

<i>Nereis. Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación</i>	6	19-26	Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir"	Valencia (España)	ISSN 1888-8550
--	---	-------	---	-------------------	----------------

## Aplicación de la topología molecular a la predicción y optimización de la actividad repelente de mosquitos de derivados de la N-acylpiperidina

Fecha de recepción y aceptación: 22 de noviembre de 2013, 16 de diciembre de 2013

María Ángeles Martínez Rodríguez, Raimundo J Seguí López-Peñalver, Gemma Alcácer Tomás, Jorge Gálvez Alvarez, María Gálvez-Llompарт y Ramón García-Domenech\*

Departamento de Química Física, Facultad de Farmacia, Universitat de Valencia.

\* Correspondencia: Avd. V.A. Estellés, s/n. 46100 Burjassot. Valencia. España. *E-mail*: ramon.garcia@uv.es



### ABSTRACT

A topological-mathematical model has been developed based on Multilinear Regression Analysis in order to search new active molecules with mosquito repellent activity. The molecular characterization was performed using topological indexes and a 5-variable model was chosen for prediction of protection times ( $R^2 = 0.8457$  and  $Q^2 = 0.7486$ ). The model was validated by an internal leave-one-out-type cross-validation and a randomization test. The results confirmed the predictive power for the property under study. Finally, after carrying out a virtual screening, new compounds have been proposed with expected higher potency as mosquito repellents.

**KEYWORDS:** *QSAR Analysis, Mosquito repellent activity, Multilinear regression analysis, Molecular topology, Aedes aegypti.*

### RESUMEN

Se ha construido un modelo topológico-matemático con el fin de seleccionar nuevos repelentes de mosquito derivados de la N-acylpiperidina. Para ello se ha empleado la técnica estadística del análisis de regresión multilínea. Los compuestos empleados en la elaboración del modelo han sido caracterizados por medio de índices topológicos. Finalmente, se ha obtenido un modelo de 5 variables capaz de predecir los tiempos de protección de diversos repelentes de mosquitos derivados de la N-acylpiperidina ( $R^2=0.8457$  y  $Q^2= 0.7486$ ).

El modelo ha sido validado mediante validación cruzada interna de tipo *leave-one-out* y un test de aleatoriedad. Los resultados han confirmado la capacidad del modelo para predecir la propiedad estudiada. Por último, se ha llevado a cabo un cribado virtual de nuevos derivados de la N-acylpiperidina, proponiéndose nuevos compuestos con mejor perfil como repelentes de mosquito.

**PALABRAS CLAVE:** *Análisis QSAR, Actividad repelente mosquitos, Análisis de regresión multilínea, Topología Molecular, Aedes aegypti.*

## INTRODUCCIÓN

Los insectos hematófagos transmiten enfermedades parasitarias devastadoras para el ser humano, y basan su afinidad por las personas en el sentido del olfato. A pesar de las medidas profilácticas, tales como repelentes aplicados tópicamente, redes mosquiteras y sistemas de fumigación contra vectores, muchos de ellos logran esquivar todas estas medidas y siguen propagando los agentes infecciosos causantes de la enfermedad, al poder estos completar libremente sus ciclos biológicos. Entre las enfermedades transmitidas por insectos hematófagos encontramos la tripanosomiasis (americana y africana), la leishmaniosis y una de las de mayor impacto en la actualidad, la malaria, la cual se estima que acaba con la vida de un millón de seres humanos anualmente. Las personas que sobreviven a episodios repetidos o prolongados de malaria son parcialmente inmunes a la infección. Sin embargo, la inmunidad se pierde tras varios años de haber salido del área endémica, por lo que a pesar de que existen tratamientos eficaces, constantemente se observan fenómenos de resistencia del parásito frente a estos. Por otro lado, debido a que no existen hoy por hoy



vacunas frente a estas enfermedades parasitarias, nos encontramos ante un escenario en el que la lucha frente a estas está enfocada al control del vector.

La morbilidad y mortalidad humana asociadas a estas enfermedades a nivel mundial hace prioritaria la búsqueda de nuevos repelentes, puesto que se están empezando a desarrollar resistencias frente a los clásicos comercializados, como los derivados del DEET (nombre común de N, N-dietil-m-toluamida), uno de los principios activos de repelentes de insectos más ampliamente utilizados a nivel mundial para combatir este tipo de enfermedades. Los distintos repelentes tienen diferentes cantidades de DEET, pero eso no significa que haya una relación directa ni proporcional entre la concentración de DEET y su eficacia, sino que tienen una mayor duración en el tiempo. Así pues, se están concentrando los esfuerzos en la síntesis de compuestos optimizados [1].

La predicción de las propiedades biológicas de los compuestos orgánicos es uno de los principales pilares de los métodos QSAR (relaciones cuantitativas estructura-actividad), y una de las claves para que el procedimiento sea exitoso es la selección de los descriptores moleculares adecuados. Dichos descriptores se clasifican en topológicos, topo-químicos, parámetros geométricos/3D y descriptores químico-cuánticos [2]. Hoy en día se sabe con certeza que la información que nos ofrecen los descriptores topológicos y topo-químicos puede explicar la mayor parte de las propiedades predichas, tales como si un compuesto nuevo es activo o inactivo, si tendrá una determinada potencia, si será o no selectivo, cuáles serán sus propiedades farmacocinéticas (LADME) y sus niveles de toxicidad. En resumen, mejorará nuestro conocimiento de las relaciones estructura-actividad y permitirá mejorar nuestro modelo. Servirá para optimizar un líder o cabeza de serie estructural, así como para encontrar otros nuevos [3].

El objetivo de este estudio es obtener un modelo topológico usando solo los descriptores antes mencionados y el análisis de regresión multilíneal, para desarrollar un modelo matemático-topológico capaz de predecir la actividad repelente de los compuestos objeto de estudio y aplicarlo en la búsqueda de nuevos que sean potencialmente activos como repelentes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Compuestos analizados y ensayos realizados

Han sido analizados 34 compuestos derivados de N-acylpiperidina (figura 1) cuya estructura molecular está asociada a la actividad repelente de mosquitos, presentando incluso mayores tiempos de protección que el DEET (repelente de mosquito más usado y extendido en todo el planeta) en su uso tópico. Katritzky *et. al.* llevaron a cabo ensayos en un grupo de población del principio activo a dos concentraciones distintas frente a mosquitos hembras (*Aedes aegypti*), determinando así estos tiempos de protección, niveles de toxicidad, márgenes de seguridad, etc. [4]. La tabla 1 muestra las estructuras químicas y la actividad repelente (tiempo de protección) de los compuestos analizados. A partir de estos se ha obtenido un set de índices topológicos, los cuales se han utilizado para hacer una selección de los mejores compuestos y plantear posibles modificaciones con relación a la estructura base, con el objetivo de encontrar nuevas estructuras derivadas de la N-acylpiperidina con mejor actividad repelente antimosquito.

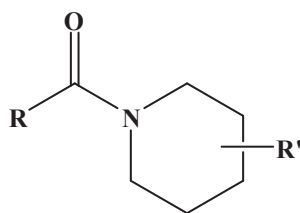


Figura 1. Estructura base de N-acylpiperidina.

Tabla 1. Valores experimentales de actividad repelente de mosquitos (TP = tiempo de protección en días) y resultados de predicción obtenidos para cada uno de los compuestos derivados de la N-acylpiperidina analizados.

Comp.	R	R'	TP <sub>exp</sub> <sup>a</sup> (días)	LogTP <sub>exp</sub>	LogTP <sub>calc</sub> <sup>b</sup>	LogTP <sub>calc(vc)</sub> <sup>c</sup>
DEET			17,5			
4a	Me	2-Me	2,0	0,30	0,30	0,31
4b	Et	H	5,0	0,69	0,75	0,78
4c	Et	2-Et	5,0	0,69	0,68	0,67
4d	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	2-Me	17,0	1,23	1,48	1,50
4e	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	3-Me	15,5	1,19	1,37	1,40
4f	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	4-Me	48,0	1,68	1,60	1,59
4g	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	4-Bn	13,0	1,11	1,19	1,20
4h	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2-Et	43,0	1,63	1,52	1,51
4i	n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	2-Me	49,5	1,69	1,63	1,62
4j	n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	4-Me	41,0	1,61	1,41	1,40
4k	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	H	50,0	1,69	1,81	1,83
4l	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	2-Et	53,0	1,72	1,82	1,85
4m	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	4-Bn	8,5	0,92	1,09	1,17
4n	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	4-Me	73,0	1,86	1,69	1,67
4o	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	39,5	1,59	1,42	1,38
4p	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	2-Me	14,5	1,16	1,43	1,46
4q	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	3-Me	19,5	1,29	1,02	0,95
4aa	1-c-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	H	17,0	1,23	1,16	1,09
4bb	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	14,0	1,14	1,10	1,08
4cc	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3-Me	17,0	1,23	1,17	1,16
4dd	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	4-Me	24,5	1,38	1,30	1,29
4ee	c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	35,0	1,54	1,79	1,85
4ff	1-Me-c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	3-Me	12,0	1,07	1,23	1,38
4gg	4-Me-c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	2-Me	33,0	1,51	1,36	1,32
4hh	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	2-Et	21,5	1,33	1,30	1,29
4ii	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub>	2-Me	29,5	1,47	1,31	1,27
4jj	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Me	47,5	1,67	1,68	1,69
4kk	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-Me	35,0	1,54	1,43	1,42
4ll	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-Me	45,5	1,65	1,57	1,56
4mm	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-Me	33,0	1,51	1,55	1,56
4nn	c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Et	40,5	1,60	1,62	1,62
4oo	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Et	42,0	1,62	1,54	1,53
4pp	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub>	4-Bn	3,0	0,47	0,79	0,97
4qq	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-Bn	12,0	1,07	0,98	0,95

<sup>a</sup> Valores experimentales recopilados de la referencia [4]; <sup>b</sup> Valores calculados a partir de la ecuación Eq. 1; <sup>c</sup> Valores calculados a partir del análisis de validación cruzada.



## Descriptores moleculares

Los índices topológicos son descriptores no empíricos calculados a partir de la representación de las moléculas como grafos matemáticos. Estos descriptores son capaces de caracterizar las propiedades más importantes de la estructura molecular, como por ejemplo el tamaño, ramificación, carga intramolecular, etc. El cálculo de estos índices es bastante sencillo y rápido y además tienen la ventaja de que se trata de verdaderos invariantes estructurales. Han sido anteriormente empleados con éxito en la predicción de propiedades biológicas relacionadas con la toxicidad y actividad insecticida, incluso en grupos de compuestos con una diversidad estructural considerable [5-7].

Cada uno de los 34 compuestos de partida fue caracterizado por un conjunto de 62 descriptores bien conocidos, entre ellos subgrafos tipo Randic-Kier-Hall de hasta cuarto orden ( ${}^m\chi_t$ ,  ${}^m\chi_t^v$ ) [8,9], índices topológicos de carga de hasta quinto orden ( $J_m$ ,  $G_m$ ,  $J_m^v$ ,  $G_m^v$ ) [10], cocientes y diferencias entre los índices de conectividad de valencia y no valencia ( ${}^mC_t = {}^m\chi_t / {}^m\chi_t^v$  y  ${}^mD_t = {}^m\chi_t - {}^m\chi_t^v$ ), índice de Wiener [11] y descriptores constitucionales sencillos tales como el número de vértices (N), longitud del grafo (L), número de ramificaciones (R), pares de ramificaciones (PR), etc. Los descriptores usados para ello se obtuvieron con el programa DESMOL11 [12].

## Algoritmo QSAR: Análisis de regresión multilineal

El propósito general del análisis de regresión multilínea (ARM) es extrapolar la relación entre dos o más variables independientes y una variable dependiente, usando una correlación lineal. En la predicción de la actividad repelente contra mosquitos, el ARM se ha empleado como un método estadístico. Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando el programa Statistica [13] con el cual se buscaron las mejores sub-series con hasta 5 variables independientes, seleccionándose aquellas ecuaciones que mostraban un mejor ajuste de acuerdo con los parámetros estadísticos. La ecuación de regresión ha sido obtenida por la correlación experimental de los valores logarítmicos del tiempo de protección,  $\log TP_{exp}$  con los ya mencionados índices topológicos.

La calidad de predicción y la robustez del modelo seleccionado deben ser establecidas. Para ello se ha realizado una validación cruzada tipo *leave-one-out* (LOO) y un test de aleatoriedad. El análisis LOO consiste en la eliminación en el conjunto de cada uno de los 34 compuestos de uno en uno; tras cada eliminación se recalcula el valor del logaritmo del tiempo de protección frente al mosquito. Con este valor calculado para cada uno de los compuestos se determina el coeficiente de predicción  $Q^2$ , que nos indicará la calidad de predicción del modelo seleccionado (un valor de  $Q^2 > 0.700$  es indicativo de calidad de la ecuación de predicción obtenida). El test de aleatoriedad se realiza para evaluar la robustez y estabilidad de la ecuación de regresión seleccionada, lo que garantiza que las predicciones son significativas. Para ello, se intercambia, de forma completamente aleatoria, el valor de la propiedad que se ha de correlacionar entre las moléculas y se busca la función resultante usando los mismos descriptores que los obtenidos con el modelo seleccionado. Se calcula el valor tanto de  $R^2$  como de  $Q^2$ . El proceso se repite varias veces y se comprueba que la calidad de la regresión es, en todos los casos, muy inferior a la obtenida cuando a cada compuesto se le asigna su valor experimental correcto.

## Análisis de nuevos compuestos propuestos

De los 34 compuestos se seleccionaron los cinco que mayor tiempo de protección presentaban frente al mosquito, para proponer nuevos derivados de la N-acylpiperidina con pequeñas modificaciones estructurales y predecir su actividad repelente. La tabla 2 muestra las estructuras diseñadas para realizar el cribado molecular.



Tabla 2. Estructura química y resultados de predicción de la actividad repelente obtenidos con el modelo topológico seleccionado para cada uno de los nuevos derivados de la N-acylpiperidina diseñados

Comp.	R	R'	TP <sup>a</sup> <sub>calc(días)</sub>
4f1	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	4-Prop	22,8
4f2	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2,4-Met	36,7
4f3	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	48,4
4f4	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	4-Et	30,1
4f5	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	4-OH	75,2
4h1	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2-Pr	28,1
4h2	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2-Met	44,7
4jj1	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	51,2
4jj2	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Et	34,5
4jj3	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3,5-Met	16,1
4jj4	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-But	20,5
4jj5	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Pr	27,9
4l1	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	2-But	36,2
4l2	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	2-Met	100,6
4l3	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	2-Pr	51,3
4n1	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	4-Et	31,0
4n2	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	3-Met	43,1
4n3	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	3,4- Met	43,4
4n4	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	2,4- Met	101,6

<sup>a</sup> Valores de predicción de la actividad repelente (tiempo de protección en días) obtenidos a partir de la Eq. 1

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La elección de la ecuación de regresión se basa en distintas pruebas en las que se cambia el número de variables que hay que tener en cuenta, para encontrar la ecuación que proporcione un menor número de variables y un  $r^2$  lo más cercano a la unidad posible. La tabla 3 muestra los valores de  $R^2$  y error estándar de estimación (EEE) obtenidos con las mejores agrupaciones de 2, 3, 4 y 5 variables.

Tabla 3. Resultados estadísticos obtenidos para las mejores agrupaciones con 2, 3, 4 y 5 descriptores

No var.	Descriptores	$R^2$	EEE
5	$G_2^V, G_3, G_4, J_3, N$	0.8457	0,161
4	$G_2^V, G_4^V, J_2^V, N$	0.7350	0,207
3	$^1\chi, G_3, J_3$	0.6636	0,229
2	$J_1^V, W$	0.4912	0,277



La agrupación con cinco descriptores muestra una varianza superior al 84%,  $R^2=0.8457$  y un  $EEE=0.161$ , que equivale al 10,3% de la variabilidad en la que se mueve la propiedad estudiada ( $\log TP_{\text{exp}} \text{ max} = 1.863$  y  $\log TP_{\text{exp}} \text{ min} = 0.301$  para los compuestos 4n y 4a, respectivamente). Tratándose de una propiedad biológica experimental, un grado de incertidumbre en la determinación de  $\log TP$  del 10,3% es perfectamente admisible).

Así pues, el modelo propuesto se basa en la siguiente ecuación:

$$\log TP = 8.225 + 0.425G_2 + 5.716G_3 - 1.336G_4 - 87.070J_3 - 0.501N \quad \text{Eq.1}$$

La tabla 4 muestra los parámetros estadísticos obtenidos tanto para cada coeficiente como para la ecuación en su conjunto.

Tabla 4. Parámetros estadísticos del modelo QSAR seleccionado

Variable	Coef.	EEE	p
Intercepto	8,225	0,860	0,000
G2V	0,425	0,074	0,000
G3	5,716	0,532	0,000
G4	-1,336	0,262	0,000
J3	-87,070	8,069	0,000
N	-0,501	0,054	0,000

N= 34     $R^2=0.8455$      $EEE=0.161$      $Q^2=0.749$      $F=30.7$      $p<0.0001$

Todos los descriptores presentes en el modelo son estadísticamente significativos ( $p<0.0001$ ), lo que indica que todos aportan información para la predicción de la propiedad. Cuatro de ellos son índices topológicos de carga, lo que sugiere que la carga intermolecular juega un papel importante en la predicción del tiempo de protección.

La tabla 1, columna 6, muestra los resultados de predicción de  $\log TP$  obtenidos para cada compuesto, y la figura 2 los resultados de predicción del conjunto de la muestra. Se aprecia un buen nivel de predicción. Además, si observamos la figura 3, ningún compuesto presenta un valor residual ( $\text{Residual}=\log TP_{\text{exp}} - \log TP_{\text{calc}}$ ) superior a  $\pm 2EEE$ , lo que es indicativo de que el modelo es aplicable para la predicción de la actividad repelente de todos los compuestos estudiados (no existe ningún *outlier*).

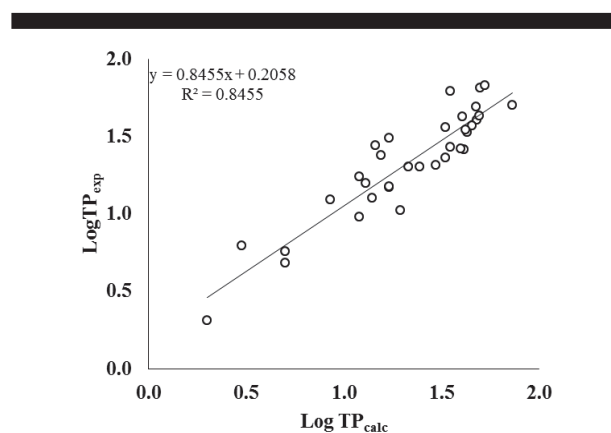


Figura 2. Representación gráfica de la actividad repelente experimental y la calculada para cada compuesto analizado.



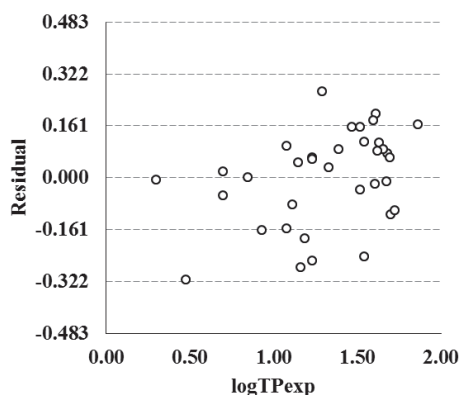


Figura 3. Representación gráfica de los valores residuales frente al valor experimental para cada compuesto analizado.

Antes de aplicar la función de predicción seleccionada al grupo de moléculas diseñadas, es necesario validarla para evaluar su robustez y estabilidad. En la columna 7 de la tabla 1 se muestran los resultados del test de validación cruzada tipo LOO realizado, donde podemos observar cómo los valores de predicción para cada compuesto son similares a los correspondientes cuando se trabaja con el grupo completo (tabla 1, columna 6). Además se aprecia que el valor del coeficiente de predicción  $Q^2 = 0.749$ , aun siendo ligeramente inferior a  $R^2 = 0.8455$ , está por encima del umbral del 0,700, lo que avala la solidez del modelo.

Por otra parte, al trabajar con la transformación logarítmica de la propiedad,  $\log TP$ , esta se mueve en un intervalo muy estrecho de valores ( $\log TP_{\text{exp}} \text{ max} = 1.863$  y  $\log TP_{\text{exp}} \text{ min} = 0.301$  para los compuestos 4n y 4<sup>a</sup>, respectivamente), lo que hace necesario realizar un test de aleatoriedad para comprobar la estabilidad del modelo QSAR seleccionado. La figura 4 muestra los resultados del test. Cuando se intercambian los valores de la propiedad entre las moléculas, la función de regresión obtenida es muy deficiente en todos los casos ( $R^2 < 0.500$  y  $Q^2 < 0.200$ ), salvo cuando a cada compuesto se le asigna su valor real (ver punto negro en la gráfica). Estos resultados demuestran que el modelo topológico seleccionado es robusto y estable, con lo que puede aplicarse a la predicción de la actividad repelente (TP) trabajando dentro del entorno estructural en que se ha obtenido.

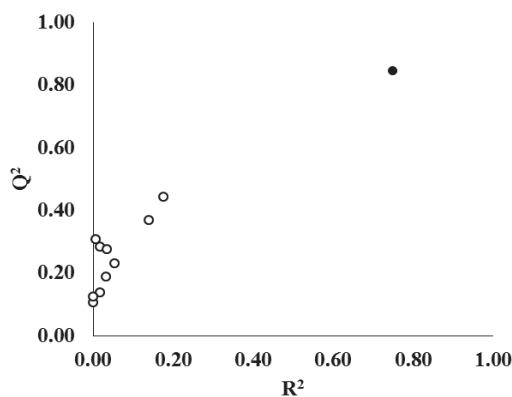


Figura 4. Test de aleatoriedad realizado con la propiedad  $\log TP$  y el grupo de compuestos objeto de estudio.



El cribado molecular se realiza tomando como referencia las moléculas 4n, 4f, 4h, 4jj y 4l, ya que su actividad repelente frente a mosquitos es de mayor duración que el resto. A partir de estas moléculas se obtuvieron derivados estructurales a los que se les calcularon los índices topológicos seleccionados en la función de predicción. Tras aplicarles el modelo, se obtiene para cada una de ellas una predicción de actividad repelente. La tabla 2, columna 4, muestra los valores del tiempo de protección predichos para cada compuesto. En concreto, de todas las nuevas moléculas propuestas se observa que para cada una de las cinco seleccionadas de partida se consigue al menos una modificación que confiere mayor tiempo de protección frente al mosquito (moléculas marcadas en negrita). En algunos casos se obtienen incluso valores de hasta 100 días de protección, muy considerables de cara a llevar a cabo una segunda fase de síntesis y ensayos de protección.

## CONCLUSIONES

La topología molecular ha sido usada con éxito para encontrar un modelo QSAR que prediga la actividad expresada en tiempo de protección frente al mosquito de una serie de compuestos derivados del N-acylpiperidina. Todos los descriptores moleculares usados son grafo-teóricos, y el modelo matemático empleado en este trabajo mantiene las características estructurales que involucran la propiedad relacionada, es decir, el tiempo de protección. Además, el modelo obtenido se ha aplicado a la búsqueda de nuevos compuestos activos mediante un cribado molecular, habiéndose propuesto una serie de compuestos con tiempos de protección predichos muy superiores (de hasta 100 días) a los convencionales.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Máster en Enfermedades Parasitarias Tropicales de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València los medios y la ayuda prestados en el desarrollo y preparación del trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Health Link BC January 2013. Insect Repellents and DEET, *British Columbia* 96.
- [2] S. C. Basak, D. R. Mills, A. T. Balaban, B. D. Gute, Prediction of mutagenicity of aromatic and heteroaromatic amines from structure: A hierarchical QSAR approach. *J Chem Inf Comput Sci* 41 (2001) 671-678.
- [3] R. García-Domenech, J. Galvez, J. V. de Julian-Ortiz, L. Pogliani, Some new trends in chemical graph theory. *Chem Rev* 108 (2008) 1127-1169.
- [4] A. R. Katritzky, Z. Wang, S. Slavov, M. Tsikolia, D. Dobchev, N. G. Akhmedov, U. Bernier, G. G. Clark and K. J. Linthicum, Synthesis and bioassay of improved mosquito repellents predicted from chemical structure. *PNAS* 21 (2008) 7359-7354.
- [5] J. Galvez, J. V. de Julian-Ortiz and R. García-Domenech, Application of molecular topology to the prediction of potency and selection of novel insecticides active against malaria vectors. *Theochem* 727 (2005) 107-113.
- [6] R. García-Domenech, J. Aguilera, A. El Moncef, S. Pocovi and Jorge Gálvez, Application of molecular topology to the prediction of mosquito repellents of a group of terpenoid compounds, *Molecular Diversity* 14(2) (2010) 321-329.
- [7] R. García-Domenech, P. García-Mujica, U. Gil, C. Casanova, J. Mireilli Beltrán, J. Gálvez, Search of QSAR models for natural sesquiterpenes repellent activity against the Yellow Fever mosquito, *Aedes aegypti*, *Afnidad* 67 (547) (2010) 187- 192.
- [8] L. B. Kier, L. H. Hall, Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research. *Academic Press, London* (1976).
- [9] L. B. Kier, L. H. Hall, Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis, *Wiley, New York* (1986).
- [10] J. Galvez, R. García-Domenech, M. T. Salabert, R. Soler, Charge indexes. New topological Descriptors. *J Chem Inf Comput Sci* 34 (1994) 520-525.
- [11] H. J. Wiener, Structural determination of paraffin boiling points. *Journal of the American Chemical Society* 69(1) (1947) 17-20.
- [12] DESMOL11 Software. Unidad de Investigación de Diseño de Fármacos y Conectividad Molecular. Facultad de Farmacia Universitat de València, Spain.
- [13] Statistica 8.0 (2008) Statsoft Inc <http://www.statsoft.com>

