

<i>Nereis. Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación</i>	10	13-23	Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir	Valencia (España)	ISSN 1888-8550
--	----	-------	---	-------------------	----------------

Aplicación de la topología molecular a la búsqueda de análogos del E-β-farneseno para el control de plagas de pulgones

Application of molecular topology to the research of analogues to the E-β-Farnesene for plant louse pest control

Fecha de recepción y aceptación: 14 de octubre de 2017, 18 de enero de 2018

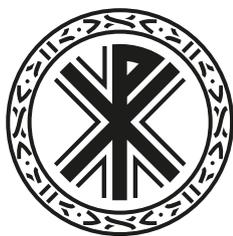
I. Rosa-Pardo¹, L. Andrés-Olmos¹, A. Barreras-Peñalver², J. Gálvez³ y R. García-Domenech^{3*}

¹ Institute of Molecular Science (ICMOL). Universitat de València.

² Instituto de Tecnología Química (ITQ). Universidad Politécnica de Valencia.

³ Departamento de Química Física. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

* Correspondencia: Universitat de València. Facultad de Farmacia. Departamento de Química Física. Avenida V. A. Estellés, s/n. 46100 (Burjassot) Valencia. España. *E-mail*: ramon.garcia@uv.es



RESUMEN

El control de plagas de pulgones es muy importante para la agricultura debido al gran impacto económico que representa su acción colonizadora. Actualmente se buscan plaguicidas más sostenibles y con menor impacto, y por ello en este trabajo se ha estudiado la actividad de los análogos del E-β-farneseno (EβF) aplicando la topología molecular y el análisis de regresión multilínea en la búsqueda de un modelo QSAR que sea capaz de predecir tanto la actividad biocida (logM) como la repelente (logRP) de dichos análogos del EβF. Se utilizaron estos dos valores como variables dependientes y los descriptores topológicos como variables independientes. Se obtuvo una ecuación con cuatro variables y coeficientes de correlación y predicción $R^2 = 0,929$ $Q^2 = 0,886$ (para el log RP) y $R^2 = 0,803$ $Q^2 = 0,670$ (para logM). El modelo fue validado mediante una validación interna y un test de aleatoriedad que presentaron resultados satisfactorios, mostrando así altas capacidades de predicción para la actividad repelente y una buena pero menor predicción para la actividad biocida de los compuestos análogos al EβF. Finalmente, los modelos seleccionados se aplicaron para la búsqueda de nuevos compuestos con teórica actividad biocida y repelente.

PALABRAS CLAVE: *análisis QSAR, áfidos, actividad repelente y biocida, E-β-farneseno, análisis de regresión multilínea, topología molecular.*

ABSTRACT

The control of plant louse pests is very important for agriculture due to the great economic impact of its colonizing action. Currently, more sustainable pesticides with less impact are being sought and, therefore, in this work we have studied the activity of E-β-Farnesene (EβF) analogues by applying molecular topology and multilinear regression analysis for the search for a QSAR model effective to predict both the biocidal (logM) and the repellent (logRP) activities of said EβF analogues. These two values were used as dependent variables and the topological descriptors as independent variables. An equation was obtained with 4 variables and correlation

coefficients and prediction of $R^2 = 0.929$ $Q^2 = 0.886$ for the log RP and $R^2 = 0.803$ $Q^2 = 0.670$ for logM. The model was validated by an internal validation and a randomness test that showed satisfactory results. It was found a high predictive capability for the repellent activity and a good but lower predictivity for the biocidal activity. Finally, the selected models were applied to search for new compounds with theoretical biocide and repellent activity.

KEYWORDS: *Analysis QSAR, Aphids, Repellent and mortality activity, E-β-Farnesene, Regression multilinear analysis, Molecular topology.*

INTRODUCCIÓN

La protección del cultivo de malezas, patógenos y plagas animales es esencial para la producción agrícola. Los áfidos son un problema serio para la agricultura, a pesar de ser un grupo de insectos relativamente pequeño (4.000 especies en el mundo) comparado con el de otras especies. Viven principalmente en regiones templadas donde colonizan alrededor del 25 % de plantas existentes [1]. Los áfidos, más comúnmente conocidos como pulgones, causan graves problemas en las plantas [2]. Estos insectos son capaces de penetrar en ellas, llegar hasta el floema y succionar su savia, causando así un crecimiento irregular de la planta. De este modo, esta crece más lentamente o incluso llega a morir [3].

Como se ha dicho anteriormente, existen miles de especies diferentes de este insecto, lo que dificulta aún más su posible tratamiento y eliminación, debido asimismo a que han creado resistencias cruzadas frente a los plaguicidas que conocemos. Por ello se están estudiando nuevos métodos para el control de plagas que solucionen estas resistencias. Una de las estrategias con mayor proyección consiste en utilizar las feromonas de alarma de los áfidos. Estos insectos, en especial, segregan una sustancia llamada (E)-β-farneseno ((E)-7,11-dimetil-3-metilendodeca-1,6,10-trieno) (feromona de alarma). En dosis altas esta sustancia tiene capacidad insecticida, por ello se piensa que podría ser una buena sustancia para controlar la población de este tipo de insectos de manera ecológica [4]. Dicha sustancia está producida y es utilizada por la mayoría de especies de áfidos para advertirse entre ellos [5].

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el (E)-β-farneseno tiene un doble enlace conjugado muy poco estable y fácilmente oxidable por ello; en este trabajo se estudiarán análogos del (E)-β-farneseno que solucionen este inconveniente [6].

En la actualidad se conocen diversos heterociclos (oxadiazina, piridina, pirazol, etc.) que juegan un papel muy importante en el desarrollo de productos agroquímicos, entre ellos el 2-nitroimino-hexahidro-1,3,5-triazina (NHT), que tiene un bajo coste, una estructura simple y además es un grupo activo muy importante en este campo, ya que se ha descubierto que los compuestos que lo contienen presentan importantes propiedades insecticidas [7]. Por tanto, para mejorar la estabilidad y obtener una mayor actividad se ha sustituido el doble enlace del EβF por el grupo efectivo NHT. Este estudio se ha realizado a partir de datos experimentales obtenidos del trabajo de Qin *et al.* [8] con el objetivo de comprobar si los resultados obtenidos experimentalmente se asemejan al modelo QSAR (relaciones cuantitativas estructura-actividad) de predicción propuesto.

La metodología QSAR se ha convertido en una herramienta indispensable para predecir de forma rápida, precisa y efectiva las propiedades físico-químicas y biológicas de una molécula. La topología molecular se ha utilizado exitosamente en el campo de la química sostenible [9-11] para predecir los



rendimientos de diferentes tipos de reacciones [12, 13], para estudiar la biodegradabilidad de compuestos tóxicos [14] y para el diseño dirigido de fármacos [15-18], entre otras muchas aplicaciones.

El modelo QSAR es, en este caso, una ecuación lineal que relaciona las variaciones de las actividades biocida y repelente con las variaciones en los valores de las propiedades medidas (o calculadas) para una serie de moléculas. La actividad repelente representa la capacidad de dichas moléculas para alejar a los pulgones de las plantas, mientras que la actividad biocida hace referencia a su capacidad para matar a los insectos.

Para que este tipo de análisis sea válido las moléculas de prueba han de ser diferentes estructuralmente, siempre manteniendo una base común entre todas ellas. Gracias a la topología molecular y el uso de técnicas de predicción QSAR se ha podido realizar este estudio, en el cual se analiza la utilidad de los análogos del EβF, a través de la actividad repelente (RP) y la actividad biocida (M).

Por tanto, el objetivo de este trabajo es construir un modelo topológico-matemático basado en el análisis de regresión multilíneal para predecir las actividades biocidas y repelentes de un grupo de análogos del EβF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Compuestos analizados

Como se observa en la tabla 1, en este estudio se han analizado un conjunto de 20 moléculas análogas al (E)-β-farneseno tras sustituir su doble enlace conjugado por anillos NHT que contienen una ramificación (R) diferente en función del compuesto.

Descriptores topológicos

Para caracterizar cada una de las estructuras de los compuestos estudiados se ha utilizado un conjunto de 62 descriptores. Entre ellos encontramos: constitucionales (n.º de ramificaciones R, n.º de vértices del grafo N, longitud del grafo L, etc.) [19], índices de conectividad de Randic, Kier y Hall (${}^m\chi_i$) [20], índices topológicos de carga (J_m , G_m , J_m^v , G_m^v) [21], cocientes y diferencias entre los índices de conectividad de valencia y no valencia (mC_v , mD_v) [15], índice de Wiener [22], etc.

Los descriptores usados han sido obtenidos mediante el programa DESMOL2 [23], que permite la obtención de un gran número de variables topológicas de forma automática e inmediata.

Análisis de regresión multilíneal

El análisis de regresión multilíneal, ARML, tiene como objetivo encontrar la ecuación de regresión que permite correlacionar los valores de las dos propiedades estudiadas (variables dependientes) con los descriptores topológicos (variables independientes). Para este fin se utilizó el software STATISTICA versión 8.0, que calcula el coeficiente de correlación (R^2) para diferentes combinaciones

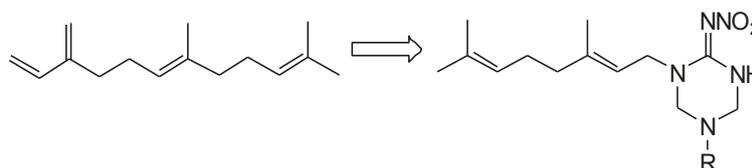


de n variables independientes, seleccionando así aquella que contiene menor n .º de variables y permite obtener un R^2 lo suficientemente significativo ($R^2 > 0,8$) para evitar el sobreajuste.

Para verificar y validar la función de predicción seleccionada se pueden realizar varios tipos de validación: (A) validación tipo *leave-one-out*, (B) validación tipo *leave-some-out*, (C) validación externa aplicando el modelo a un conjunto de compuestos reservados y mediante (D) un test de aleatoriedad. Concretamente, como criterios de validación en el presente trabajo se han utilizado dos de estos métodos (A y D).

La validación tipo *leave-one-out* consiste en reservar un compuesto, buscar la mejor ecuación usando los descriptores seleccionados y predecir con ella el valor del compuesto reservado. El proceso se repite tantas veces como compuestos forman parte del grupo de trabajo. Mientras que el *test de aleatoriedad* consiste en intercambiar aleatoriamente entre los compuestos el valor de las propiedades estudiadas y regresar utilizando los mismos descriptores del modelo. El proceso se repite varias veces, calculando el coeficiente de correlación R^2 y el coeficiente de predicción Q^2 .

Tabla 1. Estructura química de los análogos del (E)- β -farneseno y los valores experimentales de la actividad biocida (M) y repelente (RP) de los compuestos analizados en función de su ramificación (R)



COMPUESTO	R	M %	RP %
4A	CH ₃	73,2	52,2
4B	CH ₂ CH ₃	78,3	56,7
4C	(CH ₂) ₂ CH ₃	86,4	60,9
4D	(CH ₂) ₃ CH ₃	83,1	63,9
4E	(CH ₂) ₄ CH ₃	80,1	55,9
4F	CH(CH ₃) ₂	73,7	61,3
4G	CHCH ₂ (CH ₃) ₂	70,6	63,8
4H	C(CH ₃) ₃	63,2	62,9
4I	Cyclohexyl	61,5	67,1
4J	Phenyl	60,8	62,5
4K	Benzyl	59,7	61,9
4L	(4-Cl)-benzyl	72,4	67,6
4M	(2-CH ₃)-phenyl	42,8	75,6
4N	(3-CH ₃)-phenyl	44,8	67,2
4O	(4-CH ₃)-phenyl	79,0	69,5
4P	(4-CH ₂ CH ₃)-phenyl	80,9	67,7
4Q	(4-F)-phenyl	88,9	74,1
4R	(4-Cl)-phenyl	82,0	78,3
4S	(4-CH ₃)-phenyl	80,9	67,9
4T	(2,4-(CH ₃) ₂)-phenyl	74,1	79,9



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente, existen algunos estudios publicados para la obtención de compuestos con actividad biocida mediante análisis QSAR, pero ninguno de ellos estudia conjuntamente las actividades repelente y biocida de un conjunto de moléculas análogas al (E)-β-farneseno.

En este trabajo se ha seleccionado una función de cuatro variables para cada una de las dos propiedades. Los índices, coeficientes y parámetros estadísticos quedan recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Funciones de cuatro variables seleccionadas para las propiedades Log M* y Log RP* en el ARML y parámetros estadísticos

A)						
Log M = 2,406 + 0,483*DXO -1,900*CX4PC -0,00091* W +0,217*L						
N = 20	R ² = 0,803	Q ² = 0,670	EEE: 0,043	p < ,00004	F = 15,346	
B)						
Log RP = 1,109 + 0,047*G2 -0,115*G4V -0,208* DX1 +0,544*DX4P						
N = 20	R ² = 0,929	Q ² = 0,886	EEE: 0,014	p < ,000001	F = 48,933	

* Los datos se trataron usando la transformación logarítmica de la propiedad.

Tras evaluar individualmente los resultados obtenidos se observa que todos los descriptores moleculares son estadísticamente significativos (p-valor < 0,05). Estos datos nos indican que la información topológica y estructural es suficiente para cuantificar la actividad repelente y biocida de cada uno de los compuestos estudiados. Además, al estudiar la función en su conjunto observamos que ambas son altamente significativas, y permiten explicar, en el primer caso, el 80 % de la varianza correlacionada, y en el segundo caso hasta un 92 % de esta, con valores del error estándar de estimación (EEE) de 0,043 y 0,014, que se corresponden con porcentajes de variabilidad de la propiedad del 13,6 y 7,6 %, respectivamente.

La tabla 3 y la figura 1 ilustran los resultados experimentales y los predichos por los modelos QSAR seleccionados.

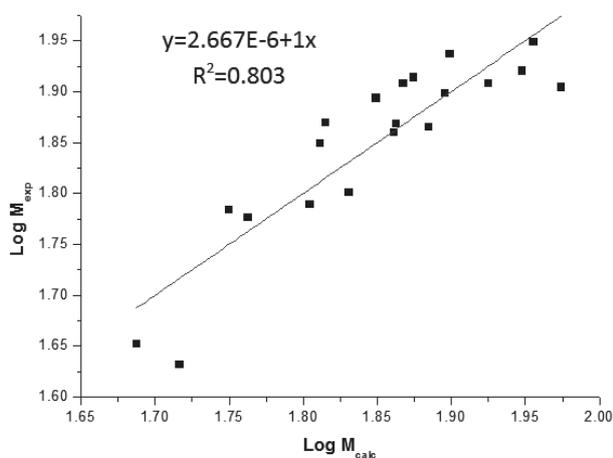
Tabla 3. Resultados predichos de Log M y Log RP para cada una de las moléculas a partir del modelo QSAR seleccionado

COMPUESTO	LogM _{EXP}	LogM _{CALC}	LogM _{CALC(ev)}	LogRP _{EXP}	LogRP _{CALC}	LogRP _{CALC(ev)}
4A	1,865	1,885	1,893	1,718	1,724	1,732
4B	1,894	1,849	1,839	1,754	1,758	1,758
4C	1,937	1,899	1,892	1,785	1,782	1,782
4D	1,920	1,948	1,955	1,806	1,779	1,775
4E	1,904	1,974	2,005	1,748	1,771	1,774



COMPUESTO	LogM _{EXP}	LogM _{CALC}	LogM _{CALC(ev)}	LogRP _{EXP}	LogRP _{CALC}	LogRP _{CALC(ev)}
4F	1,868	1,863	1,861	1,788	1,783	1,782
4G	1,849	1,812	1,807	1,805	1,803	1,802
4H	1,801	1,831	1,854	1,799	1,799	1,799
4I	1,789	1,805	1,806	1,827	1,836	1,842
4J	1,784	1,750	1,742	1,796	1,811	1,813
4K	1,776	1,763	1,759	1,792	1,782	1,780
4L	1,860	1,861	1,862	1,830	1,838	1,839
4M	1,632	1,717	1,739	1,879	1,887	1,890
4N	1,652	1,688	1,702	1,828	1,824	1,822
4O	1,898	1,896	1,895	1,842	1,848	1,849
4P	1,908	1,925	1,930	1,831	1,831	1,831
4Q	1,949	1,956	1,975	1,870	1,858	1,851
4R	1,914	1,875	1,863	1,894	1,865	1,856
4S	1,908	1,867	1,851	1,832	1,835	1,841
4T	1,870	1,815	1,804	1,903	1,913	1,918

A)



B)

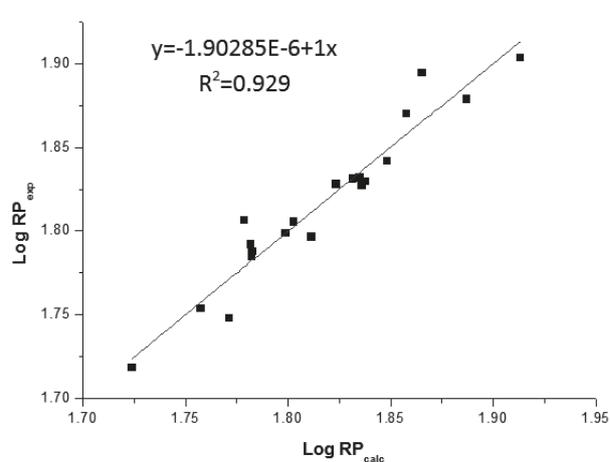


Figura 1. Representación de los datos experimentales A) Log M y B) Log RP frente a los calculados con el modelo QSAR.

Concretamente, las figuras 2 y 3 permiten confirmar que los resultados obtenidos para los compuestos se acomodan adecuadamente al modelo propuesto, ya que no se observa la presencia de ningún *outlier* y no existe ningún residual con un valor superior al doble del EEE.



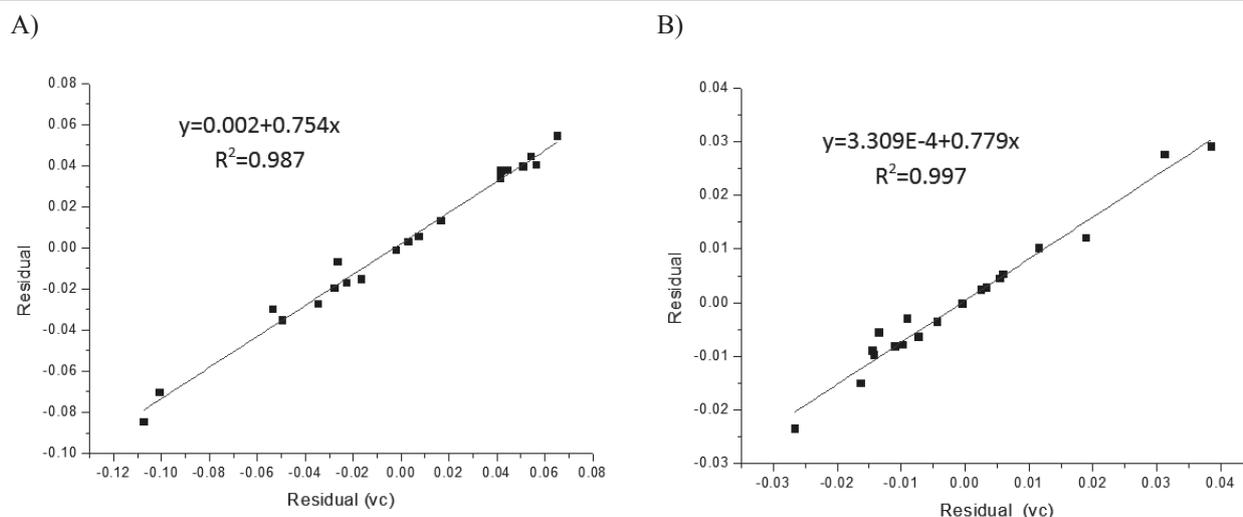


Figura 2. Representación de los valores residuales A) Log M y B) Log RP frente a los calculados al realizar la cross-validación tipo *leave-one-out*.

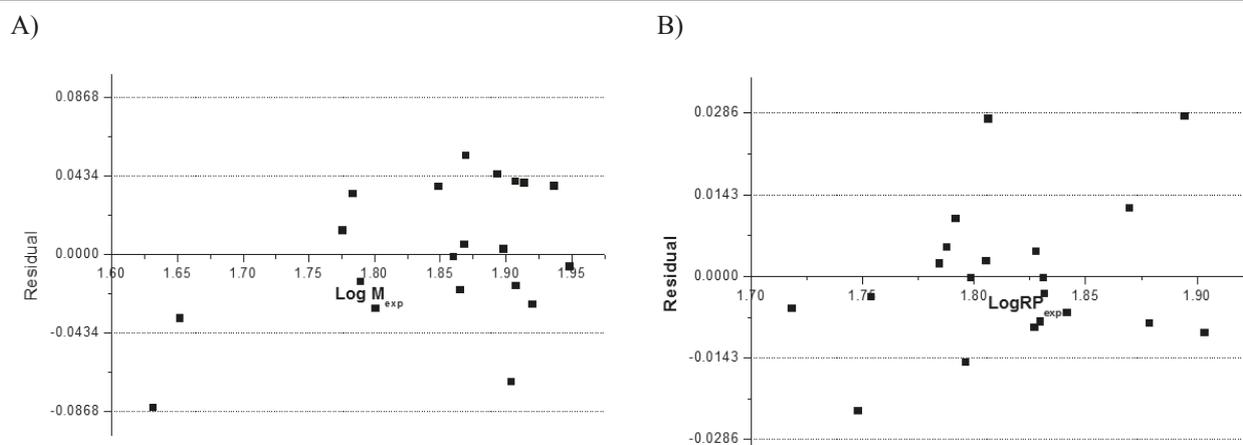


Figura 3. Representación de los valores residuales A) Log M y B) Log RP frente a los calculados al realizar la cross-validación tipo *leave-one-out*.

Por lo que respecta a la validación del modelo topológico seleccionado, en primer lugar se realizó una cross-validación tipo *leave-one-out*, que permite obtener el coeficiente de predicción (Q^2), informándonos de la calidad de la función seleccionada. En nuestro caso, el resultado permite considerar las funciones como predictivas, ya que este valor fue superior en ambos casos a 0,500, siendo para la actividad biocida de 0,670 y para la repelente de 0,886.

En segundo lugar, también se realizó un test de aleatoriedad para validar el modelo, debido a que el intervalo de la propiedad que se debe correlacionar es pequeño. La figura 4 muestra la representación de Q^2 frente a R^2 para las diez regresiones realizadas. Estas gráficas señalan que las regresiones



obtenidas son malas, exceptuando aquella que corresponde con los valores reales de la propiedad para cada compuesto, demostrando así que el modelo es estable y no aleatorio.

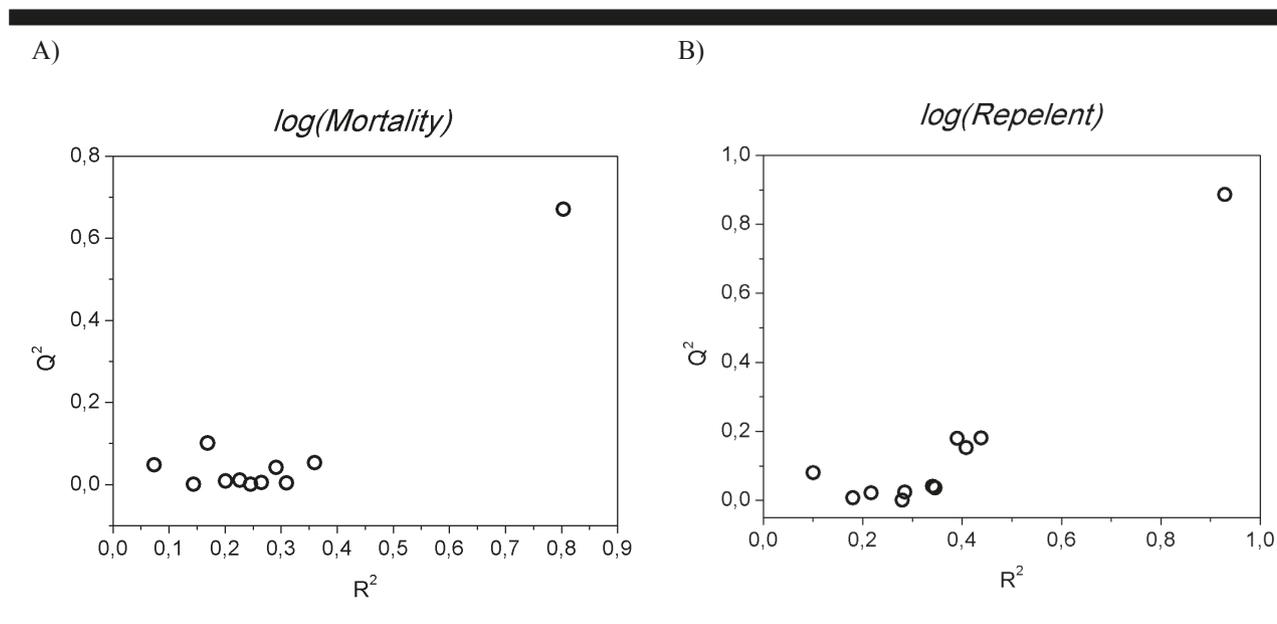


Figura 4. Representación de Q^2 frente a R^2 al realizar el test de aleatoriedad.

Una vez que se obtuvieron los modelos topológicos que definen las actividades biocida y repelente frente a pulgones, se realizó una búsqueda de nuevas moléculas, no estudiadas por Qin *et al.* [8] en su trabajo, para comprobar si era posible diseñar compuestos análogos al (E)- β -farneseno con carácter repelente y biocida como los ya encontrados.

Los autores del trabajo mencionado concluían que la molécula tenía propiedades repelentes cuando el grupo R era una cadena alquílica de hasta cuatro carbonos de longitud máxima o anillos fenilos. Además, si estos anillos contenían sustituyentes electrón-atrayentes en posición orto, la repelencia aún era mayor. En el caso de la actividad biocida, defendían que esta era mayor cuando la R de la molécula era una cadena alquílica con un anillo fenilo, aunque era posible encontrar niveles de actividad destacables en moléculas con anillos fenilos, si este contenía un sustituyente en la posición para. Por este motivo, la cantidad de moléculas con actividad tanto repelente como biocida es reducida debido a las características estructurales que definen cada una de las propiedades, siendo algunas de estas características favorables para una propiedad, pero contraproducentes para la otra.

Debido a las restricciones estructurales para encontrar nuevas moléculas, los primeros diseños consistieron en variaciones de las mejores moléculas encontradas por Qin *et al.* El primer diseño que se realizó fue una variante de la molécula **4T**. Esta molécula contiene en R un anillo fenilo sustituido en orto y para por un grupo metilo, mientras que nuestro diseño contiene un grupo metilo en la otra posición orto. La cuantificación de las dos propiedades da valores notablemente buenos; 80,1 % de repelencia y un 74,1 % de mortalidad para **4T**. Según los autores del trabajo, una molécula con una actividad por encima del 80 % significa que tiene una actividad similar a la de los insecticidas co-

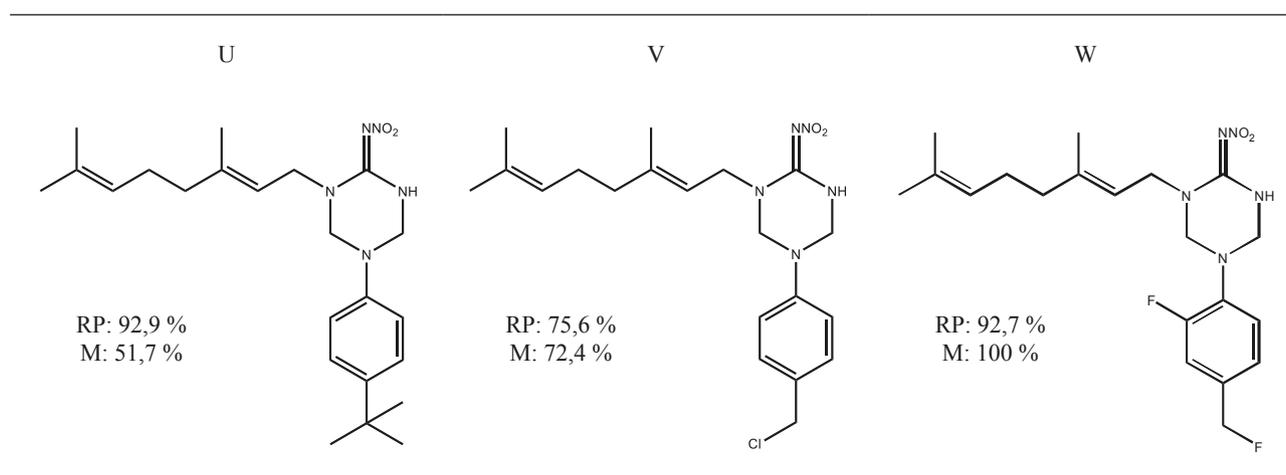


merciales. En el caso de nuestra molécula **U** (tabla 4), la actividad repelente se vio aumentada, hasta alcanzar un porcentaje del 92,9 %, aunque con una actividad insecticida (mortalidad) del 51,7 %.

El segundo diseño, **molécula V** (tabla 4), se realizó a partir de la mejor molécula encontrada en el trabajo, la **4R**. En esta molécula, su grupo R contiene un grupo fenilo con un cloro en la posición para. Esta estructura le da una actividad repelente del 78,4 % e insecticida del 82,1 %. En nuestro caso, sustituimos el cloro por un clorometano. Los resultados obtenidos con el modelo QSAR fueron de un 75,6 % para la actividad repelente y de un 72,4 % para la insecticida.

Muchas otras moléculas fueron diseñadas con diferentes grupos funcionales y en distintas posiciones. La mayoría de estos diseños presentaban, según el modelo QSAR, buena actividad repelente, pero una baja actividad insecticida. Por tanto, la dificultad del diseño se encontraba en la tarea de buscar una molécula que presentara una actividad biocida mayor del 80 %. Finalmente, se encontró un patrón en el diseño de moléculas que presentaba valores notorios, tanto de repelencia como insecticida. El patrón consistía en situar en posición orto del fenilo un grupo flúor e ir modificando la posición para con un sustituyente, preferiblemente una cadena alquílica corta. La mejor molécula encontrada, **molécula W** (tabla 4), presentaba un valor de repelencia del 92,7 % y un valor de actividad insecticida del 100 %, igualando el valor del E-β-farneseno.

Tabla 4. Moléculas diseñadas a partir de los resultados de predicción obtenidos por el modelo QSAR



CONCLUSIONES

La topología molecular ha demostrado ser una herramienta útil y de elevado potencial para construir un modelo QSAR con buena capacidad predictiva para la búsqueda de compuestos que actúen como plaguicidas; en nuestro caso, para evitar las plagas de pulgones. Además, a la luz de los resultados positivos, esta metodología resulta imprescindible y necesaria para lograr un diseño dirigido que permita la síntesis de moléculas con actividades y propiedades más elevadas que las descritas hasta el momento, sin necesidad de procedimientos experimentales. Si bien el modelo utilizado presenta una aplicabilidad restringida al dominio estructural de los análogos al (E)-β-farneseno, el descubrimiento



de un patrón que permite diseñar compuestos, como el **W**, con elevada actividad repelente y biocida, podría suponer una nueva alternativa limpia, sostenible, estable y eficaz a los problemas generados por las plagas de pulgones o áfidos, y que por similitud anatómico-fisiológica sería aplicable a otras especies de insectos hemípteros.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Máster en Química Sostenible de la Facultad de Química de la Universitat de València los medios y la ayuda prestados en el desarrollo y preparación del trabajo. Igualmente, damos las gracias al MINECO (Ministerio de Economía, Industria y Competitividad) por el proyecto «Desarrollo de nuevas herramientas para el control de oidios» (AGL2016-76216-C2-2-R.).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Dedryver C-A, Le Ralec A, Fabre F. The conflicting relationships between aphids and men: A review of aphid damage and control strategies. *Comptes Rendus Biologies*. 2010;333(6):539-53.
- [2] Bonnemain J-L. Aphids as biological models and agricultural pests. *Comptes Rendus Biologies*. 2010;333(6):461-3.
- [3] Pickett JA, Allemann RK, Birkett MA. The semiochemistry of aphids. *Natural Product Reports*. 2013;30(10):1277-83.
- [4] Sun Y, Qiao H, Ling Y, Yang S, Rui C, Pelosi P, et al. New Analogues of (E)- β -Farnesene with Insecticidal Activity and Binding Affinity to Aphid Odorant-Binding Proteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011;59(6):2456-61.
- [5] Vandermoten S, Mescher MC, Francis F, Haubruge E, Verheggen FJ. Aphid alarm pheromone: An overview of current knowledge on biosynthesis and functions. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 2012;42(3):155-63.
- [6] Sun YF, De Biasio F, Qiao HL, Iovinella I, Yang SX, Ling Y, et al. Two Odorant-Binding Proteins Mediate the Behavioural Response of Aphids to the Alarm Pheromone (E)- β -farnesene and Structural Analogues. *PLOS ONE*. 2012;7(3):e32759.
- [7] Lv C, Yu L, Wang J, Tang X. A dumbbell molecular beacon for the specific recognition of nucleic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(22):6547-50.
- [8] Qin Y, Zhang J, Song D, Duan H, Li W, Yang X. Novel (E)- β -Farnesene Analogues Containing 2-Nitroimino-hexahydro-1,3,5-triazine: Synthesis and Biological Activity Evaluation. *Molecules*. 2016;21(7):825.
- [9] Jastorff B, Stormann R, Ranke J, Molter K, Stock F, Oberheitmann B *et al.* How hazardous are ionic liquids? Structure-activity relationships and biological testing as important elements for sustainability evaluation. *Green Chemistry*. 2003;5(2):136-42.



- [10] Gramatica P, Cassani S, Sangion A. Aquatic ecotoxicity of personal care products: QSAR models and ranking for prioritization and safer alternatives' design. *Green Chemistry*. 2016;18(16):4393-406.
- [11] Rusyn I, Greene N. The Impact of Novel Assessment Methodologies in Toxicology on Green Chemistry and Chemical Alternatives. *Toxicological Sciences*. 2018;161(2):276-84.
- [12] Gálvez J, Gálvez-Llompert M, García-Doménech R. Application of molecular topology for the prediction of the reaction times and yields under solvent-free conditions. *Green Chemistry*. 2010;12(6):1056-61.
- [13] Pla-Franco J, Gálvez-Llompert M, Gálvez J, García-Doménech R. Application of Molecular Topology for the Prediction of Reaction Yields and Anti-Inflammatory Activity of Heterocyclic Amidine Derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12(2):1281.
- [14] Satpathy R. Quantitative Structure-Activity Modelling of Toxic Compounds. In: KM. Gothandam, S. Ranjan, N. Dasgupta, C. Ramalingam, E. Lichtfouse (eds.). *Nanotechnology, Food Security and Water Treatment*. Cham: Springer International Publishing. 2018:313-31.
- [15] Gálvez J, García-Doménech R, de Julián-Ortiz JV, Soler R. Topological Approach to Drug Design. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 1995;35(2):272-84.
- [16] Qi-Shi D, Ri-Bo H, Kuo-Chen C. Recent Advances in QSAR and Their Applications in Predicting the Activities of Chemical Molecules, Peptides and Proteins for Drug Design. *Current Protein & Peptide Science*. 2008;9(3):248-59.
- [17] Danishuddin KAU. Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. *Drug Discovery Today*. 2016;21(8):1291-302.
- [18] Martínez JRB, Ovando CDT, Ovando NT, Llompert MG, Álvarez JG. Aplicación de topología molecular a la predicción de la actividad frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense* de compuestos bicíclicos derivados de la 4-metilpiperazina. *Nereis: revista iberoamericana interdisciplinar de métodos, modelización y simulación*. 2015;(7):27-38.
- [19] Moliner R, García F, Gálvez J, García-Doménech R, Serrano C. Nuevos Índices Topológicos en Conectividad Molecular. Su Aplicación a algunas Propiedades Físico Químicas de un Grupo de Hidrocarburos Alifáticos. *An R Acad Farm*. 1991;57:287-98.
- [20] Kier LB, Hall LH. General definition of valence delta-values for molecular connectivity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1983;72(10):1170-3.
- [21] Gálvez J, García R, Salabert MT, Soler R. Charge Indexes. New Topological Descriptors. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 1994;34(3):520-5.
- [22] Wiener H. Structural determination of paraffin boiling points. *Journal of the American Chemical Society*. 1947;69(1):17-20.
- [23] Desmol2 software. Molecular Connectivity and Drug Design Research Unit. Department of Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Valencia. 2000.



