

Ю. М. Кононович, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко

## Вивчення кількісного взаємозв'язку між структурою похідних циклопента [d] піримідин-2,4(3H,5H)-діону та їхньою спазмолітичною активністю

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

**Ключові слова:** QSAR, циклопента [d] піримідин-2,4(3H,5H)-діони, спазмолітична активність

Спазмолітики – це лікарські засоби, що послаблюють або повністю усувають спазми гладеньких м'язів внутрішніх органів (бронхів, сечо- та жовчовивідних шляхів, шлунка, кишківника тощо) та кровоносних судин. Їх розподіляють на дві групи: нейротропні та міотропні. Міотропні спазмолітики, на відміну від нейротропних, спричиняють пряму дію на гладеньком'язові клітини, змінюючи іонний баланс клітинної мембрани. Вони використовуються при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, урологічних захворюваннях, у гінекології тощо [1].

Незважаючи на широкий арсенал спазмолітичних засобів, доступних сьогодні для використання в медичній практиці, актуальним є пошук нових, більш ефективних та менш токсичних препаратів. Серед підходів, що використовуються для вирішення цієї проблеми, важливе місце займає метод QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), який позитивно зарекомендував себе при встановленні залежності між структурами сполук та їхньою біологічною активністю.

Раніше було показано, що синтезовані нами похідні циклопента [d] піримідин-2,4(3H,5H)-діону проявляють спазмолітичну активність, дослідження якої виконано у відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом професора М. А. Мохорта [2–5].

**Мета дослідження** – вивчення взаємозв'язку між структурою похідних

циклопента [d] піримідин-2,4(3H,5H)-діону та їхньою спазмолітичною активністю як теоретичної основи для подальшого спрямованого конструювання ефективних спазмолітиків.

**Матеріали та методи.** Вивчення взаємозв'язку «структура–активність» (QSAR аналіз) було проведено методами кореляційного та регресійного аналізів (метод покрокової регресії) за допомогою програми Statistica 6.0 [8]. Були використані такі статистичні показники:  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $R$  – коефіцієнт множинної кореляції,  $R^2$  – коефіцієнт детермінації,  $adjusted\ R^2$  – коригований коефіцієнт детермінації,  $S_{est}$  – стандартна похибка оцінювання,  $F$  – F-критерій Фішера,  $df$  – число ступенів свободи для F-критерію Фішера,  $t$  – t-критерій Ст'юдента,  $p$  – статистична значущість та  $N$  – кількість сполук. Якість регресійної моделі перевіряли крос-валідацією (методом *Leave-one-out*). Квадрат коефіцієнта кореляції перехресного контролю  $Q^2$  та стандартну похибку прогнозу SDEP розраховували за формулами:

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum (y_{obs} - y_{pred})^2}{\sum (y_{obs} - y_{mean})^2}, \quad (2)$$

$$SDEP = \sqrt{\frac{\sum (y_{obs} - y_{pred})^2}{N}}, \quad (3)$$

де:  $y_{obs}$  – експериментальне значення;  $y_{pred}$  – прогнозоване значення;  $y_{mean}$  – середнє значення;  $N$  – кількість сполук.

Показниками спазмолітичної активності (залежна змінна) були значення

ефективних концентрацій  $EC_{50}$  (мкМ/л), що розраховували за формулою:

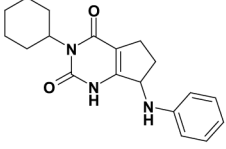
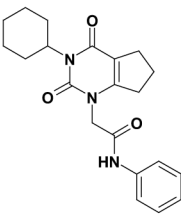
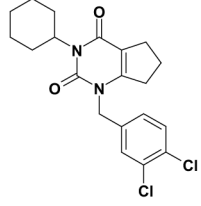
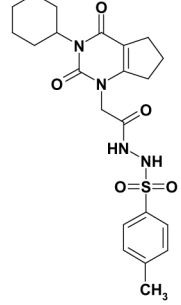
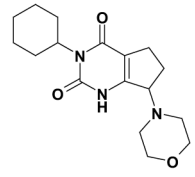
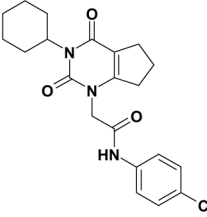
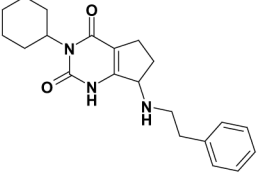
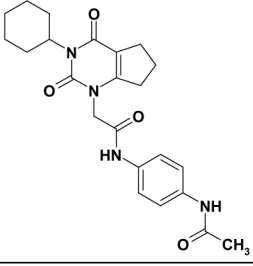
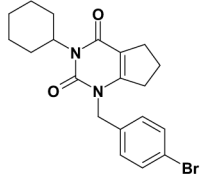
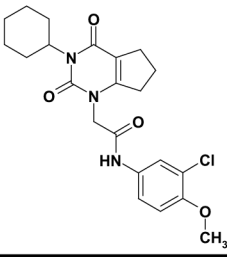
$$pEC_{50} = -\log EC_{50} \quad (1)$$

Для характеристик структури похідних циклопента [d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону (незалежні змінні) використовували розрахункові дескрип-

тори ( $> 1600$  дескрипторів). Оптимізацію структур похідних здійснювали за програмою HyperChem Professional 8.0 з використанням напівемпіричного методу розрахунків AM1 та алгоритму Полака-Рибера (спряжених градієнтів) до RMS градієнта 0,001 ккал/Å·моль [6]. Для скорочення часу, необхідного

Таблиця 1

Структурні формули та спазмолітична активність ( $pIC_{50}$ ) похідних циклопента [d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону

№	Структурна формула	$pEC_{50}$	№	Структурна формула	$pEC_{50}$
1		-4,92	6		-4,91
2		-5,36	7		-4,52
3		-6,22	8		-5,30
4		-4,81	9		-6,79
5		-4,81	10		-6,02

для мінімізації енергії молекул методом AM1, була проведена попередня оптимізація геометрії молекул методом молекулярної механіки (ММ+). У результаті розрахунків було одержано ряд електронних та енергетичних індексів, а також оптимізовану геометрію молекул, яка була використана для розрахунку дескрипторів різних класів за допомогою програми E-DRAGON [7].

**Результати та їх обговорення.** Структурні формули похідних циклопента [d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону та характеристики їхньої спазмолітичної активності (pEC<sub>50</sub>) надано в таблиці 1.

За результатами кореляційного аналізу було виділено дескриптори, які мали значущі кореляції з показником спазмолітичної активності на рівні коефіцієнта кореляції (0,63–0,766) (табл. 2, 3). Зокрема, коефіцієнт Морана MATS2e корелює з pEC<sub>50</sub> на рівні коефіцієнта кореляції  $r = 0,766$ , топологічний індекс заряду JGI6 –  $r = -0,739$ , показник ліпофільності LogP (логарифм коефіцієнта розподілу сполук у системі «октанол – вода») –  $r = 0,715$  тощо (табл. 3).

За результатами регресійного аналізу встановлено, що найкращі результати мають моделі, які містять дві неза-

лежні змінні (дескриптори). При цьому коефіцієнт детермінації знаходиться в межах (0,775–0,893). Зокрема, застосування дескриптора LogP разом з автокореляційним дескриптором – коефіцієнтом Морана, зваженого за електро-негативністю (MATS1e), дозволяє одержати модель 1, яка включає 77,5 % варіації pEC<sub>50</sub> (R = 0,881) (рис. 1).

$$\text{Модель 1: } pEC_{50} = -4,867 + 0,41(\text{LogP}) + 7,56(\text{MATS1e}) \quad (4)$$

$$R = 0,881; R^2 = 0,775; \text{adjusted } R^2 = 0,711; \text{Sest} = 0,398; F = 12,079; df = 2,7; p = 0,005; N = 10.$$

Аналіз вкладів дескрипторів за стандартизованими регресійними коефіцієнтами (Бета-коефіцієнти) показує, що вклад LogP у регресію (4) дещо більший за вклад MATS1e (0,587 та 0,530 для LogP та MATS1e відповідно). Позитивні знаки при Бета-коефіцієнтах показують, що значення pEC<sub>50</sub> зростає при збільшенні значень дескрипторів LogP та MATS1e.

Автокореляційний дескриптор – коефіцієнт Гері, зважений за електро-негативністю (GATS1e) ( $r = -0,714$ ), сукупно з центричним індексом Lop ( $r = -0,699$ ), який визначає розгалуженість молекули, дозволяє одержати модель, яка описує 89,3 % варіації pEC<sub>50</sub> (рис. 2).

Таблиця 2

Дескриптори структури, використані в кореляційному аналізі

Дескриптор	Опис
LogP	Показник ліпофільності [9]
Lop	Топологічний дескриптор – індекс центричності [10, 11]
JGI6	Топологічний індекс заряду – середній топологічний індекс заряду 6-го порядку [12, 13]
Mor10u, Mor10e, Mor10p	3D-MORSE дескриптори (3D-Molecule Representation of Structures based on Electron diffraction) [14–16]
RDF120m, RDF120e	Коди функцій радіального розподілу [17]
E1v, E1p	WHIM – зважені цілісні інваріантні молекулярні дескриптори, які є результатом аналізу головних компонент зваженої матриці, побудованої на основі центрованих атомних координат для молекули в енергетично вигідній конформації [18, 19]
BELm6	Нижнє характеристичне число Бурден-матриці [20]
MATS1v, MATS2v, MATS1e, MATS2e	Автокореляційні топологічні дескриптори. Коефіцієнти Морана [21]
GATS1e, GATS2e, GATS3e, GATS4e	Автокореляційні топологічні дескриптори. Коефіцієнти Гері [22]
R6u, R4v, R5v, R6e, R4p, R5p	GETAWAY – сумісна геометрична, топологічна та хімічна інформація про структуру молекул [23, 24]

Результати кореляційного аналізу (парні кореляції спазмолітичної активності ( $pEC_{50}$ ) з дескрипторами)

Дескриптор	$r$	$t$	$p$
LogP	0,715	2,890	0,020
Lop	-0,699	-2,762	0,025
JGI6	-0,739	-3,107	0,015
Mor10u	0,716	2,900	0,020
Mor10e	0,696	2,741	0,025
Mor10p	0,658	2,474	0,038
RDF120m	-0,686	-2,665	0,029
RDF120e	-0,654	-2,443	0,040
E1v	0,699	2,762	0,025
E1p	0,672	2,564	0,033
BELm6	-0,663	-2,507	0,037
MATS1v	0,652	2,433	0,041
MATS2v	0,709	2,842	0,022
MATS1e	0,671	2,560	0,034
MATS2e	0,766	3,370	0,010
GATS1e	-0,714	-2,883	0,020
GATS2e	-0,752	-3,224	0,012
GATS3e	0,637	2,338	0,048
GATS4e	0,676	2,593	0,032
R6u	-0,744	-3,147	0,014
R4v	-0,758	-3,286	0,011
R5v	-0,736	-3,073	0,015
R6e	-0,742	-3,128	0,014
R4p	-0,640	-2,358	0,046
R5p	-0,754	-3,247	0,012

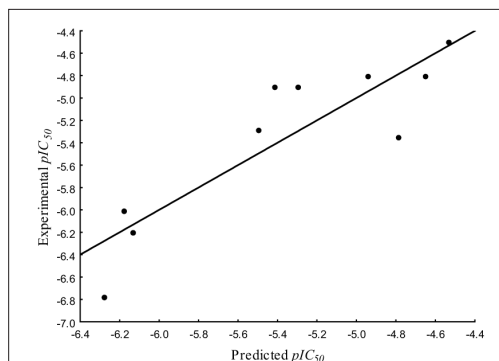


Рис. 1. Графік залежності прогнозованих значень  $pEC_{50}$  від експериментальних значень  $pEC_{50}$  за моделлю 1.

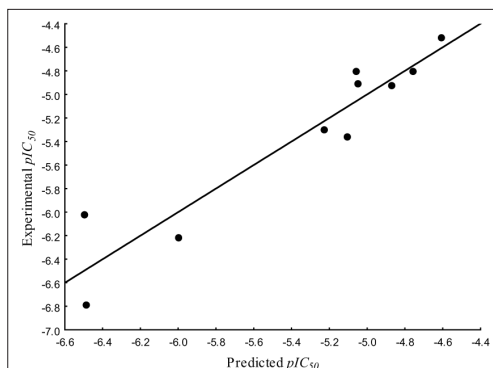


Рис. 2. Графік залежності прогнозованих значень  $pIC_{50}$  від експериментальних значень  $pIC_{50}$  за моделлю 2.

Модель 2:  $pEC_{50} = 1,256 - 6,311(GATS1e) - 3,404(Lop)$  (5)

$R = 0,945$ ;  $R^2 = 0,893$ ;  $adjusted R^2 = 0,862$ ;  $Sest = 0,275$ ;  $F = 29,084$ ;  $df = 2,7$ ;  $p = 0,0004$ ;  $N = 10$ .

Негативні Бета-коефіцієнти (значення яких  $-0,64$  та  $-0,623$  для

$GATS1e$  та  $Lop$  відповідно) показують, що внесок дескрипторів  $GATS1e$  та  $Lop$  у регресію (5) майже однаковий, та  $pEC_{50}$  зростає при зменшенні значень обох дескрипторів  $GATS1e$  та  $Lop$ .

*3D-MoRSE (Molecule Representation of Structures based on Electron*

*diffraction*) дескриптори, що характеризують тривимірну структуру молекули, проявляють позитивну кореляцію з  $pEC_{50}$  (для *Mor10u*  $r = 0,716$ , для *Mor10e*  $r = 0,696$ , для *Mor10p*  $r = 0,658$ ). Комбінація одного з них (*Mor10u*) разом із коефіцієнтом Гері (*GATS4e*) ( $r = 0,676$ ) дозволяє отримати модель 3 із хорошими статистичними показниками (рис. 3).

$$\text{Модель 3: } pIC_{50} = -9,991 + 1,259(\text{Mor10u}) + 3,564(\text{GATS4e}) \quad (6)$$

$R = 0,931$ ;  $R^2 = 0,866$ ; *adjusted*  $R^2 = 0,828$ ; *Sest* = 0,307;  $F = 22,629$ ; *df* = 2,7;  $p = 0,0009$ ;  $N = 10$ .

Наведена модель 3 (рівняння 6) характеризує 86,6 % варіації  $pEC_{50}$ . Позитивні Бета-коефіцієнти (0,644 та 0,599 для *Mor10u* та *GATS4e* відповідно) показують, що внесок дескриптора *Mor10u* у регресію дещо більший, ніж внесок дескриптора *GATS4e*, при цьому  $pEC_{50}$  зростає при збільшенні значень обох дескрипторів.

Моделі, які кількісно описують залежність між структурою похідних циклопента [d]піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-

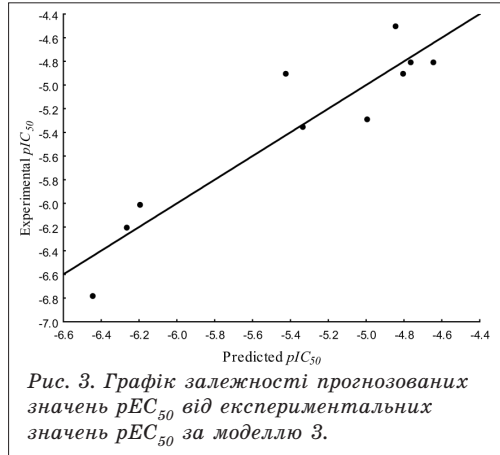


Рис. 3. Графік залежності прогнозованих значень  $pEC_{50}$  від експериментальних значень  $pEC_{50}$  за моделлю 3.

діону та їхньою спазмолітичною активністю, наведено в таблиці 4. Експериментальні, розраховані та прогнозовані значення показника  $pEC_{50}$  для 10 моделей, а також квадрат коефіцієнта кореляції перехресного контролю  $Q^2$  та стандартна похибка прогнозу *SDEP* наведено в таблиці 5.

На основі побудованих моделей, прогностична здатність яких підтверджена статистичними показниками, було здійснено прогноз  $pEC_{50}$  для нових

Таблиця 4

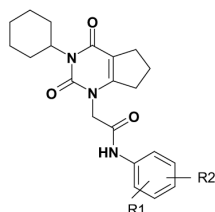
Регресійні моделі та їхні статистичні показники

№ моделі	Регресійні моделі: $pEC_{50} = f(\text{дескрипторів})$	Статистичні показники
1	$= -4,867 + 0,41(\text{LogP}) + 7,56(\text{MATS1e})$	$N = 10$ ; $R = 0,881$ ; $R^2 = 0,775$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,711$ ; <i>Sest</i> = 0,398; $F = 12,079$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,005$
2	$= 1,256 - 6,311(\text{GATS1e}) - 3,404(\text{Lop})$	$N = 10$ ; $R = 0,945$ ; $R^2 = 0,893$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,862$ ; <i>Sest</i> = 0,275; $F = 29,084$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,0004$
3	$= -9,991 + 1,259(\text{Mor10u}) + 3,564(\text{GATS4e})$	$N = 10$ ; $R = 0,931$ ; $R^2 = 0,866$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,828$ ; <i>Sest</i> = 0,307; $F = 22,629$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,0009$
4	$= 18,893 + 9,219(\text{MATS1e}) - 17,006(\text{BELm6})$	$N = 10$ ; $R = 0,926$ ; $R^2 = 0,857$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,816$ ; <i>Sest</i> = 0,317; $F = 20,955$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,001$
5	$= -6,46 + 6,231(\text{MATS2e}) + 0,992(\text{Mor10u})$	$N = 10$ ; $R = 0,901$ ; $R^2 = 0,812$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,758$ ; <i>Sest</i> = 0,364; $F = 15,092$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,003$
6	$= -6,392 + 7,137(\text{MATS2e}) - 0,082(\text{RDF120e})$	$N = 10$ ; $R = 0,929$ ; $R^2 = 0,862$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,823$ ; <i>Sest</i> = 0,311; $F = 21,954$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,001$
7	$= 0,934 - 3,914(\text{R6u}) - 3,212(\text{Lop})$	$N = 10$ ; $R = 0,943$ ; $R^2 = 0,889$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,857$ ; <i>Sest</i> = 0,280; $F = 27,975$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,0005$
8	$= 5,585 - 12,414(\text{R4v}) - 228,483(\text{JGI6})$	$N = 10$ ; $R = 0,906$ ; $R^2 = 0,821$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,770$ ; <i>Sest</i> = 0,355; $F = 16,079$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,002$
9	$= 21,740 - 14,414(\text{R4v}) - 14,28(\text{BELm6})$	$N = 10$ ; $R = 0,922$ ; $R^2 = 0,851$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,808$ ; <i>Sest</i> = 0,324; $F = 19,943$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,001$
10	$= -2,755 + 8,836(\text{E1p}) - 11,924(\text{R4p})$	$N = 10$ ; $R = 0,888$ ; $R^2 = 0,788$ ; <i>adjusted</i> $R^2 = 0,727$ ; <i>Sest</i> = 0,387; $F = 12,987$ ; <i>df</i> = 2,7; $p = 0,004$

Експериментальні ( $pEC_{50\text{ exp.}}$ ), розраховані ( $pEC_{50\text{ calc.}}$ ) та прогнозовані ( $pEC_{50\text{ pred.}}$ ) значення спазмолітичної активності

Сполука	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$Q^2$	SDEP	
$pEC_{50\text{ exp.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Model 1	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,92	5,36	6,22	4,81	4,81	4,91	4,52	5,30	6,79	6,02	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Model 2	$pEC_{50\text{ calc.}}$	5,29	4,78	6,13	4,93	4,65	5,41	4,53	5,49	6,27	6,18	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,506	0,494
Model 3	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,87	5,11	6,00	4,76	5,06	5,05	4,61	5,23	6,49	6,49	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,455	0,452
Model 4	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,80	5,33	6,26	4,64	4,76	5,42	4,84	4,99	6,44	6,19	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,647	0,417
Model 5	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,93	4,80	6,03	5,20	4,88	5,33	4,45	5,31	6,66	6,06	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,729	0,366
Model 6	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,81	5,37	5,95	4,75	4,72	5,59	4,49	5,39	6,27	6,32	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,431	0,530
Model 7	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,88	5,39	6,09	4,80	4,40	4,89	5,08	5,44	6,45	6,22	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,512	0,490
Model 8	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,74	5,33	6,09	4,37	5,18	5,23	4,72	5,38	6,64	5,99	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,720	0,371
Model 9	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,70	5,33	5,69	4,16	5,22	5,28	4,82	5,39	6,32	5,98	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,581	0,455
Model 10	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,62	5,43	6,26	4,68	4,75	5,22	4,68	5,88	6,26	5,87	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,522	0,486
Model 11	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,38	5,32	6,04	4,73	5,06	5,09	4,98	5,33	6,53	6,19	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,522	0,486
Model 12	$pEC_{50\text{ calc.}}$	4,72	5,47	6,04	4,76	4,88	5,41	4,62	5,16	6,12	6,48	-	-
	$pEC_{50\text{ pred.}}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,454	0,519

циклопента [d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів загальної формули:



де:  $R^1$ ,  $R^2$  ( $pEC_{50}$ ):  
 H, OMe-2; H, OMe-3  
 (-6,4); H, C(O)  
 OMe-4 (-6,86);  
 (OMe)<sub>2</sub>-2,4;  
 (OMe)-3,4 (-7,28).

Встановлено, що показники їхньої активності  $pEC_{50}$  знаходяться в межах від -6,4 до -7,28 (модель 2), відхилення значень яких від експериментальних даних знаходиться в межах (2,4-10,2) %.

Таким чином, використовуючи метод QSAR, було отримано 10 математичних моделей, що описують залежність між структурою похідних циклопента [d]



піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-діону та їхньої спазмолітичною активністю на рівні коефіцієнтів множинної кореляції ( $R$  0,881–0,945). При цьому коефіцієнт детермінації знаходиться в межах ( $R^2$  0,775–0,893).

Виявлено, що тіснота зв'язку показника спазмолітичної активності  $RE_{50}$  з 2D-дескрипторами більша, ніж з 3D-дескрипторами.

Здійснено аналіз вкладів дескрипторів у величину показника спазмолітичної активності та розкрито їхній фізико-хімічний зміст.

Проведена методом *Leave-one-out* перевірка якості регресійних рівнянь дає підставу стверджувати, що знайдені моделі є статистично значущими (розрахований квадрат коефіцієнта кореляції перехресного контролю  $Q^2$  – (0,431–0,729), стандартна похибка прогнозу *SDEP* – (0,366–0,530) та можуть бути використані для прогнозування спазмолітичної активності сполук ряду циклопента [d]піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-діонів.

1. Bungardt E. Spasmolytics, in: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry / E. Bungardt, E. Mutschler.– Wiley-VCH, 2007.– Режим доступу: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.a24\\_515/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.a24_515/abstract).
2. Кононевич Ю. М. Синтез нових 1,3-дизаміщених 6,7-дигідро-1*H*-циклопента [d]піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-діонів, що проявляють спазмолітичну активність. Повідомлення 1 / Ю. М. Кононевич, А. М. Демченко // Ж. орг. фарм. хімії.– 2011.– Т. 9, Вип. 1.– С. 52–56.
3. Кононевич Ю. М. Синтез нових похідних 6,7-дигідро-1*H*-циклопента [d]піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-діону на основі 3-циклогексил-2-(2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1*H*-циклопента [d]піримідин-1-іл)ацетогідразиду. Ч. II / Ю. М. Кононевич, А. М. Демченко // Ж. орг. фарм. хімії.– 2011.– Т. 9, Вип. 2.– С. 49–52.
4. Кононевич Ю. М. Синтез нових 1,3-дизаміщених 6,7-дигідро-1*H*-циклопента [d]піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-діонів – потенційних спазмолітиків / Ю. М. Кононевич, А. М. Демченко // Ж. орг. фарм. хімії.– 2012.– Т. 10, Вип. 3.– С. 59–63.
5. Патент 60052 Україна, МПК А61К 31/517(2006.01) Сполука 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-1*H*-циклопента [d]піримідин-1-іл)-*N*-фенілацетамід, що проявляє детрузо-селективну спазмолітичну активність / Ю. М. Кононевич, А. М. Демченко, Л. С. Бобкова [та ін.]; заявник Ін-т фармакології та токсикології.– № u2010 13568; заявл. 15.11.2010; опубл. 10.06.2011, Бюл. № 11.
6. HyperChem Professional version 8.0 is a product of Hypercube, Inc., Gainesville, USA.– Режим доступу: <http://www.hyper.com>.
7. E-DRAGON, Virtual Computational Chemistry Laboratory.– Режим доступу: <http://www.vcclab.org/lab/edragon/>.
8. Statistica version 6.0 is a product of StatSoft, Inc., Tulsa, USA.– Режим доступу: <http://www.statsoft.com>.
9. Pliska V. Lipophilicity in drug action and toxicology / V. Pliska, B. Testa.– Weinheim: Wiley-VCH, 1996.– 438 p.
10. Balaban A. T. XXXIV. Five new topological indices for the branching of tree-like graphs / A. T. Balaban // Theoret. Chim. Acta.– 1979.– V. 53.– P. 355–375.
11. Todeschini R. Handbook of molecular descriptors / R. Todeschini, V. Consonni.– Weinheim: Wiley-VCH, 2000.– 680 p.
12. Charge indexes. New topological descriptors / J. Galvez, R. Garcia, M. T. Salabert, R. Soler // J. Chem. Inf. Comput. Sci.– 1994.– V. 34, № 3.– P. 520–525.
13. Topological approach to drug design / J. Galvez, R. Garcia-Domenech, J. V. Julian-Ortiz, R. Soler // J. Chem. Inf. Comput. Sci.– 1995.– V. 35, № 2.– P. 272–284.
14. Schuur J. H. The coding of the three-dimensional structure of molecules by molecular transforms and its application to structure-spectra correlations and studies of biological activity / J. H. Schuur, P. Selzer, J. Gasteiger // J. Chem. Inf. Comput. Sci.– 1996.– V. 36, № 2.– P. 334–344.
15. Chemical information in 3D space / J. Gasteiger, J. Sadowski, J. Schuur [et al.] // J. Chem. Inf. Comput. Sci.– 1996.– V. 36, № 5.– P. 1030–1037.
16. Schuur J. Infrared spectra simulation of substituted benzene derivatives on the basis of a 3D structure representation / J. Schuur, J. Gasteiger // Anal. Chem.– 1997.– V. 69, № 13.– P. 2398–2405.
17. Hemmer M. C. Deriving the 3D structure of organic molecules from their infrared spectra / M. C. Hemmer, V. Steinhauer, J. Gasteiger // Vib. Spectrosc.– 1999.– V. 19, № 1.– P. 151–164.
18. Todeschini R. New molecular descriptors for 2D and 3D structures. Theory / R. Todeschini, M. Lasagni, E. Marengo // J. Chemom.– 1994.– V. 8, № 4.– P. 263–272.
19. Weighted holistic invariant molecular descriptors. Part 2. Theory development and applications on modeling physicochemical properties of polyaromatic hydrocarbons / R. Todeschini, P. Gramatica, R. Provenzani, E. Marengo // Chemom. Intell. Lab. Syst.– 1995.– V. 27, № 2.– P. 221–229.

- 
- 
20. Burden F. R. Molecular identification number for substructure searches / F. R. Burden // J. Chem. Inf. Comput. Sci.– 1989.– V. 29, № 3.– P. 225–227.
  21. Moran P. A. P. Notes on continuous stochastic phenomena / P. A. P. Moran // Biometrika.– 1950.– V. 37, № 1–2.– P. 17–23.
  22. Geary R. C. The contiguity ratio and statistical mapping. The incorporated statistician / R. C. Geary // J. R. Stat. Soc. Ser. B.– 1954.– V. 5, № 3.– P. 115–145.
  23. Consonni V. Structure/response correlations and similarity/diversity analysis by GETAWAY descriptors. 1. Theory of the novel 3D molecular descriptors / V. Consonni, R. Todeschini, M. Pavan // J. Chem. Inf. Comput. Sci.– 2002.– V. 42.– P. 682–692.
  24. Structure/response correlations and similarity/diversity analysis by GETAWAY descriptors. 2. Application of the novel 3D molecular descriptors to QSAR/QSPR studies / V. Consonni, R. Todeschini, M. Pavan, P. Gramatica // J. Chem. Inf. Comput. Sci.– 2002.– V. 42.– P. 693–705.

**Ю. Н. Кононевич, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко**

**Изучение количественной взаимосвязи между структурой производных циклопента [d]пиримидин-2,4(3H,5H)-диона и их спазмолитической активностью**

Для изучения количественной взаимосвязи между структурой производных циклопента [d]пиримидин-2,4(3H,5H)-диона и их спазмолитической активностью был использован метод QSAR. Установлено, что теснота связи показателя спазмолитической активности  $pEC_{50}$  с 2D-дескрипторами сильнее, чем с 3D-дескрипторами. Получено 10 регрессионных моделей, которые количественно описывают взаимосвязь между структурой производных циклопента [d]пиримидин-2,4(3H,5H)-диона и их спазмолитической активностью. Показано, что лучшее предсказание дают модели, которые содержат две независимые переменные и коэффициент детерминации которых находится в пределах от 0,775 до 0,893. Рассчитанные квадрат коэффициента перекрестного контроля  $Q^2$  (находится в пределах 0,431–0,729) и стандартная ошибка прогноза SDEP (находится в пределах 0,366–0,530) дают основания утверждать, что выделенные модели являются статистически значимыми и могут быть использованы для прогнозирования спазмолитической активности производных циклопента [d]пиримидин-2,4(3H,5H)-диона.

*Ключевые слова:* QSAR, циклопента [d]пиримидин-2,4(3H,5H)-дионы, спазмолитическая активность

**Yu. M. Kononevich, L. S. Bobkova, A. M. Demchenko**

**The investigation of the quantitative relationship between the structures of the cyclopenta [d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-diones and their spasmolytic activity**

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) approach was used to develop quantitative relationship between the structures of cyclopenta [d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-diones and their spasmolytic activity. It was found that correlation ratio of  $pEC_{50}$  with 2D-descriptors is stronger than with 3D-descriptors and also it was obtained 10 models that quantitatively describe the relationship between the structures of cyclopenta [d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione derivatives and their spasmolytic activity. Best predicted results give models that have two independent variables and the determination coefficient is in the range from 0.775 to 0.893. The calculated cross-validated squared correlation coefficient  $Q^2$  (in the range from 0.431 to 0.729) and standard deviation of error of predictions SDEP (in the range of 0.366–0.53) give reason to believe that the chosen models are statistically significant and they can be used for the prediction of spasmolytic activity of cyclopenta [d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione derivatives.

*Key words:* QSAR, cyclopenta [d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-diones, spasmolytic activity

Надійшла: 18.03.2013 р.

---

**Контактна особа:** Кононевич Ю. М., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: +38 0 44 456 42 56.