEt	2	5	9	15	5	8	14	14	5	9	16	21	5	9	14	
47	NMe ₂	2	5	9	15	5	8	15	15	5	9	16	21	5	9	14	
48	Br	3	6	10	15	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1
49	OCF ₃	3	6	10	15	2	2	2	20	2	2	2	2	2	2	2	20
50	CF ₃	3	6	10	15	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	3	2
51	N=C=S	3	6	10	15	2	2	2	2	2	2	2	17	2	2	2	
52	I	3	6	10	15	2	2	2	1	2	2	2	17	2	2	2	1
53	SF ₆	3	6	10	15	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	3	
54	SCF ₃	3	6	10	15	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	3	18
55	SO ₂ F	3	6	11	16	2	3	13	16	2	3	15	18	3	8	13	22
56	SO ₂ CF ₃	3	6	11	16	2	3	13	16	2	3	15	18	3	8	13	22
57	CH ₂ Br	3	7	12	16	1	4	5	1	1	4	4	4	1	4	6	
58	N=CCl ₂	3	7	12	16	2	5	6	8	1	4	7	21	1	4	6	15
59	SeMe	3	7	12	16	1	4	5	9	1	4	7	21	1	4	9	7
60	CH=CHCOMe	3	7	12	17	2	5	8	1	4	7	13	1	5	8		
61	NHCO ₂ Et	3	7	12	17	2	5	6	18	1	4	7	13	1	4	9	17
62	CH=NPh	3	7	13	17	2	3	4	4	4	7	12	3	3	5	3	
63	SO ₂ Ph	3	7	13	17	2	3	13	4	4	7	12	3	8	13		
64	OSO ₂ Me	3	7	13	17	2	3	4	21	2	3	5	10	3	3	4	21
65	5-Cl-tetrazolyl	3	7	13	17	2	3	4	3	4	7	12	3	3	4		
66	CH=CHCO ₂ Et	3	8	14	18	2	5	6	14	4	6	10	1	4	6	13	
67	NHCOPh	3	8	14	18	2	5	6	18	4	6	10	1	4	9	17	
68	N=CHPh	3	8	14	18	5	8	15	5	9	19	5	9	15			
69	CH=CHCOPh	3	8	14	18	2	5	6	14	4	6	10	16	1	4	6	13
70	NHSO ₂ Ph	3	8	14	18	2	5	6	19	4	6	10	16	1	4	6	19
71	OSO ₂ Ph	3	8	14	18	2	2	2	20	4	6	11	2	2	2	20	
72	COPh	3	8	15	19	2	2	3	2	4	6	11	14	2	2	3	2
73	N=NPh	3	8	15	19	2	2	3	4	6	11	14	2	2	3	18	
74	OCOPh	3	8	15	19	1	4	10	4	6	10	4	7	11			
75	PO ₂ Ph	3	8	16	20	2	2	3	2	4	7	20	2	2	3	2	

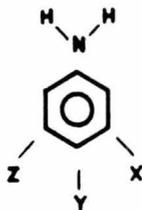
TABLA III.

No.	SUBSTITUYENTE.	GRUPO 1.				GRUPO 2.				GRUPO 3.				GRUPO 4.			
		5	10	20	60	5	10	20	60	5	10	20	60	5	10	20	60
76	3,4-(CH ₂) ₃	4	9	17		1	4	9		3	5	8		4	6	10	
77	3,4-(CH ₂) ₄	4	9	17		1	4	9		3	5	8		4	6	10	
78	Pr	4	9	17	20	1	4	10	12	3	5	9	11	4	7	11	10
79	i-Pr	4	9	17	20	1	4	10	12	3	5	9	11	4	7	11	10
80	3,4-(CH) ₄	4	9	17	20	1	4	10		3	5	9	11	4	7	11	11
81	NHBU	4	9	17		1	4	9		3	5	17		4	6	10	
82	NHPh	4	9	17		1	4	10		3	5	17		1	4	9	
83	2-Thienyl	4	9	18		1	4	10		3	5	9	12	4	7	11	11
84	Ph	4	9	18	21	4	7	11		3	5	9	12	4	7	11	
85	CH ₂ Ph	4	9	18	21	4	7	11	13	3	5	9	15	4	7	11	12
86	t-Bu	4	9	18		4	7	11	13	3	5	9	11	4	7	11	12
87	OPh	4	9	18		4	7	19		4	6	10		2	2	19	
88	SiMe ₃	4	9	18		4	7	12	15	3	5	9	15	4	7	12	14
89	Ferrocenyl	5	10	19		4	7	12	15	3	8	13		4	7	12	14
90	Adamantyl	5	10	20		4	10	20		3	8	13		4	7	12	

IX. EJEMPLO DE APLICACION DEL MODELO DE HANSCH

A continuación se presenta un ejemplo hipotético con el objeto de señalar los pasos a seguir para la aplicación - de la ecuación de los modelos relacionados con la energía libre. Este ejemplo ha sido sacado del libro de Purcell, Bass y Clayton, (17) pero se hacen las aclaraciones convenientes- para facilitar su explicación.

Consideremos la serie de moléculas:



en donde: X = H, F, Cl, o Br

Y = H, NO₂, CN, o COCH₃

Z = H, CH₃, C₂H₅ o CH₃

De lo anterior se deduce que habrían 4 x 4 x 4 análo
gos.

Ahora bien, suponiendo que se tienen las actividades biológicas para los siguientes ocho derivados y que se desea investigar la posible correlación con los parámetros π y σ , tendríamos la ecuación:

$$\log 1/C = a \sum_{X,Y,Z} \pi + b \sum_{X,Y,Z} \sigma + c \quad (17)$$

en donde: C es la concentración molar necesaria para lograr una cierta respuesta biológica.

Esquemáticamente tendríamos la tabla IV, que nos indica la posición de los sustituyentes y los valores de $\log 1/C$:

TABLA IV

Comp.													log 1/C
	H	F	Cl	Br	H	NO ₂	CN	COCH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH ₃	
1	X				X				X				3.095
2		X				X			X				6.000
3			X				X				X		5.201
4				X				X				X	5.631
5	X				X							X	3.425
6		X				X					X		5.420
7			X				X			X			5.401
8				X				X	X				5.290

Una vez ordenada la información, los pasos a seguir para encontrar las ecuaciones que nos relacionen la actividad con los parámetros son:

1. Primer Paso

Determinar las sumatorias de \hat{U} y \hat{V} (utilizando las tablas del Apéndice I) para cada substituyente en las posiciones X, Y, y Z, y substituir estas sumatorias en la ecuación [17] para obtener las siguientes ecuaciones:

$$\begin{array}{rcl} 3.095 & = & a(0.000) + b(0.000) + c & \left[18 \right] \\ 6.000 & = & a(0.370) + b(1.115) + c & \left[19 \right] \\ 5.201 & = & a(1.410) + b(0.963) + c & \left[20 \right] \\ 5.631 & = & a(0.690) + b(1.008) + c & \left[21 \right] \\ 3.425 & = & a(0.120) + b(0.115) + c & \left[22 \right] \\ 5.420 & = & a(1.340) + b(1.045) + c & \left[23 \right] \\ 5.401 & = & a(0.950) + b(0.964) + c & \left[24 \right] \\ 5.290 & = & a(0.570) + b(0.893) + c & \left[25 \right] \end{array}$$

2. Segundo Paso

El sistema de ecuaciones ($\left[18 \right] - \left[25 \right]$) debe resolverse para obtener los coeficientes a, b, y c. Dicha resolución puede realizarse "a mano" mediante matrices o en su caso efectuarse utilizando un programa de computadora para la resolución del análisis de regresión múltiple.

3. Tercer Paso

Una vez obtenidos los valores de a, b, y c, la ecuación

ción resultante será:

$$\log 1/C = -0.373 \sum \bar{\pi} + 2.709 \sum \bar{\sigma} + 3.12 \quad [26]$$

que es la ecuación que mejor se adapta al conjunto de datos de que se parte.

Con el objeto de determinar si la correlación es --- real, se debe calcular su significancia estadística. Para esto se requiere obtener las actividades biológicas de los compuestos calculadas por medio de la ecuación [26] para cada uno de los miembros de la serie. Así por ejemplo, para el compuesto 2 de la tabla IV, tendríamos:

$$\log 1/C = -0.373(0.370) + 2.709(1.115) + 3.120 = 6.002 \quad [27]$$

Efectuando este procedimiento para el resto de los compuestos se obtiene la tabla V de datos.

Ahora bien, para constatar la significancia estadística de los datos obtenidos, se procede a realizar las siguientes pruebas estadísticas:

1. Desviación estándar.
2. Coeficiente de correlación múltiple.
3. Significancia de la regresión o prueba de F.

TABIA 7

<u>Compuesto</u>	<u>log 1/C</u>		
	<u>Observado</u>	<u>Calculado</u>	<u>Diferencia*</u>
1	3.095	3.120	-0.025
2	6.000	6.002	-0.002
3	5.201	5.203	-0.002
4	5.631	5.593	0.038
5	3.425	3.387	0.038
6	5.420	5.451	-0.031
7	5.401	5.377	0.024
8	5.390	5.327	0.063

*La diferencia es igual al valor observado - va
lor calculado.

1. Desviación estándar. Este dato nos ayudará a conocer la dispersión de las diferencias entre los valores observados y los valores calculados y por lo tanto nos hablará de la homogeneidad de nuestra información y de la eficacia de nuestra ecuación. La desviación estándar se calcula aplicando la siguiente ecuación:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{(n-1)}} \quad (28)$$

en donde Y_i es la actividad biológica observada para el congénere i , y \hat{Y}_i es la actividad biológica calculada para dicho congénere; n es el número de derivados.

En nuestro problema, s será igual a:

$$s = \sqrt{0.009027/7}$$

$$s = 0.035$$

2. Coefficiente de correlación múltiple. Para calcular este valor (r), bastaría aplicar la ecuación correspondiente, pero por ser más explícito el valor cuadrático de r , generalmente se busca directamente el valor de r^2 mediante la ecuación:

$$r^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2}{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2} \quad (29)$$

en donde: $\bar{Y} = \sum_{i=1}^n Y_i/n$, o sea que \bar{Y} es el valor promedio de las Y's o sea de los valores observados de las actividades biológicas.

De lo anterior se ve claramente que en caso de una correlación perfecta en que $Y_i = \hat{Y}_i$, se obtendrá una $r^2 = a$ la unidad, y mientras más pobre la correlación, el valor se acercará a un mínimo de cero.

En nuestro problema hipotético, r^2 tiene el siguiente valor:

$$r^2 = 7.9486/7.9331 = 1.00$$

$$r = \sqrt{r^2} = \sqrt{1.00} = 1.00$$

3. Significancia de la regresión o prueba de F. Esta información estadística se basa en la hipótesis nula, de que la correlación múltiple de la población es cero, siendo el valor de F calculado por medio de la ecuación:

$$F = \frac{\sum (\hat{Y}_i - \bar{Y}_i)^2 / (k-1)}{(\sum Y_i - \hat{Y}_i)^2 / (n-k)} \quad \left[30 \right]$$

en donde: \hat{Y}_i y Y_i son valores calculados y observados respectivamente para las actividades biológicas del compuesto i, y \bar{Y} es el promedio de los valores observados. También en esta ecuación $k = m+1$, en donde m es el número de parámetros

fisicoquímicos que intervienen en la ecuación.

$(k-1)$ y $(n-k)$ son los grados de libertad de la ecuación respectiva, donde n es el número de derivados sintetizados.

El valor calculado para F puede utilizarse para obtener el correspondiente índice de significancia de una tabla de distribución de F . (25)

Por ejemplo, para una $n=20$ y $k=3$, se obtiene una $F = 7.26$, lo que significa que hay una probabilidad menor del 1% de que la hipótesis de nulidad sea válida, por lo tanto, que la regresión es significativa en un nivel del 99%.

En nuestro problema, la F calculada es de:

$$F = \frac{7.9486/(3-1)}{(0.0064)/(8-3)} = 3104.9$$

En las tablas encontramos que $F_{(2,5)} = 37.1$ al nivel del 99.9%, de aquí que podamos confiar en la validez de la correlación.

4. Cuarto Paso

Ahora nos encontramos ya en la posibilidad de "predecir" la actividad de cualquier miembro de la serie a partir de los valores de \hat{Q} y de \hat{q}_1 , de los substituyentes, necesi--

tándose tan sólo substituir dichos datos en la ecuación encontrada [26]. Así por ejemplo, podríamos predecir la actividad de los siguientes compuestos:

<u>Compuestos</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>log I/C</u>
9	F	NO ₂	OCH ₃	6.269
10	F	CN	OCH ₃	6.156
11	Cl	NO ₂	CH ₃	5.487

Como podemos observar, los compuestos 9 y 10 tienen mayor actividad que aquellos anteriores ya sintetizados, y de esta misma manera se podrían calcular sencillamente las actividades de los otros 53 compuestos restantes, obteniéndose un panorama muy completo y pudiéndose seleccionar el con-génera más activo.

X. CONCLUSIONES

Como se puede observar a lo largo de este trabajo, - la idea de correlacionar la estructura de las moléculas con su actividad farmacológica, surge como una necesidad científica en la búsqueda de la síntesis de fármacos más activos.

No obstante, los resultados no dejan de ser negativos hasta que logra visualizarse el hecho de que la relación debe establecerse entre las propiedades fisicoquímicas de -- las moléculas y sus actividades farmacológicas, pues ambas - variables son susceptibles de ser medidas.

Es entonces que se inicia la búsqueda interminable - de la mejor forma de relacionar estas variables, apareciendo modelos como el que usa Hansch o como el "De Novo Model".

Paso a paso, las ecuaciones se van haciendo más completas y versátiles y sus interpretaciones más satisfacto--- rias. No sólo se busca encontrar la relación actividad-es--- tructura, sino que se ha aprendido a evaluar la información- obtenida de este tipo de estudios, para tratar de dilucidar-

el mecanismo de acción de los fármacos.

Se considera que son esencialmente tres, los tipos - de parámetros que intervienen en la penetración y acción del fármaco, siendo estos: 1) parámetros hidrofóbicos, 2) parámetros electrónicos, y 3) parámetros estéricos.

Se estudian muchas constantes fisicoquímicas que pueden ser englobadas en los tres grupos anteriores y se establece correlaciones entre ellas para evitar el empleo de --- constantes que pertenezcan al mismo grupo.

La misma inquietud lleva a la aparición de nuevas -- técnicas, como el uso del parámetro cromatográfico (R_m), que puede ser de gran utilidad también en el campo analítico.

En 1964, se predice la actividad de un compuesto con actividad inhibidora de la butirilcolinesterasa, tres años - antes de que fuera sintetizada.

A partir de 1969, empieza el auge de los estudios de relación actividad-estructura y aparecen en la literatura -- cientos de aplicaciones del modelo extratermodinámico en la búsqueda de nuevos insecticidas, herbicidas y fármacos. Aparecen también nuevos enfoques para resolver el problema, utilizando estadística cuántica, o programación para la selec--

ción de los substituyentes más adecuados para las moléculas.

Indiscutiblemente, los estudios de relación actividad-estructura han venido a abrir un nuevo campo que interrelaciona disciplinas como la fisicoquímica, la química orgánica, la farmacología y la estadística, para darnos un panorama más real de la forma en que posiblemente actúan los fármacos y para facilitar la selección de los substituyentes que habrán de aparecer en las nuevas moléculas, llegándose, cuando se cuenta con la información suficiente, a predecir la actividad de moléculas que no han sido siquiera sintetizadas.

El objetivo de este trabajo fue hacer una breve historia de la evolución que han experimentado los estudios de relación actividad-estructura, haciendo hincapié en el modelo relacionado linealmente con la energía libre que nos relaciona directamente los parámetros fisicoquímicos con el logaritmo del inverso de la actividad farmacológica.

Debido al auge que han tenido estos estudios y a los buenos resultados obtenidos, se pensó dar una guía práctica que pudiera servir para la aplicación directa de la ecuación de Hansch, incluyéndose, con tal objeto, algunas tablas de constantes y dando además algunos de los más recientes enfoques para la guía de la selección de substituyentes molecula

res.

Es por lo tanto la finalidad de este trabajo, no sólo la divulgación de esta nueva rama científica que es el -- "Diseño de Fármacos", sino también estimular el trabajo práctico que favorece la labor interdisciplinaria.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Crum-Brown A. and Fraser T., *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*-25, 151 (1868-1869).
2. Richet M. C., *C. R. Soc. Biol.* 45, 775 (1893).
3. Doorenbos N. J. "Physical Properties and Biological Activity" en *Medicinal Chemistry*, 2nd. ed. Cap. 7, A. Burger, Ed. Interscience Publishers, Inc., N. Y. (1960).
4. Hansch C. *Il Farmaco. E. Sc.* 23. N. 4, p. 293-320 (1968).
5. Johnson C. *The Hammett Equation*, p. 6. Cambridge University Press, London (1973).
6. Hansch C., Steward A. R., Iwan J., Deutch E. W. *Mol. --- Pharmacol.* 1, 205 (1965).
7. Hansch C., Steward A. R., Anderson S. G., Bentlet D. L.-*J. Med. Chem.* 11, 1 (1968).
8. Verloop A., in "Drug Design".(E. J. Ariens, ed.), Vol. - Cap. 2, pp. 133-187. Academic Press, N. Y. (1971).
9. Lin T. K., *J. Med. Chem.* 17, 2 (1974).
10. Free S. M. and Wilson J. W. *J. Med. Chem.* 7, 395 (1964).
11. Beasley J. G. and Purcell W. P. *Biochem. Biophys Acta* -- 178, 175 (1969).
12. Seydel J. K. in "Drug Design", Vol. 1, Cap. 3, pp. 343--377, Academic Press, N. Y. (1971).
13. Gibaldi Milo, *Introduction to Biopharmaceutics*. Lea and-Febiger, pp. 1-12. Philadelphia (1971).

14. Csaky T. Z. Introduction to General Pharmacology. pp. -- 17-34. Appleton Century-Crofts, N. Y. (1969).
15. Collander. Physiologia Plantarum 2:302 (1949).
16. Biagi J. L. et al. J. of Chromatography 41, pp. 371-379- (1969).
17. Purcell S. P., Bass G. E., and Clayton J. M. Strategy of Drug Design: A Guide to Biological Activity, pp. 43-48,- 66-71. John Wiley and Sons, N. Y. (1973).
18. Remington's Pharmaceutical Sciences. p. 737. 14th Ed. -- Mack Publishing Company. Penn. (1970).
19. Guyton A. C. Fisiología Humana, p. 16-17, 3ra. Ed. Editorial Interamericana, México, D. F. (1969).
20. Hansch C., J.A.C.S. 86, pp. 1616-1626 (1964).
21. Craig P. N. J. Med. Chem. 14, 8 (1971).
22. Topliss J. J. Med. Chem. 15, p. 1006 (1972).
23. Hansch C., Unger, S. H., J. Med. Chem. 16, 11 (1973), p. 1217.
24. Snedecor G. W. and Cochran W. G., Statistical Methods, - 6th. Ed. The Iowa Univ. Press, pp. 50-58, Ames, Iowa --- (1967).
25. Hansch C. et al. J. Med. Chem. 16, 11. pp. 1207-1216 --- (1973).
26. Ariëns E. J., sur Actualités Pharmacologiques. Fondées - par René Hazard. 22e. Série. Masson and Cie., Editeurs,- Paris, Francia (1969).
27. Ariëns E. J. et Simonis A. M. J. Pharm. Pharmacol. 16, - p. 137 (1964).
28. Ariëns E. J. Il Farmaco E. Sc. 23. No. 1, pp. 52-94 ---- (1968).
29. Burger A. Editor. Medicinal Chemistry. 2nd. Ed. pp. 37-- 41. Interscience Publishers, Inc., New York (1960).

30. Terada H., Muraoka S., and Fujita T., J. Med. Chem. 17,
3 (1974).
31. Buckler R.T., J. Med. Chem. 15, 6 (1972).

XII. APENDICE

TABLA A

Tabla de constantes de los sustituyentes a un anillo aromático. (25) En donde:

σ_I = constante hidrobólica

σ_m = constante electrónica para un sustituyente en posición "meta"

σ_p = constante electrónica para un sustituyente en posición "para"

F = constante de inducción de campo

R = constante de resonancia

RM = refracción molar

PM = peso molecular



QUÍMICA

TABLA "A"

No.	FUNCION.	π	σ_m	σ_p	σ^+	σ^-	RM	NOMENCLATURA LINEAL		
								PM	WISWESSER.	REF.
1	B(OH) ₂	-0.55	-0.01	0.12	-0.07	0.18	11.04A ^a	44.8	*BQQ	1 1
2	Br	0.86	0.39	0.23	0.44	-0.17	8.88B	79.9	*E	2 2
3	CB ₂		0.28	0.29	0.27	0.04	28.81	251.7	*XEEE	3 3
4	CCl ₂		0.32	0.33	0.31	0.05	20.12	118.4	*XGGG	3 3
5	CF ₂	0.88	0.43	0.54	0.38	0.19	5.02	69.0	*XFFF	2 2
6	CN	-0.57	0.56	0.66	0.51	0.19	6.33B	26.0	*CN	2 2
7	COO ⁻	-4.36W	-0.10	0.00	-0.15	0.13	6.05BC	44.0	*VO	2 2
8	CHO	-0.65	0.35	0.42	0.31	0.13	6.88B	29.0	*VH	4 5
9	COOH	-0.32	0.37	0.45	0.33	0.15	6.93B	45.0	*VQ	2 2
10	CH ₂ Br	0.79	0.12	0.14	0.10	0.05	13.39	93.9	*1E	1 1
11	CH ₂ Cl	0.17	0.11	0.12	0.10	0.03	10.49	49.5	*1G	1 1
12	CH ₂ I		0.10	0.11	0.09	0.03	18.60	140.9	*1I	1 1
13	CONH ₂	-1.49	0.28	0.36	0.24	0.14	9.81B	44.0	*VZ	4 6
14	CH=NOH	-0.38	0.22	0.10	0.25	-0.13	10.25B	44.0	*1UNQ	7 7
15	C=O(NHOH)	-1.87					11.22B	60.0	*VMQ	
16	CH ₃	0.56	-0.07	-0.17	-0.04	-0.13	5.65	15.0	*1	2 2
17	CH ₂ OH	-1.03	0.00	0.00	0.00	0.00	7.19	31.0	*1Q	8 8
18	CH ₂ NH ₂	-1.04					9.09	30.1	*1Z	
19	C=O(CF ₃)	0.02					11.17B	97.0	*VXFFF	
20	3,4-(CF ₂ OCF ₂)		0.81	0.81	0.80	0.08	10.19	116.0	*XFFOX*FF(C,D)	9 9
21	C≡CH	0.40	0.21	0.23	0.19	0.05	9.55B	25.0	*1UU1	10 10
22	CH ₂ SCF ₃		0.12	0.15	0.10	0.06	17.59	115.1	*1SXFFF	11 11
23	CH ₂ SO ₂ CF ₃		0.29	0.31	0.27	0.06	17.51	147.1	*1SWXFFF	11 11
24	CH ₂ CN	-0.57	0.16	0.01	0.21	-0.18	10.11	40.0	*1CN	1 4
25	CH=CHNO ₂ (trans)	0.11	0.32	0.26	0.33	-0.05	16.42B	72.0	*1U1NW -T	12 12
26	CH=CH ₂	0.82	0.05	-0.02	0.07	-0.08	10.99B	27.1	*1U1	5 5
27	COCH ₃	-0.55	0.38	0.50	0.32	0.20	11.18B	43.1	*V1	2 2
28	CO ₂ CH ₃	-0.01	0.37	0.45	0.33	0.15	12.87B	59.0	*VO1	2 13
29	CH ₂ COOH	-0.72		-0.07			11.88	59.0	*1VQ	8
30	C=O(NHCH ₃)	-1.27	0.35	0.36	0.34	0.05	14.57B	58.1	*VM1	14 14
31	CH ₂ CONH ₂	-1.68		0.07			14.41	58.1	*1VZ	15
32	C=S(NHCH ₃)		0.30	0.34	0.27	0.09	22.33	74.1	*YUS&M1	14 14
33	C ₂ H ₅	1.02	-0.07	-0.15	-0.05	-0.10	10.30	29.1	*2	2 2
34	1-(1,2-B ₁₀ H ₁₀ C ₂ H) α-carboranyl		0.48	0.52	0.45	0.10		143.2	*?	16 16
35	3-Barenyl		0.20	0.19	0.19	0.01		143.2	*?	17 17
36	1-Neobarenyl		0.25	0.33	0.21	0.14		143.2	*?	17 17
37	C≡CCF ₃		0.41	0.51	0.36	0.18	14.13B	93.0	*1UU1XFFF	18 18
38	CF(CF ₃) ₂		0.37	0.53	0.30	0.25	13.44	169.0	*XFXFFFXFFF	19 19
39	C(OH)(CF ₃) ₂		0.29	0.30	0.28	0.05	15.18	167.0	*XQXFFFXFFF	19 19
40	CH=CHCF ₃ (trans)		0.24	0.27	0.22	0.07	15.57B	95.0	*1U1XFFF -T	3 3
41	CH=CHCF ₃ (cis)		0.16	0.17	0.15	0.03	15.57B	95.0	*1U1XFFF -C	3 3
42	CH=CHCN	-0.17	0.24	0.17	0.26	-0.07	16.23B	52.1	*1U1CN	20 20
43	C≡CCH ₃			0.09			14.14B	39.1	*1UU2	21 21
44	CH=CHCHO		0.24	0.13	0.27	-0.12	16.88B	55.1	*1U1VH	20 20
45	CH=CHCOOH	0.00	0.14	0.90	-0.15	1.04	17.91B ^a	71.1	*1U1V1	22 8
46	CH ₂ CH=CH ₂	1.10					14.49	41.1	*2U1	
47	Cyclopropyl		-0.07	-0.21	-0.03	-0.19	13.53	41.1	*AL3TJ	23 23
48	CH ₂ COCH ₃	-0.69					15.06	57.1	*1V1	
49	CO ₂ C ₂ H ₅	0.51	0.37	0.45	0.33	0.15	17.47B	73.1	*VO2	2 2
50	CH ₂ OC=O(CH ₃)	-0.17		0.05			16.48	73.1	*1OV1	15
51	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-0.29	-0.03	-0.07	-0.02	-0.05	16.52	73.1	*2VQ	22 22
52	3,4-(CH ₂ CH ₂ CH ₂) COO ⁻	1.20	-0.26	-0.26	-0.27	-0.01	13.94	42.1	*3*(C,D)	4 4
53	CH ₂ CH(NH ₂) COO ⁻	-3.56 ^a						88.1	*1YZVQ	
54	C ₂ H ₅	1.55	-0.07	-0.13	-0.06	-0.08	14.96	43.1	*3	5 4
55	CH ₂ CH ₂	1.53	-0.07	-0.15	-0.05	-0.10	14.98	43.1	*Y	24 2
56	CH ₂ N(CH ₃)	-0.15 ^a		0.01			18.74	58.1	*1N1&1	25
57	CF ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₂		0.47	0.52	0.44	0.11	17.65	219.0	*XFF 4F	19 19
58	2-Thienyl	1.61	0.09	0.05	0.10	0.04	24.04A ^a	83.1	*BT5SJ	26 26
59	3,4-(CH ₂ CH ₂ CH ₂) CHCH=CH ₂	1.32	0.04	0.04	0.03	0.01	17.47A ^a	52.1	R A* B*(C,D)	2 2
60	CH=CHCOCH ₃	-0.06 ^a	0.21	-0.01	0.28	-0.27	21.10B	69.1	*1U1V1	20 20
61	Cyclobutyl			-0.15			17.88	55.1	*AL4TJ	27
62	3,4-(CH ₂) ₂	1.39X	-0.48	-0.48	-0.49	-0.03	18.59	56.1	*4*(C,D)	4 4
63	C ₂ H ₅		-0.08	-0.16	-0.06	-0.11	19.59	57.1	*4	5 4
64	C ₂ H ₅	1.98	-0.10	-0.20	-0.07	-0.13	19.62	57.1	*X	2 2
65	CH ₂ Si(CH ₃) ₂		-0.16	-0.21	-0.15	-0.07	29.61D	87.2	*1-S1-1&1&1	2 2
66	4-Pyridyl	0.32					23.03A ^a	78.1	*DT6NJ	
67	CH ₂ CHCO ₂ C ₂ H ₅	0.86 ^a	0.19	0.03	0.24	-0.19	27.21B	99.1	*1U1VO2	20 20
68	Cyclopentyl	2.14X		-0.02			22.02	69.1	*AL5TJ	27

TABLA "A"

NOMENCLATURA LINEAL

No.	FUNCIÓN.	π	ζ_m	ζ_p	ζ'	ζ''	RM	PM	WISWESSER.	REF.
69	C ₆ H ₆		-0.08	-0.15	-0.06	-0.09	24.25	71.2	*5	5 5
70	(CH ₂) ₆ N(CH ₃) ₂	0.60		-0.13			28.04	86.2	*3N1&1	25 25
71	C ₆ Cl ₆		0.25	0.24	0.24	0.02	49.53B	249.3	*R- G 5	29 29
72	C ₆ F ₆		0.34	0.41	0.30	0.13	23.98B	167.1	*R- F 5	29 29
73	C ₆ H ₂ [2,4,6-(NO ₂) ₃]		0.26	0.30	0.24	0.08	42.21B	212.1	*R BNW DNW PNW	1 1
74	C ₆ H ₂	1.96	0.06	-0.01	0.08	-0.08	25.36 ^a	77.1	*R	2 2
75				0.15			24.80	81.2	*AL35TJ	27
76	Cyclohexyl	2.51X		-0.22			26.69	83.2	*AL6TJ	27
77	(CH ₂) ₆ N(CH ₃) ₃ ⁺	-4.15		0.02				101.2	*3K	25
78	 2-Benzoxazolyl		0.30	0.33	0.28	0.07	32.74	118.1	*CT56 BN DOJ	30 30
79	 2-Benzthiazolyl	2.13	0.27	0.29	0.25	0.06	38.88D ^a	134.2	*CT56 BN DSJ	30 30
80	C=O(C ₆ H ₅)	1.05	0.34	0.43	0.30	0.16	30.33B	105.1	*VR	31 31
81	CH=NC ₆ H ₅	-0.29	0.35	0.42	0.31	0.13	33.01D ^a	104.1	*1UNR	32 33
82	CH ₂ C ₆ H ₅	2.01	-0.08	-0.09	-0.08	-0.01	30.01	91.1	*1R	1 1
83	CH(OH)C ₆ H ₅	0.54		-0.03			31.52	107.1	*YQR	34
84				0.01			29.44	95.2	*AL36TJ	27
85	C≡CC ₆ H ₅		0.14	0.16	0.12	0.05	33.21B	101.1	*1UU1R	1 1
86	CH=CHC ₆ H ₅		0.03	-0.07	0.06	-0.12	34.17B	103.1	*1U1R	35 35
87	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	2.66		-0.12			34.65	105.2	*2R	36 36
88	CH=CHCOC ₆ H ₄ - (4-NO ₂)		0.15	0.05	0.18	-0.11	45.68B	176.2	*1U1VR DNW	20 20
89	CH=CHCOC ₆ H ₅	0.95 ^a	-0.18	0.05	0.22	-0.15	40.25B	131.2	*1U1VR	20 20
90	Ferrocenyl	2.46	-0.15	-0.18	-0.15	-0.04	48.24A ^a	185.0	*AL50J 0-FE-- 0L50J	37 37
91	Adamantyl	3.30Y	-0.12	-0.13	-0.12	-0.02	40.63A ^a	135.3	*BL66 B6 A B- C 1B ITJ	38 39
92	 1-Phenyl-2-benzimidazolyl		0.17	0.21	0.15	0.08	59.08D ^a	193.2	*CT56 BN DNJ BR	30 30
93	CO ₂ CH ₂ (C ₆ H ₅) ₂		0.36	0.56	0.27	0.31	60.37B	211.3	*VOYR&R	13 34
94	Cl	0.71	0.37	0.23	0.41	-0.15	6.03B	35.4	*G	2 2
95	F	0.14	0.34	0.06	0.43	-0.34	0.92B	19.0	*F	2 2
96	GeBr ₃		0.66	0.73	0.62	0.16	36.35D	312.3	*-GE-EEE	40 40
97	GeCl ₃		0.71	0.79	0.67	0.17	25.85D	178.9	*-GE-GGG	40 40
98	GeF ₃		0.85	0.97	0.79	0.24	6.95D	129.6	*-GE-FFF	40 40
99	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.03	1.0	*H	22 22
100	HgCH ₃		0.43	0.10	0.54	-0.40	19.43D	215.6	*-HG-1	41 41
101	I	1.12	0.35	0.18	0.40	-0.19	13.94B	126.9	*I	2 2
102	IO	-3.74					39.06C	142.9	*IO	
103	IO ₂	-3.46	0.68	0.78	0.63	0.20	63.51CD ^a	158.9	*IW	1 1
104	NO	-0.12		0.12			5.2	30.0	*NO	4 4
105	NO ₂	-0.28	0.71	0.78	0.67	0.16	7.36 ^a	46.0	*NW	2 2
106	N=N ⁺		1.76	1.91	1.69	0.36		28.0	*NN & J	42 42
107	NNN	0.46	0.27	0.15	0.30	-0.13	10.2B ^a	42.0	*NNN	43 43
108	NH ₂	-1.23	-0.16	-0.66	0.02	-0.68	5.42B	16.0	*Z	2 2
109	NHOH	-1.34	-0.04	-0.34	0.06	-0.40	7.22	32.0	*MQ	4 4
110	NH ₃ ⁺		0.86	0.60	0.94	-0.27		17.0	*Z & H	44 44
111	NHNH ₂	-0.88	-0.02	-0.55	0.17	-0.71	8.44	31.0	*MZ	4 4
112	NHSO ₂ .NHSO ₂ - NH ₂	-2.11 ^a					28.40 ^a	174.2	*MSWMSZW	
113	5-Cl-1-tetrazolyl	-0.65	0.60	0.61	0.58	0.07	23.16D ^a	103.5	*AT5NNNNJ EG	3 3
114	N=CCl ₂	0.41	0.21	0.13	0.23	-0.08	18.35D	96.9	*NUYGG	3 3
115	N=C=O		0.27	0.19	0.29	-0.0 ^a	8.82D	42.0	*NCO	3 3
116	N=C=S	1.15	0.48	0.38	0.51	-0.09	17.24D	58.1	*NCS	43 43
117	5-Azido-1-tetrazolyl		0.54	0.54	0.53	0.05	26.85CD ^a	110.1	*AT5NNNNJ ENNN	3 3
118	NHCN		0.21	0.06	0.26	-0.18	10.14	41.0	*MCN	28 28
119	1-Tetrazolyl	-1.04	0.52	0.50	0.52	0.02	18.33D ^a	69.1	*AT5NNNNJ	3 3
120	5-OH-1-tetrazolyl		0.39	0.33	0.40	-0.04	19.77D ^a	85.1	*AT5NNNNJ EQ	3 3
121	5-SH-1-tetrazolyl		0.45	0.45	0.44	0.05	26.06D ^a	101.1	*AT5NNNNJ ESH	3 3

TABLA "A"

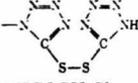
No.	FUNCION.	NOMENCLATURA LINEAL						PM	WISWESSER.	REF.
		π	ρ_m	ρ_p	ρ_s	ρ_r	RM			
122			0.30	0.19	0.33	-0.11		101.1	*M-ET5NNNSJ	28 28
123	NHCHO	-0.98	0.19	0.00	0.25	-0.23	10.31	44.0	*MVH	43 43
124	NHCONH ₂	-1.30	-0.03	-0.24	0.04	-0.28	13.72	59.1	*MVZ	43 43
125	NHCSNH ₂	-1.40	0.22	0.16	0.23	-0.05	22.19	75.1	*MYZUS	28 28
126	NHCH ₃	-0.47	-0.30	-0.84	-0.11	-0.74	10.33	30.1	*M1	4 2
127	NHSO ₂ CH ₃	-1.18	0.20	0.03	0.25	-0.20	18.17	94.1	*MSW1	43 43
128	N(CF ₃) ₂		0.40	0.53	0.34	0.22	14.28	152.0	*NXFFFXFFF	45 45
129	NHCOCF ₃	0.08	0.30	0.12	0.36	-0.21	14.30	112.0	*MVXFFF	43 43
130			0.63	0.64	0.61	0.07	49.17D*	201.2	*AT5NNNNJ ESS- ET5MNNNJ	3 3
131	NHCOCH ₂ Cl		0.17	-0.03	0.23	-0.25	19.77	92.5	*MV1G	43 43
132	NHCOCH ₃	-0.97	0.21	0.00	0.28	-0.26	14.93	58.1	*MV1	2 2
133	NHCSCl ₂		0.24	0.12	0.27	-0.13	23.40	74.1	*MYUS	14 14
134	NHC ₂ H ₅	0.08**	-0.24	-0.61	-0.11	-0.51	14.98	44.1	*M2	4 6
135	N(CH ₃) ₂	0.18	-0.15	-0.83	0.10	-0.92	15.55	44.1	*N1&1	46 2
136	N(SO ₂ CH ₃) ₂	-1.51					31.22	172.2	*NSW1&&SW1	
137	N=NN(CH ₃) ₂	0.46					20.88D	72.1	*NUNN1&1	
138	NHCOCH ₂ H	-0.47					19.58	72.1	*MV2	
139	NHCO ₂ C ₂ H ₅	0.17	0.07	-0.15	0.14	-0.28	21.18	88.1	*MVO2	43 43
140	NHCONHC ₂ H ₅		0.04	-0.26	0.14	-0.39	23.19	87.1	*MVM2	14 14
141	NHCSNHC ₂ H ₅		0.30	0.07	0.38	-0.28	31.66	103.2	*MYUS&M2	14 14
142	N ⁺ CH ₃ ⁻	-5.96W	0.88	0.82	0.89	0.00		59.1	*K	2 2
143	NHCOCH(CH ₃) ₂		0.11	-0.10	0.18	-0.26	24.25	86.1	*MVY	43 43
144	NHCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅		-0.10				25.82	102.1	*M1VO2	47
145	NHC ₂ H ₅	1.45*	-0.34	-0.51	-0.28	-0.25	24.26	72.15	*M4	4 6
146	N=NC ₂ H ₅	1.69	0.32	0.39	0.28	0.13	31.31	105.1	*NUNR	13 13
147	NHC ₂ H ₅	1.37	-0.12	-0.40	-0.02	-0.38	30.04	92.1	*MR	48 48
148	NHSO ₂ C ₂ H ₅	0.45	0.16	0.01	0.21	-0.18	37.85*	156.2	*MSWR	43 43
149	N=CHC ₂ H ₅	-0.29	-0.08	-0.55	0.09	-0.63	33.01D	104.1	*NUIR	43 43
150	NHCOCH ₂ H	0.49	0.02	-0.19	0.09	-0.27	34.64	120.1	*MVR	43 43
151	N=NC ₂ H ₅ - (2-OH)(5-CH ₃)		0.27	0.31	0.24	0.08	37.45	135.2	*NUNR BQ E1	43 43
152	N=CHC ₂ H ₅ - (4-OCH ₃)		-0.07	-0.54	0.10	-0.63	39.29D	134.2	*NUIR DO1	43 43
153	NHCOCH ₂ H- (4-OCH ₃)		0.09	-0.06	0.14	-0.19	41.03	150.2	*MVR DO1	43 43
154	N(C ₂ H ₅) ₂		0.00	-0.22	0.07	-0.29	54.96	168.2	*NR&R	49 50
155	O ⁻	-3.87W	-0.47	-0.81	-0.35	-0.49		16.0	*O ₂	44 44
156	OH	-0.67	0.12	-0.37	0.29	-0.64	2.85B	17.0	*Q	2 2
157	3,4-(OCF ₂ O)		0.36	0.36	0.35	0.04	8.95B	82.0	*OXFFO*(C,D)	9 9
158	OCF ₂	1.04	0.38	0.35	0.38	0.00	7.86B	85.0	*OXFFF	45 45
159	OCHF ₂		0.31	0.18	0.35	-0.14	7.86B	57.0	*OYFF	51 51
160	OCOH ₂	-1.05					11.28B	60.0	*OVZ	
161	3,4-(OCH ₂ O)	-0.05	-0.16	-0.16	-0.17	0.00	8.96B	46.0	*O10*(C,D)	22 22
162	OCH ₂	-0.02	0.12	-0.27	0.26	-0.51	7.87B	31.0	*O1	2 2
163	OSOCH ₃	-0.88	0.39	0.36	0.39	0.00	16.99	95.1	*OSW1	43 43
164	OCF ₂ CHFCI		0.35	0.28	0.37	-0.06	17.30B	133.5	*OXFFYGF	51 51
165	OCOCH ₂	-0.64	0.39	0.31	0.41	-0.07	12.47B	59.0	*OV1	2 2
166	OCH ₂ COOH	-0.87		-0.33			13.99B	75.0	*O1VQ	52
167	OEt	0.38	0.10	-0.24	0.22	-0.44	12.47B	45.1	*O2	2 2
168	OPO(OCH ₃) ₂			0.04			22.02B	125.0	*OPO&O1&O1	53
169	OCH ₂ (CH ₂) ₂		0.10	-0.45	0.30	-0.72	17.06B	59.1	*OY	2 2
170	OC ₂ H ₅	1.05	0.10	-0.25	0.22	-0.45	17.06B	59.1	*O3	2 2
171	OC ₂ H ₅		0.10	-0.32	0.25	-0.55	21.66B	73.1	*O4	2 2
172	OC ₂ H ₅		0.10	-0.34	0.25	-0.57	26.26B	87.2	*O5	2 2
173	OC ₂ H ₅	2.08	0.25	-0.03	0.34	-0.35	27.68B	93.1	*OR	2 4
174	OSO ₂ C ₂ H ₅	0.93	0.36	0.33	0.36	0.00	36.70*	157.2	*OSWR	43 43
175	O-β-glucose	-2.84**					36.53D	179.0	*O-BT6OTJ CQ DQ EQ FIQ	
176	OCOC ₂ H ₅	1.46	0.21	0.13	0.23	-0.08	32.33B	121.1	*OVR	43 43
177	POCl ₂		0.80	0.43	0.93	-0.42	20.16D	117.9	*PO&GG	54 53
178	PCl ₂		0.53	0.61	0.49	0.16	21.42D	101.9	*PGG	54 41
179	POF ₂		0.81	0.89	0.77	0.18	9.58D	85.0	*PO&FF	41 41
180	PF ₂		0.26	0.61	0.12	0.50	11.02D	69.0	*PFF	41 41
181	PSCl		0.73	0.39	0.84	-0.39	28.29D	133.9	*PS&GG	54 53
182	POH ⁻		0.20	0.26	0.17	0.11		80.0	*PWQ	2 2
183	PH ₂		0.05				12.19D	33.0	*PHH	54
184	P(C ₂ H ₅ N(CH ₃) ₂) ₂		0.38	0.56	0.30	0.28	27.01D	110.5	*PGN1&1	41 41
185	PO(CH ₂) ₂		0.42				19.93D	77.0	*PO&1&1	54

TABLA "A"

NOMENCLATURA LINEAL

No.	FUNCION.	π	σ_m	σ_p	σ^+	σ^-	RM	PM	WISWESSER. REF.	
186	PO(OCH ₃) ₂		0.42	0.53	0.37	0.19	21.87D	109.0	*PO&O1&O1	55 55
187	P(CH ₃) ₂	0.44	0.03	0.31	-0.08	0.39	21.19D	61.1	*P1&1	54 41
188	P(OC ₂ H ₅) ₂			0.33			32.42D	121.1	*PO2&O2	53
189	PO(OC ₂ H ₅) ₂		0.55	0.60	0.52	0.12	31.16D	137.1	*PO&O2&O2	56 56
190	PO(Cl)C ₆ H ₄ -3-F		0.65				39.49D ^{1A}	177.5	*PO&GR CF	54
191	P(Cl)C ₆ H ₄ -3-F		0.42				40.75D ^{1A}	161.5	*PGR CF	54
192	PS(Cl)C ₆ H ₄ -3-F		0.56				47.62D ^{1A}	193.6	*PS&GR CF	54
193	P(Cl)C ₆ H ₅			0.44			40.99D	143.5	*PGR	53
194	P(H)C ₆ H ₄ -3-F		0.09				36.14D ^{1A}	127.1	*PHR CF	54
195	PO(OC ₂ H ₅) ₂		0.38	0.50	0.32	0.20	40.46D	165.2	*PO&O3&O3	55 55
196	P(OCH ₃)C ₆ H ₄ -3-F		0.33				41.68D ^{1A}	157.1	*PO1&R CF	54
197	PO(CH ₃)C ₆ H ₄ -3-F		0.40				39.37D ^{1A}	157.1	*PO&1&R CF	54
198	P(CH ₃)C ₆ H ₄ -3-F		0.20				40.63D ^{1A}	141.1	*P1&R CF	54
199	PO(C ₂ H ₅) ₂		0.35	0.49	0.29	0.23	47.81D	161.2	*PO&4&4	55 55
200	PO(C ₂ H ₅) ₂	0.70	0.38	0.53	0.31	0.24	59.29D	201.2	*PO&R&R	57 57
201	P(C ₂ H ₅) ₂		0.11	0.19	0.07	0.12	60.55D	185.2	*PR&R	57 57
202	PS(C ₂ H ₅) ₂		0.29	0.47	0.21	0.27	67.42D	217.2	*PS&R&R	57 57
203	SO ₂ (F)	0.05Z	0.80	0.91	0.75	0.22	8.65	83.1	*SWF	58 58
204	SF ₃	1.23	0.61	0.68	0.57	0.15	9.89A ^{1A}	127.1	*SFFFF	59 59
205	SO ₃ ⁻		-0.02	-0.05	-0.02	-0.03		64.1	*SW	60 60
206	SO ₃ ⁻	-4.76W	0.05	0.09	0.03	0.07		80.1	*SWO	2 2
207	SH	0.39	0.25	0.15	0.28	-0.11	9.22B	33.1	*SH	2 2
208	SO ₂ (NH ₂)	-1.82	0.46	0.57	0.41	0.19	12.28 ^{1A}	80.1	*SZW	2 2
209	SCCl ₃	1.65					28.34B	150.4	*SXGGG	
210	S=O(CF ₃)		0.63	0.69	0.60	0.14	13.07 ^{1A}	117.1	*SO&XFFF	18 18
211	SO ₂ (CF ₃)	0.55	0.79	0.93	0.73	0.26	12.86 ^{1A}	133.1	*SWXFFF	61 61
212	SCF ₃	1.44	0.40	0.50	0.35	0.18	13.81B	101.1	*SXFFF	61 61
213	SCN	0.41	0.41	0.52	0.36	0.19	13.40	58.1	*SCN	6 2
214	SCHF ₂		0.33	0.37	0.30	0.09	13.81B	83.1	*SYFF	1 1
215	SOCHF ₂		0.54	0.58	0.51	0.11	13.28 ^{1A}	99.1	*SO&YFF	62 62
216	SOCHF ₂		0.75	0.86	0.70	0.22	13.08 ^{1A}	115.1	*SWYFF	1 1
217	SOCH ₃	-1.58	0.52	0.49	0.52	0.01	13.70 ^{1A}	63.1	*SO&1	2 2
218	SOCH ₃	-1.63	0.60	0.72	0.54	0.22	13.49 ^{1A}	79.1	*SW1	2 2
219	SCH ₃	0.61	0.15	0.00	0.20	-0.18	13.82B	47.1	*S1	2 2
220	SCF ₂ CHF ₂		0.38	0.47	0.34	0.16	18.40B	133.1	*SXFFYFF	61 61
221	SCOCH ₃	0.10	0.39	0.44	0.36	0.11	18.42B	75.1	*SV1	2 2
222	SC ₂ H ₅	1.07	0.18	0.03	0.23	-0.18	18.42B	61.1	*S2	5 2
223	Si(CH ₃) ₂ ⁺		1.00	0.90	1.02	-0.04		62.1	*S1&1	2 2
224	SO ₂ (C ₆ H ₅)	0.27	0.61	0.70	0.56	0.18	33.20 ^{1A}	141.2	*SWR	5 5
225	SC ₂ H ₅	2.32		0.18			34.29B	109.2	*SR	36
226	S(CH ₃)=NSO ₂ - (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)		0.65	0.70	0.62	0.13		216.3	*S1&UNSWR D1	63 63
227	SeCF ₃		0.32	0.38	0.29	0.12	16.32D	148.0	*SE-XFFF	64 64
228	SeCN		0.61	0.66	0.58	0.13	16.82D	105.0	*SE-CN	48 4
229	SeCH ₃	0.74	0.10	0.00	0.13	-0.12	17.03D	94.0	*SE-1	2 2
230	SiBr ₃		0.48	0.57	0.44	0.17	32.76D	267.8	*SI-EEE	40 40
231	SiCl ₃		0.48	0.56	0.44	0.16	23.85D	134.4	*SI-CGG	40 40
232	SiF ₃		0.54	0.69	0.47	0.25	7.62D	85.1	*SI-FFF	41 41
233	Si(CH ₃) ₃	2.59 ^{4A}	-0.04	-0.07	-0.04	-0.04	24.96D	73.2	*SI-1&1&1	2 2
234	Si(CH ₃) ₂ [OSi- (CH ₃) ₃]		0.00	-0.01	-0.01	-0.01	43.64D	147.4	*SI-1&1&O-SI-1&1&1	65 65
235	Si(CH ₃) ₂ [OSi- (CH ₃) ₃]		-0.02	-0.01	-0.03	0.02	62.32D	221.6	*SI-1& O-SI-1&1&1 2	65 65
236	Si[OSi(CH ₃) ₃] ₃		-0.09	-0.01	-0.13	0.11	80.99D	295.7	*SI- O-SI-1&1&1 3	65 65