

Predicción de propiedades antimicrobianas de un grupo de quinolonas mediante Topología molecular.

MUT-RONDA, S.; SALABERT-SALVADOR, M.T.

Unidad de Investigación de Diseño de Fármacos y Conectividad Molecular.- Dpto. de Química Física. Universidad de Valencia.

ANTON-FOS, G.M.

Dto. de Ciencias Químicas. Universidad Cardenal Herrera- C.E.U.- Valencia.

RESUMEN

Se ha aplicado la topología molecular a la predicción de propiedades antimicrobianas (concentración mínima inhibitoria 50%, CMI50, en *Neisseria meningitidis*, *Capilobacter jejuni* y *Clostridium difficile*) para un grupo de quinolonas, utilizando un análisis de regresión multilíneal. Se han obtenido las correspondientes funciones de conectividad, siendo el criterio de selección diversos parámetros estadísticos como F de Snedecor, t de Student, cp de Mallow, etc. Los análisis de regresión muestran que el modelo predictivo propuesto por la conectividad molecular predice estas propiedades. Los correspondientes estudios de estabilidad y aleatoriedad realizados a los modelos seleccionados muestran una buena estabilidad y una nula aleatoriedad.

Palabras clave: Conectividad molecular.- QSAR.- Quinolonas.- Topología molecular.

SUMMARY

Prediction of antibacterial properties of a group of quinolones by molecular Topology

Molecular topology has been applied to the prediction of antimicrobial properties (minimum inhibitory concentration for 50%, MIC50, against *Neisseria meningitides*, *Campylobacter jejuni* and *Clostridium difficile*) for a group of quinolone antiinfectives, using multi-variable regression. The corresponding connectivity functions

were obtained, and the selection criterion was based on their respective statistical parameters. Regression analyses shows that the molecular connectivity model predicts these properties. The corresponding random and stability (cross-validation) study of the different models selected were carried out, showing good stability and null randomness in all cases.

Key words: Molecular connectivity.- QSAR.- Quinolones anti-infectives, molecular topology.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la Topología Molecular es una herramienta importante en la predicción de propiedades cromatográficas (1-5) y fisico-químicas (6,7) de diferentes grupos de sustancias. Este método describe a las moléculas como grafos topológicos de los que se deriva un número, el índice topológico (8,9). Los diferentes parámetros topológicos como los índices de conectividad molecular (10) se pueden utilizar para cuantificar estas propiedades.

En los estudios de relaciones cuantitativas estructura-actividad (Q.s.A.R.), los descriptores topológicos, se emplean para predecir la actividad farmacológica de las moléculas (11). Durante los últimos años los índices de conectividad molecular se han utilizado para predecir numerosas propiedades relacionadas con la actividad biológica de las sustancias (12). Los autores concluyen que es posible realizar correlaciones entre la topología molecular y la actividad biológica de las sustancias.

El objeto de este estudio es encontrar las relaciones entre la estructura química de un grupo de quinolonas y los índices de conectividad propuestos por Kier y May, para ello utilizamos concentración mínima inhibitoria 50 (MIC50) del grupo de las quinolonas estudiadas, frente a tres microorganismos causantes de frecuentes infecciones en los seres vivos (*Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile*). Se escogió este grupo de antimicrobianos dado el interés que en la actualidad tienen estos antimicrobianos (13, 14).

MÉTODOS

La estructura molecular se puede representar topológicamente mediante el grafo de hidrógenos suprimidos. Hay que advertir que la información concerniente a la contribución de los átomos de hidrógeno está implícita en este grafo. Para los alcanos existe una relación directa entre la valencia del vértice, δ_i , y el número de átomos de hidrógeno implicados en dicho vértice "i" (H), $\delta_i = 4-H$, donde 4 representa la valencia o número de electrones de valencia del átomo de carbono.

Los términos ${}^m\chi_t$ se definen para un subgrafo de tipo t que contiene m elementos unidos entre sí. Los subgrafos cuyos elementos no están todos conectados entre sí no se tienen en cuenta. El orden de los subgrafos se define como m. Los subgrafos se pueden clasificar en cuatro tipos: *path* (p), subgrafos cuyas valencias son iguales o inferiores a 2; *cluster* (c) subgrafos con valencia 3 o 4 pero no 2; *path-cluster* (pc), subgrafos con valencia 2 y alguna 3 o 4; *Cain* (ch), secuencias en las que se incluye al menos un ciclo.

Los índices de conectividad (${}^m\chi_t$) de Kier y Hall (10) basados en el índice de ramificación de Randic (15), se calculan a través de la siguiente expresión:

$${}^m\chi_t = \sum_{j=1}^{n_m} {}^mS_j \quad (1)$$

donde m es el orden del subgrafo; n_m es el número de subgrafos de tipo t y orden m y mS_j una cantidad calculada para cada subgrafo, definida por la ecuación:

$${}^mS_j = \left[\prod_{i=1}^{m+1} (\delta_i) \right]^{-1/2} \quad (2)$$

donde j define a cada subgrafo de tipo t y orden m en particular.

La figura 1 muestra todos los subgrafos posibles del isopentano así como los correspondientes índices de conectividad.

Figura 1.- Subgrafos e índices de conectividad del isopentano

	Orden (m)				
Tipo (t)	0	1	2	3	4
Path (p)					
Cluster (c)					
Path-cluster (pc)					
Índices de Conectividad	${}^0\chi = 4.284$	${}^1\chi = 2.270$	${}^2\chi = 1.802$	${}^3\chi_P = 0.816$ ${}^3\chi_C = 0.408$	${}^4\chi_P = 0$ ${}^4\chi_C = 0$ ${}^4\chi_{PC} = 0.408$

Nosotros hemos utilizado cuatro índices ${}^m\chi_t$ de tipo path y cluster en nuestro trabajo, con valores comprendidos entre 0 y 4.

Las valencias de los vértices para átomos de carbono insaturados y para heteroátomos (N, O, S) se pueden calcular según la siguiente expresión:

$$\delta = Z^v - N_H \quad (3)$$

donde Z^v es el número de electrones de valencia del átomo considerado y N_H es el número de átomos de hidrógeno unidos para él. Para los halógenos emplearemos valores obtenidos empíricamente.

Para obtener la relación entre las propiedades de las quinolonas y sus índices de conectividad se ha empleado un análisis de regresión multilíneal. De esta manera obtuvimos la relación entre las CMI's de las quinolonas y sus índices de conectividad,

$$P = A_0 + \sum_{m,t} A_{m,s}^m \chi_t \quad (4)$$

donde P es la propiedad, y A_0 y $A_{m,t}$ los coeficientes de regresión de la ecuación obtenida. Una vez se ha obtenido la función de conectividad se puede calcular el valor para una molécula concreta no utilizada en la obtención de la función.

Los índices de conectividad empleados en este estudio (Tabla 1) se calcularon de acuerdo con las ecuaciones 1, 2 y 3 empleando programas informáticos desarrollados en nuestro departamento (16). La función de conectividad (ecuación 4) se obtuvo por regresión lineal múltiple empleando el programa 9R del paquete estadístico BMDP (Biomedical computer programs, (17)). Para comprobar la calidad de las ecuaciones de regresión se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros estadísticos: coeficiente de correlación múltiples (r), desviación estándar (s), grados de libertad (d.f.), valores de la función F de Snedecor (F), CP de Mallow y t de Student (significación estadística).

Se realizaron ensayos de aleatoriedad y estabilidad para las ecuaciones seleccionadas.

- a) Aleatoriedad: Los valores de las variables independientes que forman parte de la ecuación se modifican de manera aleatoria. El valor de la propiedad (variable dependiente) también se modifica de igual manera. Después de cada modificación se ejecuta el programa BMDP 9R comparando el coeficiente de correlación obtenido con el de la ecuación seleccionada (18).
- b) Estabilidad (validación cruzada): se realiza mediante el método jackknife (19), eliminando n observaciones mediante un procedimiento aleatorio y ejecutando el programa de regresión. El proceso se repite tantas veces como sea necesario hasta que todas las observaciones se han eliminado un mínimo de una vez y un máximo de cuatro (siempre que el número de observaciones sea mayor que uno). Los coeficientes de correlación, las desviaciones

estándar y los residuales obtenidos se comparan con los de la ecuación seleccionada.

Las propiedades antimicrobianas investigadas fueron CMI₅₀ frente a *Neisseria meningitidis* (NM), CMI₅₀ frente a *Campylobacter jejuni* (CJ) y CMI₅₀ frente a *Clostridium difficile* (CD). Los valores experimentales de estas propiedades se obtuvieron de diferentes fuentes bibliográficas (20-26).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los índices de conectividad molecular y los valores experimentales de las propiedades farmacológicas de las 16 quinolonas antibacterianas estudiadas se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuesto	$^0\chi^V$	$^1\chi^V$	$^3\chi_C$	$^4\chi_P$	NM ($\mu\text{mol/L}$)	CJ ($\mu\text{mol/L}$)	CD ($\mu\text{mol/L}$)
Ciprofloxacino	17,881	9,468	1,387	3,788	0,121	0,453	27,13
Pefloxacina	17,251	8,913	1,462	3,432	0,180	1,440	--
Ofloxacina	19,236	9,865	1,663	3,769	0,083	0,719	23,61
Norfloxacina	16,304	8,540	1,173	3,394	0,157	1,253	--
Enoxacina	16,174	8,364	1,182	3,014	0,156	1,561	100,31
Flerpxacina	17,637	9,042	1,603	4,055	--	1,056	67,689
Lomefloxacina	17,475	8,992	1,723	3,727	0,171	1,195	116,69
Esárfñpxacina	20,37	10,609	2,172	4,868	0,153	0,204	15,93
Temafloxacina	21,109	10,731	1,854	4,081	0,024	0,144	--
Difloxacina	20,361	10,373	1,735	3,514	0,050	--	--
Tosufloxacina	20,056	10,151	1,734	3,991	--	--	3,86
CI 934 ^a	18,889	10,079	1,544	4,257	0,158	--	--
A-56620 ^b	19,414	10,001	1,446	3,476	0,052	--	--
OPC-171116 ^c	19,622	10,327	1,75	3,666	--	--	43,52
AM-1155 ^d	20,082	10,381	1,754	4,574	--	0,267	2,079
NM-394 ^e	18,231	9,938	1,242	3,839	--	--	35,80

^a Ácido 1-etil-7-[3-(etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolin carboxilo.

^b ácido 1-*p*-fluorfenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-quinolon-3-carboxílico-clorhidrato.

^c Ácido[(±)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-5-metil-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolin carboxílico clorhidrato].

^d Ácido [(±)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolin carboxílico].

^e Ácido {6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(1-piperazinil)-4-*H*-[1,3]tiazeto[3,2-1]-quinolin-3-carboxílico}.

Las ecuaciones seleccionadas y los parámetros estadísticos de los compuestos estudiados fueron los siguientes:

$$\text{NM} = (-0.040 \pm 0.006)^0 \chi^V + (0.085 \pm 0.018)^4 \chi^P - (0.5441 \pm 0.080) \quad (5)$$

$n = 11 \quad r = 0.932 \quad s = 0.023 \quad \text{d.f.} = 10 \quad F = 26.51 \quad \text{CP} = 4.00$

$$\text{CJ} = (-0.591 \pm 0.071)^0 \chi^V + (6.437 \pm 0.680) \quad (6)$$

$n = 10 \quad r = 0.946 \quad s = 0.184 \quad \text{d.f.} = 9 \quad F = 68.62 \quad \text{CP} = 3.00$

$$\text{CD} = (-36.929 \pm 6.2616)^0 \chi^V + (86.388 \pm 30.220)^3 \chi^C + (593.328 \pm 85.922) \quad (7)$$

$n = 10 \quad r = 0.924 \quad s = 17.022 \quad \text{d.f.} = 9 \quad F = 20.55 \quad \text{CP} = 3$

La significación estadística de todas las ecuaciones es superior a 99.9%, al igual que la de todas las variables, excepto $^4\chi^P$ en la ecuación 5 cuya significación es del 99% y $^3\chi^C$ en la ecuación 7 cuya significación es del 95%.

La correlación entre las variables independientes en la ecuación 5 es de 0.633 y en la ecuación 7 de -0.761.

En la Tabla 2 se muestra el estudio de aleatoriedad de las ecuaciones. Como puede observarse en el caso de *Neisseria meningitidis* se obtuvo un coeficiente de correlación superior a 8.0 para el estudio de la variable independiente y 3 en la de variable dependiente, así la posibilidad de obtener un coeficiente de correlación superior a 0.9 es considerablemente inferior a 0.01 y a 0.03 respectivamente. Para *Campylobacter jejuni* se obtuvieron 4 coeficientes de correlación superiores a 0.8 en el estudio de la variable independiente y 13 en el de la variable dependiente, lo que indica una posibilidad menor del 0.040 y del 0.013 de encontrar coeficientes de correlación superiores a 0.9 respectivamente. Por último para *Clostridium difficile* se observaron 2 coeficientes de correlación mayores de 0.8 para el estudio de la variable

independiente y sólo 1 mayor de 0.8 para la variable dependiente, por lo que la probabilidad de encontrar coeficientes de correlación mayores de 0.9 es respectivamente mucho menor del 0.02 y del 0.01. Todo ello hace obvia la conclusión de la no aleatoriedad de las ecuaciones seleccionadas.

TABLA 2

Coeficientes de correlación obtenidos en el estudio de la aleatoriedad para las funciones de conectividad de la CMI₅₀ frente a Neisseria meningitidis, Campylobacter jejuni y Clostridium difficile de las quinolonas.

Rango de r	Variable modificada					
	Independiente (100 correlaciones)			Dependiente (100 correlaciones)		
	Número de valores			Número de valores		
	NM	CL	CD	NM	CJ	CD
< 0.1	1	21	5	1	26	2
0.1-0.2	9	18	6	11	14	14
0.2-0.3	15	23	11	23	15	14
0.3-0.4	16	18	15	13	19	18
0.4-0.5	16	9	18	17	13	11
0.5-0.6	22	6	16	15	7	16
0.6-0.7	13	1	14	14	1	12
0.7-0.8	17	2	11	3	4	13
0.8-0.9	1	2	4	3	1	0
>0.9	0	0	0	0	0	0

La validación cruzada o estudio de estabilidad para las ecuaciones seleccionadas se realizó variando el número de eliminaciones realizadas para cada propiedad en particular, observando que al aumentar el número de eliminaciones el modelo se volvía más inestable, lo cual es perfectamente predecible debido a la disminución de los grados de libertad del modelo. En las tres ecuaciones seleccionadas, *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile* se eligió el estudio de estabilidad para una eliminación repitiendo la correlación un total de 11 veces. Esto corresponde en todos los casos al 10% de las observaciones, que es el valor recomendado por diferentes autores (Tablas 3, 4 y 5) (12). La comparación de los resultados obtenidos para los modelos con una eliminación frente a los de las ecuaciones originales

muestra en todos los casos la estabilidad de las ecuaciones seleccionadas ya que se obtienen desviaciones estándar mínimas para cada uno de los coeficientes así como para las variables independientes. El análisis de los residuales obtenidos para el modelo con una eliminación frente a los del modelo original muestra discrepancias mínimas para ambas medias así como para sus desviaciones estándar, un aspecto del estudio que refuerza la calidad predictiva del modelo seleccionado.

TABLA 3

Estudio de estabilidad estadística para el modelo de regresión con tres variables para la CMI₅₀ frente a Neisserie meningitidis para las quinolonas estudiadas

	MODELO ORIGINAL (Sin eliminaciones)		MODELO 1 ELIMINACIÓN	
	Valor de la regresión	Desviación estándar	Valor de la regresión	Desviación estándar
Coefficiente de Correlación	0.932		0.932	0.010
Desviación estándar	0.023		0.023	0.002
Coefficiente de χ^2	-0.040	0.006	-0.040	0.006
Coefficiente de χ^2_P	0.085	0.018	0.085	0.020
Constante	0.544	0.080	0.546	0.085
Media residuales	0.017	0.003	0.017	0.003
Residuales menores que una desviación estándar	63.64%		69.42%	
Residuales entre una y dos desviaciones estándar	36.36%		30.58%	
Residuales mayores de dos desviaciones estándar	0%		0%	

TABLA 4

Estudio de estabilidad estadística para el modelo de regresión con dos variables para la CMI₅₀ frente a Campylobacter jejuni para las quinolonas estudiadas

	MODELO ORIGINAL (Sin eliminaciones)		MODELO 1 ELIMINACIÓN	
	Valor de la regresión	Desviación estándar	Valor de la regresión	Desviación estándar
Coefficiente de Correlación	0.946		0.946	0.014
Desviación estándar	0.184		0.184	0.024

Coefficiente de ${}^0\chi^v$	-0.591	0.071	-0.591	0.076
Constante	6.437	0.680	6.440	0.724
Media residuales	0.120	0.038	0.121	0.038
Residuales menores que una desviación estándar	80.00%		81.00%	
Residuales entre una y dos desviaciones estándar	20.00%		19.00%	
Residuales mayores de dos desviaciones estándar	0%		0%	

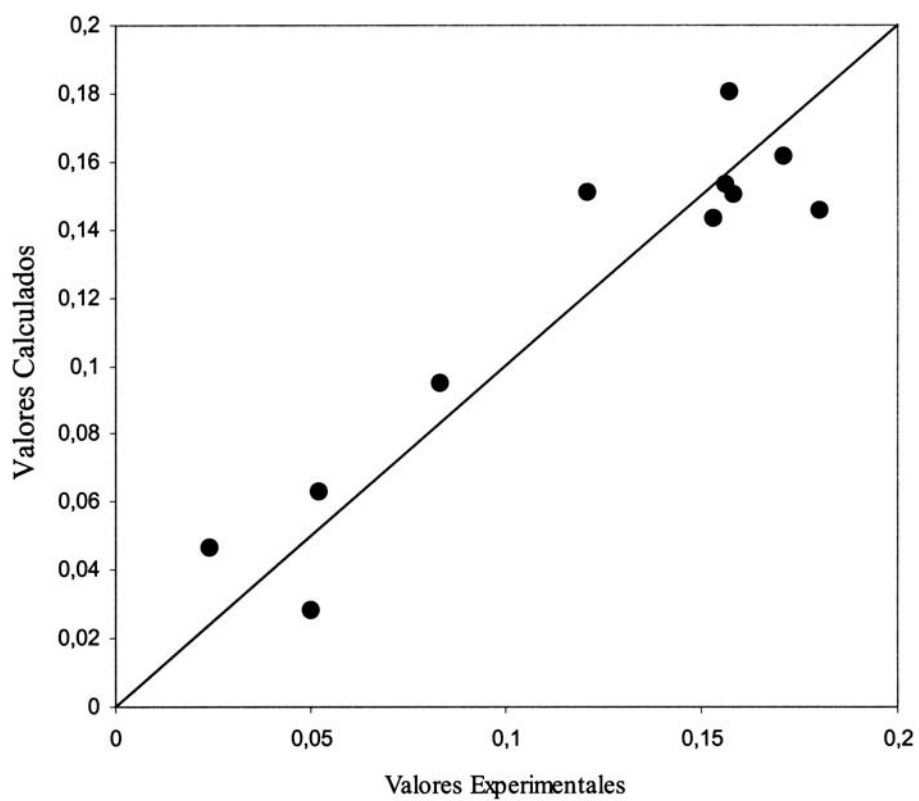
TABLA 5

*Estudio de estabilidad estadística para el modelo de regresión con dos variables par ala CMI_{50} frente a *Clostridium difficile* para las quinolonas estudiadas.*

	MODELO ORIGINAL (Sin eliminaciones)		MODELO 1 ELIMINACIÓN	
	Valor de la regresión	Desviación estándar	Valor de la regresión	Desviación estándar
Coefficiente de Correlación	0.924		0.924	0.017
Desviación estándar	17.022		16.965	1.631
Coefficiente de ${}^0\chi^v$	-36.929	6.261	-36.769	6.697
Coefficiente de ${}^3\chi_C$	86.388	30.220	86.739	32.469
Constante	593.328	958.922	589.713	91.999
Media residuales	11.092	2.977	11.528	3.026
Residuales menores que una desviación estándar	70.00%		71.00%	
Residuales entre una y dos desviaciones estándar	20.00%		28.00%	
Residuales mayores de dos desviaciones estándar	0%		1.00%	

La comparación entre los valores experimentales y los valores calculados con el modelo seleccionado para las propiedades estudiadas (ecuaciones 5, 6 y 7) se muestran en las figuras 2, 3 y 4.

Figura 2.- Correlación entre los valores experimentales y calculados de la CMI₅₀ frente a *Neisseria meningitidis* de once quinolonas (ec. 5)



La contribución del índice ${}^0\chi^V$ (ecuación 5) al valor de la propiedad es negativa, lo que significa que moléculas con un valor

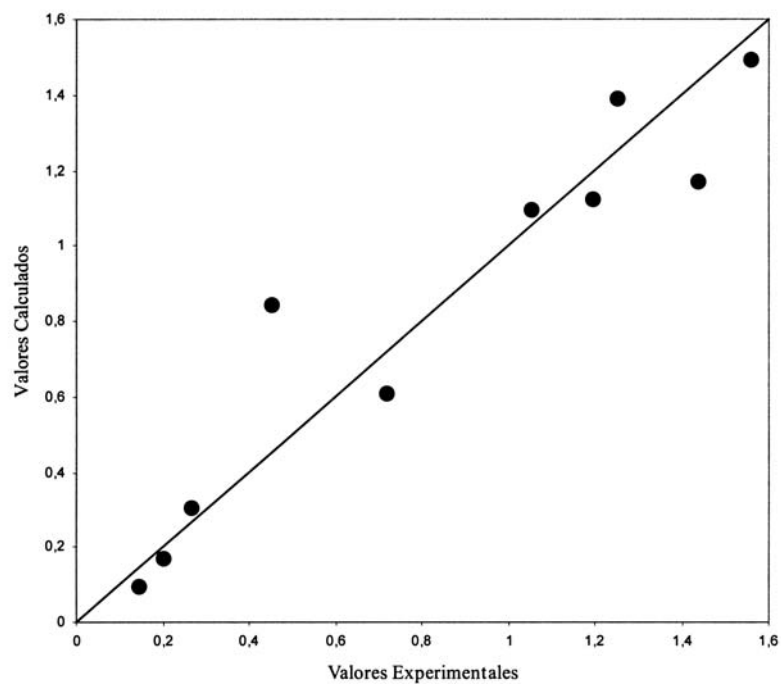


Figura 3.- Correlación entre los valores experimentales y calculados de la CMI_{50} frente a *Campylobacter jejuni* de diez quinolonas (ec. 6)

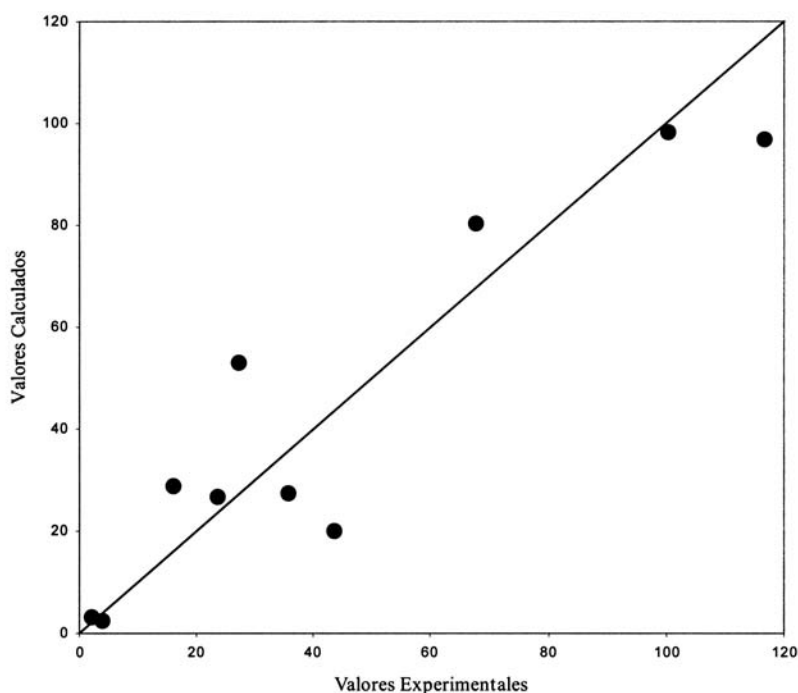


Figura 4.- Correlación entre los valores experimentales y calculados de la CMI_{50} frente a *Clostridium difficile* de diezquinolonas (ec.7)

elevado de dicho índice tendrán valores bajos de CMI_{50} frente *Neisseria meningitidis*, como por ejemplo temafloxacin (${}^0\chi^V = 21.109$ y $CMI_{50} = 0.024 \mu\text{mol/L}$) y difloxacin (${}^0\chi^V = 20.361$ y $CMI_{50} = 0.153 \mu\text{mol/L}$). La esparfloxacin presenta un valor anormalmente elevado de la propiedad ($CMI_{50} = 0.153 \mu\text{mol/L}$) a pesar de tener un valor grande de dicho índice (${}^0\chi^V = 20.370$) debido a que en este caso el índice ${}^4\chi_P$ contribuye a la regresión de forma positiva y presenta también un valor elevado (4.868). Aquellas moléculas con valores bajo del índice ${}^0\chi^V$, tales como norfloxacin o enoxacin (${}^0\chi^V = 16.304$ y ${}^0\chi^V = 16.174$ respectivamente) presentarán valores elevados de la propiedad ($CMI_{50} = 0.157 \mu\text{mol/L}$ y $CMI_{50} = 0.156 \mu\text{mol/L}$ respectivamente).

La presencia de un único índice ${}^1\chi^V$ en la ecuación 6 precedido de un signo negativo, teniendo en cuenta además que se trata de un índice de valencia, nos indica la importancia de los heteroátomos en el valor de inhibición de la propiedad estudiada. Este índice nos da una idea del volumen molecular (27), por tanto moléculas con un gran volumen molecular, como es el caso de esparfloxacina, temafloxacina o AM-1155 (${}^1\chi^V = 10.609$, ${}^1\chi^V = 10.731$ y ${}^1\chi^V = 10.381$ respectivamente) presentan los valores más bajos de CMI₅₀ frente a *Campylobacter jejuni* (1.561 y 1.440 respectivamente).

La presencia del índice ${}^3\chi_c$ en la ecuación 7, que es un parámetro estructural relacionado con el número de sustituyentes (28) nos indica que las moléculas con más pequeño de la propiedad, como es el caso de esparfloxacina, tosufloxacina y AM-1155 cuyas CMI₅₀ frente a *Clostridium difficile* son 15.927, 3.858 y 2.079 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente, mientras que moléculas con un valor del índice relativamente bajo como enoxacina o NM-394 poseen valores de la propiedad mucho más elevados (100.306 y 35.798 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente).

CONCLUSIÓN

El método de conectividad molecular se puede aplicar en la predicción de los valores de CMI₅₀ frente a *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile* para el grupo de las quinolonas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ANTÓN-FOS, G.M.; GARCÍA MARCH, F.J.; PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; SALABERT – SALVADOR, M.T.; CERCÓS-DEL-POZO, R.A. (1994) Calculation of chromatographic parameters by molecular topology: sulphamides. *J. Chromatogr. A*, 672: 203-211.
- (2) DE JULIÁN-ORTIZ, J.V.; GARCÍA-DOMÉNECH, R.; GÁLVEZ-ÁLVAREZ, J.; SOLER-ROCA, R.M.; GARCÍA-MARCH, F.J.; ANTÓN-FOS, G.M. (1996) Use to topological descriptors in chromatographic chiral separation. *J. Chromatogr. A*, 719: 37-44.
- (3) GARCÍA-MARCH, F.J.; ANTÓN-FOS, G.M.; PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; SALABART-SALVADOR, M.T.; CERCÓS-DEL-POZO, R.A.; DE JULIÁN-ORTIZ, J.V. (1996)

- Prediction of chromatographic properties for a group of natural phenolic derivatives by molecular topology. *J. Chromatogr. A.*, 719: 45-51.
- (4) TORWSKI, M.; KALISZAN, R. (1998) Collagen immobilised on silica derivatives as a new stationary phase for HPLC. *Biomed. Cromatogr.* 12: 187-192.
 - (5) COLLATNES, E.R.; TONG, W.; WEISH, W.J.; ZIELINSHI, W.L. (1996) Use of moment of inertia in comparative molecular analysis to model chromatographic retention of nonpolar solutes. *Anal. Chem.* 68: 2038-2043.
 - (6) SABLJIC, A.; PROTIC, M. (1982) Relationship between molecular connectivity indices and soil sorption coefficients of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 162-165.
 - (7) DOWDY, D.L.; MCKONE, T.E.; HSIEDH, D.P. (1996) Prediction of chemical biotransfer of organic chemicals from cattle diet beef and milk using the molecular connectivity index. *Environ. Sci. Tech.* 30: 984-989.
 - (8) Kier, L.B. (1987) Indexes of molecular shape from chemical graphs. *Med. Res. Rev.* 7: 417-440.
 - (9) POLIGLIANI, L. (1996) Modeling with special descriptors derived from a medium-sized set of connectivity indices. 100: 18065-18077.
 - (10) KIER, L.B.; HALL, L.H. (1976) In: de Stevens, G. (ed.) *Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research*, Academic Press, New York, pp. 168-184.
 - (11) TONG, W.; PERKINS, R.; STRELITZ, R.; COLLANTES, E.R.; KEENAN, S.; WELSH, W.J.; BRANHAM, W.; SHEEHAN, D.M. (1997) quantitative structure-activity relationship (Qsars) for estrogen binding to the estrogen receptor: predictions across species. *Environ. Health Perspect.* 105: 116-1124.
 - (12) KIER, L.B.; HALL, L.H. (1986) In: Bawden, D. (ed.) *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis*, Research Studies Press, Letchworth, pp. 1-256.
 - (13) KAMENSKA, V.; MEKENYAN, O.; STEREV, A.; NEDJALKOVA, Z. (1996) Application of the dynamic quantitative structure-activity relationship method for modeling antibacterial activity of quinolone derivatives. *Arzneimittelforschung* 46: 423-428.
 - (14) LLORENTE, B.; LECLERC, F.; CEDERGREM, R. (1996) Using SAR and QARS analysis to model the activity and structure of the quinolone-DNA complex. *Bioorg. Med. Chem.* 4: 61-71.
 - (15) RANDIC, M. (1975) On Characterization of molecular branching. *J. Am. Chem.* 97: 6609-6615.
 - (16) CIUDAD, J.; GARCÍA, R.; GÁLVEZ, J. (1987) Algoritmo para el cálculo de los índices de conectividad. Su aplicación a la determinación de la refracción molar de un grupo de moléculas. *An. Quim.* 83: 385-389.
 - (17) DIXON, W.J. (1982) BMD manual: *Biomedical Computer Programs*, University of California Press, Los Angeles CA, Págs. 264-277.

- (18) TOPLISS, J.G.; COSTELLO, R.J. (1972) Change correlations in structure activity studies using multiple regression analysis. *J. Med. Chem.* 15: 1066-1068.
- (19) GRAY, H.L.; SHUCANY, W.R. (1972) The Generalized Jackknife Statistic, New York, Marcel-Dekker, Págs. 1-92.
- (20) THORNSBERRY, C. (1998) The in vitro antibacterial activity of quinolones: A review. In: Kuhlmann, J.; Dalhoff, A.; Zeiler, H.J. (eds.) *Quinolones Antibacterials*, Springer-Verlag, Berlín, Págs. 167-178.
- (21) DALHOFF, A.; BERGAN, T. (1998) Pharmacokinetics of fluoroquinolones in experimental animals. In: Kuhlmann, J.; Dalhoff, A.; Zeiler, H.J. (eds.) *Quinolones Antibacterials*, Springer-Verlag, Berlín, Págs. 179-206.
- (22) GOOTZ, T.D.; BRIGHTY, K.E. (1998) Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterial. In: Andriole, V.T. (ed.) *Quinolones*, Academic Press, 2nd edition, San Diego, Págs. 29-80.
- (23) STEIN, G.E.; SCHOOLEY, S.; McMILLAN, J. (1998) Urinary pharmacodynamics of low dose ciprofloxacin and ofloxacin. *Diag. Microb. Infect. Dis.* 30: 261-265.
- (24) OZAKI, M.; TOMII, Y.; MATSUDA, M.; SEGAWA, J. KITANO, M.; KISE, M.; NISHINO, T. (1998) In vivo antibacterial activity of a produg of NM394, a thiazetoquinoline carboxylic acid derivative. *Chemotherapy* 44: 21-30.
- (25) FUKUDA, J.; HORI, S.; HIRAMATSU, K. (1998) Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant mutants and the norA transformant of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 42: 1917-1922.
- (26) MARTIN, S.J.; MEYER, J.M.; CHUCK, S.K.; JUNG, R.; MESSICK, C.R., PENDLAND, S.L. (1998) Levofloxacin and sparfloxacin: new quinolone antibiotics. *An. Pharmacother.* 32: 320-336.
- (27) PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; ANTÓN-FOS, G.M.; GARCÍA-MARCH, F.J.; SALABERT-SALVADOR, M.T.; CERCÓS-DEL POZO, R.A.; JAEN-OLTRA, J. (1995) Prediction of chromatographic parameters of barbiturates by molecular topology. *Cromatographia*, 41: 167-174.
- (28) CERCÓS-DEL-POZO, R.A.; PÉREZ-GIMÉNEZ, F.; GÁLVEZ-ÁLVAREZ, J.; SALABERT-SALVADOR, M.T.; GARCÍA-MARCH, F.J.; ANTÓN-FOS, G.M. (1996) Correlation of pharmacological properties of a group of hypolipemic drugs by molecular topology. *J. Pharm. Pharmacol.* 48: 240-244.