



**Universitatea “Babeş-Bolyai”**  
**Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică**



**Harsa Teodora Elena**

Rezumat

*Studiul QSAR al unor heterocicluri cu azot*

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Mircea V. DIUDEA**

*Cluj-Napoca*

*2015*



**Universitatea “Babeş-Bolyai”**  
**Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică**



***Comisia de doctorat:***

***Președinte:***

Prof. univ. dr. MUREȘAN Liana-Maria-Universitatea Babeş-Bolyai, Cluj-Napoca

***Conducător științific :***

Prof.Univ.Dr. MIRCEA V. DIUDEA -Universitatea Babes-Bolyai, Cluj-Napoca

***Referenți :***

Conf.Dr. BUNEA Andrea – Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară, Cluj-Napoca

Conf. univ. dr. MEDELEANU Mihai -Universitatea Politehnica, Timișoara

Prof. univ. dr. PÂRV Bazil -Universitatea Babeş - Bolyai, Cluj-Napoca

***Cluj-Napoca***

**2015**

## CUPRINS

Mulțumiri.....	4
INTRODUCERE.....	5
2. Contribuții personale: .....	5
2.1. Studiul QSAR a derivaților de flavonoide ce conțin atom de azot.....	5
2.2. Studiul QSAR al derivaților de cafeină .....	8
2.3. Studiul QSAR pe derivați de indol .....	14
2.4. Studiul QSAR al derivaților (1-metil piperidin-4-il) propanat .....	21
2.5. Studiul QSAR și docking al derivaților de dopamine .....	25
2.6. Studiul QSAR și andocarea derivaților cafeinei .....	27
2.7. Studiul QSAR și andocarea derivaților indolizinei .....	30
2.8. Studiul QSAR și andocarea derivaților serotoninei.....	32
2.9. Studiul QSAR și de andocare ale derivaților de Clorpropamide.....	35
3. Concluzii generale .....	40
Referințe (selectată):.....	40



## **Investește în oameni !**

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013

**Axa prioritară 1.** „Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”

**Domeniul major de intervenție 1.5.** „Sprijin pentru doctoranzi și cercetători postdoctorat”

**Titlul proiectului:** Programe doctorale și postdoctorale - suport pentru creșterea competitivității cercetării în domeniul Științelor exacte

**Cod Contract:** POSDRU/159/1.5/S/ 137750

**Beneficiar- Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași, Partener 2-Universitatea Babeș-Bolyai**

## ***Mulțumiri***

*Îi multumesc conducătorului de doctorat, prof. dr. Mircea V. Diudea, pentru ajutorul și îndrumarea oferită în timpul activității mele pentru îndeplinirea acestui obiectiv.*

*Îmi exprim întreaga considerație și mulțumire față de membrii comisiei de doctorat pentru amabilitatea cu care au acceptat să facă parte din comisia de doctorat și pentru evaluarea tezei.*

*Aș dori să le mulțumesc comisiei de îndrumare: Conf. univ. dr. MAJDIK Cornelia , Conf. univ. dr. KATONA Gabriel ,Prof. univ. dr. ing. DĂRĂBANȚU Mircea .*

*Exprim de asemenea o deosebită recunoștință fratelui meu Aurel și surori Alexandra a carei susținere, răbdare și înțelegere se regăsește în fiecare rând din lucrarea de față. Mulțumesc, de asemenea, colegilor unde mi-am desfășurat activitatea de cercetare, precum și colegilor de facultate pentru prezența lor, sfaturile și sprijinul oferite atunci când a fost necesar.*

*Aș dori să-mi exprim recunoștința parintilor mei pentru susținerea și sprijinul oferit în acești ani.*

*Această lucrare este rezultatul cercetării doctorale ce a fost posibilă prin sprijinul financiar oferit prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, cofinanțat prin Fondul Social European, în cadrul proiectului POSDRU/159/1.5/S/137750, cu titlul “Programe doctorale și postdoctorale – suport pentru creșterea competitivității cercetării în domeniul Științelor exacte”.*

## ***INTRODUCERE***

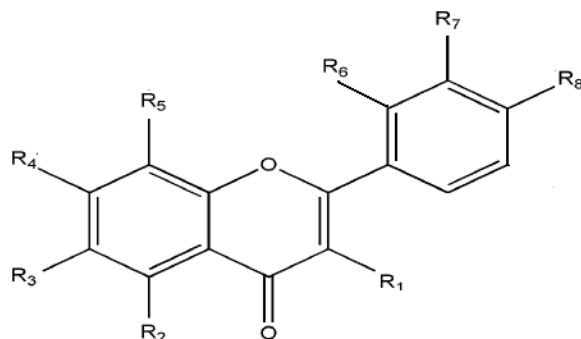
Teză de doctorat are o întindere de 135 de pagini, fiind grupată pe două mari capitole. În prima parte este prezentat algoritmul QSAR. Scopul prezentei teze de doctorat îl reprezintă realizarea unor studii teoretice pe molecule care conțin atomi de azot substituit, studii bazate pe teoria grafurilor în vederea realizării unor modele avansate pentru prezicerea activităților fizico-chimice și biologice. Introducerea este urmată de capitolul I, “Algoritmul QSAR Diudea”, cu accent pe metode QSAR, cu scopul realizării de conexiuni între structura moleculară a substanțelor și proprietățile acestora, în vederea propunerii de noi structuri moleculare încă nesintetizate, cu potențială activitate biologică. Sunt prezentate informații generale despre: metodele de predicție a proprietăților fizico-chimice și biologice, utilizând matrici și indici topologici; elemente de statistică, respectiv modele de regresie și modele avansate în QSAR; similaritatea structurilor moleculare precum și andocarea moleculară.

Obiectul tezei este de a corela activitatea biologică  $\log P$ , LD50 și IC50 a derivaților: flavonoide cafeinei, serotoninei, (1-metil piperidin-4-il) propanat, indolizine și cloropropaminei cu descriptorilor/indicilor globali/locali. Această corelare – QSAR a fost efectuată cu scopul obținerii de informații privind modul în care moleculele interacționează cu situsurile active în cazul utilizării diferitelor proteine, respectiv împărțirea setului de date în set școală și set test.

### ***2. Contribuții personale:***

#### **2.1. Studiul QSAR a derivaților de flavonoide ce conțin atom de azot**

Un set de 40 de derivații de flavonoide a fost descărcate din baza de date PubChem [1, 2] (tabelul 1), împreună cu  $\log P$ . Setul a fost împărțit în setul școală și setul de testare (25 și 15 molecule). Structurile au fost optimizate cu programul HyperChem, la nivel de teorie mecanică moleculară MM + și semi-empiric PM3 [3].



**Tabelul 1.** Setul de flavonoide, descărcate din baza de date PubChem [4].

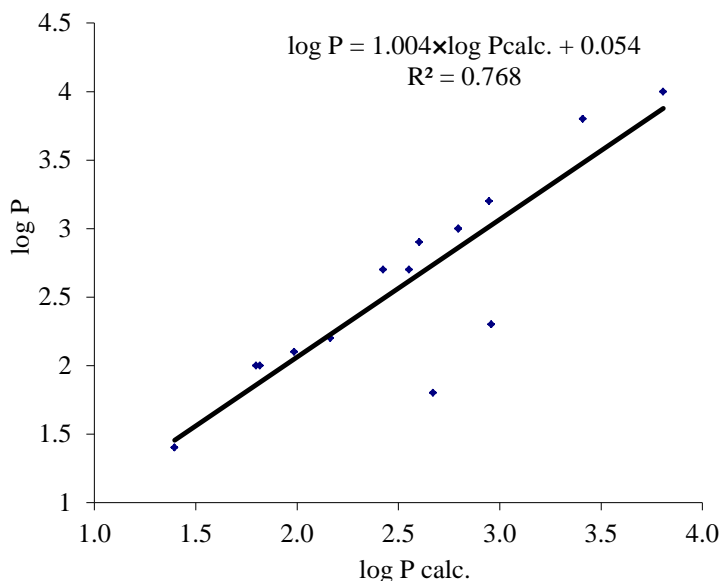
	Substituentul	log P		Substituentul	log P
1	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	3.4	2	R <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> -OH, R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	2.9
3	R <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	2.5	4	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -NH <sub>2</sub>	2.4
5	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -N(Me) <sub>2</sub>	2.2	6	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	3
7	R <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	3.3	8	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -NH(Et)	2.5
9	R <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3.3	10	R <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	3.1
11	R <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	2.4	12	R <sub>2</sub> -OH, R <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	2.7
13	R <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> -OH, R <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	1.5	14	R <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -NH <sub>2</sub>	2.4
15	R <sub>6</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>7</sub> -Me	3.2	16	R <sub>2</sub> -OH, R <sub>4</sub> -OH, R <sub>7</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>7</sub> -OMe	1.4
17	R <sub>2</sub> -OH, R <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> -OH	1.4	18	R <sub>2</sub> -OH, R <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	1.1
19	R <sub>2</sub> -OH, R <sub>4</sub> -OH, R <sub>7</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -OH	1.1	20	R <sub>4</sub> -OH, R <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	1.8
21	R <sub>3</sub> -OH, R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	2.9	22	R <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -N(Me) <sub>2</sub>	3
23	R <sub>3</sub> -OMe, R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	2.8	24	R <sub>7</sub> -OMe, R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	2.8
25	R <sub>3</sub> -Me, R <sub>4</sub> -Me, R <sub>8</sub> -N(Me) <sub>2</sub>	4.4	26	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -OH	1.8
27	R <sub>7</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	2.2	28	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -NH(Me)	2.1
29	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -OH, R <sub>8</sub> -OH	2.3	30	R <sub>3</sub> -Me, R <sub>8</sub> -N(Me) <sub>2</sub>	4
31	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -N(Me) <sub>2</sub>	3.2	32	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -NH(Me)	3

33	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -OH	2.7	34	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -OMe	3
35	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>5</sub> -OH, R <sub>6</sub> -NH <sub>2</sub>	2	36	R <sub>2</sub> -NH(Me), R <sub>6</sub> -N(Me) <sub>2</sub>	3.8
37	R <sub>2</sub> -NH(Me), R <sub>8</sub> -N(Me) <sub>2</sub>	2.9	38	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	1.4
39	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>7</sub> -OH	2.7	40	R <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> , R <sub>6</sub> -OH, R <sub>8</sub> -NH <sub>2</sub>	2

## B. Validarea modelului

### (a) Validarea externă

Valorile log P pentru setul test a flavonoidelor (tabelul 1, ultimile 15 structuri) au fost calculate cu ajutorul ecuației din tabelul 5, intrarea 17. Datele sunt prezentate în Figura 3, n=15; R<sup>2</sup>=0.768; s=0.366; F=42.956 [5].



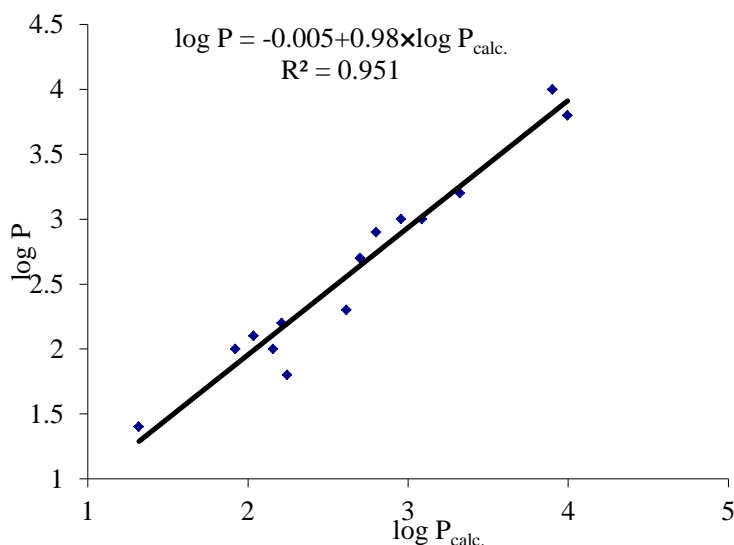
**Figura 3.** log P vs. log P calc. (validarea externă)

### (b) Validarea prin clustere de similaritate

Validarea poate fi efectuată prin calcularea valorilor log P pentru moleculele din setul test cu ecuații de învățare pe clustere de similaritate: fiecare dintre cele 15 molecule este lider în propriul său grup, alese cu similaritate (2D) [6] pe cele 25 de structuri ale setului școală. Valorile log P calc. pentru fiecare din cele 15 molecule din setul test au fost calculate cu 15 ecuații noi (liderul fiind omis) cu

aceleași descriptori ca în ecuația 17, tab.5. Datele sunt prezentate în Figura 4,  $n=15$ ;  $R^2=0.951$ ;  $s=0.168$ ;  $F= 252.005$ .

Se poate observa că predicția a log P pe clusteri de similaritate este de departe mai bună decât cea obținută prin validarea externă ( $R^2 = 0,951$  vs  $0,950$ ;  $s = 0,168$  vs  $0,195$  și  $F = 252.005$  vs  $96.555$ ).



**Figura 4.** log P vs. log P calc. (prin clusteri de similaritate)

Explicația acestor rezultate excepționale este faptul că, prin grupuri de similaritate, se obține un set de cvasi-congeneri, făcând astfel posibilă paradigma de bază a QSAR: structurile similare au proprietăți similare. Numărul structurilor din cluster pot fi variată pentru a obține o mai bună estimare în cadrul fiecărui cluster și astfel, o mai bună predicție. Aceasta reprezintă o nouă procedură de corelarea, numită "predicție directă".

## 2.2. Studiul QSAR al derivaților de cafeină

Un set de 40 de structuri aparținând clasei de derivați ai cafeinei [7-10] au fost descărcate din baza de date PubChem (tabelul 6), împreună cu valorile log P și LD50.

**Tabelul 6.** Structurile moleculare ale cafeinei (în SMILES codul) și log P (luate din PubChem)

	Canonical SMILES	log P	LD50
	Set Școală		
1	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem>	-0.1	127

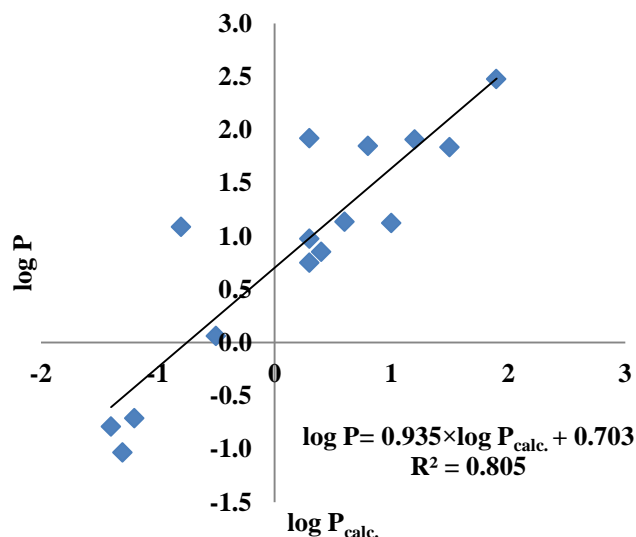


2	CCCCC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2CC(C)C)C	3.6	340
3	CC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2CC(C)C)C	2.3	25
4	CC=CC1=NC2=C(N1C)C(=O)N(C(=O)N2C)C	1	100
5	CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)CC=C	0.6	191
7	CC=CCN1C(=O)C2=C(N=CN2C)N(C1=O)C	0.8	667
8	CCCN1C(=O)C2=C(N=CN2C)N(C1=O)C	0.8	126
10	CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)CC(CO)O	-1.8	1954
13	CC(CN1C(=O)C2=C(N=CN2C)N(C1=O)C)O	-0.3	580
14	C1=NC2=C(N1)C(=O)NC(=O)N2	-0.7	500
16	CN1C2=C(C(=O)NC1=O)NC=N2	-0.7	894
18	CCCN1C(=O)C2=C(N=CN2CCCC(C)O)N(C1=O)C	1.2	1345
21	CN1C=NC2=C1C(=O)NC(=O)N2C	-0.8	837
22	CN1C2=C(C(=O)N(C1=O)C)N(C=N2)CCO	-1.2	400
23	CN1C2=C(C(=O)N(C1=O)C)NC=N2	-0.02	235
24	CCCC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2C)C	0.8	175
25	CCCCCCC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2C)C	2.8	500
26	CCN(CC)CCN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C	0.3	1237
27	CCCC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2C)C	1.2	250
28	CC(C)CC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2C)C	1.6	250
33	CC(C)CN1C2=C(C(=O)N(C1=O)CC(C)C)NC=N2	2.8	796
35	CCCN1C2=C(C(=O)N(C1=O)C)NC=N2	1.3	237
38	CCC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2CC(C)C)CC(C)C	4	322
39	CC1(N=C2C(=N1)N(C(=O)N(C2=O)C)C)C	-0.2	265
40	CCCCC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2C)C	1.7	250
	Set Test		
6	CCN1C(=O)C2=C(N=CN2C)N(C1=O)C	0.3	61
9	CCOC1=NC2=C(N1C)C(=O)N(C(=O)N2C)C	0.6	56
11	CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)CC(CO)O	-1.4	1920
12	CC(C)CN1C2=C(C(=O)N(C1=O)C)N(C=N2)CC(CO)O	-0.5	784
15	C1=NC2=C(N1)C(=O)NC(=O)N2O	-1.2	100
17	C1=NC2=C(N1)C(=O)NC(=O)N2CCO	-1.2	490
19	CCCN1C2=C(C(=O)N(C1=O)CCCC)N(C=N2)CC(=O)C	1.9	1000
20	CC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2C)C	0.4	130
29	CN1C(=O)C2=C(NC1=O)N=CN2	-0.3	510
30	CCCN1C2=C(C(=O)N(C1=O)C)NC=N2	1	79

## B. Validarea Modelului (pentru log P, fragmente masă)

### (a) Validarea Externă

Valoarea log P pentru setul test a cafeinei (Tabelul 1) a fost calculat folosind cea mai bună ecuație din Tabelul 9, intrarea 17. Datele sunt prezentate în Figura 6,  $n=15$ ;  $R^2= 0.805$ ;  $s=0.476$ ;  $F=53.515$ .

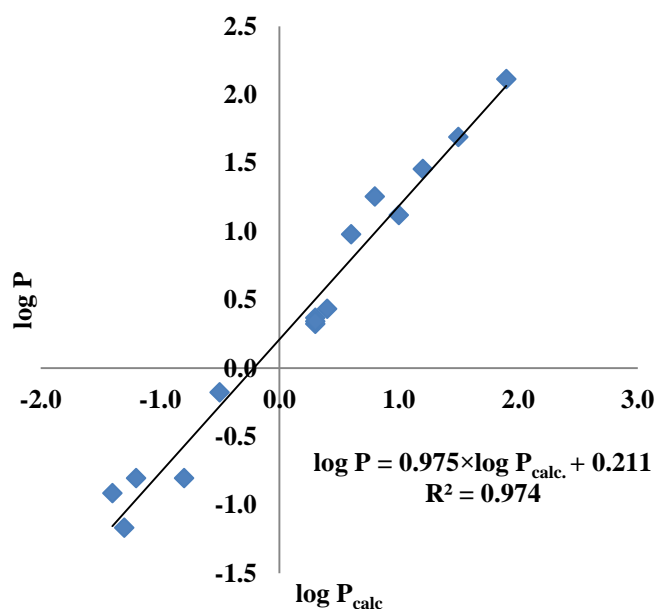


**Figura 6.**  $\log P$  vs.  $\log P_{\text{calc.}}$  pentru setul test (validarea externă)

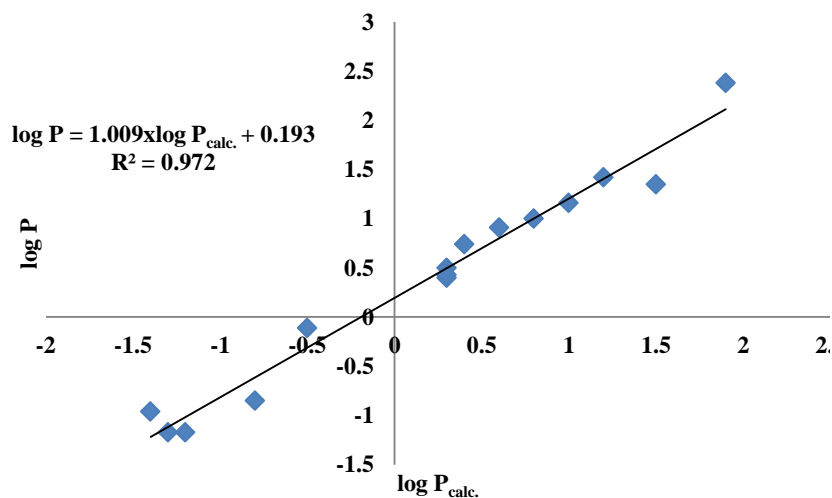
### (b) Validarea prin clusteri de similaritate

Valorile  $\log P_{\text{calc.}}$  pentru fiecare din cele 15 molecule din setul de testare au fost calculate cu 15 ecuații noi (liderul fiind omis) cu aceleași descriptori ca în ecuația 17, tab.9. Datele sunt prezentate în Figura 7,  $n=15$ ;  $R^2=0.974$ ;  $s=0.173$ ;  $F=488.584$ .

Deasemene, valoarea  $\log P_{\text{calc.}}$  pentru cele 15 molecule din setul test a fost calculate cu aceiași descriptori ca în ecuația 10, Tabelul 9. Datele sunt prezentate în Figura 8,  $n=15$ ;  $R^2=0.980$ ;  $s=0.153$ ;  $F=629.628$ .



**Figura 7.** log P vs. log P<sub>calc.</sub> prin clusteri de similaritate

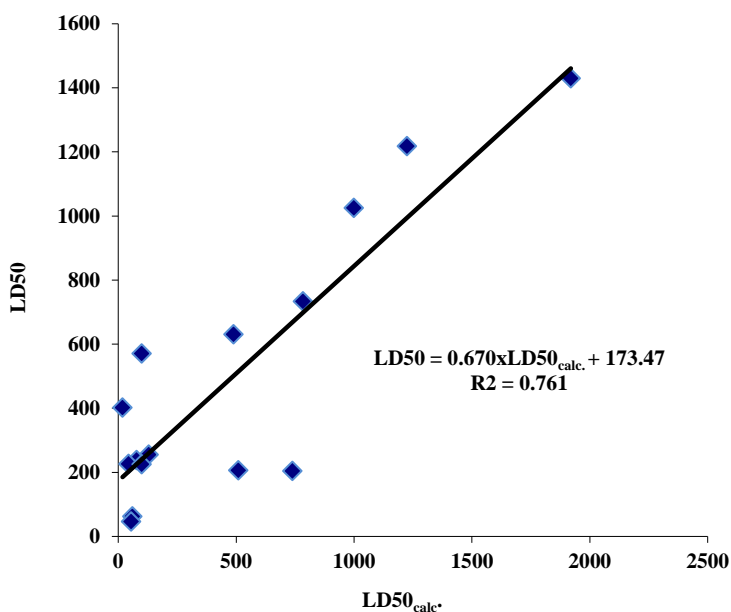


**Figura 8.** log P vs. log P<sub>calc.</sub> prin clusteri de similaritate

## B. Validarea modelului (pentru LD50)

### (a) Validarea externă

Valorile LD50 pentru setul test a cafeinei (Tabelul 6, ultimile 15 structures) a fost calculate folosind cea mai bună ecuație din Tabelul 10, intrarea 17. Datele sunt prezentate în Figura 9, n=15; R<sup>2</sup>=0.761; s=283.996; F=41.43.



**Figura 9.** LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub> pentru setul test (validarea externă)

### (b) Validarea prin clusteri de similaritate

Validarea sa efectuat prin calcularea LD50 pentru moleculele din setul test, valoarea LD50<sub>calc.</sub> a fost calculată cu același descriptor ca în ecuația 11, Tabelul 10. Datele sunt prezentate în Figura 10, n=15; R<sup>2</sup>=0.893; s=190.43; F= 108.06.

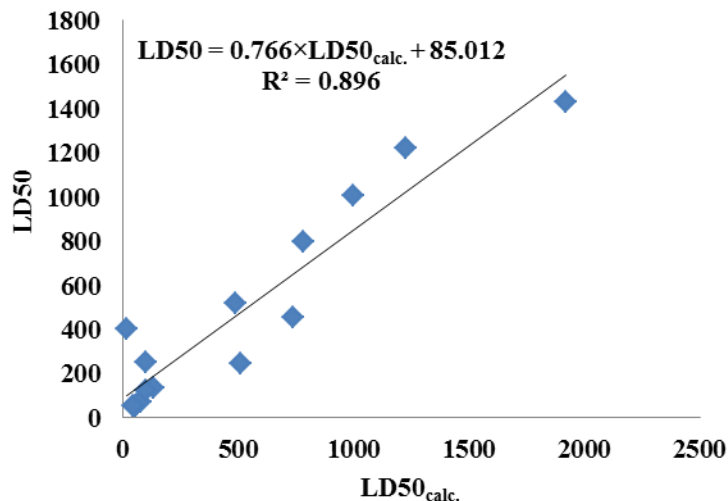


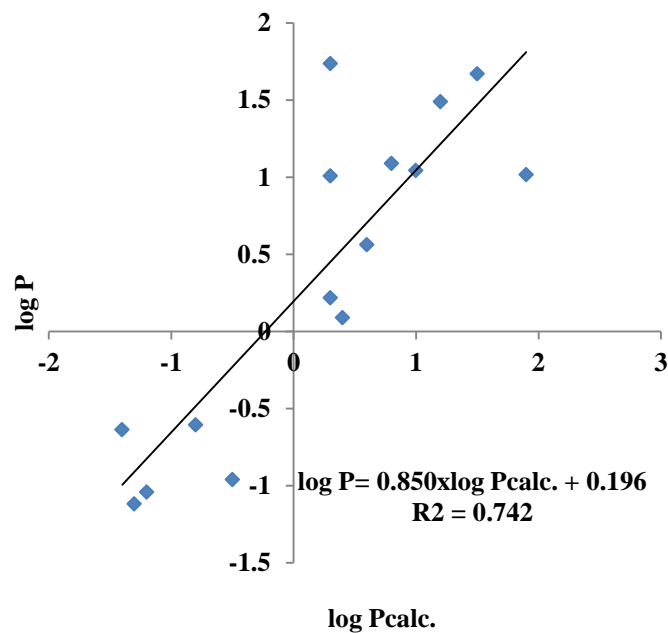
Figura 10. LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub> prin clusteri de similaritate

### Sarcină parțială (cazul 2)

#### B. Validarea Modelui (pentru log P)

##### (a) Validarea externă

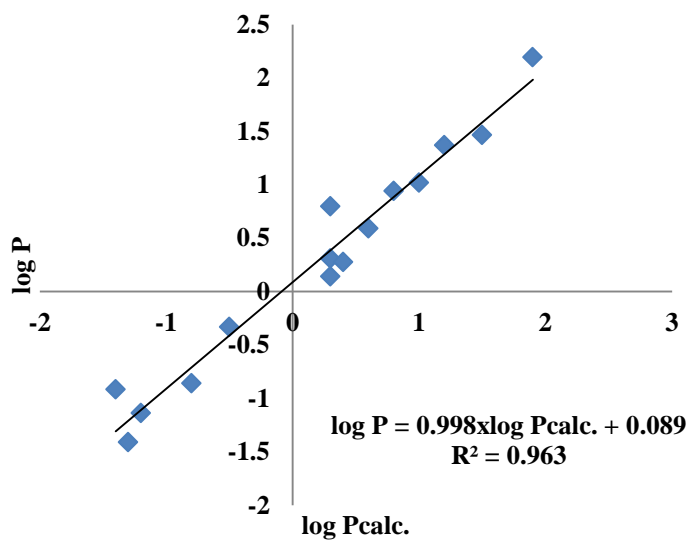
Valorile log P pentru setul test a cafeinei (Tabelul 1), au fost calculate prin folosirea celei mai bune ecuații din Tabelul 11, intrarea 17. Datele sunt prezentate în Figura 11, n=15; R<sup>2</sup>=0.742; s=0.547; F=37.302.



**Figura 11.**  $\log P$  vs.  $\log P_{\text{calc.}}$  (validarea externă)

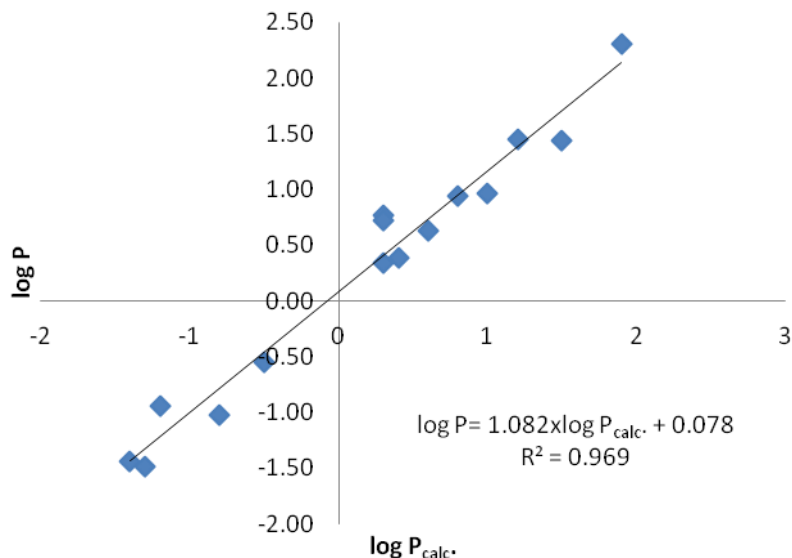
**(a) Validarea prin clusteri de similaritate**

Validarea a fost efectuată prin calcularea  $\log P$  pentru moleculele din setul test, valorile  $\log P_{\text{calc.}}$  au fost calculate cu aceeași ecuație 17, Tabelul 11. Datele sunt prezentate în Figura 12,  $n=15$ ;  $R^2=0.963$ ;  $s=0.208$ ;  $F=334.794$ .



**Figura 12.**  $\log P$  vs.  $\log P_{\text{calc.}}$  prin clusteri de similaritate

Valorile  $\log P_{\text{calc}}$  au fost calculate cu același ecuație 10, Tabelul 11. Datele sunt prezentate în Figura 13,  $n=15$ ;  $R^2=0.969$ ;  $s=0.191$ ;  $F= 401.555$ .



**Figura 14.**  $\log P$  vs.  $\log P_{\text{calc}}$  prin clusteri de similaritate

### 2.3. Studiul QSAR pe derivați de indol

Un set de 40 de derivați ai indolului [11-15] au fost descărcat din baza de date PubChem (Tabelul 12) și a fost împărțit în setul școală (25 molecule) și setul test (15 molecule), alese la întâmplare. Proprietatea aleasă pentru modelare a fost  $\log P$  și LD50 (șobolan, intraperitoneal), vezi Tabelul 12.

**Tabelul 12.** Structurile moleculare indol (codul SMILES) și  $\log P$  și LD50

Nr. Crt.	Canonical SMILES	Log P	LD50
1	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCN</chem>	1.6	100
2	<chem>CNCCC1=CN2C=CC=CC=C21</chem>	2.1	158
3	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)NC=C2CCN</chem>	1.9	50
4	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(C(=O)O)N</chem>	-1.1	4800
5	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=O)O</chem>	1.4	150
6	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C=O</chem>	1.7	600
7	<chem>C1=CC2=C(C=C1O)C(=CN2)CCN</chem>	0.2	160
8	<chem>CC(=O)C1=CN2C=CC=CC=C21</chem>	2.1	300
9	<chem>CC(=O)OC1=CN2C=CC=CC=C21</chem>	2	600
10	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCO</chem>	1.8	351
11	<chem>CN(C)CCC1=CN2C=C1C=C(C=C2)O</chem>	1.2	290
12	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CN2</chem>	2.1	117
13	<chem>CN(C)CCC1=CN2C=C1C(=CC=C2)O</chem>	2.1	196
14	<chem>CN1C(=O)CC2=CC=CC=C21</chem>	1	1177

15	CCC(=O)NCCC1=CNC2=CC=CC=C21	2.3	900
16	C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCC(=O)O	1.8	100
17	CCNCCC1=CNC2=CC=CC=C21	2.4	562
18	CCOC(=O)C1=CC2=C(N1)C=CC(=C2)OC	3.2	350
19	C1=CC=C2C(=C1)C=C(N2)O	2.4	400
20	CC(=O)C1=CC2=C(C=C1)NC=C2	2	450
21	C1=CC2=C(C=CN2)C=C1C(=O)CO	1.3	600
22	CC(=O)CC1(C2=CC=CC=C2NC1=O)O	0.2	800
23	CN(C)CCC(C1=CNC2=CC=CC=C21)O	1.8	767
24	COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2CC(=O)O	1.4	98
25	C1=CC2=C(C=C1O)C(=CN2)CC(=O)O	1.1	1125
26	C1=CC2=C(C=CN2)C=C1O	2	1000
27	COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2	2.1	370
28	CC(CC1=CNC2=CC=CC=C21)N	2	20
29	CCC(CC1=CNC2=CC=CC=C21)N	2.5	400
30	CN(C)CC1=CNC2=CC=CC=C21	1.8	122
31	C1=CC2=C(C=C1O)C(=CN2)CC(=O)O	1.1	1125
32	C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=O)CO	1.4	700
33	CCC(=O)NCCC1=CNC2=C1C=C(C=C2)OC	1.3	850
34	CC1=C(C2=C(N1)C=CC(=C2)OC)CCN(C)C	2.7	100
35	COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2CCN	0.5	176
36	CC(=O)C1=CNC2=C1C(=O)CCC2	0.5	233
37	CC1=C(NC2=C1C(=O)CCC2)C(=O)C	1.2	533
38	CC1=CC2=C(C=C1)NC=C2C(=O)CO	1.8	600
39	COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2C(=O)CO	1.1	600
40	COC1=CC2=C(C=C1)C(=CN2)C(=O)CO	1.1	600

## Descriptorul fragmente de masă (cazul 1)

### B. Validarea Modelului (pentru log P)

#### (a) Leave-one-out

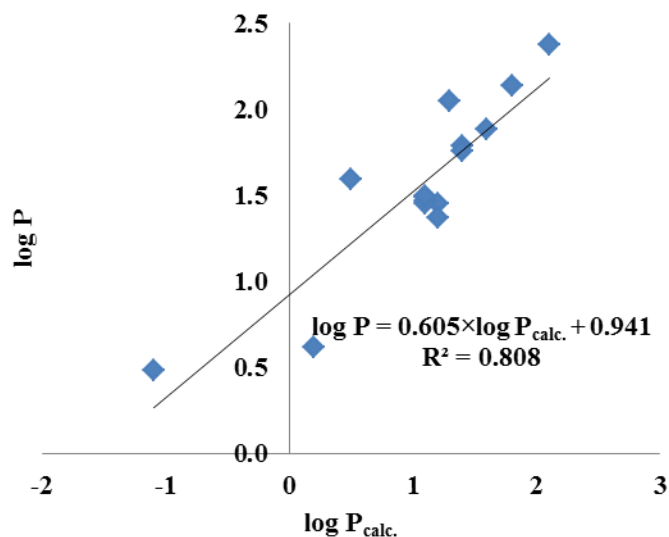
Analiza leave-one-out pe cele mai bune modele din tabelul 16 sunt prezentate în tabelul 17.

**Tabelul 17.** Leave-one-out pentru log P.

	Descriptori	Q <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> -Q <sup>2</sup>	St. Error <sub>100</sub>	F <sub>100</sub>
1	SD <sub>1</sub>	0.878	0.039	0.231	166.16
5	SD <sub>1</sub> , HOMO	0.897	0.035	0.212	200.918
12	SD <sub>1</sub> , HOMO, D3D	0.916	0.027	0.192	249.674
16	SD <sub>1</sub> , Ch, Cfdi, CfDe	0.882	0.071	0.227	172.585

#### (b) Validarea externă

Valorile log P pentru setul test (tabelul 12), au fost calculate folosind ecuația cea mai bună din tabelul 16, intrare 12. Datele sunt prezentate în figura 16, n = 15; R<sup>2</sup> = 0.808; s = 0,343; F = 54.720.



**Figura 16.** log P vs. log P<sub>calc.</sub> (validarea externă)

### (c) Validarea prin clustere de similaritate

Valorile log P<sub>calc.</sub> pentru fiecare din cele 15 de moleculele din setul de testare au fost calculate de la 15 ecuații noi (liderul rămâne în afara) cu aceleași descriptorii ca în ecuația 12, Tabelul 16. Datele sunt prezentate în figura 17, n = 15; R<sup>2</sup> = 0,945; s = 0,182; F = 226.539.

### Validarea modelului (pentru log P)

#### (a) Leave-one-out

Analiza leave-one-out pe cele mai bune modele din tabelul 18 sunt prezentate în tabelul 19.

**Tabelul 19.** Leave-one-out pentru LD50.

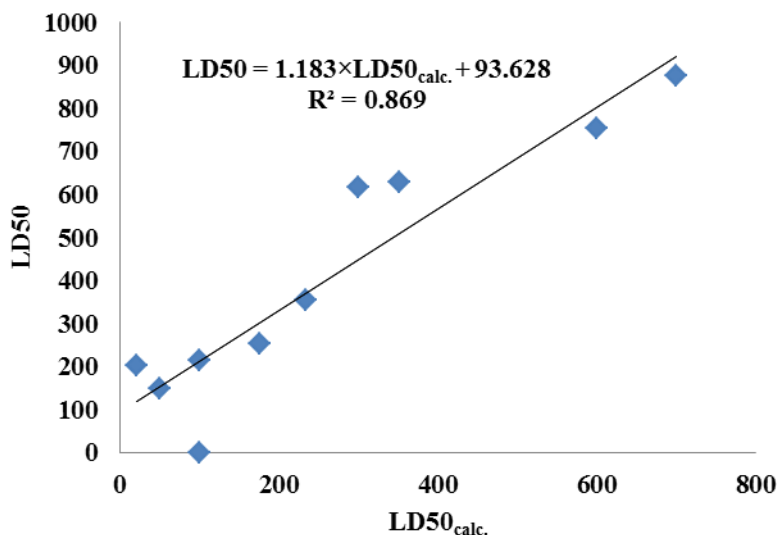
	Descriptori	Q <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> -Q <sup>2</sup>	Eroarea Standard <sub>100</sub>	F <sub>100</sub>
1	SD <sub>3</sub>	0.812	0.04	98.356	77.926
5	SD <sub>3</sub> , De	0.802	0.052	100.923	73.108
11	SD <sub>3</sub> , CfDi, CjDe	0.794	0.065	103.057	69.374
17	SD <sub>3</sub> , De, CjDi, CfDi	0.805	0.095	100.373	74.108

#### (b) Validarea externă

Valorile LD50 pentru setul test (Tabelul 12, 10 structuri) au fost calculate prin folosirea celei mai bune ecuații din tabelul 18, intrarea 11. Datele sunt prezentate în figura 18, n=10; R<sup>2</sup>=0.869; s=72.596;



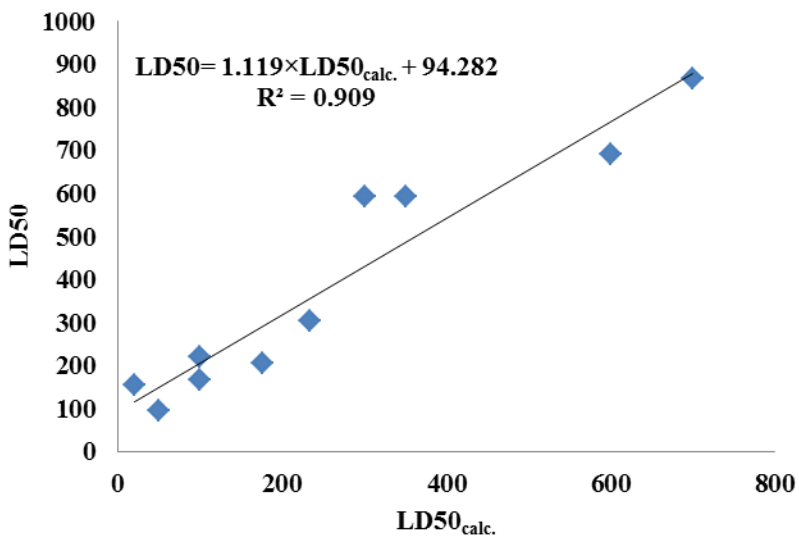
F= 78.415.



**Figura 18.** LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub>  
(validarea externă)

### (c) Validarea pe clustere de similaritate

Validarea a fost efectuată prin calcularea LD50 pentru moleculele din setul test, valorile LD50<sub>calc.</sub> au fost calculate cu aceiași descriptori ca în ecuația 11, Tabelul 18. Datele sunt prezentate în figura 19, n=10; R<sup>2</sup>=0.909; s=73.729; F=80.241 [87].



**Figura 19.** LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub>

prin clustere de similaritate

## Descriptorul sarcină parțială (cazul 2)

### B. Validarea modelului (pentru log P)

#### (a) Leave-one-out

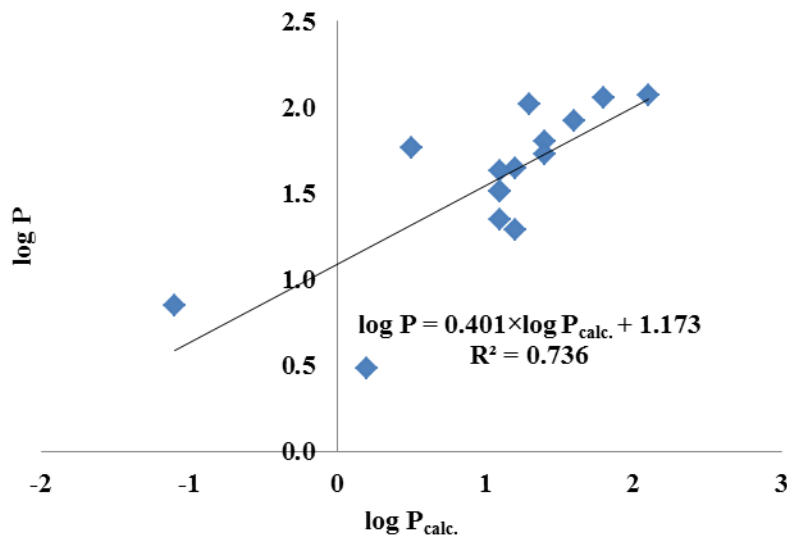
Analiza leave-one-out pentru cele mai bune modele din tabelul 20 sunt prezentate în tabelul 21.

**Tabelul 21.** Leave-one-out pentru log P.

Descriptori	Q <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> -Q <sup>2</sup>	Eroarea Standard <sub>loo</sub>	F <sub>loo</sub>
1 SD <sub>2</sub>	0.85	0.038	0.256	130.397
5 SD <sub>2</sub> , HOMO	0.879	0.029	0.23	168.056
10 SD <sub>2</sub> , HOMO, De	0.884	0.032	0.225	175.399
16 SD <sub>2</sub> , HOMO, De, Adj	0.878	0.041	0.232	165.098

#### (b) Validarea externă

Valorile log P pentru setul test (Tabelul 12) a fost calculat prin folosirea celei mai bune ecuații din tabelul 20, intrarea 10. Datele sunt prezentate în figura 20, n=15; R<sup>2</sup>=0.736; s=0.403; F=30.605.

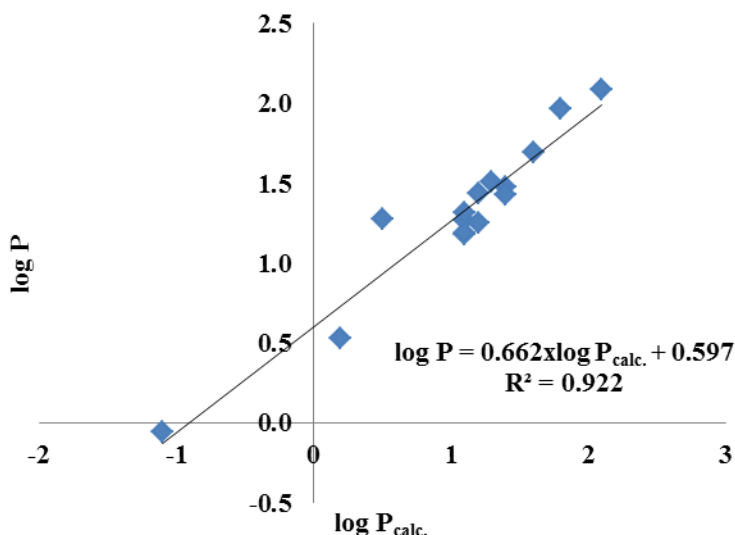


**Figura 20.** log P vs. log P<sub>calc.</sub>

(validarea externă)

#### (c) Validarea pe clustere de similaritate

Validarea a fost efectuată prin calcularea  $\log P$  pentru moleculele din setul test, valorile  $\log P_{\text{calc}}$  au fost calculate cu aceiași descriptori ca în ecuația 10, Tabelul 20. Datele sunt prezentate în figura 21,  $n=15$ ;  $R^2=0.922$ ;  $s=0.217$ ;  $F=155.571$ .



**Figura 21.**  $\log P$  vs.  $\log P_{\text{calc}}$ .  
prin clustere de similaritate

## B. Validarea Modelului (pentru LD50)

### (a) Leave-one-out

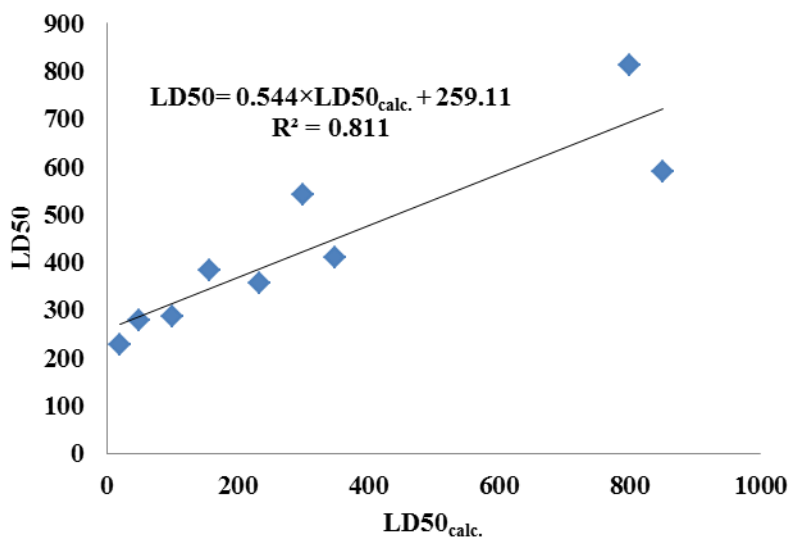
Analiza leave-one-out [16] pe cele mai bune modele din tabelul 22 sunt prezentate în tabelul 23.

**Tabelul 23.** Leave-one-out pentru LD50.

Descriptori	$Q^2$	$R^2-Q^2$	Eroarea Standard <sub>100</sub>	$F_{100}$
<b>1</b> SD <sub>4</sub>	<b>0.868</b>	0.028	80.594	118.112
<b>5</b> SD <sub>4</sub> , HOMO	<b>0.865</b>	0.031	81.381	115.492
<b>10</b> SD <sub>4</sub> , Di, De	<b>0.864</b>	0.041	81.522	115.033
<b>17</b> SD <sub>4</sub> , De, CjDi, CfDi	<b>0.821</b>	0.1	93.722	82.653

### (b) Validarea externă

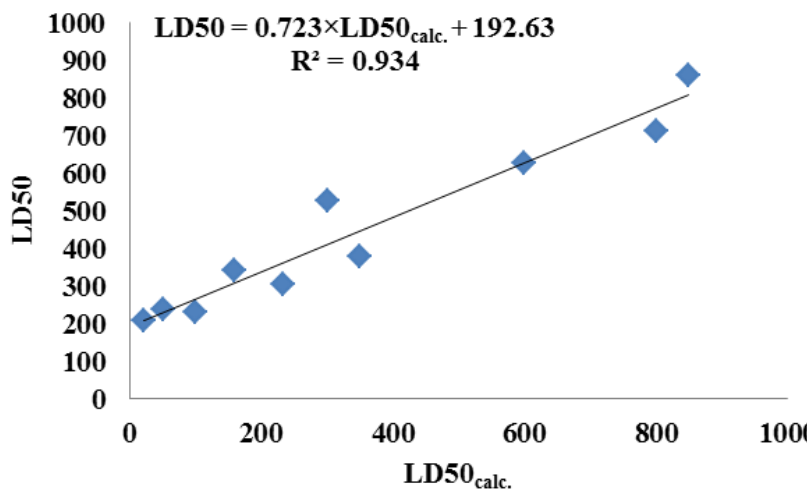
Valorile LD50 pentru setul test (Tabelul 12) a fost calculat prin folosirea celei mai bune ecuații din tabelul 22, intrarea 10. Datele sunt prezentate în figura 22,  $n=10$ ;  $R^2=0.811$ ;  $s=143.121$ ;  $F=29.989$ .



**Figura 22.** LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub>

**(c) Validarea pe clustere de similaritate**

Validarea a fost efectuată prin calcularea LD50 pentru moleculele din setul test, valorile LD50<sub>calc.</sub> au fost calculate cu aceiași descriptori ca în ecuația 10, Tabelul 22. Datele sunt prezentate în figura 23,  $n=10$ ;  $R^2=0.934$ ;  $s=82.445$ ;  $F= 114.006$ .



**Figura 23.** LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub>  
prin clustere de similaritate

## 2.4. Studiul QSAR al derivaților (1-metil piperidin-4-il) propanat

Un set de 40 de structuri molecule, derivați de (1 metilpiperidin-4-il) propanat [17-20], au fost descărcate din baza de date Pubchem (Tabelul 23), împreună cu log P. Setul a fost împărțit în setul școală și setul test (25 și 15 molecule, alese întâmplător). Structurile au fost optimizate la nivel de teorie Hartree-Fock HF (6-31g(d,p)). Calculele au fost efectuate cu programul Gaussian 09.

**Tabelul 23.** (1 metilpiperidin-4-il) propanat structurile moleculare (codul SMILES) și log P (descărcate din PubChem).

Mol.	Canonical SMILES	log P	CID
1	<chem>CCC(=O)OC1CCN(CC1)[11CH3]</chem>	1.2	6540307
2	<chem>CC(C)(C)C(=O)OC1CCN(CC1)C(C)(C)C</chem>	3.1	57613500
3	<chem>CC(C)N1CCC(CC1)OC(=O)C(C)(C)C</chem>	2.9	58873543
4	<chem>CC(CC(C)(C)N1CCCCC1)OC(=O)C(C)(C)C</chem>	3.8	40500608
5	<chem>CCC(=O)OC1CCN(CC1)CC</chem>	1.5	24843023
6	<chem>CCC(=O)OC1CCN(CC1)C</chem>	1.2	133349
7	<chem>CCOC1CCN(CC1)CCC(=O)OCC</chem>	1.2	61220923
8	<chem>CCN1CCC(CC1)OC(=O)C</chem>	1.1	11480704
9	<chem>CCOC1CCN(CC1)CCC(=O)OC</chem>	0.9	61218612
10	<chem>CCCC(C)OC(=O)CCN1CCCCC1</chem>	2.6	71028323
11	<chem>CCC(C)(C)C(=O)OC(C)CN1CCCCC1</chem>	3.2	58545331
12	<chem>CCC(C)(C)C(=O)NCCN1CCCCC1</chem>	2.2	58795427
13	<chem>CC(C)(C)C(C(=O)N1CCCCC1)NC</chem>	1.9	58700497
14	<chem>CC(C)(C)C(CC1=CC=CC=C1)N(C)C</chem>	4	58172339
15	<chem>CC(C)(C)C(=O)C(CC1=CC=CC=C1)N(C)C</chem>	3.4	3637447
16	<chem>CCNC(=O)N1CCC(CC1)C(=O)NC(C)C</chem>	0.5	53548901
17	<chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	4.6	349124
18	<chem>CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	2	151118
19	<chem>CC1=CC(=C(C=C1)C)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	2.9	925429
20	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCC(C1)C=O</chem>	1.1	42325667
21	<chem>CC1CCN(CC1C=O)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	1.5	58010030
22	<chem>CC(C)(C)NC(=O)N1CCC(CC1)C(=O)N</chem>	-0.1	894347
23	<chem>CCC(C)(C)NC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)N(C)C</chem>	1	47205727
24	<chem>CC(C)(C)NC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)N(C)C</chem>	0.5	60779224
25	<chem>CCCC(=O)NCC1CCN(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	1.4	49687908
26	<chem>CC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	0.7	58171886
27	<chem>CC(C)CC(=O)NCC1CCN(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	1.9	49687914
28	<chem>CC(C)C(=O)NCC1CCN(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	1.6	49687909
29	<chem>CCC(=O)NCC1CCN(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	1.1	49687905
30	<chem>CC(C)(C)CC(C)(C)NC(=O)N1CCC(CC1)C(=O)N</chem>	1.6	24159137
31	<chem>CCC(=O)OC1CC[N]CC1</chem>	0.7	57426704
32	<chem>COC1CCN(CC1)CCC(=O)OC</chem>	0.5	43216573
33	<chem>CC(C)(C)CC(=O)NCC1CCN(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	2.3	49687921
34	<chem>CC(C)CC(C)(C)(C)NC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)N(C)C</chem>	3	56793859
35	<chem>CC(C)C(=O)N1CCC(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	1.5	60726650
36	<chem>CCCC(=O)N1CCC(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	1.3	45596615
37	<chem>CCC(C)(C)NC(=O)C1CCN(CC1)C(=O)C</chem>	1	39959127
38	<chem>CC(=O)N1CCC(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	0.5	17148671
39	<chem>CC(C)(C)C(=O)NCC1CCN(CC1)C(=O)NC(C)(C)C</chem>	2	49687916
40	<chem>CC(=O)CCN1CCC(CC1)OC(=O)C</chem>	0.4	58811219

**Fragmente de masa (cazul 1)**

## B. Validarea modelului (pentru log P)

### (a) Leave-one-out

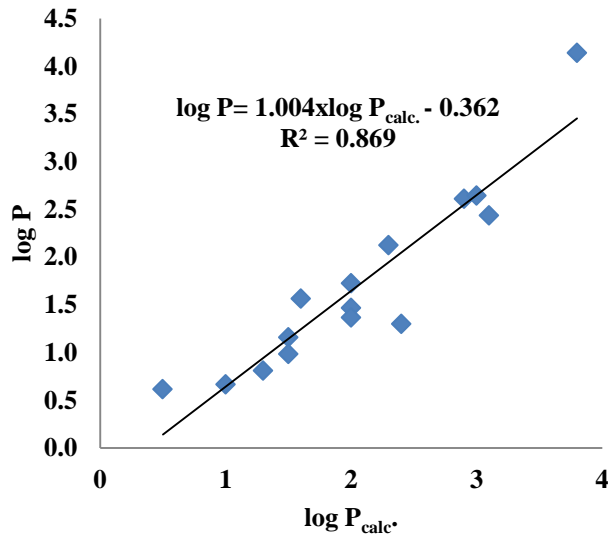
Cele mai bun model din Tabelul 24 al acestor derivații de (1-metilpiperidin-4-il) propanoat a fost validat prin procedura leave-one-out LOO, sunt date mai în Tabelul 25.

**Tabelul 25.** LOO pentru log P

	Descriptori	Q <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> -Q <sup>2</sup>	Eroarea Standard <sub>loo</sub>	F <sub>loo</sub>
1	SD <sub>1</sub>	0.919	0.011	0.334	260.613
5	SD <sub>1</sub> , D3D	0.913	0.017	0.347	240.626
11	SD <sub>1</sub> , De, CjDi	0.916	0.028	0.34	250.326
19	SD <sub>1</sub> , HOMO, Adj., C	0.922	0.03	0.328	272.132

### (b) Validarea externă

Valorile log P pentru setul test a derivaților de (1-metilpiperidin-4-il) propanoate a fost calculat folosind ecuația cf. intrarea 11, Tabelul 24. Datele sunt prezentate în Figura 25, R<sup>2</sup>=0.869, s=0.331, F=86.123.

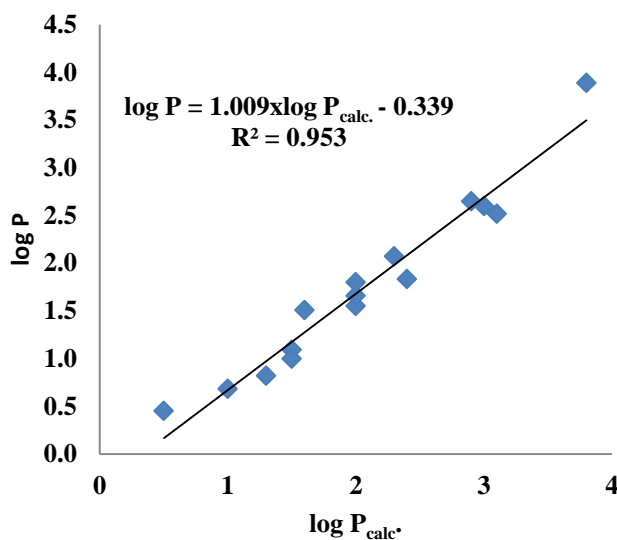


**Figura 25.** log P vs. log P<sub>calc.</sub>  
(validarea externă)

### (c) Validarea prin clustere de similaritate

Validarea poate fi de asemenea făcută prin calcularea log P pentru moleculele din setul test prin

folosirea clusterilor de similaritate: fiecare dintre cele 15 molecule este lider în clusterul propriu, selectat prin similaritate 2D. Valoarea log P calc. au fost calculate cu 15 ecuații noi (liderul fiind lăsat afară) cu aceiași descriptori ca în ecuația 11, Tabelul 24. Datele sunt prezentate în figura 26,  $R^2=0.953$ ,  $s=0.197$ ,  $F=265.759$ .



**Figura 26.** log P vs. log P calc. (validarea prin clustere de similaritate)

## Descriptorul sarcină partial (cazul 2)

### B. Validarea modelului (pentru log P)

#### (a) Leave-one-out

Cele mai bune modele din Tabelul 26 care descrie log P pentru derivați de (1-metilpiperidin-4-il) propanoat a fost validat prin procedura leave-one-out, datele sunt prezentate în Figura 27.

**Table 27.** LOO pentru modelele din Tabelul 26.

	Descriptori	$Q^2$	$R^2-Q^2$	Eroarea Standard <sub>100</sub>	$F_{100}$
1	SD <sub>1</sub>	0.9	0.017	0.396	206.94
5	SD <sub>1</sub> , HOMO	0.884	0.034	0.426	175.824
11	SD <sub>1</sub> , HOMO, De	0.881	0.038	0.432	170.297
19	SD <sub>1</sub> , HOMO, Adj., C	0.868	0.052	0.455	171.485

### (b) Validarea externă

Valoarea log P pentru setul test a derivaților de (1-metilpiperidin-4-il) propanoat a fost calculată folosind ecuația 10, Tabelul 26. Datele sunt prezentate în figura 27,  $R^2=0.833$ ,  $s=0.286$ ,  $F=64.662$ .

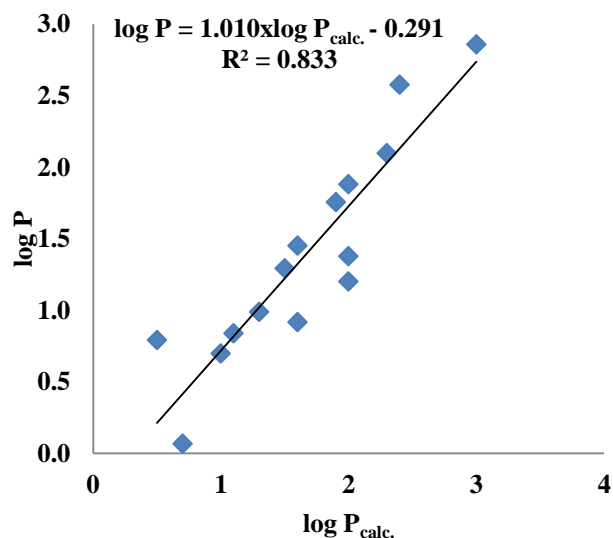
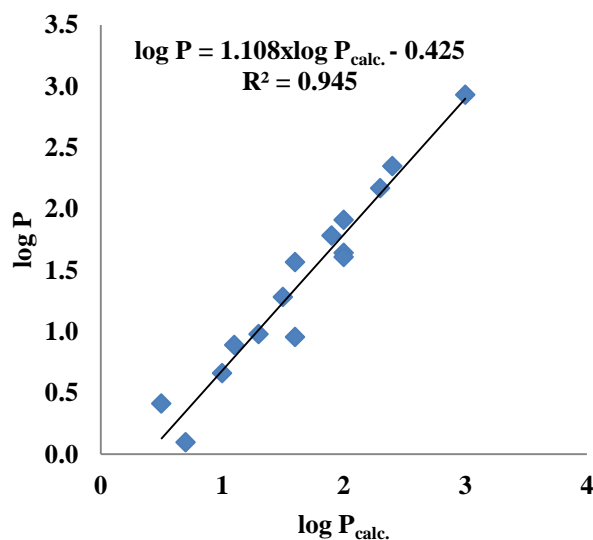


Figura 27. log P vs. log P calc. (validarea externă)

### (c) Validarea prin clustere de similaritate

Valoarea log P pentru setul test a derivaților de (1-metilpiperidin-4-il) propanoat a fost calculată folosind ecuația 10, Tabelul 26. Datele sunt prezentate în Figura 28,  $R^2=0.945$ ,  $s=0.164$ ,  $F=222.647$ .





**Figura 28.** log P vs. log P<sub>calc.</sub> (validarea prin  
clustere de similaritate)

## 2.5. Studiul QSAR și docking al derivaților de dopamine

Dopamina este unul dintre principalii neurotransmițătorii, o substanță care transmite informația între neuronii creierului [21]. Ea joacă un rol esențial în sistemul nervos central, iar lipsa ei în organism poate duce la tulburări neurologice, cum ar fi Parkinsonism [22-26].

Un set de 40 de dopamine au fost descărcate din baza de date PubChem (Tabelul 28) și este împărțit în două seturi: set școală (25 molecule) și set test (15 molecule italic), luate cu energia de andocare cea mai mica (vezi mai jos). Proprietatea aleasă pentru modelare este LD50 (șoarece, intraperitoneal).

**Tabelul 28.** Dopamine, LD50 (în Smiles, luate din PubChem) și indici topologici

Mol.	Canonical SMILES	LD50	SD	CjDe	CfDi	Di
1	<chem>C1=CC(=C(C=C1CCN)O)O</chem>	950	418.549	139	226	160
2	<chem>C1=CC(=C(C=C1C(CN)O)O)O</chem>	6	828.993	174	277	198
3	<chem>C1=CC(=C(C=C1)CC(C(=O)O)N</chem>	1322	1187.315	197	269	94
4	<chem>C1=CC(=C(C=C1)CCN</chem>	175	435.814	82	127	133
5	<chem>CNCCC1=CC=CC=C1</chem>	190	348.992	120	174	321
6	<chem>C1=CC(=CC=C1CC(C(=O)O)N)O</chem>	1450	1479.283	239	345	211
7	<chem>CNCCC1=CC=C(C=C1)O</chem>	780	549.527	151	231	256
8	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)N)O)O</chem>	588	970.196	291	426	126
9	<chem>CNCC(C1=CC=C(C=C1)O)O</chem>	1000	773.346	185	278	164
10	<chem>CNCC(C1=CC(=C(C=C1)O)O)O</chem>	4	390.303	229	348	170
11	<chem>C1=CC(=CC=C1C(CN)O)O</chem>	600	691.229	137	217	126
12	<chem>CC(CC1=CC=CC=C1)N</chem>	4.4	304.705	113	167	168
13	<chem>COC1=CC=CC(=C1)CCN</chem>	230	367.010	148	230	160
14	<chem>COC1=CC=C(C=C1)CCN</chem>	100	237.751	143	231	206
15	<chem>CC(CC1=CC=CC=C1)N</chem>	5.5	292.395	113	167	162
16	<chem>CC(CC1=CC=CC=C1)NC</chem>	7	495.254	154	217	114
17	<chem>CC(C)(CC1=CC=CC=C1)N</chem>	71	175.741	146	209	88
18	<chem>C1=CC(=C(C=C1O)O)O</chem>	25	-36.423	69	124	332
19	<chem>CC(CCI=CC(=C(C=C1)O)O)(C(=O)O)N</chem>	150	458.007	341	492	121
20	<chem>CC(C)NCC(C1=CC(=C(C=C1)O)O)O</chem>	440	497.723	367	518	162
21	<chem>CNCC(C1=CC(=CC=C1)O)O</chem>	60	233.726	190	278	270
22	<chem>C1=CC(=CC=C1CCN)O</chem>	800	590.743	107	174	223
23	<chem>CC(CC1=CC=CC=C1)NC</chem>	82	204.239	154	217	166
24	<chem>CC(C)(CCI=CC=CC=C1)NC</chem>	89	72.473	190	262	156
25	<chem>CC(=O)NC1=CC(=CC=C1)O</chem>	1025	785.809	147	223	126
26	<chem>C1=CC(=CC=C1N)N</chem>	50	319.911	48	89	212
27	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C(=O)N)O</chem>	180	304.477	104	164	268
28	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N</chem>	1282	120.697	76	121	174
29	<chem>CC(C)NCC(C1=CC(=CC=C1)O)O</chem>	320	341.982	314	426	160
30	<chem>C1=CC(=C(C=C1C(CN)O)O)O</chem>	15.6	138.430	183	289	84
31	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)CCN)OC</chem>	181	290.725	231	360	374
32	<chem>C1=CC(=CC=C1C(CN)O)O</chem>	600	691.211	137	217	400

33	<chem>C1=CN=CC=C1C(=O)NN</chem>	100	300.468	108	162	127
34	<chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C=O</chem>	200	285.728	135	223	168
35	<chem>CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)O</chem>	367	909.929	143	223	205
36	<chem>CN(C)CCC1=CC(=C(C=C1)O)O</chem>	240	297.644	243	362	62
37	<chem>CN(C)CCC1=CC=C(C=C1)O</chem>	299	678.261	197	290	204
38	<chem>CC(CC1=CC=C(C=C1)O)N</chem>	300	460.891	143	223	256
39	<chem>CI=CC(=CC(=C1)O)C(CN)O</chem>	198	153.779	141	217	160
40	<chem>CC(CC1=CC=CC=C1)N</chem>	5.5	304.693	113	167	166

## B. Validarea modelului

### (a) Leave-one-out

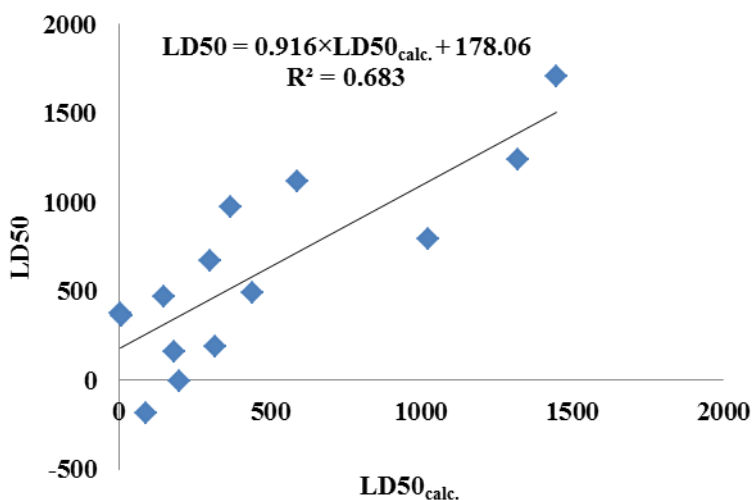
Analiza leave-one-out pentru cele mai bune modele din tabelul 30 sunt prezentate în tabelul 31.

**Tabelul 31.** Leave-one-out pentru LD50

	Descriptori	Q <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> -Q <sup>2</sup>	Eroarea Standard <sub>100</sub>	F <sub>100</sub>
1	SD	0.812	0.03	157.749	94.219
5	SD, D3D	0.800	0.056	162.036	88.151
10	SD, CjDe, CfDi	0.794	0.07	164.598	84.748

### (b) Validarea externă

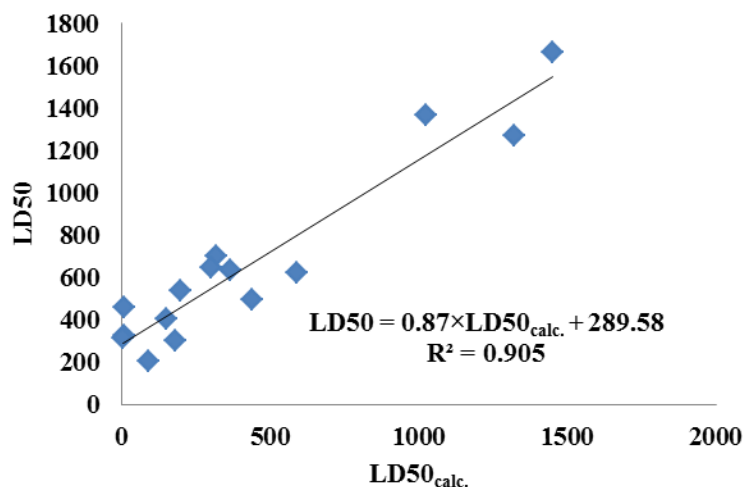
Valoarea LD50 pentru setul test 15 dopamine (Tabelul 28) a fost calculat folosind ecuația 10, din Tabelul 30. Datele sunt prezentate în Figura 31, n=15; R<sup>2</sup>=0.683; s=277.017; F=25.885.



**Figura 31.** LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub> validarea externă

### (c) Validarea prin clustere de similaritate

Valorile  $LD50_{calc}$  pentru fiecare dintre aceste 15 molecule vor fi calculate cu 15 ecuații noi (liderul fiind lăsat afară) cu aceiași descriptorii ca în ecuația 10, Tabelul 30. Datele sunt prezentate în Figura 32,  $n=15$ ;  $R^2=0.905$ ;  $s=150.862$ ;  $F=123.189$ .



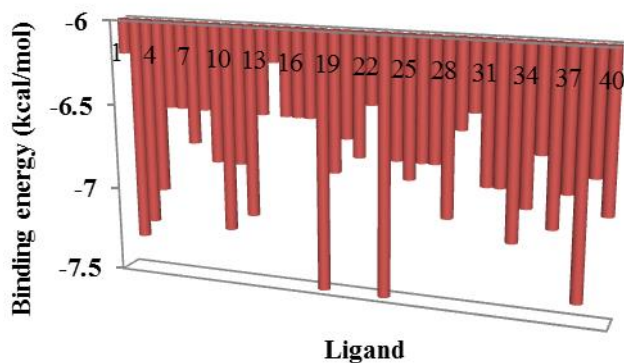
**Figura 32.** LD50 vs.  $LD50_{calc}$  prin clustere de similaritate

Comparând rezultatele din figurile 3 și 4 observăm că : (i) o predicție destul de scăzut ( $R^2 = 0.683$ ), prin validarea externă și (ii) o predicție mai bună ( $R^2 = 0.905$ ) pe același set, predicția prin clusterii de similaritate, în comparație cu modelul ( $R^2 = 0.864$ ), setul test a fost ales cu energia de andocare cea mai mică. Acest rezultat este favorabil și demonstrează utilitatea în studiile QSAR.

Modelarea LD50 și log P a dopaminelor, predicția acestora prin clusterii de similaritate este mult mai ridicată în comparație cu validarea externă. 1CJM (proteina (sulfotransferazei aril) a fost investigat pentru afinitatea de legare a derivaților dopaminei. Rezultatele de andocare au un rol important în alegerea setului test și în testul de similaritate la predicția LD50.

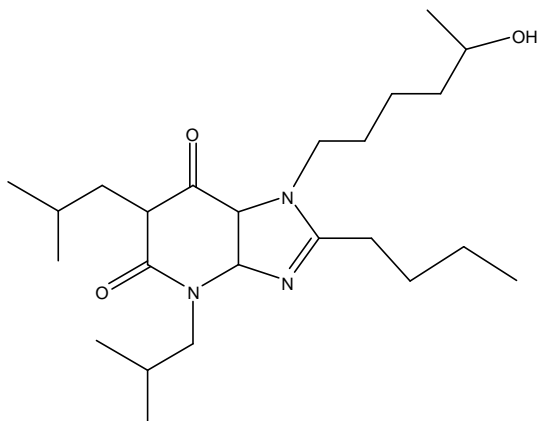
## 2.6. Studiul QSAR și andocarea derivaților cafeinei

În această lucrare vom continua cu un studiu de andocare pentru a identifica descrierea geometrică a unui farmacofor și interacțiunea acestei clase de liganzi cu proteina poli (A) ARN-polimerazei cid1[27]. Liderii clusterului de similaritate sunt acele molecule cu energia de andocare minimă.

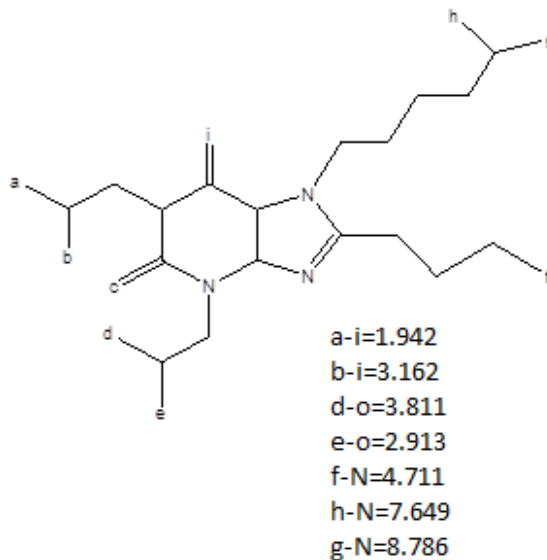


**Figura 44:** Energia de andocare

Pentru a obține un model de farmacofor care se potrivește la receptor proteina Poly (A)ARN polimerazei cid1, conformeri cu cele mai favorabile interacțiunile cu receptorul rezultat din andocare, au fost alese. Liganzi 2, 18, 23 și 38 au cea mai joasă energie de legare în intervalul -7.5 și -7.3; pe baza acestor compuși am construit farmacoforul. Farmacoforul rezultat este prezentat în Figura 45.



**Figure 45(a):** Farmacoforul



**Figura 45(b):** Distanțele caracteristice farmacoforului (Å).

## B. Validarea modelului (pentru LD50)

### (a) Leave-one-out

Analiza leave-one-out pentru cel mai bune modele din tabelul 46 sunt prezentate în tabelul 47.

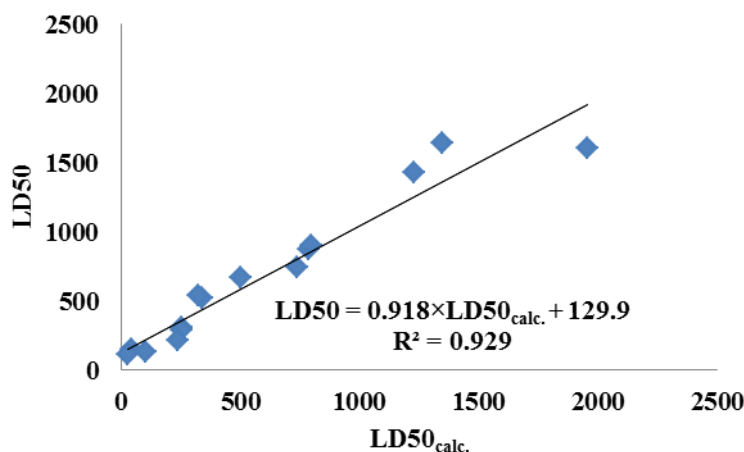
**Tabelul 47.** Leave-one-out pentru LD50

Descriptori	$Q^2$	$R^2-Q^2$	Eroarea	$F_{100}$
-------------	-------	-----------	---------	-----------

		Standard <sub>100</sub>			
1	SD	0.873	0.018	165.428	157.876
5	SD, IE <sub>max</sub>	0.913	0.023	134.202	251.841
11	SD, IE <sub>max</sub> , IE <sub>min</sub>	0.908	0.026	140.407	228.086

### (b) Validarea Externă

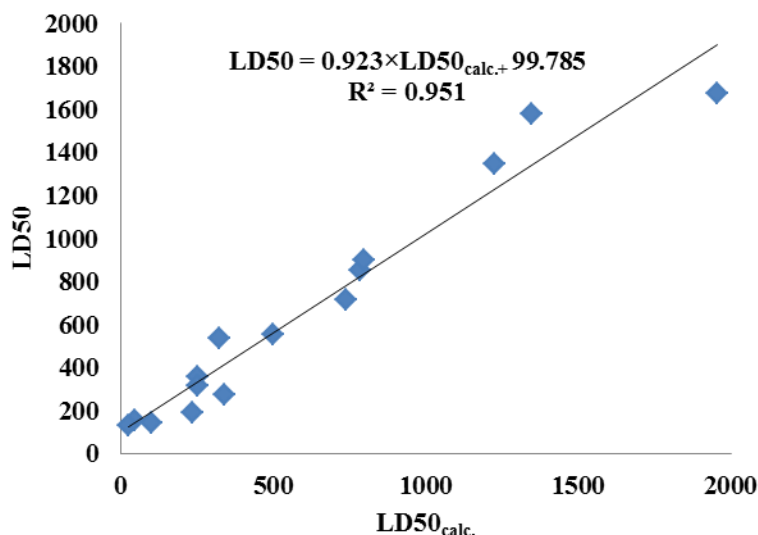
Valoarea LD50 pentru setul test a cafeinei (Tabelul 42) a fost calculat folosind cea mai bună ecuație din Tabelul 46, intrarea 11. Datele sunt prezentate în figura 47, n=15; R<sup>2</sup>=0.929; s=153.272; F=169.735.



**Figura 47.** LD50 vs. LD50<sub>calc</sub> pentru setul test (validarea externă)

### (c) Validarea prin clusteri de similaritate

Validarea sa realizat prin calcularea LD50 pentru moleculele din setul test cu ecuații de învățare pe clusterii de similaritate: fiecare dintre cele 15 molecule este lider în propriul său grup, alese cu similaritate (2D) pe cele 25 de structuri ale setului școală inițial. Valorile log P calc. pentru fiecare din cele 15 molecule din setul de testare au fost calculate cu 15 ecuații noi (liderul fiind omis) cu aceleași descriptori ca în ecuația 11, tab.46. Datele sunt prezentate în Figura 48, n=15; R<sup>2</sup>=0.951; s=127.328; F=251.832.



**Figura 48.** Graficul LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub> prin clusteri de similaritate

În această lucrare un studiu QSAR pe 40 derivații ai cafeinei, andocat pe proteine (4FH3). Andocarea moleculara a fost realizată pentru a investiga modalitățile de legare a liganzilor la protein poli (A) polimerază Cid1 (4FH3). Un studiu ulterior QSAR demonstrează că LD50 nu este un rezultat al interacțiunii dintre cafeină și proteina Cid1, energiile de andocare nefiind corelate cu toxicitatea raportată. Cu toate acestea, informațiile de andocare a fost de ajutor în alegerea liderilor pentru setul de testare similitudine, creșterea acuratețea valorilor LD50 prezise.

### 2.7. Studiul QSAR și andocarea derivaților indolizinei

În studiul de față, o analiză de andocare moleculara a fost efectuată pe derivați indolizinei pe proteinle 1GA0, 4O0Z, 4O10, apoi am făcut un studiu QSAR pentru estimarea IC50.

Un set de 25 de derivați ai indolizinei au fost descărcate din baza de date PubChem (Tabelul 47) și au fost împărțite într-un set școală (15 molecule) și un set de testare (10 molecule), luate la întâmplare. Proprietatea ales pentru modelarea a fost IC50 (μM) 15-LO din soia (Table 47) [28].

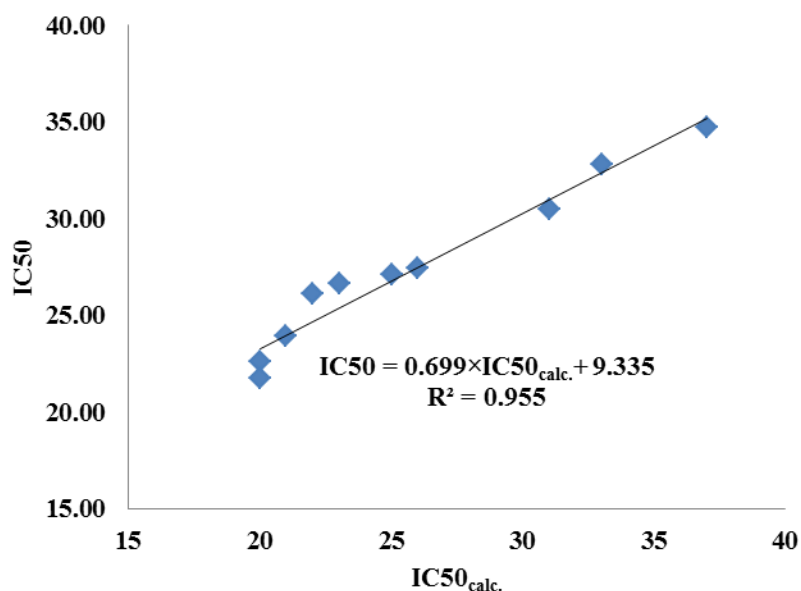
**Tabelul 47.** IC50(μM) 15-LO din soia, codul Smiles și CID (PubChem)

	Canonical SMILES	CID	IC <sub>50</sub>
1	<chem>C1=C(C=C[N]2C1=CC(=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N</chem>	482634	30±2
2	<chem>C1=C(C=C[N]2C1=C(C(=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)OC)C#N</chem>	10853428	33±2
3	<chem>C1=CC=C(C=C1)COC2=C3C=C(C=CN3C(=C2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)C#N</chem>	57399922	31±2
4	<chem>[N]12C(=C(C(=C1C=C(C=C2)C#N)CC3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	491919	27±2

5	<chem>[N]12C(=C(C(=C1C=C(C=C2)C#N)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	482635	28±1
6	<chem>COC1=CC=CC=C1C2=C3C=C(C=CN3C(=C2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)C#N</chem>	10644682	20±1
7	<chem>COC1=CC=CC(=C1)C2=C3C=C(C=CN3C(=C2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)C#N</chem>	10668699	20±1
8	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(N3C=CC(=CC3=C2C=O)C#N)C4=CC=CC=C4</chem>	491918	29±1
9	<chem>CC(=O)C1=C2C=C(C=CN2C(=C1C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N</chem>	491856	23±1
10	<chem>C1=CC(=CC=C1)C2=C(N3C=CC(=CC3=C2)C#N)C4=CC=C(C=C4)F)F</chem>	57394641	30±6
11	<chem>O(C1=C4[N](C(=C1C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3)C=C(C=C4)C#N)C(=O)C</chem>	10066595	31±2
12	<chem>CC(C1=C2C=C(C=CN2C(=C1C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N)O</chem>	491916	26±2
13	<chem>CC1=C2C=C(C=CN2C(=C1C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N</chem>	491857	27±2
14	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(N3C=CC(=CC3=C2C(=O)C4=CC=CC=C4)C#N)C5=CC=CC=C5</chem>	491920	23±1
15	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(N3C=CC(=CC3=C2CO)C#N)C4=CC=CC=C4</chem>	491917	26±1
16	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(N3C=CC(=CC3=C2OS(=O)(=O)C4=CC=CC=C4)C#N)C5=CC=CC=C5</chem>	57394621	24±3
17	<chem>CN(C)S(=O)(=O)OC1=C2C=C(C=CN2C(=C1C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N</chem>	57396377	25±2
18	<chem>C1=CC(=CC=C1)C2=C(N3C=CC(=CC3=C2)C#N)C4=CC=C(C=C4)Cl)Cl</chem>	57392897	33±7
19	<chem>C1=C(C=C[N]2C1=C(C(=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)OCC5=CC=C(C=C5)C)C#N</chem>	57401703	37±4
20	<chem>C1=C(C=C[N]2C1=CC(=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N</chem>	482634	30±2
21	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=C(N3C=CC(=CC3=C2)C#N)C4=CC=C(C=C4)C</chem>	57392898	27±3
22	<chem>COC(C1=CC=CC=C1)C2=C3C=C(C=CN3C(=C2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)C#N</chem>	491877	21±3
23	<chem>CS(=O)(=O)OC1=C2C=C(C=CN2C(=C1C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N</chem>	53855501	22±2
24	<chem>CCS(=O)(=O)OC1=C2C=C(C=CN2C(=C1C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C#N</chem>	57403346	28±6
25	<chem>C1=CC=C(C=C1)COCOC2=C3C=C(C=CN3C(=C2C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5)C#N</chem>	57403432	46±4

### (c) Validarea prin clusteri de similaritate

Validarea sa efectuat prin calcularea IC50 pentru moleculele din setul test cu ecuații de învățare pe clusteri de similaritate: fiecare dintre cele 10 molecule este lider în propriul său grup, alese cu similaritate (2D) pe cele 15 de structuri ale setului școală inițial. Valorile IC50 calc. pentru fiecare din cele 10 molecule din setul de testare au fost calculate cu 10 ecuații noi (liderul fiind omis) cu aceleași descriptori ca în ecuația 17, tabelul 53. Datele sunt prezentate în figura 52,  $n=10$ ;  $R^2=0.955$ ;  $s=1.329$ ;  $F=171.735$ .



**Figura 52.** IC50 vs. IC50<sub>calc.</sub> prin clusteri de similaritate

Beta lactamaza și nicotinamida fosforiboziltransferaza, a fost investigat pentru afinitatea de legare a derivaților de indolizină. Rezultatul studiului de andocare a 25 molecule demonstrează că energiile de legare atunci când folosim beta lactamază este în intervalul de -9.8 kcal / mol la -6.1 kcal / mol, iar atunci când utilizăm nicotinamida fosforibosiltrenerferază este în intervalul de -9.7 kcal / mol la -5.2 kcal / mol.

### 2.8. Studiul QSAR și andocarea derivaților serotoninei

În această lucrare am realizat un studiu de andocare pentru a identifica descrierea geometrică a unui farmacofor [29, 30] și interacțiunea acestei clase de liganzi cu proteinele 3ADX și 2YX8. Un set de 35 de derivații de serotonină au fost descărcate din baza de date PubChem și au fost supuși studiului de andocare moleculară (tabelul 55). Proprietatea ales pentru modelarea a fost LD50 (pe șobolan, calea de administrare intraperitoneală).

**Tabelul 55.** Structurile moleculare ale serotoninei (în codul SMILES) și LD50 (luate din PubChem)

Nr. Crt.	Canonical SMILES	log P	LD50
1	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCN</chem>	1.6	100
2	<chem>CNCCC1=CNC2=CC=CC=C21</chem>	2.1	158
3	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)NC=C2CCN</chem>	1.9	50
4	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=O)O</chem>	1.4	150
5	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C=O</chem>	1.7	600
6	<chem>CC(=O)OC1=CNC2=CC=CC=C21</chem>	2	600



7	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCO</chem>	1.8	351
8	<chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C=C(C=C2)O</chem>	1.2	290
9	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CN2</chem>	2.1	117
10	<chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(=CC=C2)O</chem>	2.1	196
11	<chem>CN1C(=O)CC2=CC=CC=C21</chem>	1	1177
12	<chem>CCC(=O)NCCC1=CNC2=CC=CC=C21</chem>	2.3	900
13	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCC(=O)O</chem>	1.8	100
14	<chem>CCNCCC1=CNC2=CC=CC=C21</chem>	2.4	562
15	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=C(N2)O</chem>	2.4	400
16	<chem>CC(=O)C1=CC2=C(C=C1)NC=C2</chem>	2	450
17	<chem>C1=CC2=C(C=CN2)C=C1C(=O)CO</chem>	1.3	600
18	<chem>CC(=O)CC1(C2=CC=CC=C2NC1=O)O</chem>	0.2	800
19	<chem>CN(C)CCC(C1=CNC2=CC=CC=C21)O</chem>	1.8	767
20	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2CC(=O)O</chem>	1.4	98
21	<chem>C1=CC2=C(C=CN2)C=C1O</chem>	2	1000
22	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2</chem>	2.1	370
23	<chem>CC(CC1=CNC2=CC=CC=C21)N</chem>	2	20
24	<chem>CCC(CC1=CNC2=CC=CC=C21)N</chem>	2.5	400
25	<chem>CN(C)CC1=CNC2=CC=CC=C21</chem>	1.8	122
26	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=O)CO</chem>	1.4	700
27	<chem>CCC(=O)NCCC1=CNC2=C1C=C(C=C2)OC</chem>	1.3	850
28	<chem>CC1=C(C2=C(N1)C=CC(=C2)OC)CCN(C)C</chem>	2.7	100
29	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2CCN</chem>	0.5	176
30	<chem>CC(=O)C1=CNC2=C1C(=O)CCC2</chem>	0.5	233
31	<chem>CC1=C(NC2=C1C(=O)CCC2)C(=O)C</chem>	1.2	533
32	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)NC=C2C(=O)CO</chem>	1.8	600
33	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)NC=C2C(=O)CO</chem>	1.1	600
34	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)C(=CN2)C(=O)CO</chem>	1.1	600
35	<chem>CNS(=O)(=O)CC1=CC2=C(C=C1)NC=C2CCN(C)C</chem>	0.9	200

## B. Validarea modelului

### (a) Leave-one-out

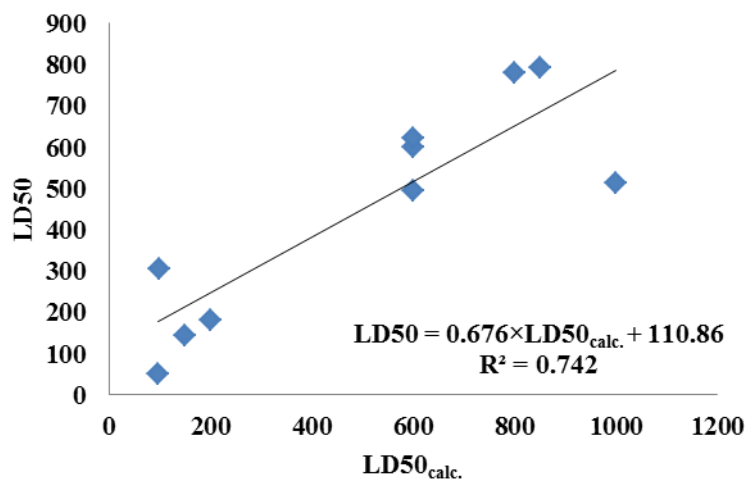
Analiza leave-one-out pentru cele mai bune modele din tabelul 60 sunt prezentate în tabelul 61.

**Tabelul 61.** Leave-one-out pentru LD50

Descriptori	Q <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> -Q <sup>2</sup>	Eroarea Standard <sub>100</sub>	F <sub>100</sub>
<b>1</b> SD	0.823	0.029	125.176	107.368
<b>5</b> SD, C	0.819	0.04	126.660	104.331
<b>11</b> SD, CjDi, CjDe	0.812	0.052	129.079	99.603

### (b) Validarea externă

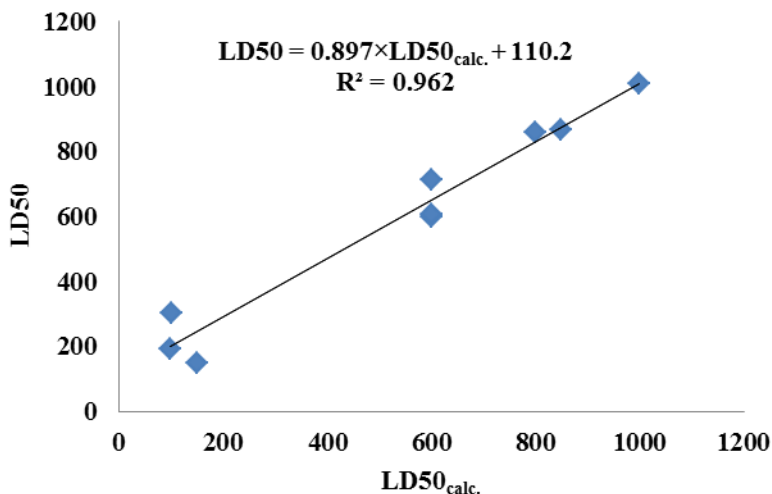
Valoarea LD50 pentru setul test al derivaților serotoninei (Tabelul 54) a fost calculat folosind cea mai bună ecuație din Tabelul 60, intrarea 11. Datele sunt prezentate în Figura 58, n=10, R<sup>2</sup>=0.742; s=182.028; F=22.983.



**Figura 58.** LD50 vs. LD50<sub>calc</sub> pentru setul test (validarea externă)

**(c) Validarea prin clustere de similaritate**

Valorile LD50<sub>calc.</sub> pentru fiecare din cele 10 molecule din setul de testare au fost calculate cu 10 ecuații noi (liderul fiind omis) cu aceleași descriptori ca în ecuația 11, tab.60. Datele sunt prezentate în Figura 59, n=10; R<sup>2</sup>=0.962; s=69.361; F=205.390.



**Figura 59 .** LD50 vs. LD50<sub>calc.</sub> prin clusteri de similaritate

Predicția valorilor LD50 este mai precisă atunci când se utilizează clustererele de similaritate (R<sup>2</sup> = 0.962), comparativ cu validarea externă a modelului (R<sup>2</sup> = 0.742). Energiile de legare oferite de etapa de andocare se corelează foarte slab (R<sup>2</sup> = 0,009 pentru 3ADX și R<sup>2</sup> = 0,242 pentru 2YX8 cu valorile

LD50). Cu toate acestea, selectarea setului test ca fiind liganzi cu energia de andocare cea mai mică îmbunătățite în mod clar predicția valorilor LD50. Energiile de andocare corelează foarte bine ( $n = 10$ ;  $R^2 = 0.849$ ;  $s = 0.165$ ;  $F = 4.508$  pentru 3ADX cu LD50, HOMO, LUMO  $\omega$  și  $\pi$  [31]).

## 2.9. Studiul QSAR și de andocare ale derivaților de Clorpropamide

Lucrarea de față se concentrează pe analiza de andocare moleculară a clorpropamidei și analogii săi la receptorul biologic-proteina [32]. Aceasta lucrare a fost realizată prin studii de andocare moleculara pentru a stabili dacă cele 40 de molecule de clorpropamidă interacționează cu proteina citocromul P450 2C9, interacțiunea ligand-proteină, precum și minimizarea energiei totale a interacțiunii complexului [33, 34].

Un set de 40 de molecule au fost descărcate din baza de date PubChemNIH (Tabelul 62); setul a fost împărțită în set școală (25 molecule) și set test (15 molecule), setul test fiind ales cu energia de andocare cea mai mică. Proprietatea ales pentru modelarea a fost LD50 (șoareci, cale de administrare orală, tabelul 62).

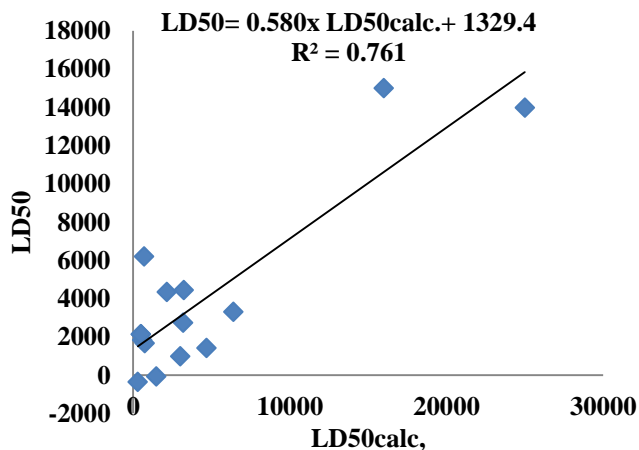
**Tabelul 62.** Clorpropamide, log P și LD50 (descărcate din PubChem)

Mol.	Canonical SMILES	log P	LD50
1	<chem>CCNC(=O)NS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	2.3	580
2	<chem>CCCCNC(=O)NS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C</chem>	2.3	490
3	<chem>CCCCNC(=O)NS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)CO</chem>	1.1	490
4	<chem>CCCCNC(=O)NS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	1.7	490
5	<chem>COCCOC1=CN=C(N=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	1.1	2800
6	<chem>C1=CC(=CC=C1N)S(=O)(=O)NC(=S)N</chem>	-0.7	3240
7	<chem>C1COCCN1S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N</chem>	0.1	2150
8	<chem>CC(=O)NCCC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)Cl</chem>	1.6	200
9	<chem>CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC(=NCC2=CC=CC=C2)SC</chem>	3.8	300
10	<chem>CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC(=NCC2=CC=CC=C2)SC</chem>	2.6	300
11	<chem>CCOC(=O)NC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CCOCC2</chem>	0.6	2500
12	<chem>CC1=CC(=NC(=N1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N)C</chem>	0.3	50000
13	<chem>COC1=CN=C(N=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N</chem>	0.4	16000
14	<chem>C1=C(C(=CC(=C1Cl)Cl)Cl)NS(=O)(=O)C2=C(C(=CC(=C2Cl)Cl)Cl)O</chem>	6.4	179
15	<chem>CC1=C(ON=C1C)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N</chem>	1	6800
16	<chem>C1=CC(=CC(=C1)S(=O)(=O)N)N</chem>	-0.4	4500
17	<chem>C1=CC(=C(C=C1S(=O)(=O)N)Cl)N</chem>	0.8	2850
18	<chem>CNS(=O)(=O)C1=CC(=C(C=C1)N)Cl</chem>	1.2	3000
19	<chem>CC(=O)NC1=C(C=C(C=C1)S(=O)(=O)N)Cl</chem>	0.1	5000

20	<chem>C1=CC(=CC=C1S(=O)(=O)N)Br</chem>	1.4	1700
21	<chem>CCS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)F</chem>	1.6	542
22	<chem>COS(=O)(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	1.2	250
23	<chem>C1=CC(=CC=C1O)S(=O)(=O)O</chem>	0.2	6400
24	<chem>C1=CC(=CC=C1OS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)Cl)Cl</chem>	4.3	1475
25	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)S(=O)(=O)O)N(CCCl)CCCl</chem>	2.3	200
26	<chem>CS(=O)(=O)OC1=C(C=C(C=C1)Cl)Cl</chem>	2.8	1070
27	<chem>C1=CC(=C(C=C1S(=O)(=O)N)Cl)N</chem>	0.8	2950
28	<chem>CCS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)N</chem>	0.2	1000
29	<chem>C(CS(=O)(=O)C1=C(C=C(C=C1Cl)Cl)C#N)Cl)Cl)CCl</chem>	4.3	300
30	<chem>CCCCNS(=O)(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	2.1	2500
31	<chem>C1=CC=C(C=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)F</chem>	2.3	750
32	<chem>CC(=O)NC1=C(C=C(C=C1)S(=O)(=O)NC)Cl</chem>	0.5	3000
33	<chem>CNS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)O</chem>	0.9	2500
34	<chem>C1=CC(=CC=C1N)S(=O)(=O)N</chem>	-0.6	3000
41	<chem>C1CCC(CC1)NC(=O)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)Cl</chem>	3.4	1525
36	<chem>CC1=NC(=NC=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N</chem>	0.1	25000
37	<chem>COC1=NC(=NC(=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N)OC</chem>	1.6	3200
38	<chem>CC1=CC(=NC(=N1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N)C(F)(F)F</chem>	0.8	4150
39	<chem>C1=CC(=CC(=C1)S(=O)(=O)NC2=NC=C(C=N2)Cl)N</chem>	1.1	700
40	<chem>COC1=NC=NC(=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N</chem>	0.8	4680

### (b) Validarea Externă

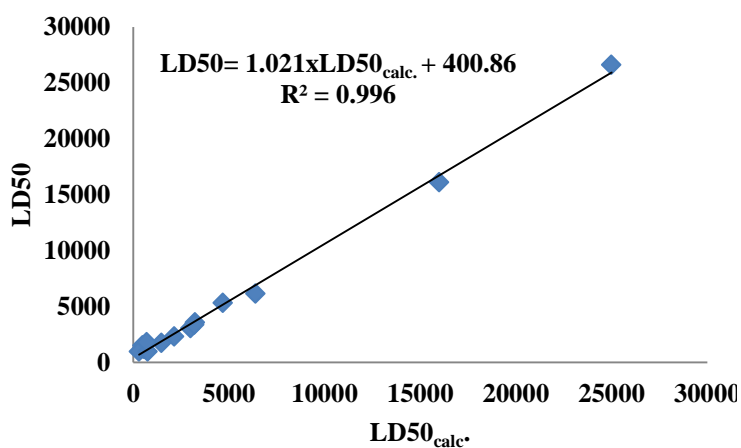
Valoarea LD50 pentru setul test ale derivaților de clorpropamida (Tabelul 1) a fost calculat folosind cea mai bună ecuație din Tabelul 66, intrarea 10. Datele sunt prezentate în Figura 64,  $n=15$ ;  $R^2=0.761$ ;  $s=3510.249$ ;  $F=41.371$ .



**Figura 64.** LD50 vs. LD50<sub>calc</sub> pentru setul test  
(validarea externă)

**(c) Validarea prin clustere de similaritate**

Validarea sa efectuat prin calcularea LD50 pentru moleculele din setul test cu ecuații de învățare pe clusteri de similaritate: fiecare dintre cele 15 molecule este lider în propriul său grup, alese cu similaritate (2D) pe cele 25 de structuri ale setului școală inițial. Valorile log P calc. pentru fiecare din cele 15 molecule din setul de testare au fost calculate cu 15 ecuații noi (liderul fiind omis) cu aceleași descriptori ca în ecuația 11, tab.66. Datele sunt prezentate în Figura 65, n=15; R<sup>2</sup>=0.996 s=472.684; F=2985.482.



**Figura 65.** LD50 vs. LD50<sub>calc</sub>..  
prin clusteri de similaritate

Citocromul P450 2C9 a fost investigat pentru afinitatea de legare selectivă de derivați de clorpropamidă.

Rezultatul studiului de andocare a 40 de molecule de clorpropamidă demonstrează că energiile de andocare au fost în intervalul de -8.9 kcal / mol la -4.4 kcal / mol, cu energia de legare minimă -8.9 kcal / mol.

### ***3. Concluzii generale***

- Descărcarea seturilor de molecule ( flavonoide, cafeina, indoli, 1-metilpiperidin -4-il propanat, dopamine, indolizine, serotonina și cloropropamide) din baza de date PubChem.
- Setul a fost împărțită într-un set școală și un set test, ultimul fiind utilizate pentru validarea modelelor, în așa-numita validarea setului extern.
- Împărțirea setului de date s-a realizat: random sau energia de andocare minimă.
- Andocarea ligandului la proteină sa realizat cu programul AutoDock4.2.
- Validarea modelului QSAR prin metoda leave-one-out
- Validarea a fost făcută printr-o nouă versiune de predicție prin utilizarea clusterilor de similaritate.
- Predicția valorilor log P, LD50 și IC50 prin clusteri de similaritate este mai mare decât cea obținută prin validare externă.

### ***Referințe (selectată):***

1. G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, F. Capasso, Life Sci., **1999**, 65, 337–353.
2. R. Malek and N. Mousseau, J Chem Phys, **2010**, 135, 6, 7723–7728.
3. A.T. Balaban, A. Chiriac, I. Motoc, and Z. Simon, Steric Fit in QSAR (Lectures Notes in Chemistry, Vol. 15), Springer, Berlin, **1980**, Chap. 6.21.
4. S. F. Sousa, A. J. Ribeiro, J. T. S. Coimbra, R. P. P. Neves, S. A. Martins, H. N. S. Moorthy, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, Curr. Med. Chem. **2013**, 20, 5, 2296–314.
5. C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney., Advanced Drug Delivery Reviews, **1997**, 23 (1-3), 3-25.
6. D. Voet, J. Voet, C. Pratt, Life at the Molecular Level, **2008**, 840.
7. C. D. Nicholson, Psychopharmacology, **1990**, 101, 147–159.
8. D. Kruzlicova, M. Danihelova, M. Veverka, Nova Biotechnologica et Chimica , **2012**, 1-11.
9. T. E. Harsa, A. M. Harsa, Beata Szeffler, Cent. Eur. J. Chem., **2014**, 12, 3, 365-376
10. M. V. Diudea, MATCH Commun. Math. Comput. Chem. **1997**, 35, 169.

11. P. R. Brodfuehrer, B. Chen, T. R. Sattelberg, P. R. Smith, J. P. Reddy, D. R. Stark, S. L. Quinlan, J. G. Reid, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 9192-9202.
12. M. T. Lin, H. J. Tsay, W. H. Su, F. Y. Chueh, *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol*, **1998**, 274, 1260–1267.
13. L. Imeri, M. Mancina, S. Bianchi, MR Opp, *Neuroscience*, **1999**, 95, 445–452.
14. A. D. DeWeese, and T. W. Schultz, *Environ. Toxicol.* **2001**, 16,54–60.
15. T. E. Harsa, A. M. Harsa, L. Jantschi and M. V. Diudea, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2015**, 7, 3, 2378-239.
16. H. Shinotoh, K. Fukushi, S. Nagatsuka, T. Irie, *Curr Pharm Des.* **2004**, 10,13, 1505–17.
17. D. M. Jewett, T. B. Nguyen, D. E. Kuhl, M. R. Kilbourn, *Nuclear Medicine and Biology*, **1998**, 25, 751–754.
18. S.E. Snyder, L. Tluczek, D.M. Jewett, T.B. Nguyen, D.E. Kuhl, M.R. Kilbourn, *Nucl Med Biol.***1998**, 25, 8, 751–4.
19. T. E. Harsa, A. M. Harsa, and M. V. Diudea, *Studia Univ. "Babes-Bolyai"*, 1, **2015**, 165-176.
20. N. E. Anden, A. Carlsson, A. Dahlstroem, K. Fuxe, N. A. Hillarp, K. Larsson, *Life Sci* **1964**, 3, 523–530.
21. M. Jaber, S. W. Robinson, C. Missale, M. G. Caron, *Neuropharmacol.*, **1996**, 35, 1503–1519.
22. Y. Li, Y. Xie, Y. Qin, *Sensors and Actuators B*, **2014**, 191, 227– 232.
23. M. Moreno-Smith, S. J. Lee, C. Lu, A. S. Nagaraja, G. He, R. Rupaimoole, H. D. Han, N. B. Jennings, J. W. Roh, M. Nishimura, Y. Kang, J. K. Allen, G. N. Armaiz, K. Matsuo, M.M.K. Shahzad, J. Bottsford-Miller, R. R. Langley, S. W. Cole, S. K. Lutgendorf, Z. H. Siddik, A. K. Sood, *Neoplasia*, **2013**, 15,502–510.
24. O. G. Dadrass, M. A. Sobhani , A. Shafiee, Mahmoudian M., *Daru*, **2014**,12,1.
25. H. Zhang, Y. Wang, F. Xu, *Journal of Molecular Structure*, **2014**, 1076, 153–159.
26. The RCBS Protein data bank. [<http://www.rcsb.org/pdb>].
27. N. M. Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, G. R. Hutchison, Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics* 3, **2011**, 33.
28. R. Abagyan, M. Totrov, *Curr Opin Chem Biol.*, **2001**, 5,375-82.

29. S. J. Tepper, A. M. Rapoport, F. D. Sheftell, Agonist. Arch Neurol., 7, **2002**, 1084-1088.
30. J. E. Schaffer, Curr Opin Lipidol **2003**, 14, 281–287.
31. T. Terada, K. Sawada, H. Saito, Y. Hashimoto, K. Inui, Eur J Pharmacol., **2000**, 392, 1-2 ,11-7.
32. V. Balavignesh, E. Srinivasan, N. G. Ramesh Babu, N. Saravanan, Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS), **2013**, 4, 4, 2548-2558.
33. S. Y. Lu, Y. J. Jiang, J. Lv, T. X. Wu, QS and W. L. Zhu, J Mol Graph Model, **2010**, 28, 766-774.
34. P. Srinivasan, A. Sudha, A. Shahul Hameed, K. Prasanth M. Karthikeyan, Journal of Pharmacy Research, **2011**, 4, 1, 136-140.