

Investigación

## Estudio cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR) de Bis(acridin-4-carboxamidas) con actividad citotóxica

Roberto Martínez,\*<sup>1</sup> Marco A. Peña-Montiel,<sup>1</sup> J. Gustavo Avila-Zárraga<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Química, <sup>†</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D. F. E-mail: robmar@servidor.unam.mx

<sup>2</sup> Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D. F.

Recibido el 10 de febrero del 2000; aceptado el 15 de marzo del 2000

Dedicado a la memoria del Dr. Raúl Cetina Rosado

**Resumen.** En este trabajo se presenta el análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR) de los compuestos diméricos de la acridin-4-carboxamida, unidos por una cadena de  $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2$ , que han mostrado tener una buena actividad inhibitoria en las líneas celulares: leucemia Murina P388 (P388), carcinoma de pulmón Murino de Lewis (LL) y leucemia Jurkat humana tipo salvaje (JL). De este estudio se obtienen ecuaciones que describen las correlaciones de algunos parámetros fisicoquímicos con la actividad inhibitoria y además se proponen algunas estructuras con una mayor actividad.

**Palabras clave:** Bis(acridin-4-carboxamidas), citotoxicidad, QSAR.

**Abstract.** Recently, a series of dimeric substituted acridin-4-carboxamides, linked by a  $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2$ - chain, showed good activity against a panel of cancer cell lines in culture: Murine P388 leukemia (P388), Murine Lewis lung carcinoma (LL) and wild-type human Jurkat leukemia (JL). In this work the quantitative structure-activity relationship analysis (QSAR) of these compounds is described. The analysis gave equations that describe some parameters that correlated with the observed activity and permitted to propose some hypothetical compounds with better activity.

**Keywords:** Bis(acridin-4-carboxamides), cytotoxicity, QSAR.

### Introducción

El cáncer es una de las principales afecciones a nivel mundial. Por ejemplo, en México constituyó la segunda causa de muerte en 1995, con 48,222 decesos, el 11.2 % del total de muertes [1]; además, la incidencia de cáncer cérvico uterino durante 1998 y 1999 fue en promedio de 5,956 casos [2]. Por lo tanto, es natural que se le de un gran énfasis a la búsqueda de compuestos naturales y sintéticos con actividad anticancerígena. Con respecto a los sintéticos, una vía clásica de obtención es la de preparar el mayor número posible de compuestos que tengan alguna relación estructural entre sí, determinar su actividad inhibitoria mediante experimentos en órganos aislados o en cultivos de líneas celulares, y sobre la base de esos resultados verificar cuál o cuáles de los grupos funcionales en la serie de moléculas intervienen positivamente en la actividad de las mismas. Los resultados obtenidos permiten plantear la síntesis de nuevos compuestos considerando a la estructura molecular responsable de la actividad biológica, trabajo que conlleva el uso de una gran cantidad de horas/hombre. Una manera actual de optimizar los recursos con los que se cuenta en este tipo de

investigación es la implementación de programas de cómputo mediante los cuales se pueda:

- obtener una ecuación que describa las características estructurales de un conjunto de compuestos y que correlacionen con su actividad biológica experimental [3, 4],
- aplicar dicha ecuación a una serie de estructuras moleculares aún no sintetizadas y estimar la actividad de cada una de ellas.

Entre los programas de cómputo que existen en el campo del modelaje molecular y cálculos teóricos de propiedades moleculares, están aquellos que se utilizan en el análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR por sus siglas en inglés) y que según el modelo en el que se basan reciben su nombre: modelo de Fujita-Ban [5, 6], que realiza una aproximación extratermodinámica; modelo de Free-Wilson [6, 7], que realiza una aproximación estructural; los no lineales, y los que realizan una regresión lineal multivariable [8].

Nuestro grupo trabaja en la síntesis de compuestos orgánicos con posible actividad, tanto citostática como citotóxica. Con el propósito de cuantificar esta actividad ha decidido incorporar estudios de tipo QSAR a la visión clásica de síntesis de compuestos orgánicos. Este es el primero de una serie de análisis cuantitativos de la relación estructura-actividad de diferentes compuestos.

<sup>†</sup> Contribución No. 1709 del Instituto de Química, UNAM.

Recientemente, Denny y colaboradores informaron la síntesis de una serie de bis(acridinas-4-carboxamidas) y la determinación de su actividad como agentes anticancerígenos [9]. Estos datos se utilizaron para desarrollar el presente estudio, que tiene como propósito:

- i. obtener una ecuación matemática que describa la relación que existe entre la estructura de un conjunto de moléculas y su actividad biológica experimental;
- ii. a partir de la ecuación matemática encontrada, calcular la actividad teórica de moléculas aun no sintetizadas;
- iii. de acuerdo al resultado determinar que serie de moléculas es conveniente sintetizar.

## Metodología

Las estructuras moleculares se construyeron en el programa *Alchemy 2000* [10, 11] mediante el paquete integrado *Alchemy2Dsketch* en dos dimensiones y después, se transformaron a tres dimensiones por la paquetería de *Alchemy 2000* que sirve para tal efecto. La optimización geométrica de ellas permitió obtener las estructuras tridimensionales y mediante *MM3* se obtuvieron las estructuras de mínima energía, que posteriormente se transportaron al programa *SciQSAR* [12]. Por medio de *SciQSAR* se realizaron los cálculos para obtener el valor teórico de cada uno de los descriptores moleculares (Tabla 1), los cuales se utilizaron para encontrar la ecuación matemática que describiera los resultados experimentales. La técnica que se siguió para llegar a la serie de ecuaciones EI que reprodujeran el resultado experimental, fue utilizar todos los descriptores moleculares en el orden en el que aparecen en la Tabla 1. Para la serie de ecuaciones EII se eliminó uno a uno cada descriptor y se sustituyó por otro, comenzando con uno hasta llegar al número máximo de 10 descriptores moleculares para esta serie, en el orden en el que se encuentran numerados en la Tabla 1. La serie de ecuaciones que se obtuvieron al variar los descriptores se evaluaron en una hoja de cálculo tomando como criterios de elección el que los valores de *F* fueran altos y los valores de  $R^2$  tendieran a la unidad, así como la correlación que guardaban los valores calculados con cada una de las ecuaciones y los valores experimentales. A pesar de que Burger [8] menciona que el número óptimo para realizar este tipo de análisis es de un descriptor por cada cinco moléculas a evaluar, se han descrito trabajos en los que esta relación no se sigue, obteniéndose buenos resultados [4, 13].

A partir de la información que se obtuvo de la serie de ecuaciones EII se eligió una serie de moléculas con sustituyentes que no se habían probado experimentalmente y se procedió a calcular su  $CI_{50}$ .

Los 41 compuestos derivados de la bis(acridin-4-carboxamida) (Fig. 1) evaluados en el estudio experimental y la actividad que presentaron se muestra en la Tabla 2. Para realizar la regresión lineal multivariable [14], se creó la base de datos correspondiente en *SciQSAR*, y se introdujo, como dato experimental, el logaritmo de la concentración óptima ( $CI_{50}$ ) de cada una de las moléculas para cada tipo de línea celular probada.

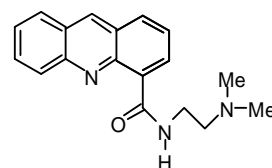
**Tabla 1.** Características de los descriptores moleculares utilizados por *SciQSAR*.

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

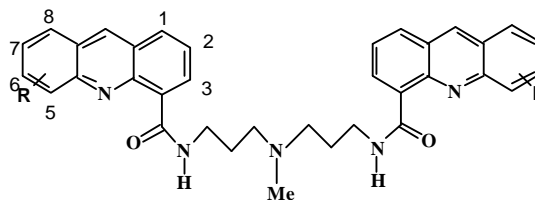
<sup>a</sup> La numeración indica el orden en el que los descriptores se encuentran distribuidos en la tabla de análisis del programa *SciQSAR*. <sup>b</sup> Los valores obtenidos para cada uno de los descriptores por el programa *SciQSAR* son de carácter teórico.

## Resultados y discusión

La serie de ecuaciones EI se obtuvo al realizar la regresión lineal múltiple con la base de datos de 41 bis(acridin-4-carboxamidas) 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 monosustituidas y 1, 5; 5, 7 y 5, 8 disustituidas (Tabla 2) y los valores experimentales de los tres tipos de líneas celulares (P388, LL, y JL). Los valores calculados para la concentración mínima inhibitoria a partir de la serie de ecuaciones EI se presentan en la Tabla 3, donde se observa



N-[2(dimetilamino)etil]acridin-4-carboxamida.  
(DACA)



Bis(acridin-4-carboxamidas) sustituidas.

**Figura 1.**

**Tabla 2.** Compuestos evaluados experimentalmente y su actividad biológica [9].

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

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

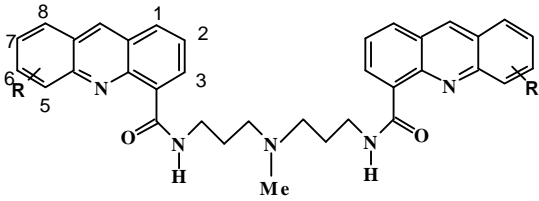
que hay poca correlación entre los datos experimentales y los calculados, y como reflejo de ello las características estadísticas de la serie de ecuaciones EI no son aceptables porque los valores de R<sup>2</sup> representan menos de un 75% de relación lineal entre los descriptores moleculares y la actividad citotóxica; por consiguiente los valores de Fisher (F) son pobres. Por lo tanto, se redujo el conjunto de análisis a los compuestos 8-17 y 37-41, que tienen como característica común un sustituyente en la posición 5 y que son los que presentaron mayor actividad, es decir, una CI<sub>50</sub> menor (Tabla 2). Con ellos se obtuvo la serie de ecuaciones EII. Cabe mencionar que las características estadísticas de la serie de ecuaciones EII fueron mejores que las de la serie EI, ya que los valores de CI<sub>50</sub> calculados se acercan más a los obtenidos experimentalmente, tal como se muestra en la Tabla 4, por ello, los valores de R<sup>2</sup> tienden a la unidad y los de F son mayores que los de la serie EI.

Aunque la serie de ecuaciones EII muestra que la presencia de los descriptores moleculares está balanceada, los que predominan son aquellos dependientes de la carga y en parte los dependientes de la estructura en tercera dimensión, por lo que se decidió ensayar teóricamente con moléculas en las que estas características estuvieran presentes (Tabla 5). Al aplicar la serie de ecuaciones EII a compuestos con los sustituyentes -N≡N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SH y -I en la posición 5, los valores teóricos de actividad citotóxica fueron mejores comparándolos con el más activo de los compuestos evaluados experimentalmente; en el caso de la línea celular P388 el compuesto sustituido con 5-NO<sub>2</sub> tendría una actividad 280 veces mayor que la experimental del compuesto sustituido con 5-Br; en el caso de

**Tabla 3.** Valores calculados de CI<sub>50</sub> (nM) para los compuestos 1 - 41 a partir de la serie de Ecuaciones EI.

Sustituyente	R	CI <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>					
		P388 <sup>b</sup>		LL <sup>c</sup>		JL <sup>d</sup>	
		Experi- mental	Calculada Ecuación EIIa	Experi- mental	Calculada Ecuación EIIb	Experi- mental	Calculada Ecuación EIIc
1	H	130.00	12.76	30.00	163.52	110.00	2973.83
2	1-Me	170.00	38.69	14.00	53.67	41.00	854.51
3	1-Cl	400.00	169.71	42.00	167.26	127.00	1764.43
4	2-Me	220.00	159.80	67.00	297.66	255.00	5278.85
5	2-Cl	113.00	169.83	5.90	104.24	46.00	2368.34
6	3-Me	3500.00	54.10	2400.00	346.90	1295.00	3058.79
7	3-Cl	e >2*10 <sup>5</sup>	314.57	2980.00	625.41	900.00	4377.93
8	5-Me	23.00	35.42	1.80	50.75	11.00	903.12
9	5-Et	170.00	151.41	27.00	866.21	113.00	13329.42
10	5- <i>i</i> Pr	2760.00	503.32	1050.00	4673.00	2080.00	32807.50
11	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1230.00	315.93	1085.00	5046.00	2540.00	54553.95
12	5-OMe	430.00	113.55	170.00	432.69	345.00	4291.78
13	5-F	16.00	12.76	35.00	157.46	49.00	965.56
14	5-Cl	46.00	63.37	8.00	189.14	33.00	1206.01
15	5-Br	15.00	6.66	6.00	32.94	24.00	521.41
16	5-CF <sub>3</sub>	240.00	6.66	39.00	1334.56	115.00	11828.97
17	5-NMe <sub>2</sub>	2130.00	760.38	670.00	1788.57	180.00	7140.45
18	6-Me	345.00	560.21	56.00	206.62	177.00	4339.24
19	6-OMe	76.00	107.50	20.00	189.45	51.00	2785.93
20	6-F	24.00	40.40	20.00	156.51	52.00	1626.39
21	6-Cl	66.00	25.68	13.00	239.62	51.00	2391.10
22	6-Br	49.00	515.72	18.00	63.61	58.00	1797.89
23	6-CF <sub>3</sub>	9600.00	232.48	160.00	95.41	355.00	1992.52
24	6-NMe <sub>2</sub>	760.00	98.41	320.00	649.64	225.00	4652.03
25	7-Me	270.00	102.42	73.00	218.57	275.00	4679.75
26	7-Et	1080.00	178.73	770.00	1387.93	1640.00	27687.52
27	7- <i>i</i> Pr	1450.00	376.55	2080.00	4655.13	2080.00	46016.94
28	7- <i>t</i> Bu	1760.00	775.32	1400.00	11959.26	1070.00	53785.46
29	7-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	710.00	221.06	610.00	4402.73	1020.00	68250.82
30	7-OMe	132.00	28.81	20.00	60.83	147.00	2081.97
31	7-F	140.00	6.99	32.00	46.74	96.00	914.09
32	7-Cl	170.00	62.02	46.00	30.07	136.00	1963.41
33	7-Br	225.00	25.68	35.00	79.13	226.00	2872.09
34	7-NMe <sub>2</sub>	970.00	515.72	183.00	4203.42	760.00	33125.31
35	8-Me	180.00	38.79	16.00	60.21	71.00	1165.58
36	8-Cl	750.00	61.14	123.00	80.60	238.00	1040.68
37	5, 7 diMe	210.00	29.52	20.00	87.53	105.00	1972.28
38	5, 8 diMe	24.00	4.84	3.20	8.65	11.00	169.76
39	1, 5 diMe	21.00	5.40	1.40	9.14	3.90	143.62
40	5-Me, 8-Cl	41.00	36.02	8.80	55.84	20.00	764.82
41	1-Cl, 5-Me	48.00	36.37	6.00	55.91	12.00	767.00

<sup>a</sup> CI<sub>50</sub> Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control. <sup>b</sup> P388 Leucemia Murina P388. <sup>c</sup> Carcinoma de pulmón murino de Lewis. <sup>d</sup> Leucemia Jurat humana tipo salvaje. <sup>e</sup> No se consideró para el cálculo.

**Tabla 4.** Valores calculados de  $CI_{50}$  con la serie de Ecuaciones EII para los compuestos 8-17 y 37-41.


Sustituyente R	$CI_{50}$ (nM) <sup>a</sup>						
	P388 <sup>b</sup>		LL <sup>c</sup>		JL <sup>d</sup>		
	Experi- mental	Calculada Ecuación EIIa	Experi- mental	Calculada Ecuación EIIb	Experi- mental	Calculada Ecuación EIIc	
8	5-Me	23.00	21.40	1.80	1.77	11.00	11.76
9	5-Et	170.00	160.11	27.00	26.68	113.00	112.59
10	5- <i>i</i> Pr	2760.00	2538.72	1050.00	1026.86	2080.00	2113.35
11	5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1230.00	1181.14	1085.00	1100.06	2540.00	2745.81
12	5-OMe	430.00	398.37	170.00	169.68	345.00	372.19
13	5-F	16.00	14.48	35.00	34.94	49.00	53.26
14	5-Cl	46.00	41.68	8.00	7.90	33.00	33.74
15	5-Br	15.00	13.94	6.00	5.85	24.00	25.78
16	5-CF <sub>3</sub>	240.00	212.30	39.00	39.92	115.00	123.40
17	5-NMe <sub>2</sub>	760.00	389525.16	320.00	1,037.85	225.00	889.96
37	5, 7 diMe	210.00	198.37	20.00	19.65	105.00	130.80
38	5, 8 diMe	24.00	20.46	3.20	3.17	11.00	7.31
39	1, 5 diMe	21.00	21.61	1.40	1.36	3.90	6.40
40	5-Me, 8-Cl	41.00	42.99	8.80	7.10	20.00	16.54
41	1-Cl, 5-Me	48.00	41.64	6.00	7.12	12.00	16.53

<sup>a</sup>  $CI_{50}$  Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control. <sup>b</sup> P388 Leucemia Murina P388. <sup>c</sup> Carcinoma de pulmón murino de Lewis, <sup>d</sup> Leucemia Jurat humana tipo salvaje.

la línea celular LL el mismo compuesto tendría una actividad 3,500 veces mayor que el sustituido con 1,5-diMe; y en el caso de la línea celular JL el compuesto sustituido con 5-N ≡ N<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> tendría una actividad 250 veces mayor que el sustituido con 1, 5-diMe.

Actualmente se está tratando de sintetizar tales compuestos.

## Conclusiones

Tal como se observa al comparar la serie de ecuaciones EI y EII, las características estadísticas de la regresión lineal multivariable mejoran cuando se utiliza un conjunto de moléculas que cuentan con similitudes estructurales como lo es la posición del sustituyente, aun a pesar de que el intervalo de actividades sea cuantitativamente amplio, (serie EII) que cuando se utiliza el total de moléculas (serie EI).

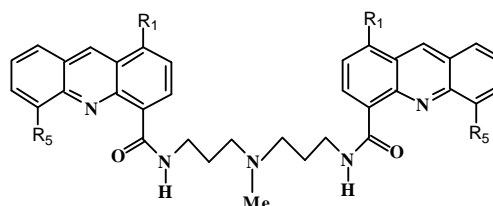
Los valores de  $CI_{50}$  obtenidos mediante la serie EII de ecuaciones se acercan más al modelo experimental que los obtenidos por la serie EI.

Las ecuaciones de la serie EII contienen un patrón diferente de descriptores moleculares, lo que indica que cada una

de ellas representa a un sistema particular, aunque se encuentra como una constante en la serie EII de ecuaciones la presencia de los descriptores Dipole, MaxQp y ABSQ, que son parámetros dependientes de carga, lo que indica que estos descriptores juegan un papel importante sobre la actividad de la molécula.

Estudios anteriores sobre análogos de acridinas sustituidas sugieren que las propiedades electrónicas de los sustituyentes no tienen un efecto marcado en la citotoxicidad de los mismos, sino que los efectos estéricos parecen ser los más importantes [15]. Estas afirmaciones concuerdan también con los resultados de la serie de ecuaciones EII, ya que en ella se incluyen parámetros como SpPol, Polar, Volume, MWeight que se relacionan con los efectos estéricos, lo que indica que al igual que los parámetros dependientes de carga, los dependientes de la estructura en tercera dimensión tienen un efecto positivo sobre la actividad calculada.

Los resultados demuestran que las moléculas con carga formal podrían tener mayor actividad que las que ya han sido sintetizadas.



<sup>e</sup> Sustituyente R	$CI_{50}$ (nM) <sup>a</sup>		
	P388 <sup>b</sup> Ecuación EIIa	LL <sup>c</sup> Ecuación EIIb	JL <sup>d</sup> Ecuación EIIc
5-NH <sub>2</sub>	5.17E+20	3.54E+02	1.56E+03
5-NHAc	1.7576E+43	3.04E+02	3.74E+08
5-N(Et) <sub>2</sub>	4.60E+06	1.56E+07	6.30E+06
5-N( <i>n</i> Pr) <sub>2</sub>	2.71E+11	2.61E+13	3.17E+13
5-NO	1.97E+30	2.56E-05	1.55E+02
5-NO <sub>2</sub>	7.44E-02	3.92E-05	3.15E-01
5-N≡N <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	2.54E-01	3.90E-05	1.53E-02
5-N=N-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.71E+38	2.01E+05	5.12E+12
5-NHCH <sub>2</sub> COOH	1.76E+49	6.45E+08	2.16E+13
5-NHCH(CH <sub>3</sub> )COOH	5.05E+47	6.20E+10	2.84E+14
5-SH	3.63E+01	3.81E+02	3.09E+00
5-SCH <sub>3</sub>	3.47E+02	4.30E+09	1.04E+05
5-S(Et)	7.38E+04	7.30E+09	3.76E+06
5-S( <i>n</i> Pr)	1.75E+07	1.32E+12	3.17E+09
5-SOCH <sub>3</sub>	1.20E+34	1.33E+10	3.78E+09
5-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7.96E+34	8.09E+18	1.29E+15
5-SO <sub>3</sub> H	5.23E+34	1.21E+14	1.34E+12
5-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4.23E+38	4.06E+18	6.82E+14
5-SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	1.77E+36	2.76E+17	9.10E+14
5-I	1.05E+01	4.30E+02	1.47E+02
1-Me, 5-I	1.99E+01	2.78E+02	1.18E+02

<sup>a</sup>  $CI_{50}$  Concentración del compuesto (nM) que se requiere para reducir a un 50% la población en relación al cultivo control. <sup>b</sup> P388 Leucemia Murina P388. <sup>c</sup> Carcinoma de pulmón murino de Lewis, <sup>d</sup> Leucemia Jurat humana tipo salvaje. <sup>e</sup> En los casos que no se especifica R<sub>1</sub> = H.

## Ecuaciones EI. Características estadísticas y descriptores de la serie .

**EIa Leucemia Murina P388**

Log Cl<sub>50</sub> = 1.61e+002 - 1.84\*X1 - 2.20\*VX0 + 0.43\*VX1 + 5.64\*LogP + 2.83e-005\*Wienl - 1.78\*X3 - 0.0221\*Dipole + 2.17\*Polar - 0.0929\*Volume + 0.0130\*MWeight + 3.47\*ABSQ - 1.34\*ABSQon + 16.54\*MaxQp - 0.32\*Ka3 + 2.26e+002\*MaxNeg - 6.74e+002\*SpPol

Coefficiente de correlación múltiple  $R^2 = 0.51$ ,  
Desviación estándar cuadrada media **SQRT = 0.58**, y  
Valor estadístico de Fisher **F = 1.55**

**EIb. Carcinoma de pulmón murino de Lewis**

Log Cl<sub>50</sub> = 2.49e+002 - 2.11\*X1 - 1.27\*VX0 + 2.53\*VX1 + 4.81\*LogP + 4.11e-004\*Wienl - 2.13\*X3 + 0.0709\*Dipole + 3.67\*Polar - 0.37\*Volume - 3.93e-003\*MWeight + 5.07\*ABSQ - 2.19\*ABSQon + 0.68\*MaxQp - 0.29\*Ka3 + 1.19e+002\*MaxNeg - 1.68e+003\*SpPol

Coefficiente de correlación múltiple  $R^2 = 0.66$ ,  
Desviación estándar cuadrada media **SQRT = 0.51**, y  
Valor estadístico de Fisher **F = 2.92**

**EIc. Leucemia Jurat humana tipo salvaje**

Log Cl<sub>50</sub> = 4.14e+002 - 1.75\*X1 - 0.15\*VX0 + 3.91\*VX1 + 5.32\*LogP + 9.38e-004\*Wienl - 2.32\*X3 + 5.53e-003\*Dipole + 5.24\*Polar - 0.67\*Volume - 0.0244\*MWeight + 3.59\*ABSQ - 0.47\*ABSQon + 6.61\*MaxQp - 0.20\*Ka3 + 1.51e+002\*MaxNeg - 2.78e+003\*SpPol

Coefficiente de correlación múltiple  $R^2 = 0.74$ ,  
Desviación estándar cuadrada media **SQRT = 0.35**, y  
Valor estadístico de Fisher **F = 4.34**

**Agradecimientos**

Los autores agradecen el apoyo económico de CONACyT Proyecto 32633E y DGAPA UNAM IN-206598. También agradecemos los valiosos comentarios del M. en C. Luis Chacón García.

**Referencias**

1. <http://emision.uson.mx/webpers/platt/cancer.htm>
2. Boletín Epidemiológico. Semana 2-del 9 al 15 de Enero del 2000. Dirección Nacional de Epidemiología: <http://www.epi.org.mx/>
3. Hansch, C.; Muir, R. M.; Fujita, T.; Maloney, P. P.; Geiger, F.; Streich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2817-2824.
4. Denny, W. A.; Cain, B. F.; Atwell, G. J.; Hansch C.; Panthanani-ckal, A.; Leo, A. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 276-315.

## Ecuaciones II. Características estadísticas y descriptores de la serie.

**EIIa. Leucemia murina P388**

Log Cl<sub>50</sub> = 3.54 - 1.31\*X1 + 0.0737\*VX0 - 0.69\*VX1 - 44.70\*LogP - 0.20\*Dipole + 3.68\*ABSQ - 2.57\*ABSQon - 30.40\*MaxQp + 4.29\*Ka3 - 2.99e+002\*MaxNeg + 78.46\*SpPol

Coefficiente de correlación múltiple  $R^2 = 0.99$ ,  
Desviación estándar cuadrada media **SQRT = 0.02**, y  
Valor estadístico de Fisher **F = 181.98**

**EIIb. Carcinoma de pulmón murino de Lewis**

Log Cl<sub>50</sub> = 22.79 - 5.51\*X1 + 0.49\*VX0 + 5.30\*VX1 + 9.07\*LogP + 3.68e-003\*Wienl - 1.00\*X3 + 0.0385\*Dipole - 0.0507\*Polar - 0.0881\*Volume - 0.0316\*MWeight + 5.33\*ABSQ - 25.07\*MaxQp

Coefficiente de correlación múltiple  $R^2 = 0.99$ ,  
Desviación estándar cuadrada media **SQRT = 0.03**, y  
Valor estadístico de Fisher **F = 64.6**

**EIIc. Leucemia Jurat humana tipo salvaje**

Log Cl<sub>50</sub> = 5.72 + 7.40e-004\*Wienl - 1.90\*X3 + 0.0190\*Dipole + 0.0730\*Polar + 6.19e-003\*Volume + 6.09e-004\*MWeight + 1.98\*ABSQ - 1.12\*ABSQon - 19.31\*MaxQp + 1.01\*Ka3

Coefficiente de correlación múltiple  $R^2 = 0.99$ ,  
Desviación estándar cuadrada media **SQRT = 0.09**, y  
Valor estadístico de Fisher **F = 25.34**

5. Fujita, T.; Ban, T. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 148-152.
6. Hernández-Gallegos, Z.; Lehmann, P. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2813-2817.
7. Free, S. M.; Wilson, J. W. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 395.
8. Burger, A. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Volume 1, Principles and Practice*. 5th ed. Ed. Wolf, M. E.; John Wiley and Sons, N. York, 1995. P. 497-571.
9. Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2383-2393.
10. Alchemy 2000, versión 2.05. Tripos, Inc. (1998)
11. Cohen, N. C.; Blaney, J. M.; Humblet, C.; Gund, P.; Barry, D. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 883-894.
12. SciQSAR, versión 3.0. SciVision, Inc. (1998).
13. Parang, K.; Wiebe, L.I.; Knaus, E. E. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, **1997**, *8*, 417-427.
14. Gasteiger, J.; Marsili, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3219-3228.
15. Spiecker, J. A.; Gamage, S. A.; Atwell, G. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1919-1929.