

DESCRIPCIÓ DE PROPIETATS MOLECULARS I ACTIVITATS BIOLÒGIQUES EMPRANT L'ENERGIA DE REPULSIÓ ELECTRÓ-ELECTRÓ

Xavier Gironés, Lluís Amat i Ramon Carbó-Dorca

Institut de Química Computacional, Universitat de Girona, Catalunya, 17071 Espanya
E-mail: director@iqc.udg.es . Fax: 34 (9)72 418356

RESUM

En aquest treball es descriu l'ús de les mesures de semblança molecular quàntica (MSMQ) per a caracteritzar propietats i activitats biològiques moleculars, i definir descriptors emprables per a construir models QSAR i QSPR. L'estudi que es presenta consisteix en la continuació d'un treball recent, on es descriu relacions entre el paràmetre log P i MSMQ, donant així una alternativa a aquest paràmetre hidrofòbic empíric. L'actual contribució presenta una nova mesura, capaç d'estendre l'ús de les MSMQ, que consisteix en l'energia de repulsió electró-electró (V_{ee}). Aquest valor, disponible normalment a partir de programari de química quàntica, considera la molècula com una sola entitat, i no cal recórrer a l'ús de contribucions de fragments. La metodologia s'ha aplicat a cinc tipus diferents de compostos on diferents propietats moleculars i activitats biològiques s'han correlacionat amb V_{ee} com a únic descriptor molecular. En tots els casos estudiats, s'han obtingut correlacions satisfactòries.

RESUMEN

En este trabajo se describe el uso de las medidas de semejanza molecular cuántica (MSMQ) para caracterizar propiedades i actividades biológicas moleculares, y definir descriptores aptos para la construcción de modelos QSAR y QSPR. El estudio que se presenta consiste en la continuación de un trabajo reciente, donde se describían relaciones entre el parámetro log P y MSMQ, proporcionando así una alternativa a este parámetro hidrofóbico empírico. La actual contribución presenta una nueva medida, capaz de extender el uso de las MSMQ, consistente en la energía de repulsión electrón-electrón (V_{ee}). Este valor, disponible normalmente a partir de software de química cuántica, considera la molécula como un solo ente, y no se requiere el uso de contribuciones de fragmentos. La metodología se ha aplicado a cinco tipos diferentes de compuestos donde propiedades y actividades biológicas se han correlacionado con V_{ee} como único descriptor molecular. En todos los casos estudiados, se han obtenido correlaciones satisfactorias.

ABSTRACT

In this paper it is reported the use of molecular quantum similarity measures (MQSM) to describe molecular activities and to define descriptors used when constructing QSAR and QSPR models. The present study consists of a continuation of a recent work where relationships between the log P parameter and MQSM were described, so an alternative to this empirical hydrophobic parameter was given. The present work presents a new measure, able to universalise the use of MQSM, consisting of the expectation value of the electron-electron repulsion energy (V_{ee}). This value, commonly available from any current quantum chemical software package, considers the molecule as a whole, and there is no need to employ isolated fragments contributions. This methodology has been tested over three different sets of compounds where different biological activities have been correlated using V_{ee} as a parameter. In all studied cases, excellent linear relationships have been obtained.

Keywords: Electron-electron repulsion energy, log P, QSAR, QSPR, molecular quantum similarity measures.

INTRODUCCIÓ

L'entorn teòric com el desenvolupament matemàtic de les mesures de semblança molecular quàntica (MSMQ), ha estat àmpliament estudiat durant els últims 25 anys (1-12), i les seves implementacions computacionals són emprades per a solucionar problemes químics de forma general. Un exemple d'aquestes aplicacions pràctiques, actualment estudiades al nostre laboratori, relaciona les MSMQ a relacions quantitatives estructura-propietat (QSPR) (13-17). A més a més, fou demostrat que la base teòrica de les QSPR pot ésser derivada a partir del formalisme de les MSMQ (18). Aquest treball dóna la possibilitat de caracteritzar propietats i activitats biològiques moleculars mitjançant l'energia de repulsió electró-electró (V_{ee}), considerada com un nou tipus de MSMQ. Aquesta metodologia pretén introduir el possible ús de les MSMQ a qui no té programari específic per a computar altres tipus de MSMQ.

Les MSMQ estan fonamentades sobre bases mecanoquàntiques; així, les molècules són considerades com un ens únic, i el problema d'emprar descriptors construïts a partir de contribucions atòmiques i de fragments, com és el cas del log P (19-25), és evitat, i no es requereix cap mena d'informació prèvia de tipus empíric o experimental.

La immensa quantitat de nous compostos que se sintetitzen cada any, dels quals la major part de les propietats queden desconegudes, requereix mètodes per a poder predir les seves activitats biològiques tan acuradament com sigui possible. A causa d'aquest fet, s'han realitzat molts estudis de càlculs de propietats moleculars i activitats biològiques sobre grans quantitats de conjunts moleculars. Entre els descriptors usats, el log P ha estat particularment emprat en un nombre considerable d'estudis, per exemple (26). En aquest sentit, proporcionar alternatives a aquests tipus de descriptors pot resultar de gran utilitat, i és aquí on rau el propòsit d'aquest estudi.

MATERIALS I MÈTODES

MQSM

La formulació general de les MSMQ (1) a partir del seu fonament teòric pot ésser escrita com a:

$$Z_{AB}(\Omega) = \iint \rho_A(r_1) \Omega(r_1, r_2) \rho_B(r_2) dr_1 dr_2 \quad (1)$$

on $\rho_A(r_1)$ i $\rho_B(r_2)$ són les respectives funcions densitat de les molècules A i B, $\Omega(r_1, r_2)$ és un operador definit positiu i $Z_{AB}(\Omega)$ és la resultant MSMQ. Quan les dues molècules comparades resulten ser la mateixa, s'obté una formulació més simplificada de l'equació (1):

$$Z_{AA}(\Omega) = \int \Omega(r) \rho_A^2(r) dr \quad (2)$$

anomenada mesura d'autosemblança molecular quàntica (MAMQ), que és vàlida per a qualsevol operador no diferencial. Així, l'equació (2) pot ésser reformulada considerant el cas més simple com a:

$$Z_{AA}^{(0)}(\omega) = \int \omega(\mathbf{R}) \rho_A(\mathbf{R}) d\mathbf{R} \quad (3)$$

on \mathbf{R} representa el conjunt de les coordenades de les partícules de qualsevol sistema microscòpic. L'equació (3) representa una formulació alternativa al valor esperat de qualsevol operador no diferencial, el qual pot ésser considerat com a un cas particular de MAMQ llavors:

$$\langle \omega(\mathbf{R}) \rangle = Z_{AA}^{(0)}(\omega) \quad (4)$$

Valors esperats dels operadors de Coulomb i Bescanvi: energia de repulsió electró-electró.

Els valors esperats dels operadors de Coulomb i Bescanvi per a un sistema de n electrons pot ser escrit, al nivell Hartree-Fock monoconfiguracional per a l'estat fonamental (27), com a:

$$\langle V_{ee} \rangle = \sum_i \sum_j [2 \cdot (ii|jj) - (ij|ij)] \quad (5)$$

on $(ii|jj)$ i $(ij|ij)$ són les respectives integrals de Coulomb i Bescanvi sobre la base dels orbitals moleculars (OM). D'aquesta manera, V_{ee} pot ser considerat com una suma de mesures d'autosemblança sobre els OM ocupats (2), els quals involucren l'operador de Coulomb, definit com:

$$C(\mathbf{R}) = \sum_{i>j} |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|^{-1} \wedge \mathbf{R} = (\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n) \quad (6)$$

emprant la funció d'ona del sistema, formulada habitualment:

$$\rho_A(\mathbf{R}) = |\Psi_A(\mathbf{R})|^2 \quad (7)$$

on $\Psi_A(\mathbf{R})$ és la funció d'ona aproximada. D'aquesta manera, una expressió equivalent a l'equació (5) es pot assimilar a:

$$\langle V_{ee} \rangle = \int C(\mathbf{R}) \rho_A(\mathbf{R}) d\mathbf{R} \quad (8)$$

L'equació (8) adopta una forma anàloga a l'equació (3), la qual fou deduïda d'un entorn de MAMQ. Amb aquest simple tractament matemàtic, es pot afirmar

que l'avaluació dels operadors de Coulomb i Bescanvi, computats de manera metòdica en els programaris de química quàntica, constitueix un tipus de MAMQ i obre un nou camp per a l'aplicació d'aquesta mesura com a descriptor molecular.

Models QSAR lineals simples emprant $\langle V_{ee} \rangle$

Donat un conjunt de molècules, qualsevol propietat o activitat molecular pot ser associada al valor esperat d'un operador desconegut. Quan es consideren sèries homòlogues, es pot emprar un vector construït a partir de MAMQ com a descriptor molecular (17), en lloc de la matriu simètrica $n \times n$ derivada de MSMQ entre parells de molècules.

La intenció d'aquest treball és utilitzar $\langle V_{ee} \rangle$ com una alternativa basada en MAMQ a descriptors clàssics relacionats amb els efectes estèrics i electrònics, i trobar relacions lineals entre aquest paràmetre i propietats moleculars, emprant la formulació:

$$\pi_A = a \cdot \langle V_{ee} \rangle_A + b \quad (9)$$

Es considera que $\langle V_{ee} \rangle$ està relacionat amb els efectes estèrics, ja que la seva magnitud és creixent amb el nombre d'àtoms presents en la molècula. Així mateix, el valor de $\langle V_{ee} \rangle$ també es veu modificat per la geometria molecular, reflectint així els efectes electrònics.

Conjunts moleculars i propietats i activitats

Per a provar la utilitat d'aquesta metodologia proposada, es presenten cinc sèries de compostos dividits en dues categories: propietats moleculars i activitat biològica.

Els exemples de propietats moleculars consisteixen en els punts de fusió i ebullició d'un conjunt de 19 alcans (28) i en l'índex de refractivitat molar d'un conjunt de 183 molècules orgàniques de petita grandària (29).

Pel que fa a les activitats biològiques, el primer conjunt de molècules es refereix a l'afinitat d'unió d'un conjunt de 6 n-alkil carbamats al citocrom P-450 de cèl·lules hepàtiques de rata (30). El següent exemple consisteix en un conjunt de 13 alcohols on es mesura la concentració capaç d'inhibir el 50 % del creixement de la *Tetrahymena pyriformis*, un ciliat emprat freqüentment per a quantificar l'ecotoxicitat, avaluada per $-\log GC_{50}$ (31). L'últim exemple consisteix en la toxicitat aquàtica, mesurada en termes de $-\log GC_{50}$, d'un conjunt de derivats del fenol (32).

Modelatge molecular

Les geometries de tots els compostos d'aquest estudi s'han considerat en fase gas. L'optimització de geometria s'ha dut a terme amb l'aproximació AM1 del progra-

ma Ampac 6.0 (33), i el $\langle V_{ee} \rangle$ s'ha calculat amb el Gaussian 94 (34) a nivell HF/3-21g sobre la geometria molecular optimitzada.

Construcció i validació dels models

Les regressions lineals basades en l'equació (9) s'han dut a terme amb programari propi (35). Per a contrastar la validesa dels models, es calcula el coeficient de regressió (r^2), la desviació estàndard dels valors predits respecte als experimentals (s) i el coeficient de predicció (q^2) provenint d'una validació creuada (36).

RESULTATS

Punts de fusió i ebullició dels alcans

El primer exemple d'aplicació de $\langle V_{ee} \rangle$ com a descriptor de propietats moleculars consisteix en un conjunt de 19 alcans lineals on es troba una correlació amb els punts de fusió i ebullició. Les dades sobre els compostos, $\langle V_{ee} \rangle$ i valors de les temperatures de fusió i ebullició (28) es troben a la taula 1. Les equacions de les relacions lineals obtingudes, així com els paràmetres estadístics rellevants, es mostren a continuació, pel punt de fusió (T_f):

$$T_f^2 = 64,5 \cdot \langle V_{ee} \rangle + 10,1 \cdot 10^3$$

$$n = 19 \quad r^2 = 0,955 \quad s = 7,19 \cdot 10^3 \quad q^2 = 0,940$$

i pel punt d'ebullició (T_e):

$$T_e^2 = 230 \cdot \langle V_{ee} \rangle + 37,1 \cdot 10^3$$

$$n = 19 \quad r^2 = 0,983 \quad s = 16,4 \cdot 10^3 \quad q^2 = 0,977$$

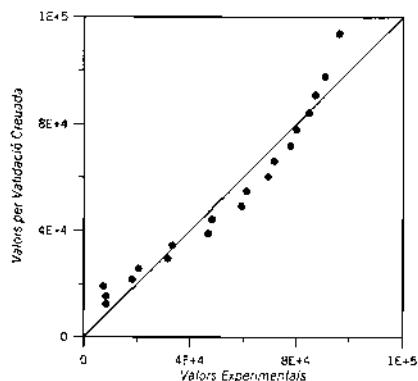


Figura 1. Representació gràfica dels punts de fusió d'un conjunt de 19 alcans calculats per validació creuada contra els valors experimentals.

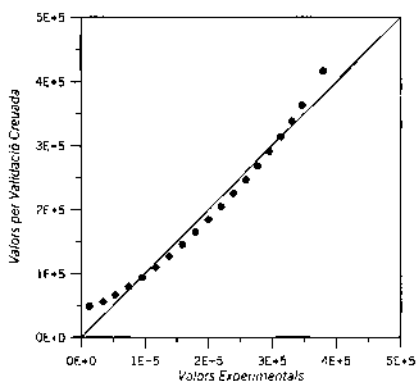


Figura 2. Representació gràfica dels punts d'ebullició d'un conjunt de 19 alcans calculats per validació creuada contra els valors experimentals.

<i>Compost</i>	$\langle V_{ee} \rangle$	T_f	T_e
Metà	26,06	90,76	111,66
Età	67,36	90,36	184,56
Propà	120,21	85,56	231,06
Butà	180,77	134,96	272,66
Pentà	247,51	143,46	309,16
Hexà	319,19	177,86	341,86
Heptà	395,07	182,56	371,66
Octà	474,58	216,36	398,76
Nonà	557,28	219,66	423,96
Decà	642,81	243,46	447,26
Undecà	730,94	247,56	469,06
Dodecà	821,38	263,56	489,46
Tridecà	913,99	267,86	508,56
Tetradecà	1008,6	278,96	526,66
Pentadecà	1105,04	283,06	543,76
Hexadecà	1203,23	291,26	559,96
Heptadecà	1303,06	295,16	575,16
Octadecà	1404,38	301,36	589,46
Icosà	1611,33	309,96	616,16

Taula 1. Dades de $\langle V_{ee} \rangle$, temperatures de fusió i ebullició (en K) referides a un conjunt de 19 alcans.

Tal i com es pot veure a partir dels resultats, $\langle V_{ee} \rangle$ dóna una correlació correcta amb una notable capacitat de predicció per ambdues propietats, que depenen majoritàriament del pes molecular, i $\langle V_{ee} \rangle$ és capaç de relacionar-lo satisfactòriament gràcies al fet que inclou els efectes estèrics. D'altra banda, cal dir que hi ha efectes d'interaccions intermoleculars que també afecten les propietats, i no estan incloses dins del descriptor proposat. Tanmateix, i tal i com es pot veure gràficament a les figures 1 i 2, l'ús d'un sol descriptor proporciona una bona descripció dels sistemes.

Índex de refractivitat molar d'un conjunt de molècules orgàniques

El segon exemple d'aplicació de $\langle V_{ee} \rangle$ com a descriptor de propietats moleculars consisteix en un conjunt de 183 molècules orgàniques senzilles (29), on la propietat avaluada és l'índex de refractivitat molar (*RM*). *RM* està relacionat amb la capacitat de les distribucions electròniques moleculars de desviar feixos de llum en interaccionar. Les dades de *RM*, així com el conjunt de molècules, han estat extretes de (29).

La correlació obtinguda en aquest cas, així com els paràmetres estadístics rellevants, es mostren a continuació:

$$RM = 46,7 \cdot 10^{-3} \cdot \langle V_{ee} \rangle + 11,3$$

$n = 183$

$r^2 = 0,900$

$s = 2,88$

$q^2 = 0,897$

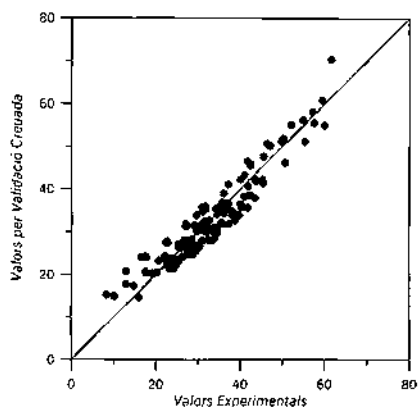


Figura 3. Representació gràfica dels índex de refractivitat molar d'un conjunt de 183 molècules orgàniques calculats per validació creuada contra els valors experimentals.

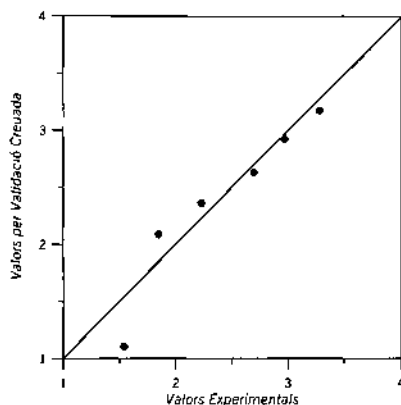


Figura 4. Representació gràfica dels $\log K_s$ d'un conjunt de 6 carbamats calculats per validació creuada contra els valors experimentals.

En aquest cas, $\langle V_{ee} \rangle$ proporciona una satisfactòria correlació de RM . Aquest exemple posa en evidència la inclusió dels efectes electrònics en $\langle V_{ee} \rangle$, ja que és capaç de discriminar entre molècules de la mateixa fórmula empírica però distinta connectivitat. Tal i com es pot observar a la figura 3, els valors predits per validació creuada s'ajusten correctament als valors experimentals, fet que no podria ésser possible si només els efectes estèrics estiguessin continguts en $\langle V_{ee} \rangle$.

Afinitat d'unió d'un conjunt de 6 n-alkil carbamats

Aquest primer exemple de tractament d'activitats biològiques involucra un conjunt de 6 n-alkil carbamats, on la propietat estudiada és l'afinitat d'unió al citocrom P-450 de cèl·lules hepàtiques de rata. Aquesta afinitat és avaluada per constant d'unió K_s (30). Les dades dels compostos i l'activitat biològica en termes de $\log K_s$ es mostren a la taula 2. La relació lineal calculada en aquest cas, així com els paràmetres estadístics, es presenten a continuació:

$$\log K_s = -3,40 \cdot 10^{-3} \cdot \langle V_{ee} \rangle + 5,01$$

$n = 6$

$r^2 = 0,967$

$s = 0,210$

$q^2 = 0,875$

Substituent	$\langle V_{ee} \rangle$	$\log K_s$
$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	524,93	3,28
$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	609,19	2,97
$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	696,07	2,7
$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	785,02	2,23
$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	876,18	1,85
$(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	1064,22	1,54

Taula 2: Dades de $\langle V_{ee} \rangle$ i $\log K_s$ per a un conjunt de 6 carbamats.

Tal i com es pot veure en aquest exemple, els efectes estèrics tenen un paper important i $\langle V_{ee} \rangle$ actua principalment com un descriptor de dimensió molecular. Si s'ha de jutjar pels valors de r^2 i q^2 , el model obtingut per aquest conjunt de molècules és satisfactori. La figura 4 mostra una gràfica dels valors predits per validació creuada en comparació amb els valors experimentals, i es pot veure que els punts s'ajusten força bé, reforçant la consistència del model obtingut.

Inhibició de creixement per 13 alcohols

Aquest exemple està relacionat amb la toxicitat d'un conjunt de 13 alcohols. La toxicitat és un cas puntual d'activitat biològica de gran interès entre la comunitat científica, amb vista al disseny de nous productes. En aquest cas, es tracta la concentració capaç d'inhibir el 50 % del creixement de la *Tetrahymena pyriformis*, avaluada per $-\log GC_{50}$, la qual es correlaciona amb $\langle V_{ee} \rangle$. Les dades referides a compostos, $\langle V_{ee} \rangle$ i $-\log GC_{50}$ es mostren a la taula 3. El model obtingut emprant $\langle V_{ee} \rangle$, així com els paràmetres estadístics, es mostren a continuació:

$$-\log GC_{50} = 5,21 \cdot 10^{-3} \cdot \langle V_{ee} \rangle - 2,84$$

$$n = 13$$

$$r^2 = 0,968$$

$$s = 0,404$$

$$q^2 = 0,939$$

Els resultats per aquest sistema proporcionen una excel·lent descripció de la toxicitat emprant $\langle V_{ee} \rangle$. Tal i com es pot veure a la figura 5, els valors predits s'apropen molt als valors experimentals. També en aquest cas, $\langle V_{ee} \rangle$ és un clar descriptor dels efectes estèrics, ja que la toxicitat varia de forma evident d'acord amb la grandària molecular.

Toxicitat aquàtica deguda a derivats del fenol

L'últim exemple que es presenta també està relacionat amb la toxicitat. En aquest cas s'estudia la toxicitat aquàtica, avaluada per $-\log EC_{50}$ relacionada a un conjunt de 21 derivats del fenol. Les dades referides als compostos, $\langle V_{ee} \rangle$ i $-\log EC_{50}$

<i>Alcohol</i>	$\langle V_{ee} \rangle$	$-\log GC_{50}$
Metanol	81,07	-2,77
Etanol	135,21	-2,41
Propanol	196,33	-1,84
Butanol	263,38	-1,52
Pentanol	335,28	-1,12
Hexanol	411,32	-0,47
Heptanol	490,92	0,02
Octanol	573,71	0,50
Nonanol	659,3	0,77
Decanol	747,48	1,10
Unidecanol	837,97	1,87
Dodecanol	930,62	2,07
Tetradecanol	1121,73	2,28

Taula 3. Dades de $\langle V_{ee} \rangle$ i $-\log GC_{50}$ per a un conjunt de 13 alcohols.

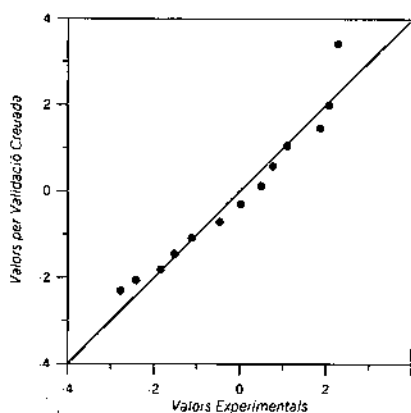


Figura 5. Representació gràfica dels $-\log GC_{50}$ d'un conjunt de 13 alcohols calculats per validació creuada contra els valors experimentals.

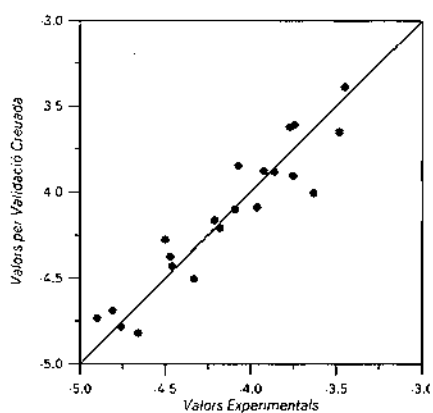


Figura 6. Representació gràfica dels $-\log EC_{50}$ d'un conjunt de 21 derivats del fenol calculats per validació creuada contra els valors experimentals.

es mostren a la taula 4. El model obtingut, així com els paràmetres estadístics, es presenten a continuació:

$$-\log EC_{50} = -2.712 \cdot 10^{-3} \cdot \langle V_{ee} \rangle - 2.389$$

$n = 21$

$r^2 = 0,897$

$s = 0,130$

$q^2 = 0,877$

Nom	$\langle V_{ee} \rangle$	$-\log EC_{50}$
Fenol	372,9	-3,45
2-metilfenol	461,22	-3,77
3-metilfenol	457,24	-3,48
4-metilfenol	456,29	-3,74
2,4-dimetilfenol	550,81	-3,86
2,6-dimetilfenol	556,09	-3,75
3,4-dimetilfenol	550,74	-3,92
2,3,6-trimetilfenol	655,91	-4,21
4-etilfenol	543,76	-4,07
4-propilfenol	630,77	-4,09
4-n-butilfenol	734,99	-4,47
4-tert-butilfenol	753,84	-4,46
2-tert-butil-4-metilfenol	874,57	-4,9
4-tert-pentilfenol	854,39	-4,81
2-allylifenol	624,8	-3,96
2-phenilfenol	882,1	-4,76
1-naftol	700,45	-4,5
4-clorofenol	670,2	-4,18
4-cloro-3-metilfenol	775,06	-4,33
4-cloro-3,5-dimetilfenol	886,62	-4,66
Quinolina	590	-3,63

Taula 4. Dades de $\langle V_{ee} \rangle$ i $-\log EC_{50}$ per a un conjunt de 21 fenols.

Es pot veure també com en aquest cas, la relació obtinguda, emprant $\langle V_{ee} \rangle$ com a descriptor, és satisfactòria, assolint una correcta correlació i una notable capacitat

de predicció. El gràfic presentat a la figura 6 verifica el model i presenta uns valors predits força propers als experimentals. En aquest exemple, al igual que l'anterior de 183 molècules on es relaciona el RM , $\langle V_{ee} \rangle$ descriu els efectes estèrics i els electrònics, ja que també és capaç de discriminar entre compostos on l'única diferència estructural és la connectivitat.

DISCUSSIÓ

Un grup de conjunts moleculars compostos per alcans, molècules orgàniques petites, carbamats, alcohols i derivats del fenol han estat estudiats per correlacionar les seves propietats moleculars o activitats biològiques amb la repulsió coulombiana, $\langle V_{ee} \rangle$, considerada com una mesura d'autosemblança. En tots els sistemes estudiats s'han obtingut bones relacions lineals entre els paràmetres analitzats i $\langle V_{ee} \rangle$, donant també una notable capacitat de predicció. Aquests resultats indiquen que les MSMQ, un mètode basat en densitats electròniques en lloc de contribucions atòmiques o de fragments, constitueix una metodologia apropiada per quantificar o complementar models QSPR i QSAR en general.

AGRAÏMENTS

Aquesta recerca ha estat parcialment subvencionada per una bonificació del CICYT (SAF 96-0158), la *Fundació Maria Francisca de Roviralta* i un contracte de la Unió Europea: #ENV4-CT97-0508. Un de nosaltres (X. Gironés) vol agrair la Universitat de Girona per la concessió d'una beca predoctoral.

Bibliografia

1. CARBÓ R., LEYDA L. i ARNAU M., *Int. J. Quantum Chem.*, 1980, 17, 1185.
2. CARBÓ R. i DOMINGO LL., *Int. J. Quantum Chem.*, 1987, 23, 517.
3. BESALÚ E., CARBÓ R., MESTRES J. i SOLÀ M., *Topics Curr. Chem.*, 1995, 173, 31.
4. CARBÓ R., BESALÚ E., CALABUIG B. i VERA L., *Adv. in Quantum Chem.*, 1994, 25, 253.
5. CARBÓ R. (ed.), *Molecular Similarity and Reactivity: From Quantum Chemical to Phenomenological Approaches*, Kluwer, Amsterdam, 1995.
6. CARBÓ-DORCA R. i MEZEY P. G. (eds.), *Advances in Molecular Similarity*, vol. 1, JAI Press, Greenwich, CT, 1996.
7. CIOSLOWSKY J. i FLEISCHMANN E. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 64.
8. BURT C., RICHARDS W. G. i HUXLEY P., *J. Comput. Chem.*, 1990, 10, 1139.
9. MEZEY P. G., *Topics Curr. Chem.*, 1995, 173, 63.
10. ALLAN N. L. i COOPER D. L., *Topics Curr. Chem.*, 1995, 173, 85.
11. PONEC R., *Topics Curr. Chem.*, 1995, 174, 1.
12. CARBÓ-DORCA R. i BESALÚ E., *J. Mol. Struct.*, 1998, 451, 11.
13. FRADERA X., AMAT L., BESALÚ E. i CARBÓ-DORCA R., *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 1997, 16, 25.

14. LOBATO M., AMAT L., BESALÚ E. i CARBÓ-DORCA R., *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 1997, 16, 465.
15. AMAT L., ROBERT D., BESALÚ E. i CARBÓ-DORCA R., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1998, 38, 624.
16. PONEC R., AMAT L., i CARBÓ-DORCA R., *J. Comp.-Aided Molec. Design*, 1999, 13, 259.
17. AMAT L., PONEC R. i CARBÓ-DORCA R., *J. Comput. Chem.*, 1998, 19, 1575.
18. CARBÓ R., BESALÚ E., AMAT L. i FRADERA X., *J. Math. Chem.*, 1995, 18, 237.
19. FUJITA T., IWASA J. i HANSCH C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5175.
20. REKKER R. F. (ed.), *The hydrophobic Fragmental Constants. Its Derivation and Applications. A Means of Characterizing Membrane Systems*, Elsevier, New York, 1977.
21. REKKER R. F. i KORT H. M., *Eur. J. Med. Chem.*, 1979, 14, 479.
22. HANSCH C. i LEO A. (ed.), *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, 1979.
23. KLOPMAN G. i IROFF L., *J. Comput. Chem.*, 1981, 2, 157.
24. KLOPMAN G., NAMBOODIRI K. i SCHOCHET M., *J. Comput. Chem.*, 1985, 1, 28.
25. GHOSE A. K. i CRIPPEN G. M., *J. Comput. Chem.*, 1986, 7, 565.
26. HANSCH C., KIM D., LEO A. J., NOVELLINO E., SILIPO C. i VITTORIA A., *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1989, 19, 185.
27. ROTHAAAN C. C. J., *Revs. Mod. Phys.*, 1951, 23, 69.
28. LIDE D. R. (ed.), *Handbook of Chemistry and Physics 76th Edition*, CRC Press, Boca Raton, 1995.
29. ANIL SAXENA K., *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 1995, 14, 142.
30. SARGENT N. S. E., UPSHALL D. G. i BRIDGES J. W., *Bio.Pharm.*, 1982, 31, 1309.
31. KARCHER W. i DEVILLERS J. (eds.), *Practical Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1990.
32. URRESTARAZU E., VAES W. H. J., VERHAAR H. J. M. i HERMENS J. L. M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1998, 38, 845.
33. Ampac 6.0, 1994 Semichem, 7128 Summit, Shawnee, KS 66216DA.
34. FRISCH M. J., TRUCKS G. W., SCHLEGEL H. B., GILL P. M. W., JOHNSON B. G., ROBB M. A., CHEESEMAN J. R., KEITH T., PETERSSON G. A., MONTGOMERY J. A., RAGHAVACHARI K., AL-LAHAM M. A., ZAKRZEWSKI V. G., ORTIZ J. V., FORESMAN J. B., CIOŚLOWSKI J., STEFANOV B. B., NANAYAKKARA A., CHALLACOMBE M., PENG C. Y., AYALA P. Y., CHEN W., WONG M. W., ANDRES J. L., REPLOGLE E. S., GOMPERTS R., MARTIN R. L., FOX D. J., BINKLEY J. S., DEFREES D. J., BAKER J., STEWART J. P., HEAD-GORDON M., GONZÁLEZ C. i POPLE J. A., *Gaussian-94, (Revision E.2)*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.
35. GIRONÉS X. i CARBÓ-DORCA R. *Programa NDIM*, Institut de Química Computacional, Girona, Catalunya, Espanya, 1999.
36. ALLEN D. M. *Technometrics*, 1974, 16, 125.