



УДК 615.015.11:547.854:577.154.5:541.69

**ЭЛЕКТРОННО-ТОПОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД
В ИССЛЕДОВАНИИ СВЯЗИ СТРУКТУРА — АКТИВНОСТЬ.
ИНГИБИРОВАНИЕ ТИМИДИНФОСФОРИЛАЗЫ
ПРОИЗВОДНЫМИ УРАЦИЛА**

Берукер Н. Б., Димогло А. С., Горбачев М. Ю.

Институт химии Академии наук МССР, Кишинев

С использованием электронно-топологического подхода проведено исследование взаимосвязи структурных и электронных свойств производных урацила и их ингибирующей активности. Показана важность учета электронных характеристик в анализе связи структура — активность.

В последние годы наблюдается заметный интерес к использованию параметров электронного строения для исследования связи структура — активность [1, 2]. Данные электронной структуры, как правило, применяются в качестве переменных регрессионных уравнений или при исследовании механизмов взаимодействия вещество — рецептор. При построении статистически значимых регрессионных уравнений обычно ограничиваются рядом молекул, содержащим от 1 до 20 химических соединений. Вместе с тем использование результатов квантово-химических расчетов для больших молекулярных систем при изучении рядов, содержащих более сотни соединений, сопряжено с рядом возникающих при этом вычислительных трудностей. Они могут быть в определенном смысле преодолены, если использовать композиционный метод расчета электронного строения многоатомных систем [3]. Суть его сводится к расчленению большой молекулярной системы на небольшие фрагменты, проведению расчета для каждого из них в отдельности, а затем к стыковке их по определенным правилам в единую молекулу. Точность описания электронного строения химического соединения будет зависеть от наиболее полного и корректного описания фрагментов молекул и тех связей, по которым идет фрагментирование. Расчетная схема композиционного метода расчета с электронно-топологическим описанием химической структуры, ориентированная на машинное исследование связи структура — активность, обсуждена в работе [3].

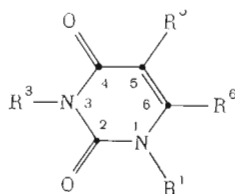
Машинная реализация электронно-топологического подхода в сочетании с программными комплексами по исследованию связи структура — активность позволяет на качественно новом уровне решать проблему поиска и конструирования новых биологически активных соединений. Это связано прежде всего с тем, что представление структуры молекулы в форме электронно-топологической матрицы смежности (далее именуемой матрицей смежности) позволяет унифицированно описать химическое строение различных соединений на электронном языке. Такой подход выгодно отличается еще и тем, что дает возможность выделять матрицы смежности фрагментов, которые будут вести себя одинаково с точки зрения реакционной способности и комплементарного взаимодействия с биорецептором. Матрица смежности, представленная с учетом ее симметричности лишь верхним треугольником матрицы, имеет следующий об-

щий вид:

a_{11}	a_{12}	a_{13}	\dots	a_{1n}
	a_{22}	a_{23}	\dots	a_{2n}
		a_{33}	\dots	a_{3n}
			\ddots	\vdots
				a_{nn}

Все элементы матрицы, характеризующие строение исследуемых соединений, можно разбить на три группы параметров. Диагональные матричные элементы a_{ii} описывают локальные свойства атомов — заряд на атоме, поляризуемость атома, его валентную активность и т. д. Недиагональные матричные элементы a_{ij} характеризуют соответствующую связь атомов i и j . Для атомов, соединенных химической связью, это могут быть индексы Уайберга (электронный аналог кратности связи), энергия связи, поляризуемость связи и т. д. Остальные элементы a_{ij} для химически не связанных атомов представляют оптимизированные расстояния в ангстремах между ними.

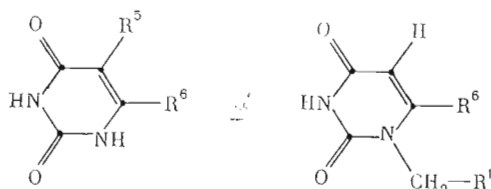
В данной работе электронно-топологический подход используется для исследования влияния электронных и геометрических факторов на проявление ингибиторной активности у ряда соединений — производных урацила. Выбор этого ряда соединений обусловлен корректными экспериментальными данными по ингибированию тимидинфосфорилазы [4], а также хорошо поставленными исследованиями Хэнча с сотр. по установлению количественных корреляционных зависимостей структура — активность [5]. В работе [6] с использованием логико-структурного подхода [7] нами были выделены структурные признаки, ответственные за проявление биологической активности в ряду производных урацила общей формулы (I)



(I)

Для решения задачи по установлению связи структура — активность в качестве исследуемого ряда соединений были использованы данные работы [5] для 142 производных урацила, предварительно разбитых на класс активных (84 молекулы) и неактивных (58 молекул).

На основе выделенных структурных признаков [6] предложены обобщенные формулы, характерные для соединений активного (II) и неактивного (III) классов:



(II)

(III)

Исходная выборка производных урацила, взятых для электроно-гомологического исследования, их ферментингибирующей активности * на тилаксидфосфоорилазу *E. coli*

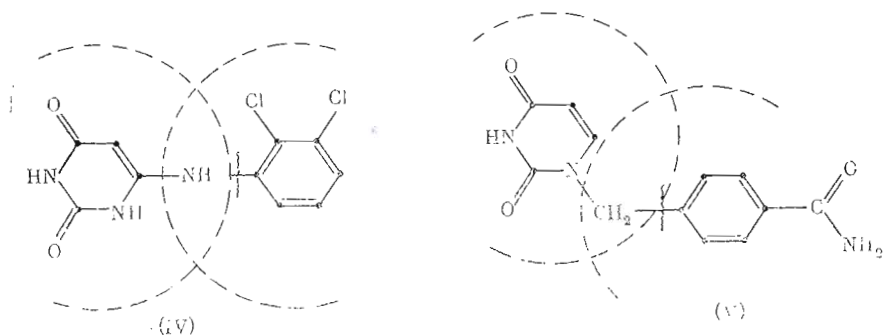
№	A _i	B _i	lg(S _i)/[I]	№	A _i	B _i	lg(S _i)/[I]
1	6-NH ₂ CH ₂ -	7-Cl-Нафтил-1	3,76	37	2-CH ₃ O-Фенил	2-CH ₃ O-Фенил	1,30
2		6,7-(CH ₃) ₂ -нафтил-1	3,60	38	<i>n</i> -Толлил	<i>n</i> -Толлил	1,28
3		6,7-Cl ₂ -нафтил-1	3,57	39	Фенил	Фенил	1,24
4		Нафтил-1	3,28	40	2-C ₂ H ₅ O-Фенил	2-C ₂ H ₅ O-Фенил	1,23
5	6-NH-	Антрил-2	3,04	41	6-NH-	6-NH-	1,22
6		2,3-Ксилли	3,04	42	5-1,6-CH ₂ -	5-1,6-CH ₂ -	1,19
7		2,3-Ксилли	2,65	43	6-SO ₂ -	4-BrCH ₂ CONH-Фенил	1,15
8		3-Бифенилил	2,63	44	6-NHCH(CH ₃)-	Фенил	1,15
9	6-NHCH ₂ -	3-Cl-Фенил	2,52	45	6-CH ₂ -	»	1,12
10	6-NH-	2,4-Ксилли	2,43	46	6-CH ₂ -	3-NO ₂ -4-CH ₃ CONH-Фенил	1,12
11		Нафтил-1	2,40	47	6-N(C ₂ H ₅)CН ₂ -	3-NO ₂ -4-F-Фенил	1,06
12		2,6-Ксилли	2,34	48	6-NH-	Фенил	1,04
13		4-Бифенилил	2,32	49	6-CH ₂ -	<i>n</i> -Толлил	1,04
14		2-Cl-Фенил	2,25	50	5-NH-	Бензилрил	1,02
15	6-NH-	Нафтил-2	2,26	51	5-(CH ₃) ₂ -	Фенил	1,00
16	6-NHCH ₂ -	2-Cl-Фенил	2,26	52	5-NO ₂ , 6-CH ₂ -	6-CF ₃ -Фенил	0,92
17	6-CH ₂ -	3-NO ₂ -4-NH ₂ -Фенил	2,20	53	6-CH ₂ -	Этил	0,89
18	6-NH-	<i>o</i> -Толлил	2,11	54	6-N(CH ₃)CН ₂ -	4-F-Фенил	0,88
19		2-C ₂ H ₅ -Фенил	2,11	55	5-N=N-	Фенил	0,85
20		3-NO ₂ -4-NH ₂ -Фенил	2,10	56	6-N(CH ₃)-	6- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ -Фенил	0,85
21	5-Br, 6-ClH ₂ -	3-NO ₂ -Фенил	2,07	57	6-CH ₂ -	Фенил	0,82
22	6-S-	Фенил	2,00	58	5-NO ₂ , 6-CH ₂ -	3-BrCl ₂ CONH-Фенил	0,82
23	6-NH-	2,5-Ксилли	1,98	59	6-N<	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂	0,78
24	6-NHCH ₂ -	Фенил	1,82	60	5-Br, 6-CH ₂ -	4-NO ₂ -Фенил	0,77
25	6-NH-	3-Cl-Фенил	1,81	61	6-NH-	4-77er-C ₆ H ₆ -Фенил	0,74
26		4-C ₂ H ₅ O-Фенил	1,78	62	6-NHCH(C ₆ H ₅)	Бензил	0,71
27	6-NHCH ₂ -	2,5-Ксилли	1,78	63	6-CH ₂ -	Фенил	0,66
28	6-NH-	4- <i>n</i> -C ₄ H ₉ -Фенил	1,73	64	5-NO ₂ -	Фенил	0,66
29	5-Br, 6-CH ₂ -	Фенил	1,60	65	5-(CH ₃) ₂ , 6-CF ₃	Фенил	0,60
30	6-NH-	4-Br-Фенил	1,60	66	6-NH(CH ₂) ₂ -	Фенил	0,49
31		<i>m</i> -Толлил	1,56	67	5-4'-Cl-C ₆ H ₄ , 6-CF ₃	—	0,49
32	6-NHCH ₂ -	4-Cl-Фенил	1,55	68	5-Br, 6-CH ₂ -	Фенил	0,48
33	5-Br, 6-CH ₂ -	4-NH ₂ -Фенил	1,55	69	6-CH(OH)-	Этил	0,46
34	6-CH ₂ -	4-NO ₂ -Фенил	1,48	70	6-CH ₂ -	4-NH ₂ SO ₂ -Фенил	0,38
35	6-NH-	4-Cl-Фенил	1,46	71	5-Br	—	0,35
36		4-C ₂ H ₅ -Фенил	1,43	72	5-Br, 6-(CH ₂) ₂ -	Фенил	0,33

№	A _i	B _i	lg[S]/[П]	№	A _i	B _i	lg[S]/[П]
73	6-CH ₂ ⁻	4-NH ₂ -Фенил	0,32	108	5-С ₁₁ СО	-	-0,52
74	5-(СН ₂) ₃ ⁺ , 6-СF ₃	Фенил	0,30	109	Урацил	-	-0,59
75	6-SO ₂ ⁻	СН ₃	0,28	110	Фенил	Фенил	-0,60
76	5- <i>n</i> -C ₃ H ₇ , 6-СF ₃	-	0,28	111	1-(СН ₂) ₄ ⁻	»	-0,60
77	5-Br, 6-(СН ₂) ₂ ⁻	Фенил	0,24	112	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₃	6-C ₆ H ₅ Н ₁₁	-0,63
78	6-(СН ₂) ₃ ⁺	»	0,22	113	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₁	5-C ₆ H ₅	-0,70
79	5- <i>n</i> -C ₃ H ₇ ; 6-СН ₂ ⁻	Этил	0,22	114	5- <i>n</i> -C ₃ H ₇ ; 10 ⁻ -NSO ₂	6-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₂	-0,70
80	5-NO ₂ , 6-СН=СН-	Фенил	0,21	115	1-C ₆ H ₅ СН ₂	-	-0,76
81	5-C ₆ H ₄ -N=N, 6-СН ₂ ⁻	»	0,20	116	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₃	5-СН ₂ =СНСН ₂	-0,78
82	6-NH ₂	»	0,17	117	1-C ₆ H ₅ СН ₂	6-СН ₃	-0,78
83	3-C ₆ H ₅ СН ₂ , 6-CF ₃	-	0,12	118	5- <i>n</i> -C ₃ H ₇ ; 10 ⁻ -NSO ₂	6-СН ₃	-0,78
84	5- <i>n</i> -C ₃ H ₇ ; 10 ⁻ -NSO ₂ , 6-СН=СН-	Фенил	0,06	119	1-(СН ₂) ₂ ⁻	Фенил	-0,80
85	5-Br, 6-СН ₂ ⁻	3-NO ₂ -Фенил	-0,04	120	5-NH ₂	-	-0,85
86	6-(СН ₂) ₃ ⁻	Фенил	-0,04	121	6-СН ₃	-	-0,90
87	6- <i>n</i> -C ₃ H ₇	-	-0,04	122	5-C ₆ H ₅ , N=N	-	-0,90
88	6-CF ₃	-	-0,08	123	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₃	6-C ₆ H ₅	-1,00
89	6-CO-	Фенил	-0,08	124	3-СН ₂ СN, 3-Br	5-C ₂ H ₅ ОСН ₂	-1,00
90	5-F	-	-0,11	125	1-(СН ₂) ₃ ⁻	6-C ₆ H ₅ СН ₂	-1,11
91	6- <i>n</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	-	-0,18	126	1- <i>n</i> -C ₃ H ₇	-	-1,15
92	5-C ₆ H ₅ СН ₂	6-C ₆ H ₅	-0,20	127	1- <i>n</i> 30 ⁻ -C ₆ H ₁₁	-	-1,18
93	5-Br	6-C ₆ H ₅	-0,23	128	1-СН ₂ ⁻	4-NH ₂ СО-Фенил	-1,18
94	6-СН ₂ ⁻	4-СН ₂ СОNH-Фенил	-0,23	129	-	3-BrСН ₂ СОNH-Фенил	-1,20
95	5-СН ₃	-	-0,28	130	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₂	5- <i>n</i> 30 ⁻ -C ₆ H ₁₁ ОСН ₂	-1,20
96	5-C ₆ H ₅	6-C ₆ H ₅	-0,30	131	1-Диклопентил	-	-1,28
97	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₂	-	-0,32	132	1- <i>n</i> 30 ⁻ -C ₆ H ₁₁	-	-1,30
98	1-(СН ₂) ₅ ⁻	Фенил	-0,32	133	1- <i>n</i> -C ₃ H ₇	5-C ₂ H ₅ ОСН ₂	-1,32
99	5-Br, 6-СН ₂ ⁻	4-NH ₂ SO ₂ -Фенил	-0,36	134	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₃	5-НОСН ₂	-1,32
100	-	4-BrСН ₂ СОNH-Фенил	-0,38	135	1- <i>n</i> -C ₃ H ₇	-	-1,34
101	6-СН ₂ ⁻	Этил	-0,40	136	1-СН ₃	2-BrСН ₂ СО-Фенил	-1,43
102	5-COO-	-	-0,48	137	1-(СН ₂) ₃ ⁻	4-НООС-Фенил	-1,78
103	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₃	6- <i>n</i> -C ₃ H ₇	-0,48	138	1-СН ₃ ⁻	НО(СН ₂) ₃	-1,78
104	3-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₃	6-C ₆ H ₅ СН ₂	-0,48	139	-	НО(СН ₂) ₄	-1,85
105	1-C ₆ H ₅ (СН ₂) ₂	-	-0,48	140	-	НОСН ₂	-1,85
106	5-Br, 6-СН ₂ ⁻	4-СН ₂ СОNH-Фенил	-0,48	141	-	НО(СН ₂) ₂	-1,90
107	5-C ₆ H ₅ , N=N	6-СН ₃	-0,51	142	1-СН ₃	-	-2,30

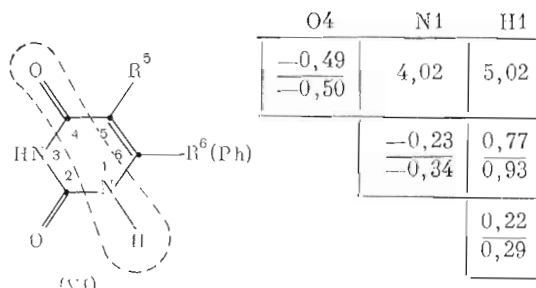
* Ингибирующая активность, проявляющаяся в виде логарифма отношения молярных концентраций субстрата ([S]) и ингибитора ([I]), varies в пределах 50%, ингибирование. Субстрат — 2'-дезоксн-5-фторуридин.

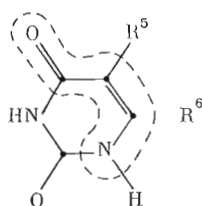
Для класса активных соединений в положении 5 урацильного гетероцикла необходимо наличие заместителей с π -акцепторной, а в положении 6 — с σ -акцепторной способностью. В свою очередь класс неактивных соединений характеризуется присутствием в положении 1 группы CH_2 .

Следующий этап исследования этого ряда соединений связан с применением электронно-топологического подхода. Для получения электронного строения изучаемых систем была использована имеющаяся база данных по электронному и геометрическому строению молекулярных фрагментов, а недостающие параметры, необходимые для описания полного электронного строения исследуемых соединений, были рассчитаны дополнительно. В таблице показана выборка соединений, взятая для электронно-топологического анализа. Исследуемые соединения представлены в удобном для композиционного метода виде описания их электронной структуры. В колонках 2, 6 таблицы приведены атомные группы (A_i), присоединенные к урацильному кольцу (для краткости записи само урацильное кольцо не приводится), а в колонках 3, 7 фрагменты молекулы (B_i), присоединяющиеся к урацильному кольцу — через A_i . Для наглядности ниже приведен пример фрагментирования двух молекулярных систем (IV) и (V) (соединения № 6 и 128 из таблицы) с целью их электронно-топологического описания:



Волнистой линией показаны связи, по которым идет фрагментирование, а пунктирной выделены молекулярные фрагменты, необходимые для расчета электронного строения. Аналогичным образом произведена фрагментация для всех остальных соединений. Таким образом, общая матрица смежности соединений строится из соответствующих матриц смежности фрагментов A_i и B_i , представленных в таблице. Для получения более корректных результатов вся выборка исследуемых химических веществ разделена на класс активных, малоактивных и неактивных соединений. Это позволяет при количественной трактовке структурных параметров (выявленных признаков) произвести более плавный переход от класса активных к классу неактивных соединений. Рассмотрим конкретные результаты, полученные в процессе выделения электронно-топологических признаков для соединений активного (63 молекулы, № 1–63), малоактивного (33 молекулы, № 64–96) и неактивного (46 молекул, № 97–142) классов. Для активных соединений характерными оказались молекулярные фрагменты (VI), (VII) с соответствующими им матрицами смежности.



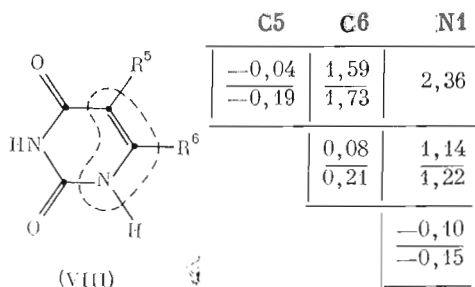


(VII)

O4	C4	N1	C6	C5
$\frac{-0,49}{-0,50}$	$\frac{1,60}{1,61}$	4,02	3,56	2,39
	$\frac{0,42}{0,43}$	2,77	2,38	$\frac{1,16}{1,17}$
		$\frac{-0,23}{-0,34}$	$\frac{1,14}{1,22}$	2,36
			$\frac{0,23}{0,39}$	$\frac{1,52}{1,61}$
				$\frac{-0,19}{-0,29}$

Элементы матриц смежности, содержащие значения над и под чертой, характеризуют верхний и нижний пределы изменения зарядов на соответствующем атоме (диагональные матричные элементы) для группы соединений, описываемых молекулярным признаком. Остальные элементы матрицы — это оптимизированное геометрическое расстояние между соответствующими атомами. Электронно-топологический признак с выделенными атомами структуры (VI) реализуется на 43 активных соединениях ($P_A=0,98$)*, а структура (VII) с выделенными атомами и характерными элементами матриц смежности — на 41 активном и 1 неактивном соединениях ($P_A=0,93$). Как видно из рассмотрения элементов матрицы смежности, для класса активных соединений характерно наличие отрицательного заряда (с соответствующим интервалом) на атомах O4 ($-0,49 \div -0,50$), N1 ($-0,23 \div -0,34$), C5 ($-0,19 \div -0,29$) и положительного заряда на атомах C4 (0,42–0,43), C6 (0,23–0,39) и N1 (0,22–0,29). Индексы Уайберга для связи C5 — C6 лежат в пределах 1,52–1,61, а для связи N1—N1 — в пределах 0,77–0,93 электронных единиц заряда.

Для соединений, представляющих класс малоактивных ингибиторов, характерна матрица смежности (VI) с несколькими отличными элементами структуры, которая реализуется на 28 соединениях



(VIII)

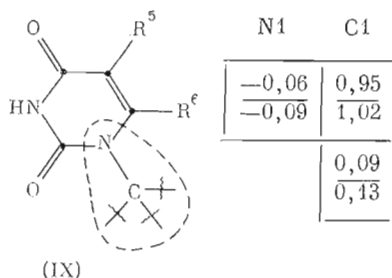
C5	C6	N1
$\frac{-0,04}{-0,19}$	$\frac{1,59}{1,73}$	2,36
	$\frac{0,08}{0,21}$	$\frac{1,14}{1,22}$
		$\frac{-0,10}{-0,15}$

($P_{MA}=0,90$). В отличие от класса активных соединений для этого класса веществ характерен меньший отрицательный заряд на C5 ($-0,04 \div -0,19$), N1 ($-0,10 \div -0,15$) и небольшой положительный заряд на C6 (0,08–0,21). В свою очередь наблюдается увеличение индекса Уайберга на связи C5 — C6 (1,59–1,73).

Анализ электронно-топологических признаков соединений неактивного класса указывает на дальнейшее уменьшение отрицательного заряда на N ($-0,06 \div -0,09$). Матрица смежности для 30 неактивных соединений

* P_A (P_{MA} и P_{IA}) — здесь и далее вероятность реализации признака в классе активных (малоактивных и неактивных) соединений.

($P_{HA}=0,94$) имеет вид



Как и для малоактивных соединений, у класса неактивных веществ наблюдаются небольшие положительные заряды на C6 и большие значения индексов Уайберга (по сравнению с активными соединениями) на связи C5 — C6.

Из рассмотренных примеров видно, что электронно-топологический подход дает возможность разделить исследуемые соединения на соответствующие классы, используя параметры электронного и геометрического строения. Более того, как было показано в работе [6], полученные электроно-топологические признаки могут быть с успехом использованы для установления количественных корреляционных зависимостей структура — активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лужков В. Б., Богданов Г. Н. Успехи химии, 1986, т. 55, № 1, с. 3—28.
2. Franke R. Theoretical drug design methods. Berlin: Akad. Verlag, 1984, p. 412.
3. Димогло А. С. Хим.-фармацевт. журн., 1985, № 4, с. 438—444.
4. Baker V. R., Rzesztarski W. J. Med. Chem., 1968, v. 11, № 4, p. 639—645.
5. Yoshimoto M., Hansch C. J. Med. Chem., 1976, v. 19, № 1, p. 71—98.
6. Димогло А. С., Горбачев М. Ю., Берсукер И. Б. Хим.-фармацевт. журн., 1985, № 9, с. 1086—1096.
7. Розенблит А. Б., Голендер В. Е. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарства. Рига: Зинатне, 1983, с. 352.

Поступила в редакцию
20.I.1986
После доработки
29.IV.1986

THE ELECTRON-TOPOLOGICAL APPROACH IN INVESTIGATION OF STRUCTURE — ACTIVITY RELATION. INHIBITION OF THYMIDINE PHOSPHORYLASE BY URACIL DERIVATIVES

BERSUKER I. B., DIMOGLO A. S., GORBACHOV M. Yu.

Institute of Chemistry of Academy of Sciences of MoSSR, Kishinev

By means of the electron-topological approach suggested earlier the structural and electronic features of 142 uracil derivatives, inhibitors of thymidine phosphorylase, are evaluated. The approach contains elements of the pattern recognition theory in combination with quantum-chemical calculations of the electronic structure. The results obtained allow for a prognosis of inhibitory activities of the compounds and their rational synthesis.