

УДК 547.892+544-971.62+615.31+544.165+544.122

Е. А. Лукьянова<sup>1</sup>, Л. Н. Огниченко<sup>2</sup>, Т. А. Юрпалова<sup>2</sup>, Н. А. Буренкова<sup>2</sup>,  
С. П. Смутьский<sup>2</sup>, В. И. Павловский<sup>2</sup>, С. А. Андронати<sup>1,2</sup>, В. Е. Кузьмин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,  
ул. Дворянская, 2, Одесса 65082, Украина, email: lykich98odessa@gmail.com

<sup>2</sup>Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины,  
Люстдорфская дорога, 86, Одесса 65080, Украина

### QSAR АНАЛИЗ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ЭФИРОВ 7-БРОМ-3-ГИДРОКСИ-5-(2'-ХЛОР)ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО- 3H-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ С ЦЕНТРАЛЬНЫМИ БЕНЗДИАЗЕПИНОВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ ЦНС

Проведен QSAR анализ влияния структуры производных 3-замещенных 1,4-бенздиазепинов на термодинамические характеристики их комплексообразования с центральными бенздиазепиновыми рецепторами (ЦБДР) ЦНС. Разработан для малых выборок новый подход к построению статистических моделей и оценки их прогнозирующей способности. Используя структурные дескрипторы, рассчитанные с помощью программы Dragon, и дескрипторы, рассчитанные в рамках метода, основанного на симплексном представлении молекулярной структуры, построены адекватные 2D-PLS QSAR модели. Сделано предположение, что определенное влияние на термодинамические характеристики взаимодействия лигандов с ЦБДР оказывает количество водородных атомов у углеродного атома, находящегося рядом с карбонильной группой, что может быть связано с эффектом гиперконъюгации. На основе анализа зависимостей Экснера было выдвинуто предположение о различии механизмов взаимодействия метил-замещенного соединения с ЦБДР от других исследуемых соединений.

**Ключевые слова:** QSAR анализ, бенздиазепиновые рецепторы, термодинамика комплексообразования, симплексное представление молекулярной структуры.

Среди соединений ряда 3-замещенных 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов известны высокоэффективные анксиолитики, гипноседативные средства, анальгетики и другие перспективные биологически активные вещества, взаимодействующие с центральными бенздиазепиновыми рецепторами (ЦБДР). Эффективность комплексообразования 1,4-бенздиазепинов с соответствующими рецепторами имеет большое значение, поэтому важным является анализ влияния природы заместителей на термодинамический профиль комплексообразования 3-замещенных 1,4-бенздиазепинов с ЦБДР.

Ранее в работе [1] были изучены термодинамические параметры комплексообразования 3-ацилокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов с ЦБДР крыс (соединения 1-6) (рис. 1).

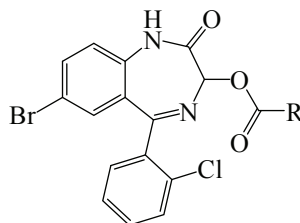


Рис. 1. Исследуемые соединения:

1, R = CH<sub>3</sub>; 2, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 3, R = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

4, R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 5, R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

6, R = *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

Цель данной работы – анализ влияния структуры исследуемых соединений (1-6) на термодинамические характеристики ( $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$  и  $\Delta G^0$ ) и константы ( $K_i$ ) их комплексообразования с ЦБДР. Ключевой проблемой QSAR анализа в данной работе явилось количество исследуемых соединений. Данная выборка содержит слишком мало соединений (6 молекул), поэтому для решения поставленной задачи неприменимы стандартные процедуры QSAR анализа. В связи с этим важной методической задачей работы была разработка специального подхода, позволяющего построить адекватные QSAR модели, обладающие прогнозирующей способностью для «сверхмалой» обучающей выборки исследуемых соединений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе для QSAR анализа была использована исходная информация, приведенная в работе [1] (табл. 1).

Для исследуемых соединений был проведен расчет структурных дескрипторов при использовании подхода SiRMS [2, 3], основанного на симплексном представлении молекулярной структуры, а также были рассчитаны дескрипторы с использованием программы Dragon [4].

Таблица 1

Термодинамические параметры и константы комплексообразования исследуемых соединений с ЦБДР [1]

Свойство	Т, К	Радикал в исследуемом соединении					
		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
$\Delta G^0$ , кДж/моль	298	-46,8	-47,3	-50,7	-48,5	-49,0	-47,8
$\Delta H^0$ , кДж/моль	298	32,3	-6,9	-5,6	-14,4	-6,5	-21,0
$\Delta S^0$ , Дж/(моль×К)	298	267	136	151	114	143	90
$K_i$ , нМ	273	16,50	4,10	0,89	1,70	1,90	1,91
	283	11,80	4,40	1,10	2,20	2,20	3,19
	293	6,05	4,70	1,20	3,00	2,40	3,91
	298	6,21	5,10	1,30	3,20	2,59	4,19
	303	4,56	5,40	1,31	3,60	2,70	5,00
	308	3,13	5,50	1,36	3,60	2,70	5,83

Симплексный подход заключается в выделении и подсчёте количества связанных фрагментов (содержащих 2 – 4 атома) молекулы. Дифференциация атомов в этих фрагментах проводится не только с учетом их меток, но и с помощью их группировки с точки зрения величин различных атомных свойств. Для такой дифференциации атомов в симплексе могут быть использованы различные физико-химические характеристики, в частности: частичный заряд на атоме [5], липофильность [6], атомная рефракция [7], параметры ван-дер-ваальсовых взаимо-

действий [8], способность выступать донором/ акцептором водорода потенциальной Н-связи и т.п. Для атомных характеристик, имеющих действительные значения (заряд, липофильность и т.п.) на предварительной стадии проводится разделение диапазона всех возможных значений на определенное количество дискретных групп. Количество групп (G) является настроечным параметром и может варьироваться (как правило, G=3-7). Метка атома определяется с точки зрения его принадлежности к той или иной группе. Детали расчета симплексных дескрипторов подробно описаны в работах [1, 3]. Учитывая, что исследуемые соединения структурно однородны и количество различающихся фрагментов весьма ограничено, необходимым является использование интегральных дескрипторов, характеризующих молекулу как целостный объект. Для этого в набор структурных параметров были включены 2D-дескрипторы из программы Dragon [4]. Большая часть из них являются интегральными структурными характеристиками молекулы, но, к сожалению, трудно интерпретируемыми, так как они рассчитываются на основе сложных функций и матриц свойств, описывающих молекулу. Помимо этого, использовались некоторые тривиальные интегральные характеристики молекулы, в частности – молекулярная масса, молекулярная рефракция, липофильность, выравненная электроотрицательность [9].

Следует отметить, что в данной работе расчет дескрипторов проводился на 2D уровне представления молекулярной структуры, когда принимается во внимание только топология молекулы, т.е. вся информация извлекается из ее структурной формулы. 2D-QSAR модели наиболее популярны в исследованиях структура – свойства.

Так как исследуемый набор соединений слишком мал, была разработана специальная процедура формирования обучающих и тестовых выборок (рис. 2).

Пусть исходная выборка содержит  $n$  молекул ( $n=6$  в данной работе). Допустим, что первая молекула попадает в тестовую выборку, тогда остальные молекулы поочередно дублируются, т.е. в обучении количество молекул остается равным  $n$ . Таким образом, для первой молекулы будет сформировано  $(n-1)$  выборок, состоящих из обучающей выборки и тестовой (данная молекула входит только в тест). Такая же процедура используется далее для всех остальных молекул. В результате получим всего  $n \cdot (n-1)$  выборок. Таким образом, в конечном итоге используется консенсусная QSAR модель, когда целевое свойство исследуемой молекулы прогнозируется ансамблем отдельных моделей, при построении которых эта молекула не учитывается. Как будет показано ниже из статистических параметров итоговых QSAR моделей, такая процедура позволяет избежать «эффекта переобучения» и получить адекватные модели, способные прогнозировать свойства новых молекул входящих в их «область применимости» (applicability of domain).

Для установления связи структура-свойство использовали популярный метод частичных наименьших квадратов (PLS) [10], хорошо зарекомендовавший себя в ситуациях, когда число дескрипторов значительно превышает количество молекул в обучающей выборке. При построении PLS-соотношений предварительно были отсеяны взаимно-коррелирующие и постоянные параметры и использован генетический алгоритм [11] для формирования начальных наборов дескрипторов.

Для подтверждения «неслучайности» итоговых QSAR моделей была использована процедура «рандомизации» (*Y-Scrambling*) [9] – создание модели методом случайного подбора коэффициентов. Статистические характеристики случайных моделей, полученных при использовании процедуры *Y-Scrambling*, должны быть ниже по показателям, чем у конечных моделей.

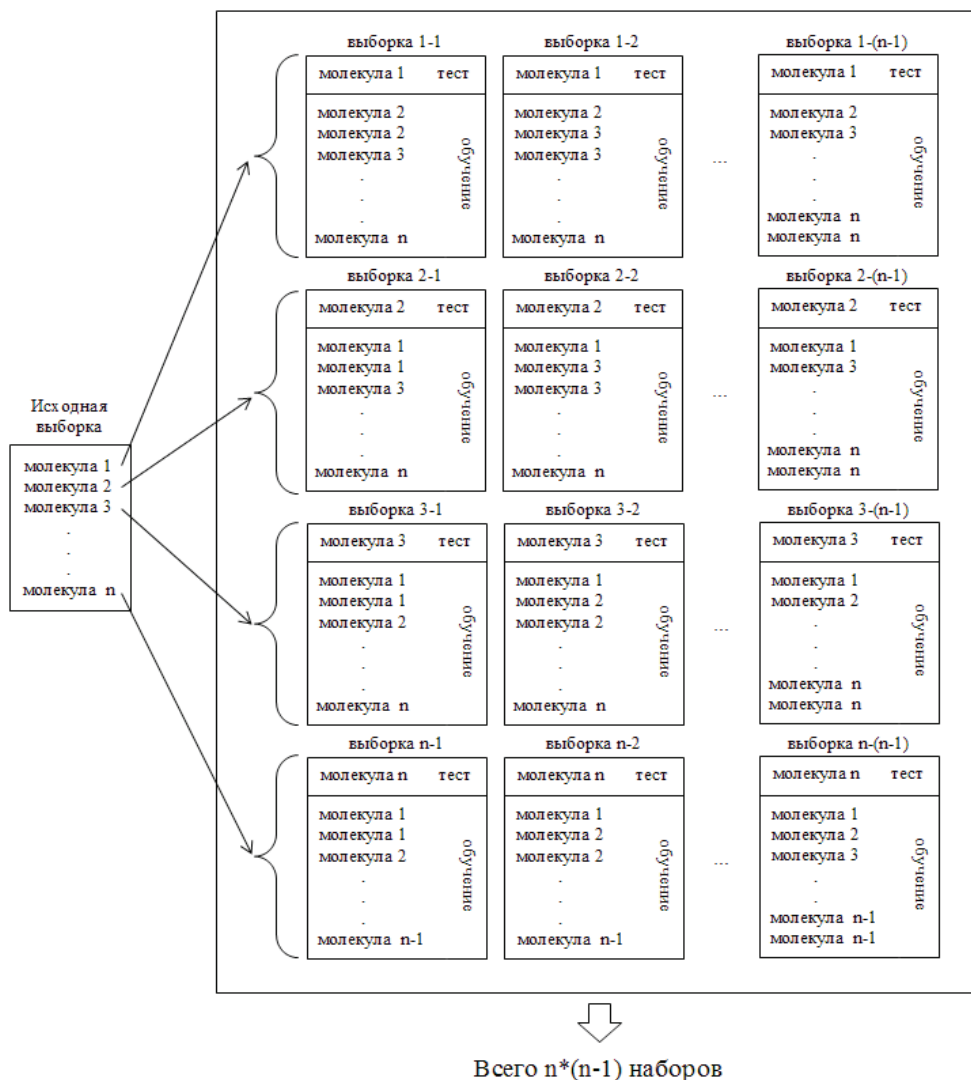


Рис. 2. Схема формирования обучающих и тестовых выборок.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для каждой исследуемой термодинамической характеристики комплексообразования исследуемых соединений с ЦБДР, по процедуре описанной выше, было сформировано 30 соответствующих выборок, для которых были проведены построение и валидация соответствующих PLS моделей. Каждая модель включала только одну латентную переменную. Исходное количество дескрипторов (симплексных + интегральных) составило 2052.

По каждому свойству удалось построить вполне адекватные консенсусные QSAR-модели с хорошей прогнозирующей способностью: коэффициент детерми-

нации для обучающей выборки  $R^2 > 0,95$ , коэффициент детерминации для тестовой выборки  $R^2_{\text{test}} > 0,78$  (рис. 3).

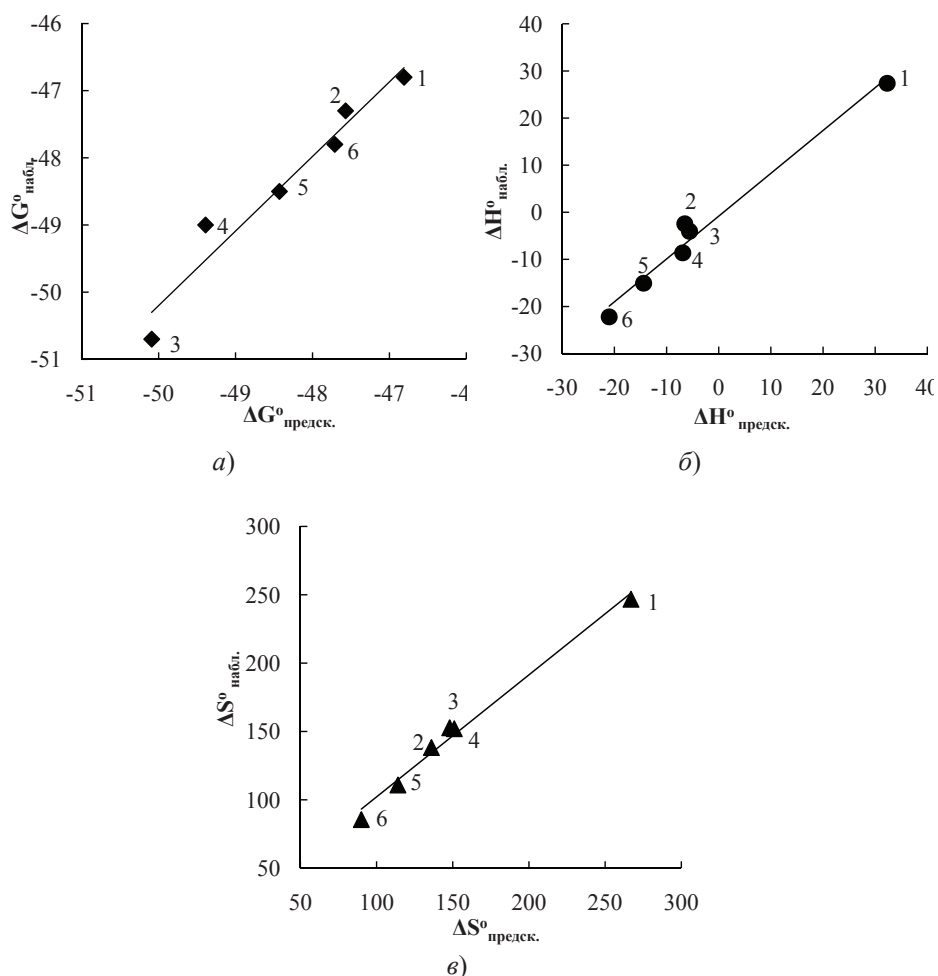


Рис. 3. Зависимость «наблюдаемые – предсказанные значения»  
 а)  $\Delta G^\circ$  ( $R^2 = 0,95$ ;  $R^2_{\text{test}} = 0,78$ ), б)  $\Delta H^\circ$  ( $R^2 = 0,98$ ;  $R^2_{\text{test}} = 0,91$ ), в)  $\Delta S^\circ$  ( $R^2 = 0,97$ ;  $R^2_{\text{test}} = 0,84$ ).

В результате проведения процедуры *Y-Scrambling* были получены следующие показатели: для  $\Delta G^\circ R^2(\text{scr}) = 0,80 \pm 0,04$ , для  $\Delta H^\circ R^2(\text{scr}) = 0,72 \pm 0,05$ , для  $\Delta S^\circ R^2(\text{scr}) = 0,77 \pm 0,05$ . Статистические показатели, полученные с помощью *Y-Scrambling* значительно ниже по сравнению с  $R^2$  конечных моделей, что указывает на неслучайность установленной связи между структурой исследуемых соединений и их термодинамическими характеристиками.

Для исследований тенденций изменения термодинамических параметров взаимодействия с ЦБДР при структурных вариациях были смоделированы три новых родственных производных 3-замещенных 1,4-бенздиазепинов: 7, R = H; 8,

$R = s\text{-C}_4\text{H}_9$  и  $9, R = i\text{-C}_4\text{H}_9$  (основной скелет этих соединений представлен на рис. 1). На основании консенсусных QSAR моделей были спрогнозированы значения энтропии, энтальпии и энергии Гиббса комплексообразования с ЦБДР для соединений 7, 8 и 9. При этом принималось во внимание соответствие новых молекул «области применимости» моделей.

Полученные результаты были использованы для интерпретации зависимостей термодинамических характеристик комплексообразования с ЦБДР от природы заместителей в положении 3 для 1,4-бенздиазепинов. В связи с малыми изменениями величины энергии Гиббса данных процессов интерпретирование связи «структура-энергия Гиббса» не проводилось. Из рис. 4 видно, что наблюдается некоторое повышение значений изменения энтальпии и энтропии комплексообразования исследуемых соединений с ЦБДР при переходе заместителя R от водорода к метилу, затем резкое падение при переходе от метила к этилу, а далее незначительные колебания значений термодинамических параметров для других заместителей. Можно заметить, что небольшое влияние на термодинамические характеристики оказывает количество водородных атомов у углеродного атома, находящегося рядом с карбонильной группой. Предположительно, это может быть связано с эффектом гиперконъюгации.

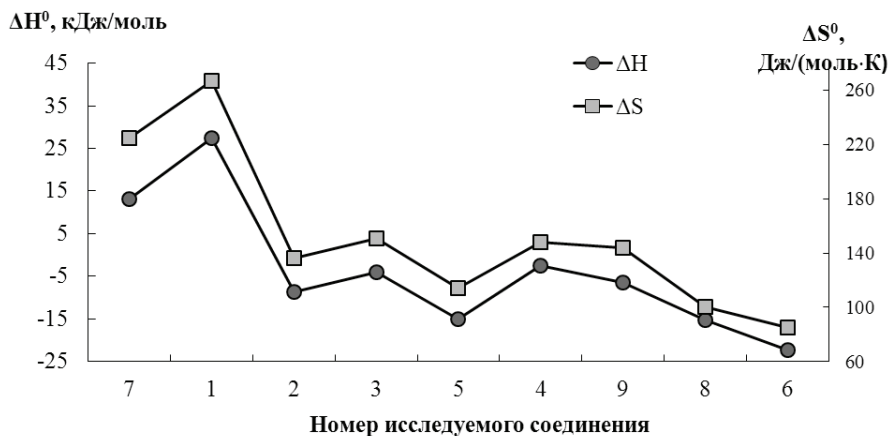


Рис. 4. Зависимость величин  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  от длины и разветвлённости углеводородного радикала

Ранее [1] на основании зависимости  $\Delta H^0$  от  $\Delta S^0$  было показано, что наблюдается энтальпийно – энтропийный компенсационный эффект для взаимодействия 1,4-бенздиазепинов с ЦБДР. В настоящей работе было проанализировано этот эффект для расширенной выборки (соединения 1-9), кроме того использовали подход Экснера [12] для более надежной оценки изоравновесной зависимости. Как известно [13], если строение соединения мало влияет на  $\ln K_1$ , линейная зависимость между  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  может быть следствием случайных ошибок эксперимента. Эквивалентная зависимость Экснера  $\ln K_1(T_1)$  от  $\ln K_1(T_2)$  лишена этого недостатка. В связи с этим, на основе спрогнозированных значений изменений энтальпии и энтропии комплексообразования исследуемых соединений с ЦБДР для смоделированных молекул 7, 8 и 9 были также рассчитаны константы комплексообразования

при температурах 308 К и 283 К. Используя эти величины, а также соответствующие данные из табл. 1 был построен график Экснера (рис. 5), на котором наблюдается явная линейная зависимость для всех исследуемых соединений, кроме 3-метил замещённого 1,4-бенздиазепина. Это свидетельствует [12] о том, что в последнем случае, вероятно, наблюдается другой механизм связывания с ЦБДР.

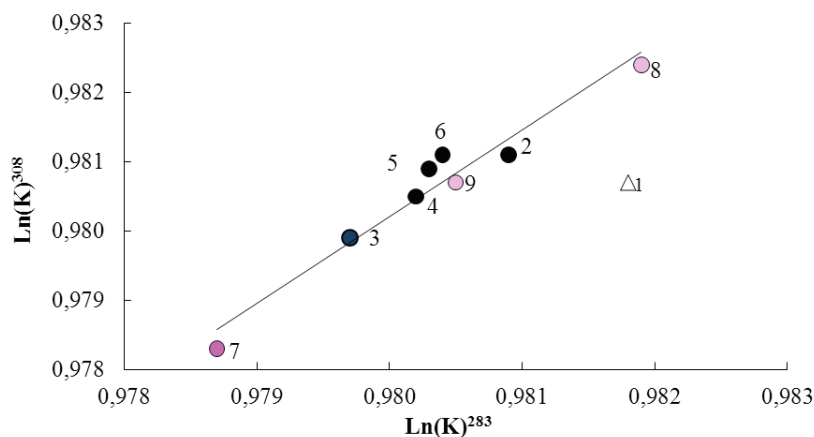


Рис. 5. Зависимость между константами комплексообразования исследуемых соединений с ЦБДР, рассчитанных при температурах 283 К и 308 К. ( $R^2 = 0,96$ ,  $y = 1,259x - 0,254$ ).

В заключение была проведена интерпретация QSAR моделей с точки зрения различных структурных факторов на основе анализа вкладов различных дескрипторов. Во всех случаях наиболее значительным оказался вклад интегральных Dragon дескрипторов (80-90%), детальная интерпретация которых затруднена. Тем не менее, анализ дескрипторов показал, что для величины  $\Delta G^0$  комплексообразования исследуемых соединений с ЦБДР наиболее влияющим является индекс (Psychotic-80) [4] структурного подобия исследуемых соединений антипсихотическим препаратам, что представляется вполне естественным. На величины  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  наиболее сильное влияние оказывает топологический индекс (EEig05), который определяется собственными значениями матриц смежности соответствующих молекулярных графов. По существу, этот индекс является характеристикой формы топологической модели молекулы и естественно, что такой параметр может характеризовать эффективность взаимодействия «рецептор – лиганд». Из фрагментных симплексных дескрипторов наибольшее влияние проявили четырехатомные фрагменты, как например:  $=C-CH_2-$  и  $=C-CH-C-$ . Отсюда можно предположить, что определенное влияние на термодинамический профиль комплексообразования исследуемых соединений с ЦБДР оказывает эффект гиперконъюгации (см. рис.4).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанная специальная процедура формирования ансамблей QSAR моделей позволила построить адекватные модели связи структуры молекул с термодинамическими параметрами их взаимодействия с ЦБДР для «сверх-



малой» выборки (6 соединений). Проведен прогноз термодинамических параметров комплексообразования с ЦБДР родственных соединений с R = H, изо-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; втор-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> с использованием симплексных дескрипторов и дескрипторов Dragon. Увеличение длины и разветвленности соответствующего алкильного заместителя от этила к изомерным бутилам не значительно влияет на взаимодействие лигандов с ЦБДР.

Из анализа зависимости Экснера было показано, что механизм взаимодействия метил-замещенного соединения с ЦБДР отличается от механизма взаимодействия с ЦБДР других исследуемых 1,4-бенздиазепинов. Высказано предположение, что определенное влияние на термодинамические характеристики взаимодействия лигандов с ЦБДР оказывает количество водородных атомов у углеродного атома алкила, находящегося рядом с карбонильной группой, что возможно связано с эффектом гиперконъюгации.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андронати С.А., Смольский С.П., Павловский В.И., Бойко И. А., Юрпалова Т.А., Полищук П.Г. Вклады специфических и неспецифических взаимодействий в комплексообразование эфиров 7-бром-3-гидрокси-5-(о-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов с центральными бенздиазепиновыми рецепторами // Теор. и эксперим. химия. – 2012. – Т. 48, N 5, С. 297-302.
2. Kuz'min V., Artemenko A., Muratov E. Hierarchical QSAR Technology on the Base of Simplex Representation of Molecular Structure // J. Comp-Aid Mol Des. – 2008. – Vol. 22, N 6-7. – P. 403-421.
3. Kuz'min V.E., Muratov E.N., Artemenko A.G., Gorb L.G., Qasim M., Leszczynski J. The effect of nitroaromatics' composition on their toxicity in vivo: Novel, efficient non-additive 1D QSAR analysis // Chemosphere. – 2008. – Vol. 72, N 9. – P. 1373-1380. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.04.045>
4. Dragon Professional version 5.5 -2007 (URL : <http://www.taletе.mi.it>)
5. Jolly W.L., Perry W.B. Estimation of atomic charges by an electronegativity equalization procedure calibration with core binding energies. // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95, N 17. – P. 5442-5450. <https://doi.org/10.1021/ja00798a002>
6. Wang R., Fu Y., Lai L. A new atom-additive method for calculating partition coefficients // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1997. – Vol. 37. – P. 615-621. <https://doi.org/10.1021/ja00798a002>
7. Иоффе Б.В. Рефрактометрические методы химии. – Л.: Химия. – 1983. – 352 с.
8. Rappe A.K., Casewit C.J., Colwell K.S., Goddard III W.A., Skiff W.M. UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – Vol. 114, N 25. – P. 10024-10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
9. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N., Polischuk P.G., Ognichenko L.N., Liahovsky A.V., Hromov A.I., Varlamova E.V. Virtual Screening and Molecular Design Based on Hierarchical QSAR Technology. From Springer-Verlag New York Inc. Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications. Series: Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics, Vol. 8. Part I, Chapter 5. Puzyn, Tomasz; Leszczynski, Jerzy; Cronin, Mark T.D. (Eds.), – 2010. – 423 p.
10. Rännar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S. A PLS Kernel Algorithm for Data Sets with Many Variables and Fewer objects. Part 1: Theory and Algorithm // J. Chemometrics. – 1994. – Vol. 8, N 2. – P. 111-125. <https://doi.org/10.1002/cem.1180080204>
11. Rogers D., Hopfinger A.J. Application of Genetic Function Approximation to Quantitative Structure-Activity Relationships and Quantitative Structure-Property Relationships // J. Chem. Inf. Comp. Sci. – 1994. – Vol. 34, N 4. – P. 854-866. <https://doi.org/10.1021/ci00020a020>
12. Гаммет Л. Основы физической органической химии. – М.: Мир. – 1972. – 511 с.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2017



О. О. Лук'янова<sup>1</sup>, Л. М. Огніченко<sup>2</sup>, Т. О. Юрпалова<sup>2</sup>, Н. А. Буренкова<sup>2</sup>,  
С. П. Смульський<sup>2</sup>, В. І. Павловський<sup>2</sup>, С. А. Андронаті<sup>1,2</sup>, В. Є. Кузьмін<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,  
вул. Дворянська, 2, Одеса 65082, Україна, email: lykich98odessa@gmail.com

<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України,  
Люстдорфська дорога, 86, Одеса 65080, Україна

### QSAR АНАЛІЗ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ЕСТЕРІВ 7-БРОМ-3-ГІДРОКСИ-5-(2'-ХЛОР)ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО- 3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ З ЦЕНТРАЛЬНИМИ БЕНЗДІАЗЕПІНОВИМИ РЕЦЕПТОРАМИ ЦНС

Проведено QSAR аналіз впливу структури похідних 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів на термодинамічні характеристики ( $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$  і  $\Delta G^0$ ) їх комплексоутворення з центральними бенздіазепіновими рецепторами (ЦБДР) ЦНС. Основною проблемою аналізу виявилась незначна кількість досліджуваних сполук, у зв'язку з чим було розроблено новий підхід для малих вибірок щодо побудови статистичних моделей та оцінки їхньої прогнозувальної здатності. Використовуючи спеціальну процедуру для формування навчальних та тестових вибірок, структурні дескриптори, розраховані за допомогою програми Dragon, і дескриптори, розраховані в рамках методу, що базується на симплексному представленні молекулярної структури, було побудовано адекватні 2D-PLS моделі «структура - термодинамічні параметри» для «надзвичайно малого» набору досліджуваних речовин (6 сполук). Отримані моделі мають задовільні статистичні характеристики:  $R^2 > 0.95$  для навчальної вибірки,  $R^2_{\text{test}} > 0.78$  для тестової вибірки.

З метою більш детального аналізу впливу замісника на термодинамічні характеристики похідних 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів було спрогнозовано значення  $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$  і  $\Delta G^0$  комплексоутворення з ЦБДР для сполук з  $R = H$ ,  $i-C_4H_9$ ,  $s-C_4H_9$ . Встановлено, що збільшення довжини і розгалуженості відповідного алкільного заступника від етилу до ізомерних бутилів не суттєво впливає на взаємодію лігандів з ЦБДР. Зроблено припущення, що певний вплив на термодинамічні характеристики взаємодії лігандів з ЦБДР має кількість атомів Гідрогену, які зв'язані з атомом Карбону алкілу, що знаходиться поряд з карбонільною групою, що може бути пов'язано з ефектом гіперкон'югації. Метод Екснера дозволив виявити, що механізм взаємодії метил-заміщеної сполуки з ЦБДР відрізняється від механізму взаємодії з ЦБДР інших досліджуваних сполук.

**Ключові слова:** QSAR аналіз, бенздіазепінові рецептори, термодинаміка комплексоутворення, симплексне представлення молекулярної структури.

Е. А. Lukianova<sup>1</sup>, Л. Н. Ognichenko<sup>2</sup>, Т. А. Yurpalova<sup>2</sup>, N. A. Burenkova<sup>2</sup>,  
S. P. Smulsky<sup>2</sup>, V. I. Pavlovsky<sup>2</sup>, S. A. Andronati<sup>1,2</sup>, V. E. Kuzmin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Odessa I.I. Mechnikov National University, Dvoryanskaya str., 2, Odessa, 65082, Ukraine,  
email: lykich98odessa@gmail.com

<sup>2</sup>O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute, NAS of Ukraine  
Lustdorfska Doroga, 86, Odesa 65080, Ukraine

### QSAR ANALYSIS OF COMPLEXATION OF ETHERS OF 7-BROM- 3-HYDROXY-5- (2'-CHLORO) PHENYL-1,2-DIHYDRO-3H-1,4- BENZODIAZEPIN-2-ONES WITH CENTRAL BENZODIAZEPINE RECEPTORS CNS

QSAR analysis of the structural influence of 3-substituted 1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine derivatives on the thermodynamic characteristics ( $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$  and  $\Delta G^0$ ) of their complexation with

central benzodiazepine receptors (CBDR) CNS was carried out. The amount of investigated compounds was the main problem of QSAR analysis in this study. For small sets a new approach was developed for constructing statistical models and estimating their predictive ability. The developed special procedure for the generation of ensembles of QSAR models made it possible to construct adequate «structure – thermodynamic parameters» models for an «extremely small» set (6 compounds). 2D-PLS QSAR models were developed using the structural descriptors calculated by Dragon program and the descriptors calculated by the method based on the simplex representation of the molecular structure. The consensus models with quite good statistical characteristics ( $R^2 > 0.95$  for work set,  $R^2_{\text{test}} > 0.78$  for test set) were obtained for thermodynamic characteristics complexation of investigated compounds. The prognosis of the thermodynamic parameters of binding of the related compounds with R = H, iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, sec-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> to the CBDR was carried out using the simplex descriptors and Dragon descriptors. The increase in the corresponding alkyl substituent from ethyl to isomeric butyl does not significantly affect the interaction of ligands with the CBDR. It is assumed that the amount of Hydrogen atoms bounding to the Carbon atom adjacent to the carbonyl group has a certain influence on the thermodynamic characteristics of ligands interaction with CBDR; this may be due to the hyperconjugation effect. Exner's method has revealed that the mechanism of interaction of the methyl-substituted compound with the CBDR differs from the mechanism of interaction with the CBDR of other investigated compounds.

**Key words:** QSAR analysis, benzodiazepine receptors, complexation thermodynamics, simplex representation of molecular structure.

## REFERENCES

1. Andronati S.A., Smulskiy S.P., Pavlovskiy V.I., Boyko I. A., Yurpalova T.A., Polishchuk P.G. *Vklady spetsificheskikh i nespetsificheskikh vzaimodeystviy v kompleksobrazovanie efirov 7-brom-3-gidroksi-5-(o-khlor)fenil-1,2-digidro-3N-1,4-benzodiazepin-2-onov s tsentralnymi benzodiazepinovymi retseptorami*. Teor. i eksperim. khimiya., 2012, vol. 48, no 5, pp. 297-302. (in Russian)
2. Kuz'min V., Artemenko A., Muratov E. *Hierarchical QSAR Technology on the Base of Simplex Representation of Molecular Structure*. J. Comp-Aid Mol Des., 2008, vol. 22, no 6-7, pp. 403-421.
3. Kuz'min V.E., Muratov E.N., Artemenko A.G., Gorb L.G., Qasim M., Leszczynski J. *The effect of nitroaromatics' composition on their toxicity in vivo: Novel, efficient non-additive 1D QSAR analysis*. Chemosphere., 2008, vol. 72, no 9, pp. 1373-1380. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.04.045>
4. Dragon Professional version 5.5 – 2007. (URL : <http://www.taletе.mi.it>)
5. Jolly W.L., Perry, W.B. *Estimation of atomic charges by an electronegativity equalization procedure calibration with core binding energies*. J. Am. Chem. Soc., 1973, vol. 95, pp. 5442-5450. <https://doi.org/10.1021/ja00798a002>
6. Wang R., Fu Y, Lai L. *A new atom-additive method for calculating partition coefficients*. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1997, vol. 37, pp. 615-621. <https://doi.org/10.1021/ja00798a002>
7. Ioffe B.V. *Refraktometricheskie metody khimii*. Lenincrad, Khimiya, 1983, 352 p. (in Russian)
8. Rappe A.K., Casewit C.J., Colwell K.S., Goddard III W.A., Skiff W.M. *UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations*. J. Am. Chem. Soc., 1992, vol. 114, no 25, pp. 10024-10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
9. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N., Polishchuk P.G., Ognichenko L.N., Liahovsky A.V., Hromov A.I., Varlamova E.V. *Virtual Screening and Molecular Design Based on Hierarchical QSAR Technology*. Springer-Verlag, New York Inc. Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications. Series: Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics, vol. 8. Part I, Chapter 5. Puzyn, Tomasz, Leszczynski, Jerzy; Cronin, Mark T.D. (Eds.), 2010, 423 p.
10. Rännar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S. *A PLS Kernel Algorithm for Data Sets with Many Variables and Fewer objects. Part I: Theory and Algorithm*. J. Chemometrics., 1994, vol. 8, pp. 111-125. <https://doi.org/10.1002/cem.1180080204>
11. Rogers D., Hopfinger A.J. *Application of Genetic Function Approximation to Quantitative Structure-Activity Relationships and Quantitative Structure-Property Relationships*. J. Chem. Inf. Comp. Sci., 1994. – Vol. 34, N 4. – P. 854-866. <https://doi.org/10.1021/ci00020a020>
12. Gammet L. *Osnovy fizicheskoy organicheskoy khimii*. Moscow, Mir, 1972, pp. 511. (in Russian).