

QSAR АНАЛІЗ ПОХІДНИХ N³ ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 3H-ТІАЗОЛО [4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИОКСИДАНТНИХ ЗАСОБІВ

Кленіна О.В., Огурцов В.В., Чабан Т.І., Приходько С.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів,
Україна

olena_klenina@yahoo.com

У розробці нових методів синтезу гетероциклічних сполук із заданими властивостями, особливо біологічно активних речовин, постійно зростає значення мають дослідження і виявлення зв'язку "структура-активність" або "структура-властивість", а також розвиток методологій комп'ютерного молекулярного моделювання.

Для встановлення об'єктивних характеристик кореляції "структура – антиоксидантна активність" з метою створення теоретичної платформи для спрямованого синтезу потенційних "лікоподібних" молекул проведено QSAR аналіз з використанням результатів фармакологічного *in vitro* скринінгу антиоксидантної активності 32 раніше синтезованих N³ заміщених похідних 3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону. Загальні структури N³ заміщених похідних 3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та хімічна будова замісників *R* наведено на рис.1.

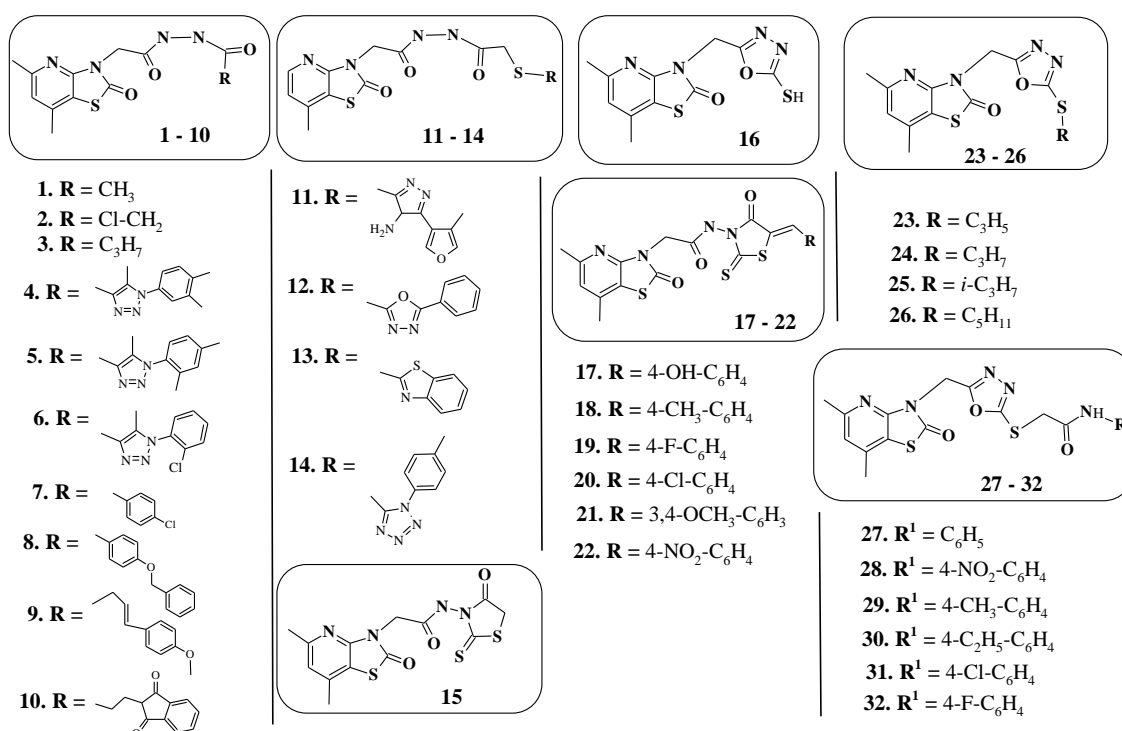


Рис.1. Загальні структури N³ заміщених похідних 3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та хімічна будова замісників *R*

За результатами аналізу було одержано ряд трьохпараметричних моделей, що характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю:

$$\text{РПА, \%} = -26,569 \text{ MATS4m} + 12,794 \text{ Mor13u} - 33,008 \text{ ALOGPS_logP} + 34,397 \quad (n = 24; R=0,901; s = 2,972; F = 28,867; p < 0,0001; Q^2 = 0,578; S_{\text{Press}} = 4,458);$$

РПА,% = +18,4827 GATS2m + 16,7743 GATS5m – 30,3645 SPAN + 9,6505 ($n = 24$; $R=0,894$; $s = 3,077$; $F = 26,485$; $p < 0,0001$; $Q^2 = 0,606$; $S_{Press} = 4,307$);

РПА,% = -23,528 MATS4m - 10,302 HTm - 23,035 ALOGPS_logP + 39,1632
($n = 24$; $R=0,877$; $s = 3,291$; $F = 22,313$; $p < 0,0001$; $Q^2 = 0,548$; $S_{Press} = 4,923$).

Інтерпретація одержаних моделей, які містять 2D просторовий автокореляційний коефіцієнт Морана з лагом 4, зваженим за атомними масами, MATS4m, що характеризує топологічну структуру сполук, дозволяє стверджувати, що присутність у молекулах речовин структурних фрагментів із сумою топологічних відстаней, рівною 4, термінальні атоми яких мають високі значення атомних мас, є небажаним. Одержані з використанням 2D автокореляційних індексів Гері GATS2m і GATS5m рівняння багатопараметричної регресії дозволяють встановити, що присутність у молекулах досліджуваних речовин структурних фрагментів із сумами топологічних відстаней, рівними 2 і 5, термінальні атоми яких мають високі атомні маси, відповідає зростанню антиоксидантної активності сполук. Побудовані QSAR моделі містять також 3D дескриптори з підгруп Геометричні дескриптори, 3D-MoRSE та GETAWAY. Аналіз моделі 2, що містить величину геометричного дескриптора розміру SPAN, який визначається як радіус найменшої сфери, з центром у центрі маси молекули, яка повністю охоплює всі атоми, вказує на те, що збільшення розмірів молекул за рахунок збільшення відстані певних атомів і фрагментів у молекулах від центру її маси призводить до зменшення рідикалпоглинаючої активності сполук. Антиоксидантна активність досліджуваних сполук визначається також величинами 3D-MoRSE дескриптора MoR13u, що міститься у моделі 1. Аналіз моделі 1 вказує на зростання антиоксидантної активності речовин при збільшенні величин дескриптора MoR13u, отже, зростання активності відбувається при інтенсивному розсіюванні потоку електронів різними групами атомів. Модель 3 містить величину 3D дескриптора HTm, що належить до групи GETAWAY дескрипторів. Індеси H є молекулярними дескрипторами для встановлення кореляції структура-властивість, вони кодують інформацію про структурні фрагменти, а також про ефективні положення замісників і фрагментів у молекулярному просторі. Від'ємний знак коефіцієнта регресії для дескриптора HTm у моделі 3 вказує на те, що активність сполук зростатиме, коли кожна пара важких атомів буде мати низьку здатність до взаємодії, зокрема це буде можливим, якщо важкі атоми будуть розташовані з протилежних сторін від центра молекули, так, щоб ступінь їх взаємної доступності була низькою.

Моделі 1 і 3 також містять дескриптор ALOGPS_logP (коефіцієнт розподілу октанол-вода Гхосе-Кріппена), що відноситься до групи молекулярних властивостей. Аналіз цих моделей вказує на те, що антиоксидантна активність досліджуваних сполук зростає при зменшенні величин ALOGPS_logP, що відповідає посиленню гідрофільних властивостей речовин.

Побудовані QSAR моделі в подальшому можуть бути використані для віртуального скринінгу антиоксидантної активності речовин даного класу сполук.