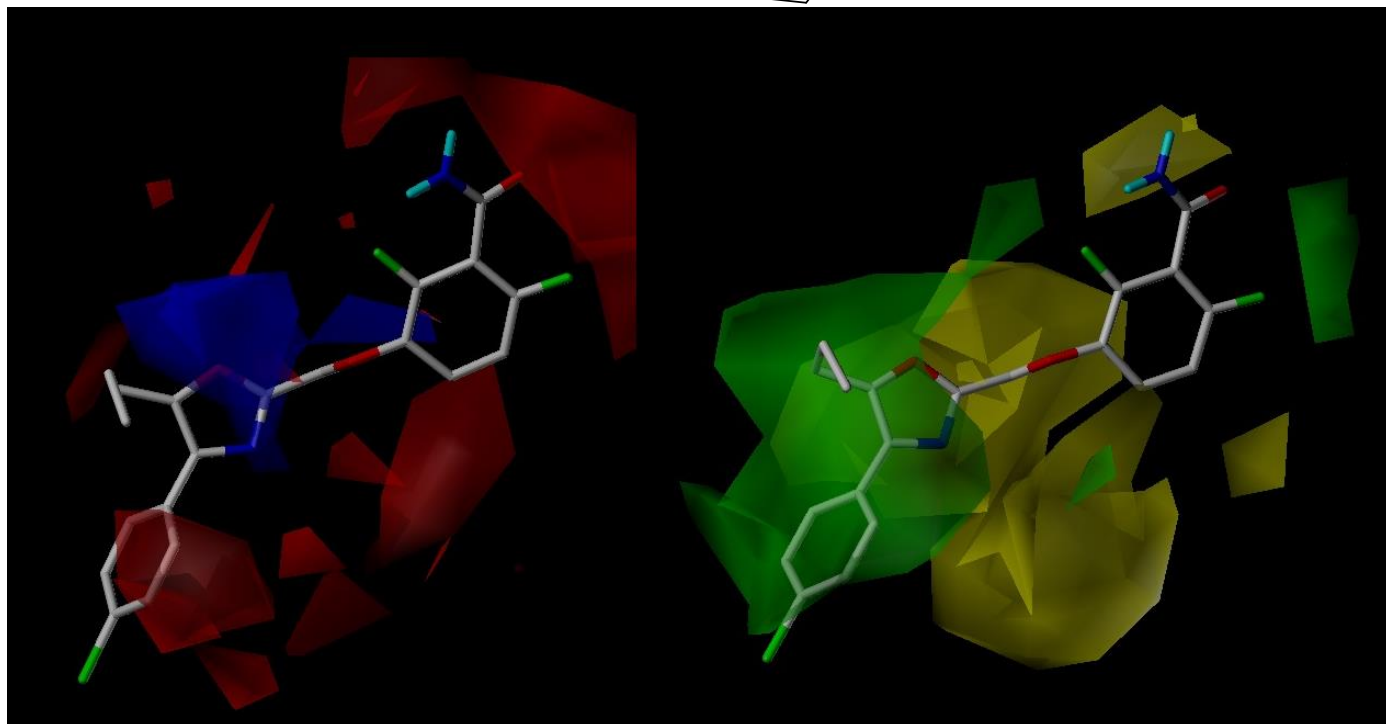
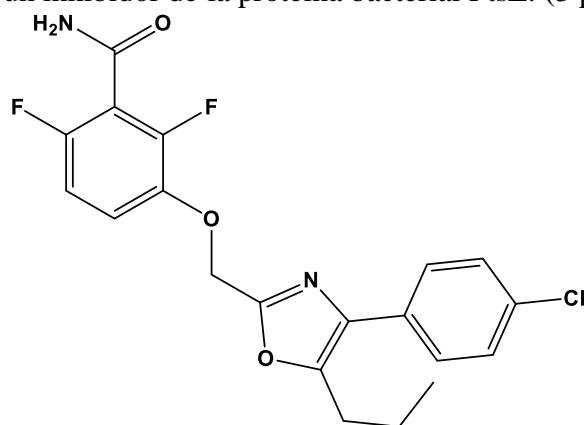
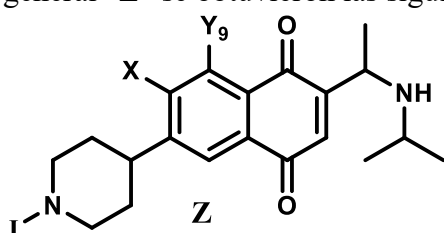


1. Considere los siguientes mapas de contornos en torno al siguiente antibacteriano prototipo, el cual está reportado en la literatura como un inhibidor de la proteína bacteriana FtsZ: (3 pts c/u, 15 pts. en total)



- Haga una descripción detallada del mapa de potencial electrostático
- Ídem para el mapa estérico
- Considerando la estructura del prototipo, señale e indique claramente qué tipo de interacciones intermoleculares con el receptor debería presentar este compuesto
- ¿Qué otro tipo de sustituciones utilizaría en vez del patrón 2,6-difluoro en la benzamida y el conector oxígeno de ambos anillos?
- ¿Por qué otro tipo de fragmento podría reemplazar el benceno conectado al oxazol? De al menos 3 variaciones posibles.

2. De un análisis de Hansch de una serie de compuestos diseñados como antineoplásicos de estructura general "Z" se obtuvieron las siguientes correlaciones: (Preguntas 2.1-2.3). 2 pts c/u, 6 pts en total.



$$\log 1/IC_{50} = 5.31(\pm 3.77)CMR - 0.26(\pm 0.16)CMR^2 - 21.60(\pm 19.34)$$

$$\log 1/IC_{50} = -1.32(\pm 0.61)Clog P + 9.52(\pm 1.18)$$

$$\log 1/IC_{50} = 0.43Clog P - 0.43\sigma_X - 0.89MR_9 + 1.11I + 6.37$$

$$\log 1/IC_{50} = -0.30(\pm 0.19)\pi_X - 1.37(\pm 0.42)\pi_Y + 5.87(\pm 0.28)$$

Donde  $I = 1$  ó  $0$  indica la presencia o ausencia de un grupo etilo sobre el nitrógeno.  $MR_9$  es la refractividad molar del sustituyente  $Y_9$ . Por otra parte  $\pi$  y  $\sigma$  son las constantes de lipofilia de Hansch y electrónica de Hammett respectivamente para los sustituyentes X o Y según se indique.

2.1. Es correcto que:

- I. El aumento de la lipofilia siempre es beneficioso para la actividad
- II. El aumento de la refractividad (CMR) siempre aumenta la actividad pues el aporte de  $CMR^2$  es despreciable.
- III. La presencia de un grupo etilo no es beneficiosa para la actividad antitumoral pues aumenta la lipofilia
- IV. Conviene que X e Y sean de reducida lipofilia

- a) solo IV
- b) solo III
- c) I, III y IV
- d) III, IV
- e) Todas

2.2. Es correcto que:

- I. X podría ser un sustituyente poco lipofílico y donador electrónico como  $-OH$
- II. El uso de un átomo de Yodo como sustituyente en  $Y_9$  debiese ser más favorable para la actividad que el uso de un átomo de cloro
- III. grupos como  $-NO_2$  o  $-CN$  en X serían beneficiosos para la actividad
- IV. Los efectos electrónicos son más importantes que los efectos hidrofóbicos en la actividad antitumoral

- a) solo I
- b) II y III
- c) solo III
- d) I, II, IV
- e) II, III, IV

2.3. ¿Qué información **no** podría derivar usted de las ecuaciones QSAR acá presentadas?

- I. Conviene que el sustituyente X sea un grupo atractor electrónico y de baja lipofilia
- II. Es bueno para la actividad que Y sea un grupo donador electrónico y de baja lipofilia.
- III. Es beneficiosa la presencia de un grupo voluminoso en el nitrógeno piperidínico ( $I$ ).
- IV. El incremento en la refractividad molar es beneficioso pero tiene un límite como valor óptimo.

- a) II y III
- b) I y III
- c) I, II y III
- d) I y II
- e) solo IV

3) En las siguientes dos tablas se presenta la actividad antitumoral ( $EC_{50}$ ) de dos series de compuestos isómeros estrechamente relacionados con el mismo mecanismo de acción. En la primera tabla se entregan los valores de lipofilia para los sustituyentes en X e Y. En la Tabla 2 se muestra la refractividad del grupo Y ( $MR_Y$ ), así como la contribución de Free-Wilson de los fragmentos I (= 1 si es que hay imidino en Y, ó 0 si no lo hay) e  $I_1$  (=1 si es que hay metil en X ó 0 si es que hay H o etil). Para cada tabla halle mediante regresión multilíneal simple una ecuación 2D-QSAR. Recuerde que puede además crear columnas adicionales con la lipofilia o refractividad elevado al cuadrado. En base a las ecuaciones hallas responda: (3 ptos cada ecuación)

a) ¿Cómo es conveniente que sea la lipofilia de los sustituyentes X e Y? **2 ptos.**

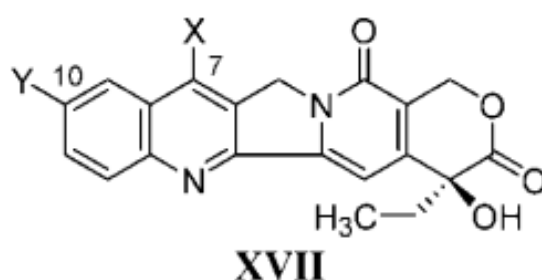
b) ¿Cómo es conveniente que sea la refractividad molar de Y? **2 ptos.**

c) ¿Conviene que en X halla metil? **2 ptos.**

d) conviene que en Y halla imidino? **2 ptos.**

e) ¿Cuáles son las propiedades o fragmentos que más contribuyen a la actividad en cada caso? **2 ptos.**

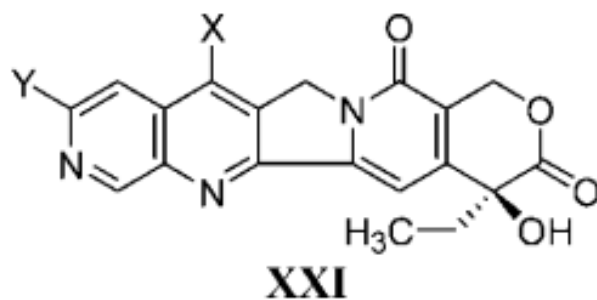
f) Proponga 4 moléculas nuevas en base a la información analizada. Recuerde utilizar los criterios de relación estructural vistos en clases. **2 ptos.**



**Table 1. Biological ( $EC_{50}$  or  $IC_{50}$ ; mol  $L^{-1}$ )<sup>127</sup> and Physicochemical Parameters**

No.	X	Y	log $1/EC_{50}$ (eq 10)		
			obsd.	$\pi_X$	$\pi_Y$
1	CH <sub>3</sub>	H	5.97	0.56	0.00
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	5.35	1.02	0.00
3 <sup>a</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	5.14	1.55	0.00
4 <sup>a</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	5.14	2.13	0.00
5	H	OH	6.46	0.00	-0.67
6	CH <sub>3</sub>	OH	6.89	0.56	-0.67
7	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	6.49	1.02	-0.67
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	6.22	1.55	-0.67
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	OH	6.28	2.13	-0.67
10	H	OCH <sub>3</sub>	6.14	0.00	-0.02
11	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	5.62	0.56	-0.02
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	5.55	1.02	-0.02
13	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	5.35	1.55	-0.02
14	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	5.55	2.13	-0.02

<sup>a</sup> Not included in the derivation of QSAR **22** <sup>b</sup> ND = not determined.



**Table 2. Biological ( $IC_{50}$ ; mol  $L^{-1}$ ),<sup>128</sup> Physicochemical, and Structural Parameters**

No.	X	Y	log $1/IC_{50}$		$I$	$I_1$
			obsd.	$MR_Y$		
1	H	H	6.42	0.00	0	0
2	$C_2H_5$	H	6.47	0.00	0	0
3	$CH_3$	Br	7.55	0.78	0	1
4	$C_2H_5$	Br	6.91	0.78	0	0
5	$CH_3$	CN	6.84	0.48	0	1
6	$C_2H_5$	CN	6.57	0.48	0	0
7	$CH_3$	$CH_2NH_2$	6.63	0.83	0	1
8	$C_2H_5$	$CH_2NH_2$	6.78	0.83	0	0
9	$C_2H_5$	$C(NH_2)NOH$	7.15	1.48	1	0
10	$C_2H_5$	$C(NH_2)NH$	7.48	1.02	1	0
11	$CH_3$	$C\equiv CCH_2NH_2$	6.30	1.71	0	1
12	$C_2H_5$	$C\equiv CCH_2NH_2$	5.97	1.71	0	0
13	$C_2H_5$	$C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$	5.88	2.64	0	0
14	$CH_3$	$C\equiv CCH_2(-NCH_2CH_2OCH_2CH_2-)$	5.95	3.54	0	1
15	$C_2H_5$	$(CH_2)_3N(CH_3)_2$	5.83	2.69	0	0
16	$C_2H_5$	$COOC_2H_5$	6.02	1.58	0	0
17	$C_2H_5$	$CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	5.03	3.09	0	0

$I$  = imidino

$I_1$  = metil / 0 H o etil

**Nota:** en este video puede ver como activar la opción de regresión multilíneal en excell y como crear ecuaciones de regresión multilíneal:

<https://www.youtube.com/watch?v=Bye0ZBdd6iI>