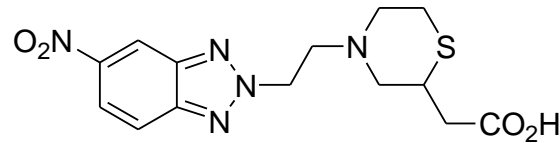


EJERCICIOS:

1) Se ha diseñado el benzotriazol que se muestra a continuación, que posee potencial capacidad de inhibir una vía de interés para combatir la enfermedad de Alzheimer:



1. Analice las propiedades tipo-fármaco del mismo.
2. ¿Tiene capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica?
3. ¿Puede ser considerado un PAIN?
4. ¿Qué modificación realizaría para disminuir sus efectos tóxicos?

2) Denny W. A. y colaboradores han descrito la síntesis y evaluación biológica de análogos de DACA, reconocida acridina con capacidad intercalante de ADN y actividad inhibitoria de topoisomeras I y II (*J. Med. Chem.*, 40, 1919-1929, **1997**). Los compuestos son preparados a través de rutas sintéticas clásicas y se evalúan contra tres líneas celulares humanas de leucemia (líneas Jurkat: JL_C, JL_A y JL_D, la primera nativa y las dos restantes mutantes).

En la Tabla 1 se resumen las estructuras y los valores de IC₅₀ para la línea JL_C.

En un intento por conocer las exigencias estructurales para una óptima actividad biológica (actividad antitumoral), los autores realizan un estudio de correlación entre descriptores fisicoquímicos y bioactividad.

Para ello seleccionan:

- los derivados 5-sustituídos (**2-11**),
- los derivados 6-sustituídos (**12-18**)
- y los derivados 7-sustituídos junto con DACA (**1, 19-30**)

y estudian las correlaciones existentes entre log₁₀(IC₅₀ JL_C) y descriptores estéricos (MR), de lipofilia (π) y electrónicos (σ_p y σ_m), como por ejemplo los indicados en la Tabla 1.

Obteniendo los siguientes resultados:

- Los autores deciden no investigar la existencia de correlación entre la actividad y las variables independientes MR y π conjuntamente

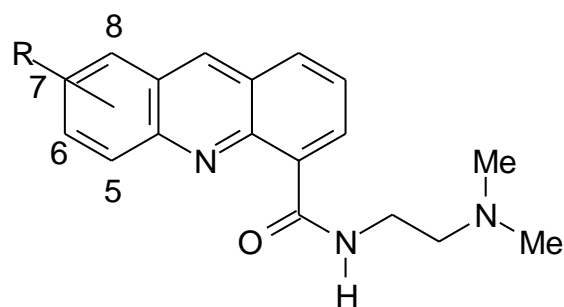
Serie	Correlación con una variable	Incorporación de otra variable	Observaciones
Derivados 5-sustituídos	Correlación aceptable entre log ₁₀ (IC ₅₀ JL _C) y MR	Al incorporar σ_p mejora el <i>r</i> de la ecuación, mostrando el término electrónico una menor contribución	-
Derivados 6-sustituídos	No se encuentran correlaciones significativas		Utilizan σ_m como parámetro electrónico
Derivados 7-sustituídos y DACA	Muy buena correlación entre log ₁₀ (IC ₅₀ JL _C) y MR	Al incorporar σ_p no se observa una mejora en el <i>r</i> de la ecuación	Los autores descartan del análisis a los derivados 23 y 30 , por no mostrar un adecuado ajuste

- El análisis de correlación de la actividad biológico con MR o con MR y σ_p para la serie completa de derivados 5-sustituídos junto con los derivados 7-sustituídos y DACA no genera buenos resultados (dato no mencionado en la publicación).

EJERCICIOS:

Nº	R	IC ₅₀ JL _C (nM)
1, DACA	H	580
2	5-Me	46
3	5-Et	137
4	5-iPr	2500
5	5-Ph	1665
6	5-OMe	111
7	5-F	103
8	5-Cl	4.2
9	5-Br	26
10	5-NMe ₂	5710
11	5-CF ₃	75
12	6-Me	625
13	6-OMe	580
14	6-F	455
15	6-Cl	397
16	6-Br	446
17	6-NMe ₂	212
18	6-CF ₃	1350
19	7-Me	1350
20	7-Et	1840
21	7-iPr	7000
22	7-tBu	4390
23	7-Ph	240
24	7-OMe	1590
25	7-OH	508
26	7-F	424
27	7-Cl	753
28	7-Br	756
29	7-NMe ₂	2480
30	7-CF ₃	6390

Descriptores fisicoquímicos				
R	MR	π	σ_p	σ_m
H	1.0	0	0	0
Me	5.7	0.56	-0.17	-0.07
Et	10.3	1.02	-0.15	-0.07
i-Pr	15.0	1.53	-0.15	-0.07
Ph	25.4	1.96	-0.01	0.06
OMe	7.9	-0.02	-0.27	0.12
F	0.9	0.14	0.06	0.34
Cl	6.0	0.71	0.23	0.37
Br	8.9	0.86	0.23	0.39
NMe ₂	15.5	0.18	-0.83	-0.15
CF ₃	5.0	0.88	0.54	0.43
tBu	19.6	1.98	-0.20	-0.10
OH	2.8	-0.67	-0.37	0.12


Tabla 1

- ¿Por qué los autores utilizan los valores de $\log_{10}(\text{IC}_{50} \text{ JL}_C)$ para las correlaciones, en lugar de usar directamente los valores de $\text{IC}_{50} \text{ JL}_C$?
- ¿Por qué los autores no investigan conjuntamente MR y π ?
- ¿Cuál es la ecuación entre la variable dependiente y MR para los derivados 5-sustituido? ¿Cuál es la ecuación cuando se incorpora σ_p en el análisis? ¿Por qué indican los autores que la contribución del factor electrónico es menor?
- En el análisis de los derivados 6-sustituido, ¿cuál es el motivo por el que utilizan σ_m como descriptor electrónico (en lugar de usar σ_p como en los restantes análisis)?
- ¿Cuál es la ecuación entre la variable dependiente y MR para los derivados 7-sustituido y DACA? ¿Cuál es la ecuación cuando se incorpora σ_p en el análisis?
- En el análisis de los derivados 7-sustituido y DACA, ¿Qué son los derivados **23** y **30**?
- ¿Qué deberían haber hecho los autores para estudiar conjuntamente la población de los derivados 5-sustituidos y la población de los derivados 7-sustituidos junto con DACA?