

## ESTUDI QSAR D'UNA FAMÍLIA DE QUINOLONES UTILITZANT ÍNDEXS DE SEMBLANÇA I ÍNDEXS TOPOLÒGICS DE SEMBLANÇA

M. Lobato, L. Amat, E. Besalú i R. Carbó-Dorca

Institut de Química Computacional, Universitat de Girona, Plaça Hospital, 6, 17071 Girona.

---

### RESUM

En aquest treball es presenta un exemple d'aplicació de la semblança molecular quàntica en l'àmbit de la determinació de relacions entre l'estructura i les propietats o activitats biològiques de molècules. La família estudiada està formada per un conjunt de divuit quinolones de les quals es coneixen dues propietats relacionades amb l'activitat biològica: la concentració mínima inhibidòria de la reproducció en *E. Coli* i l'escissió de l'ADN per la girasa, també en *E. Coli*. L'estudi s'ha realitzat emprant dues metodologies diferents, fonamentades ambdues en el desenvolupament de la semblança molecular quàntica. Aquestes dues metodologies es basen, respectivament, en el càlcul i l'aplicació dels índexs de semblança i dels índexs topològics de semblança.

### RESUMEN

En este trabajo se presenta un ejemplo de la aplicación de la semejanza molecular cuántica en el ámbito de la determinación de relaciones entre la estructura y las propiedades o actividades biológicas de las moléculas. La familia objeto de estudio está formada por dieciocho quinolonas de las cuales se conocen dos propiedades relacionadas con la actividad biológica: la concentración mínima inhibitoria de la reproducción en *E. Coli* y la escisión del ADN por la girasa, también en *E. Coli*. El estudio se ha realizado aplicando dos metodologías diferentes, basadas ambas en el desarrollo de la semejanza molecular cuántica. Estas dos metodologías se basan, respectivamente, en el cálculo y aplicación de los índices de semejanza y de los índices topológicos de semejanza.

### ABSTRACT

This work studies an application example of Molecular Quantum Similarity, in order to determine quantitative relationships between the structure and property or biological activity for a family of molecules. The family studied here is composed by eighteen quinolone derivatives, and two properties of them are known: the minimum concentration to inhibit reproduction in *E. Coli* and the ADN gyrase cleavage, also in *E. Coli*. Two methodologies have been applied to study this family and its properties; although both of them are based in Quantum Molecular Similarity, the first one is based in the use of Similarity Indices and the second methodology uses Similarity Topological Indices.

**Keywords:** Quinolone derivatives, Quantum Molecular Similarity, Similarity Indices, Topological Indices, QSAR.

---

## INTRODUCCIÓ

En els darrers anys s'han desenvolupat una gran quantitat d'estudis teòrics per establir relacions entre l'estructura i l'activitat de les molècules [1-4], les anomenades

QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*). En el nostre laboratori s'ha iniciat una línia de recerca que estudia aquestes relacions a partir de la semblança molecular quàntica [5]. També s'ha establert una nova metodologia connectada amb la semblança molecular quàntica i la teoria de grafs, a partir de la qual es defineixen els índexs topològics de semblança [6,7]. Ambdós mètodes es fonamenten en el fet que les QSAR poden basar-se en els postulats de la semblança molecular quàntica, com ha estat mostrat anteriorment utilitzant raonaments teòrics [8-9].

L'aplicació d'aquestes metodologies permet estudiar la relació entre el que es concix amb el que es mesura; és a dir, entre l'estructura, coneguda com a entitat abstracta, i les propietats, quantificables numèricament. Cal fer, doncs, una descripció de cada estructura mitjançant una quantitat numèrica anomenada descriptor o índex, o bé un conjunt de descriptors, els quals han de reproduir la informació que conté l'estructura. Aquest conjunt de descriptors poden ajustar-se a la propietat mitjançant un càlcul de regressió multilíneal, i així s'estableix una relació matemàtica (en general, una equació multilíneal) entre els descriptors de l'estructura i les propietats. En aquest treball s'estableixen relacions QSAR per una família de quinolones, per la qual es coneixen les activitats biològiques dels seus membres.

### Semblança molecular quàntica

Una mesura de semblança molecular quàntica (MSMQ) de tipus recobriment entre dues molècules es defineix com la integral [9-11]

$$Z_{AB} = \max_{\Theta} (\int \rho_A(\mathbf{r}) \rho_B(\mathbf{r}; \Theta) d\mathbf{r}) \quad (1)$$

on  $\rho_A$  i  $\rho_B$  són les funcions de densitat electrònica de les molècules i  $\Theta$  denota la posició relativa de la molècula B respecte de la molècula A. Altres paràmetres relacionats amb les MSMQ són els índexs de semblança, entre els quals un dels més utilitzats és l'índex de carbó [10]. Aquest es construeix a partir de dues mesures d'autosemblança i la mesura de semblança entre les dues molècules, i es pot escriure com a:

$$0 \leq C_{AB} = \frac{Z_{AB}}{\sqrt{Z_{AA} Z_{BB}}} \leq 1 \quad (2)$$

Els càlculs de MSMQ utilitzant mètodes *ab initio* són molt costosos respecte del temps de càlcul, ja que s'ha de calcular un gran nombre d'integrals de quatre centres quan es treballa amb l'aproximació LCAO. Una simplificació important en el càlcul és utilitzar l'aproximació anomenada ASA [12], corresponent a les sigles angleses *Atomic Shell Approximation*, on la densitat electrònica d'una molècula s'ajusta a una combinació lineal de funcions gaussianes esfèriques, segons la fórmula:

$$\rho_A^{\text{ASA}}(\mathbf{r}) = \sum_a \sum_{i \in A} n_i^a g_i(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a) \quad (3),$$

on  $g_i(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a)$  és una funció gaussiana 1s centrada en la coordenada  $\mathbf{R}_a$  de l'àtom pertanyent a la molècula A, i  $n_i^a$  són les poblacions per cadascuna de les funcions. Aquestes poblacions s'obtidrien fent l'ajust de la densitat *ab initio* a la densitat ASA, amb la particular restricció que sempre els valors de les poblacions  $n_i^a$  siguin positius, per tenir així una descripció correcta de la densitat electrònica.

Per evitar els càlculs *ab initio* de la densitat electrònica molecular s'utilitza l'aproximació *promolecular*, on la densitat d'una molècula es representa com una suma de densitats atòmiques independents [13],

$$\rho_A^{\text{ASA}}(\mathbf{r}) = \sum_{a \in A} \rho_a^{\text{ASA}}(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a) \quad (4),$$

i cadascuna d'aquestes funcions atòmiques es defineix, utilitzant l'aproximació ASA, com una combinació lineal de funcions gaussianes 1s al quadrat:

$$\rho_a^{\text{ASA}}(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a) = \sum_{i \in A} d_i^a |g_i(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a)|^2 \quad (5).$$

Els coeficients  $d_i^a$  que apareixen en l'equació (5) són positius i s'han obtingut fent un ajust de la densitat *ab initio* per cada àtom en la base 3-21G [14-15] amb la densitat ASA, minimitzant l'error quadràtic integral entre ambdues funcions [16].

Els estudis de MSMQ requereixen l'optimització de les posicions relatives de les molècules per trobar el màxim de la funció de semblança  $Z_{AB}$  [17-18]. Quan aquest procés d'optimització pels diferents parells de molècules és complet, es recullen els resultats en la matriu de mesures de semblança  $\mathbf{Z}=\{Z_{AB}\}$ . Llavors, cada molècula es representa pel seu vector columna corresponent,  $\mathbf{z}_i$ , els elements del qual s'inclouen en els estudis de relacions estructura-activitat com a paràmetres descriptors de la molècula. Aquestes relacions s'expressen mitjançant l'equació [8-9]

$$\pi_i = \mathbf{w}^T \mathbf{z}_i \quad (6)$$

on  $\pi_i$  és la propietat fisicoquímica o activitat biològica de la molècula I,  $\mathbf{z}_i$  és el seu vector descriptor i  $\mathbf{w}^T$  és la matriu de coeficients, que es poden obtenir ajustant l'equació per mitjà de mínims quadrats o bé qualsevol altre mètode de regressió.

### Topologia i semblança molecular

Els índexs topològics de semblança es poden definir utilitzant la construcció clàssica emprada en els índexs topològics [19], però se substitueix la matriu topològica emprada en aquests per altres matrius, aquestes derivades dels càlculs de semblança molecular quàntica. També se substitueix la distància topològica per la distància euclidiana entre els àtoms. Aquesta metodologia ha estat anteriorment aplicada al càlcul de propietats fisicoquímiques de molècules [7] i també en estudis QSAR d'activitats biològiques [6].

A partir de les estructures tridimensionals de les molècules, es calculen les matrius necessàries per utilitzar en la construcció dels índexs. Per calcular els valors d'aquestes matrius, es descriu la densitat de cada àtom amb una funció gaussiana normalitzada de tipus  $1s$ , que té per exponents els derivats de l'optimització d'energies dels àtoms aïllats [22]. La forma de la funció per un àtom  $a$  qualsevol de la molècula, amb centre en el punt  $\mathbf{R}_a$ , i amb exponent  $\zeta_a$ , és

$$\rho_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a) \equiv g_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a; \zeta_a) = \left[ \frac{2 \zeta_a}{\pi} \right]^{3/4} e^{-\zeta_a |\mathbf{r}-\mathbf{R}_a|^2} \quad (7),$$

i les matrius que es necessiten per calcular els descriptors es defineixen de la manera següent:

**Matriu topològica T:** matriu que té com a entrades 1 si els àtoms estan connectats (és a dir, si existeix un enllaç entre ells) i 0 si no ho estan.

**Matriu de solapaments S:** cada element  $S_{ab}$  de la matriu de solapaments es pot calcular com la integral de solapament entre les dues funcions:

$$S_{ab} = \int g_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a; \zeta_a) g_b(\mathbf{r}-\mathbf{R}_b; \zeta_b) d\mathbf{r} \quad (8),$$

**Matriu de Cioslowski C:** per tal d'incloure un caràcter depenent de la densitat de la molècula, es pot definir cada element de la matriu de Cioslowski com el quadrat de l'element corresponent de la matriu de solapaments:

$$C_{ab} = (S_{ab})^2 \quad (9)$$

**Matriu d'integrals de repulsió electrònica R:** els elements de la matriu de repulsió electrònica es defineixen com les integrals de repulsió electrònica entre les dues funcions atòmiques:

$$R_{ab} = \int |g_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a; \zeta_a; 1)|^2 r_{12}^{-1} |g_b(\mathbf{r}-\mathbf{R}_b; \zeta_b; 2)|^2 d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (10).$$

**Matriu d'integrals gravitacionals G:** la integral gravitacional entre dos àtoms, que es correspon amb l'element de la matriu  $\mathbf{G}$ , es calcula segons

$$G_{ab} = \int |g_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a; \zeta_a; 1)|^2 r_{12}^{-2} |g_b(\mathbf{r}-\mathbf{R}_b; \zeta_b; 2)|^2 d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (11).$$

**Matriu de semblances interatòmiques Z:** anàlogament al càlcul de la semblança molecular quàntica entre dues molècules, es defineix la matriu de semblances interatòmiques  $\mathbf{Z}$  com la matriu que recull les integrals

$$Z_{ab} = \int |g_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_a; \zeta_a)|^2 |g_b(\mathbf{r}-\mathbf{R}_b; \zeta_b)|^2 d\mathbf{r} \quad (12).$$

Aquesta matriu dona les semblances de solapament entre les funcions que defineixen els àtoms.

Numèricament, les tres darreres matrius presenten el problema que poden tenir nombres molt grans. Per tal d'evitar-ho, i així donar-li una estructura anàloga a la que té la matriu  $T$ , també s'ha estudiat la transformació d'aquestes matrius en altres on els elements de la diagonal es defineixen com a zeros i els elements de fora de la diagonal de la matriu transformada  ${}^T A$  s'obtenen a partir de la matriu original  $A$  aplicant

$${}^T A_{ij} = \frac{A_{ij}}{\sqrt{A_{ii}A_{jj}}} \quad (13).$$

Quan es realitza aquesta transformació, els elements de la matriu  ${}^T A$  són nombres reals, acotats entre 0 i 1.




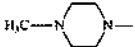
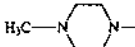
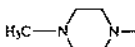
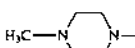



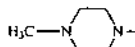




En total, s'han de calcular nou matrius, a partir de les quals es poden definir els índexs topològics de semblança. Els índexs que han estat utilitzats i on les matrius topològica i de distàncies topològiques han estat substituïdes per les anteriorment descrites i per les distàncies euclidianes, respectivament, són alguns dels més representatius: els índexs de Wiener, Randić, Schultz, Balaban i els índexs de connectivitat generalitzats de Kier i Hall, així com el nombre de Harary [19]. Aquests índexs o descriptors s'apliquen en un context equivalent al de l'equació (6) per establir QSAR pel conjunt de molècules.

### Resultats i discussió

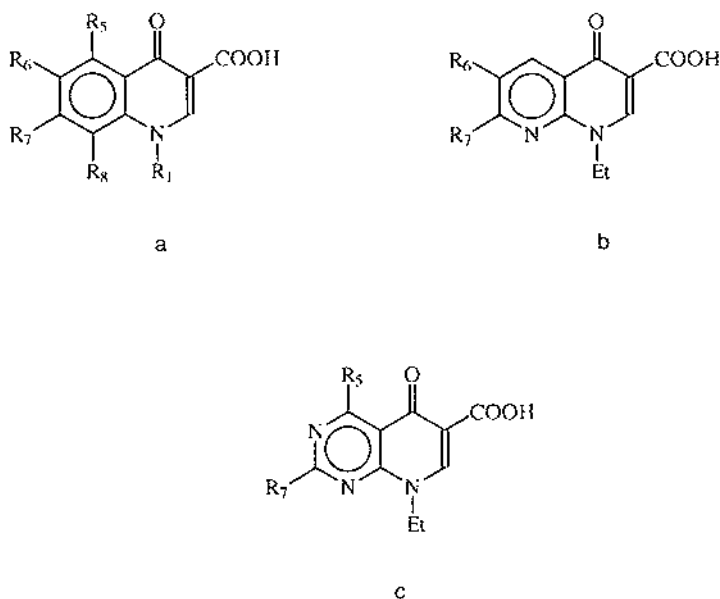
Les dues metodologies han estat aplicades a un conjunt de divuit quinolones, derivades de l'estructura base esquematitzada a la **figura 1** i amb els substituents representats a la **taula 1** [23]. Aquest conjunt de molècules és conegut pel seus efectes antibacterians; de fet, són els primers agents antibacterians que es van sintetitzar per al seu ús clínic. El primer que es va sintetitzar fou l'àcid nalidíxic, l'any 1962. Tots tenen una estructura base comuna que és un anell aromàtic bicíclic. A partir dels anys 70 se sintetitzen quinolones amb potencial antibacterià més alt, que introdueixen un o més àtoms de fluor en la seva estructura. Les estructures i les propietats es poden resumir a la **figura 1**, que conté les estructures generals, i a la **taula 1**, on es troben detallades les estructures i propietats de tot el conjunt de molècules, que poden derivar de l'estructura (a), (b) o (c). Aquestes estructures han estat optimitzades utilitzant la metodologia AM1 [20] implementada en el programa AMPAC 5.0 [21].

L'objectiu principal de les quinolones respecte de la seva acció farmacològica és la girasa, un enzim bacterià essencial per a la iniciació i replicació de l'ADN. Les quinolones aturen aquest procés i aleshores eviten la reproducció dels bacteris. L'estudi quantitatiu de l'escissió de l'ADN per la girasa (Gyrase Cleavage, GC), en mg/l, s'utilitza per mesurar la potència dels compostos contra l'acció bacteriana; en aquest cas, es fa contra el bacteri *E. Coli*. La concentració inhibidora mínima (MIC) en mg/l, d'altra banda, dona l'activitat biològica real. També es fa amb el bacteri *E. Coli*, que és un dels bacteris gramnegatius més representatius.

Ambdues propietats són expressades de manera logarítmica inversa (pK), i les quantitats es troben a la **taula 1**.

Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	GC (µg/l)	MIC (µg/l)
Norfloxacin (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	F		1	0.1
Ciprofloxacin (a)		H	H	F		0.5	0.025
Amifloxacin (a)	CH <sub>3</sub> -NH-	H	H	F		2.5	0.025
Fleroxacin (a)	F-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	F	H	F		2.5	0.1
Pefloxacin (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	F		1	0.1
8F-Pefloxacin (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	F	H	F		2.5	0.1
8F-Norfloxacin (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	F	H	F		1	0.1
1h (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	H		18	6.3
1i (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub>	25	0.4
1j (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	F	CH <sub>3</sub> -NH-	18	3.1
1k (a)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	F		5	1.6
Otloxacin (a)	-O-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )H-	H	F	F		5	0.1
Enoxacin (b)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-	H	F		5	0.1
Àcid nalidixic (b)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-	H	H	CH <sub>3</sub>	50	6.3
2c (b)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-	H	F	CH <sub>3</sub>	25	3.1
2d (b)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-	H	H		75	3.1
Àcid pipemidic (c)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-	H	-		50	3.1
3b (c)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-	NH <sub>2</sub>	-		100	3.1

**Taula 1.** Estructures i propietats de les molècules estudiades de la família de les quinolones. En el nom, i entre parèntesis, l'estructura base de què deriven, representades a la figura 1.



**Figura 1.** Estructura general de les quinolones antibacterianes. a. Derivats de la quinolona. b. Derivats de la nafuridina. c. Derivats de la pirdopirimidina.

L'aplicació de les dues metodologies ha portat a la modelització de les dues propietats a partir d'una regressió multilíneal entre els descriptors i les mateixes propietats. Els resultats obtinguts es poden resumir de la manera següent:

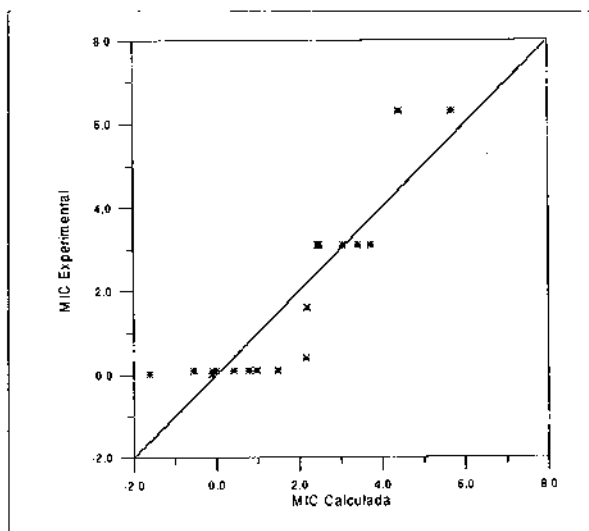
a) Semblança molecular quàntica.

L'anàlisi de regressió multilíneal entre la matriu d'índexs de carbó i la propietat ha estat feta mitjançant mínims quadrats parcials (*Partial Least Squares*, PLS), tenint en compte quatre factors. Les quantitats més significatives de l'anàlisi es poden resumir a la **taula 2**.

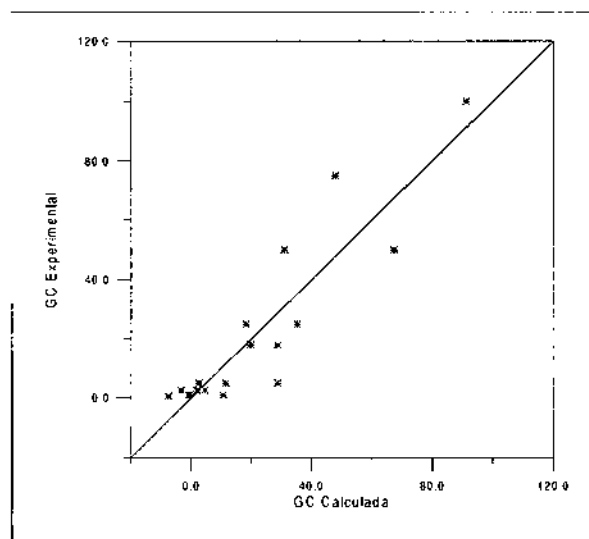
Propietat	r	Q <sup>2</sup>	s	Prob. conf.
GC	0.906	0.655	14.01	99.991 %
MIC	0.896	0.463	1.07	99.985 %

**Taula 2.** Resultats de l'anàlisi de les propietats a partir de la utilització de semblança molecular quàntica. Els diferents paràmetres són: r, coeficient de correlació; Q<sup>2</sup>, coeficient de predicció estimat; s, desviació estàndard; prob. conf., probabilitat de confiança de la regressió.

Els valors de la propietat experimental i ajustada segons aquestes regressions multi-lineals es representen a les figures 2 i 3.



*Figura 2. Regressió dels valors experimentals i calculats per la propietat MIC del conjunt de quinolones, quan es treballa amb quatre variables a partir del càlcul dels índexs de carbó.*



*Figura 3. Regressió dels valors experimentals i calculats per la propietat GC del conjunt de quinolones, quan es treballa amb quatre variables a partir del càlcul dels índexs de carbó.*



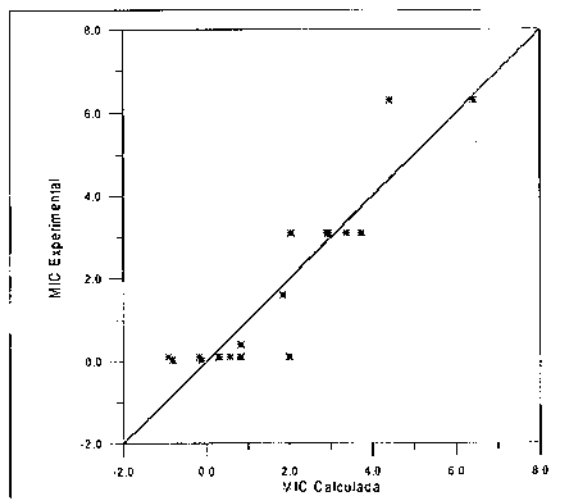
## b) Índexs topològics de semblança.

L'anàlisi de regressió multilíneal entre la matriu d'índexs topològics de semblança i les propietats ha estat feta utilitzant la regressió multilíneal que dona millor  $Q^2$  quan se seleccionen quatre índexs. Les quantitats més significatives de l'anàlisi es poden resumir a la **taula 3**.

Propietat	R	$Q^2$	s	Prob. conf.
GC	0.943	0.789	9.38	99.9996 %
MIC	0.918	0.713	0.82	99.996 %

*Taula 3. Resultats de l'anàlisi de les propietats a partir de la utilització dels índexs topològics de semblança. Els diferents paràmetres són: r, coeficient de correlació;  $Q^2$ , coeficient de predicció estimat; s, desviació estàndard; prob. conf., probabilitat de confiança de la regressió.*

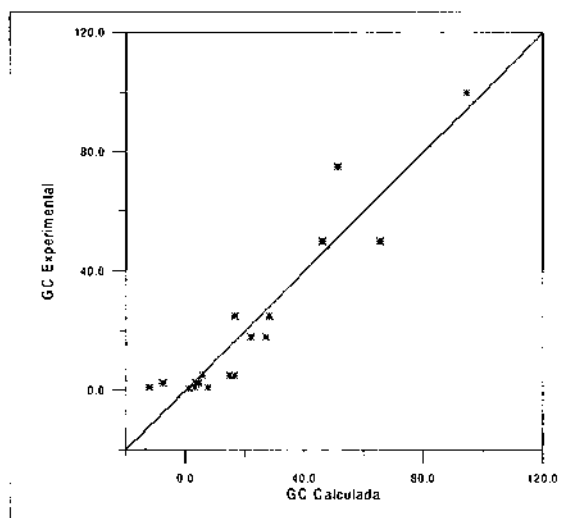
Igual com s'ha fet utilitzant les MSMQ, els valors de les propietats experimental i ajustada per les regressions multilíneals utilitzant els índexs topològics de semblança es poden observar a les **figures 4 i 5**.



*Figura 4. Regressió dels valors experimentals i calculats per la propietat MIC del conjunt de quinolones, quan es treballa amb quatre variables a partir del càlcul dels índexs topològics de semblança.*

En resum, es pot dir que ambdues metodologies correlacionen bé els descriptors moleculars amb les propietats MIC i GC de les divuit quinolones estudiades, com es veu en els valors dels coeficients de correlació  $r$  de les **taules 2 i 3** i de les represen-

tacions fetes a les figures 2, 3, 4 i 5. Pel que fa al coeficient de predicció, es veu que existeix una notable millora en la descripció de les propietats d'aquesta família quan s'utilitzen els índexs topològics de semblança, tot i que els resultats obtinguts amb la semblança molecular són acceptables.



*Figura 5.- Regressió dels valors experimentals i calculats per la propietat GC del conjunt de quinolones, quan es treballa amb quatre variables a partir del càlcul dels Índexs Topològics de Semblança.*

## CONCLUSIONS

Els resultats presentats en aquest treball, conjuntament amb els publicats anteriorment, demostren que les activitats biològiques es poden descriure bé utilitzant les MSMQ, així com la metodologia que barreja la semblança molecular i la teoria de grafs per donar lloc als índexs topològics de semblança. Al·lhores, aquests mètodes es poden utilitzar com a alternativa a altres molt més complicats de càlcul, com pot ésser el mètode CoMFa [1] o altres mètodes de 3D-QSAR [3]. D'altra banda, les dues metodologies aquí presentades són de gran rapidesa computacional, cosa que permet aplicar-les a problemes on les molècules estudiades tinguin un nombre d'àtoms molt elevat. A més, les dues metodologies presentades es fonamenten teòricament a partir de la química quàntica, cosa que confirma l'estreta connexió entre la semblança molecular quàntica i les QSAR representada en l'equació (6).

## AGRAÏMENTS

Aquest treball ha estat parcialment finançat pel projecte SAF 96-0158 de la CICYT. Lluís Amat gaudeix d'una beca del Ministeri d'Educació i Cultura, i Miquel Lobato té una beca de formació en la docència i la recerca de la Universitat de Girona.

**Bibliografia**

1. CRAMER III, R.D., PATTERSON, D.E. i BUNCE, J.D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5959.
2. "Concepts and Applications of Molecular Similarity", JOHNSON, M.A., i MAGGIORRA, G. (ed.), John Wiley & Sons Inc., Nova York, 1990.
3. "3D-QSAR in Drug Design", H. Kubinyi (ed.), ESCOM, Leiden, 1993.
4. "Molecular Similarity", SEN, K. (ed.), Springer-Verlag, Berlín, 1995.
5. FRADERA, X., AMAT, L., BESALÚ, E. i CARBÓ-DORCA, R., *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 1997, 16, 25.
6. LOBATO, M., AMAT, L., BESALÚ, E. i CARBÓ-DORCA, *Quant. Struct. Act. Relat.*, 1997, 16, 465.
7. LOBATO, M., BESALÚ, E. i CARBÓ, R., *Scientia Gerundensis*, 1996, 22, 79.
8. CARBÓ, R., BESALÚ, E., AMAT, L. i FRADERA, X., *J. Math. Chem.*, 1995, 18, 237.
9. CARBÓ-DORCA, R., BESALÚ, E., AMAT, L. i FRADERA, X., dins CARBÓ-DORCA, R. i MEZEY, P.G. (ed.), "Advances in Molecular Similarity", vol. 1, JAI PRESS INC., Greenwich (Conn.) 1996, p. 1.
10. CARBÓ, R., LEYDA, L. i ARNAU, M., *Int. J. Quantum Chem.*, 1980, 17, 1185.
11. CARBÓ, R. i DOMINGO, L., *Int. J. Quantum Chem.*, 1987, 23, 517.
12. CONSTANS, P. i CARBÓ, R., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1995, 35, 1046.
13. CONSTANS, P., AMAT, L., FRADERA, X., CARBÓ-DORCA, R., dins CARBÓ-DORCA, R. i MEZEY, P.G. (ed.), "Advances in Molecular Similarity", vol. 1, JAI PRESS INC. Greenwich (Conn.), 1996, p. 187.
14. BINKLEY, J.S., POPLE, J.A. i HEHRE, W.J., *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 939.
15. GORDON, M.S., BINKLEY, J.S., POPLE, J.A., PIETRO, W.J. i HEHRE, W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2797.
16. AMAT, L. i CARBÓ-DORCA, R., *J. Comp. Chem.*, 1997, 18, 2023. Es poden veure els exponents i coeficients de les funcions a la pàgina de WWW:  
<http://iqc.udg.es/cat/similarity/ASA/funcset.html>
17. CONSTANS, P., AMAT, L. i CARBÓ-DORCA, R., *J. Comp. Chem.*, 1997, 18, 826.
18. AMAT, L., CONSTANS, P. i CARBÓ-DORCA, R., *Scientia Gerundensis*, 1996, 22, 109.
19. Una bona revisió de la definició d'aquests índexs es pot trobar a: MIHALIĆ, Z. i TRI-NAJSTIĆ, N., *J. Chem. Educ.*, 1992, 69, 701.
20. DEWAR, M.J. et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 3902.
21. AMPAC 5.0 © Semichem, 7128 Summit, Shawnee, KS 66216.
22. CLEMENTI, E. i RAIMONDI, D.L., *J. Chem. Phys.*, 1963, 38, 2686.
23. LLÓRENTE, B., RIVERO, N., CARRASCO, R. i MARTÍNEZ, R.S., *Quant. Struct.-Act. Relat.* 1994, 13, 419.