

ELEKTRON TOPOLOJİK (ET) METODLA BİARİL İMİDAZOLİL VE TRİAZOLİL BİLEŞİK SERİSİNDE H₂-RESEPTÖR ANTAGONİST AKTİVİTEYE AİT FRAGMENTİN ÇIKARTILMASI.

Yahya GÜZEL^a, Ebru KONDOLOT^b ve Bilal ACEMİOĞLU^c

a-Erciyes Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 38039,KAYSERİ

b-Erciyes Üniversitesi, Yozgat-Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, YOZGAT

c-Kahramanmaraş Sütcüimam Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, KAHRAMANMARAŞ

ÖZET

Biaril İmidazolil ve Triazolil bileşik serisinin Histamin H₂-Reseptör antagonist aktiviteleri "Elektron-Topolojik (ET)" yaklaşımına göre incelenmiştir. Her bileşik için elektronik ve geometrik parametreler hesaplanmıştır. Buna bağlı olarak her bir bileşiğe ait elektron-topolojik matrisler oluşturulmuştur. İki azot ve bir karbon atomunu bulunduran bu fragmentin aktiflikten sorumlu olduğu görülmüştür. İncelenen 32 tane bileşik serisinde 17 aktif ve 15 inaktif olarak belirlenen bileşikler ile çalışılmıştır. Aktif bileşiklerden 15 tanesi aktif fragmenti bulundururken, inaktif bileşiklerden sadece 1'i bu fragmenti taşır. Aktif fragmentin elektronik özellikleri hesaplanarak ilgili regrasyon analizi yapılmış ve deneysel-teorik sonuçlar karşılaştırılmıştır.

EXTRACT OF FRAGMENT WITH H₂-RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITIES IN A SERIES OF COMPOUNDS OF BIARYL IMIDAZOLYL AND TRIAZOLYL BY ELECTRON TOPOLOGICAL (ET) METHOD

ABSTRACT

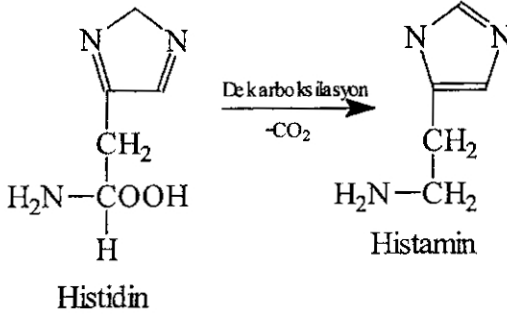
The Biaryl Imidazolyl and Triazolyl Histamine H₂-receptor Antagonist activities were investigated according to Electron-Topological approach. The electronic and geometrical parameters were calculated for each one of the compounds. According to this calculation, the Electron-Topological matrices were constituted. It was seen that this fragment including two nitrogen and one carbon was responsible from activity. In a series of 32 compounds under consideration, which were divided as 17 active and 15 inactive was studied. While 15 of active compounds include active fragment, only 1 of inactive has it. As calculating electronic properties of active fragment on which regration analysis was done and results of experimental-theoretical were compared.

GİRİŞ

Histamin H₂-Reseptör blokerleri mide ve on iki bağırsak ülseri, ayrıca mide asidi salgısının artmasına neden olan bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardandır. Cimetidin, Ranitidin, Nizatidin ve Famotidin H₂-Reseptör blokerleridir. Bu ilaçlar mide asidi salgısını azalttıkları için ülserli hastaların tedavisinde kullanılırlar. Tedavi edici etkileri, mide asidi salgılanmasında rolü olan histaminin, H₂-Reseptörlerine bağlanmasını

engellemeleri ile gerçekleşir. Bu blokörler, histamin yerine H₂-Reseptörüne bağlanarak, mide asidi salgılanmasına engel olurlar[1].

Histamin bir aminoasit olan histidin dekarboksilasyonu ile elde edilir[2].



Biaryl imidazolyl ve triazolyl'in histamin H₂-Reseptör antagonist aktivitesine dayanılarak "Quantitative Structure activity relationship" (QSAR) incelemeleri önceden yapılmıştır. Karşılaştırmalı Histamin H₂-reseptör antagonist 3-amino-5-(2-amino-4 pridin) 1,2,4-triazol (1)'in Cimetidin tipinin antagonistine ve agonistine yapı-aktivite ilişkisi dizayn edilerek açıklanmış ve biyolojik olarak 4 seri prototipler dizayn edilmiştir[3].

Bu 4 prototip bileşik serisinde ET yaklaşımları uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Farklı biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin QSAR'da olduğu gibi fiziksel yada kimyasal özelliklerini incelemeyip ET metodu ile elektronik özelliklerini de incelemiştir. Aktif fragmentin elektron topolojisi çıkartılmış ve bu elektronik özelliklerle moleküle ait enerji değerlerinin istatistik hesaplamaları yapılmıştır. Bağımlı değişken deneysel aktivite ve bağımsız değişkenler arasında çıkartılan formülle teorik aktiviteler hesaplanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Elektron-Topolojik metot (ETM) [4-8] moleküllerin elektronik özelliklerini de dikkate alınan aktivite ile yeni moleküllerin dizaynı ve bilinen moleküllerin biyolojik aktivitelerinin tahmininde kullanılır. Modern kimyanın en önemli problemlerinden biri belirli bir hastalığa iyi geldiği bilinen bir ilacın biyoaktifler ile etkileşim mekanizmasının nasıl olduğunun açıklanmasıdır[9]. Pratik bakımdan oldukça uzun ve zor olan böyle bir problemin çözümünde takip edilecek yol; belirli bir aktivite gösterdiği bilinen bileşikleri birbiri ile karşılaştırarak aktivite göstermelerine neden olan ortak yapılarını (aktif fragment) tespit etmektir. Aktif fragmentin bulunmasıyla molekülün yapı-aktivite ilişkisi açıklanarak yeni aktif bileşiklerin dizayn ve

sentezine ışık tutulmuş olacaktır. Son 20 yıl boyunca bu alandaki çalışmalar "yapı-aktivite ilişkisi" (Structure-Activity Relationship, SAR) ve "nicel yapı-aktivite ilişkisi" (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler bilgisayar kullanımı ile olmuştur. Elektron-Topolojik QSAR metodu, bio-reseptör ile karşılıklı etkileşimdeki moleküllerin elektronik yapılarıyla ilgili bilgileri de sunar.

Belirli bir aktivite sergileyen bileşik serilerinin yapı-aktivite ilişkisinin incelenmesinde kullanılan Elektron-Topolojik (ET) metodun bilgisayar işlemleri sırasıyla aşağıdaki gibidir;

1-Konformasyon Analizi.

2-Kuantum Kimyasal hesaplamalarıyla elektronik yapı tayini.

3-Elektron-Topolojik metot.

a) Uygun elektron-topolojik matrisin (ETMC) geometrik olarak çizimi.

b) Aktivitenin Elektron-Topolojik alt matrisi (ETSA) belirlenmesi.

İncelenen bileşik serisinde aktif yada inaktif oldukları tespit edilen bileşiklerin Moleküler Mekanik konformasyonel analizi (MMP2) yapılarak, CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap) metodu ile her bir bileşiğin HOMO-LUMO enerji ve katsayıları, atomlar arası yoğunlukları ve atom yükleri, elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları, elektronik enerjiler, bağlanma enerjisi ve bileşiğin toplam enerjisi gibi elektronik yapı parametreleri hesap edilir. Moleküler Mekanik sayesinde, moleküle dahil atomlar arasındaki bütün karşılıklı etkileşimler göz önüne alınarak, molekülün geometrik yapısı veya mümkün olabilen yapıları ve bunlara karşılık gelen enerjileri hesaplanabilmektedir[10]. Konformasyonel analizi (MMP2) ve Kuantum kimyasal (CNDO/2) hesaplamaları her bileşik için ayrı-ayrı yapılarak uygun Elektron-Topolojik matrisler (Electron-Topological matrix of congruity, ETMC) oluşturulur.

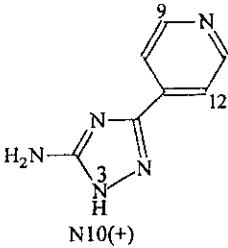
Elektron-Topolojik metotta incelenen bileşik serisindeki her bileşik, n^2 ikinci dereceden matris ile sunulur. Burada n, moleküldeki atom sayısına eşittir. Matristeki toplam eleman sayısı $n(n+1)/2$ denklemi ile bulunur. Her bir Elektron-Topolojik matris köşegen elemanlara göre simetrik olan bir kare matristir. Karmaşık yapıdaki moleküllerin biyolojik aktif veya inaktif özellik gösterip göstermediklerini açıklamak için ise, üç boyutlu Elektron-Topolojik matris (Three dimensional Electron-Topological matrix of congruity, TDETC) oluşturulur[7]. Matrisin diagonal ve nondiagonal değerleri farklı şekillerde seçilebilir. Diagonal değerler; Atomik yükler, valens aktiviteleri, polarlaşabilme, HOMO-LUMO enerjileri gibi özelliklerdir. Nondiagonal değerler ise; eğer iki atom birbirine bağlı ise bağ derecesi (Wiberg index), bağ enerjisi (toplam enerji, iyonik enerji, kovalent enerji), bağlı değilse iki atom arasındaki mesafe alınır. Örneğin; Yük-Bağ enerjisi, Yük-Wiberg index,

Polarize-Wiberg index diagonal ve nondiagonal değerler olarak seçilebilir. Bu seçimde en iyi istatistik sonuç elde edilecek şekilde işlem tekrarlanır. Böylece her matris hem elektronik hem de geometrik özellikleri içerir.

İncelenen bileşikler için aktiviteden sorumlu aktif fragment bulunur. Aktif fragment daha çok aktif bileşik grubunda bulunurken, inaktif olanlarda bulunmaz veya çok az bulunur. Elektron-Topolojik matrisler kullanılarak her bileşik için, bu fragmenti taşıyan matrisler oluşturulur. Aktif fragmente ait alt matris belirtilen özelliği taşır. Aktif fragment seçilirken, aktif bileşiklerin bu fragmenti taşıyıp, inaktif bileşiklerin taşımamasına dikkat edilir. Ortaya çıkarılan aktif fragment farklı iskelete sahip bileşikler üzerinde incelenmiştir.

Şekil 1'de aktif fragmenti, taşıyan N10 bileşiği ve buna ait ETMC gösterilmiştir. Tablo 2'de ise aktif fragmente ait alt matris gösterilmiştir.

N10											
21.900	12										
-0.325	1.540	2.132	2.083	1.185	2.410	2.357	2.860	4.201	4.932	4.704	3.573
	0.359	1.076	2.169	2.121	1.859	3.424	4.105	5.437	6.087	5.711	4.469
		-0.161	0.983	2.180	0.863	3.479	4.488	5.725	6.120	5.495	4.179
			-0.253	1.606	1.837	2.323	3.544	4.653	4.866	4.130	2.796
				0.247	2.412	1.077	2.366	3.590	4.043	3.591	2.365
					0.127	3.557	4.454	5.635	6.046	5.486	4.253
						0.050	1.368	2.345	2.696	2.349	1.364
							-0.010	1.471	2.276	2.619	2.274
								0.113	1.427	2.215	2.612
									-0.149	1.421	2.272
										0.110	1.478
											-0.019



Şekil 1. N10 bileşiği ve bu bileşiğe ait ETMC.

Tablo 2: Elektron Topolojik Alt Matris

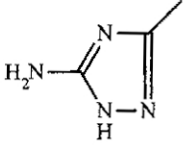
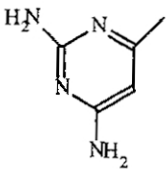
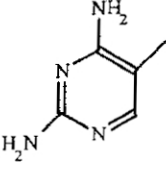
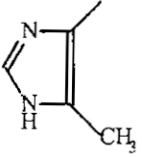
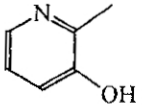
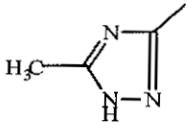
3	9	12	
-0.1610+d ₁	5.7250+d ₂	4.1790+d ₂	d ₁ = 0.10
	0.1130+d ₁	2.6120+d ₂	d ₂ = 0.20
		-0.019+d ₁	n ₁ /n ₃ = 15/1, P _a = 0.89, α _a = 0.82

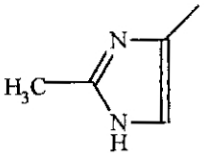
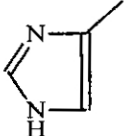
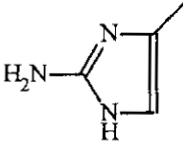
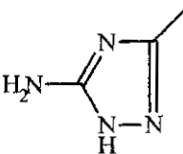
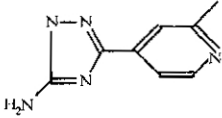
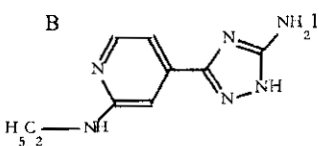
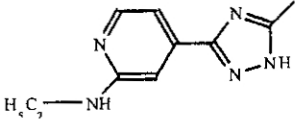
P_a ve α_a özelliğın gerçekleşebilme ihtimalini gösterir. $P_a = (n_1 + 1) / (n_1 + n_2 + 2)$, $\alpha_a = (n_1 \times n_4 - n_2 \times n_3) / (N_1 \times N_2 \times N_3 \times N_4)^{1/2}$, n₁ ve n₂ sırasıyla aktif bileşik sınıfı için, ETM ile belirtilen aktiflik özelliğini bulunduran ve bulundurmeyen moleküllerin sayısını verir. n₃ ve n₄ ise inaktif bileşik sınıfı için aynı anlama sahiptir. N₁ ve N₂ sırası ile aktif ve inaktif bileşik sınıfındaki moleküllerin sayısını verir N₃ = n₁ + n₃; N₄ = n₂ + n₄

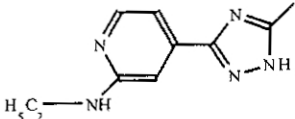
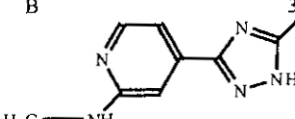
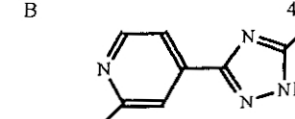
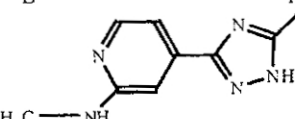
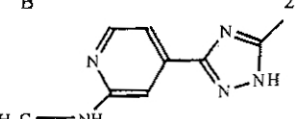
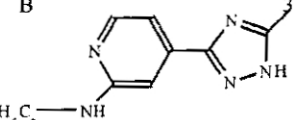
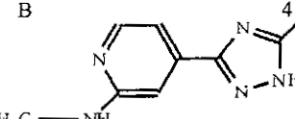
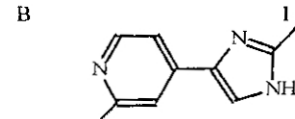
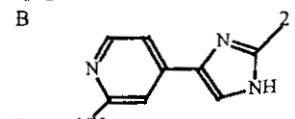
Belirtilen özelliğın gerçekleşebilme ihtimalini gösteren α_a ve P_a değerleri hesaplanır. Eğer bu değerler yeterince yüksek değilse, her bir bileşiğe ait Elektron-Topolojik matrisler tekrar incelenerek, belirlenen değerler tekrar gözden geçirilir.

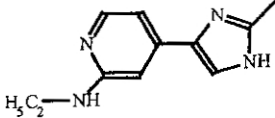
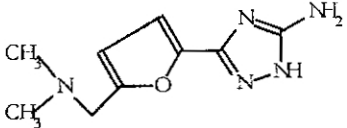
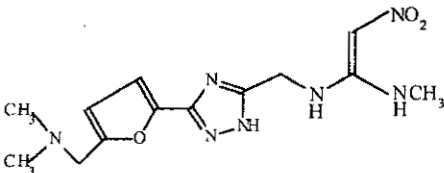
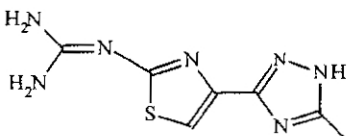
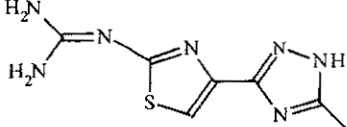
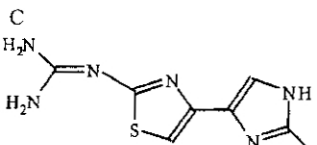
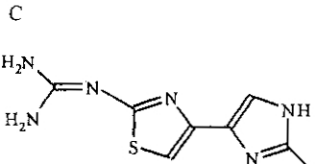
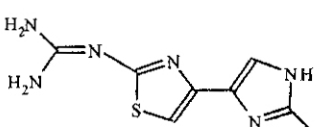
SONUÇLAR VE TARTIŞMA

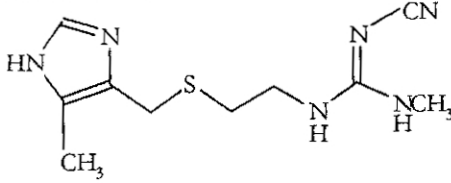
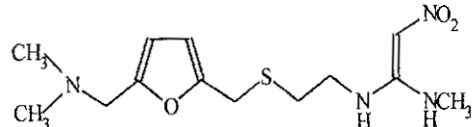
Tablo 1: İncelenen bileşik serisi.

No	Bileşik	İskelet	Het	R	Deneysel aktivite	Teorik aktivite	E_{HOMO} /eV	E_{LUMO} /eV	I_0
1	$C_7H_8N_6 \cdot H_2O$	A		NH_2	2.22	2.25	-10.69	3.01	1
2	$C_9H_9N_5$	A		H	-2.00	-2.07	-11.02	2.48	0
3	$C_9H_9N_5$	A		H	0.60	0.50	-10.37	3.24	0
4	$C_9H_9N_3$	A		H	0.60	0.39	-10.47	3.10	0
5	$C_{10}H_8N_2O$	A		H	0.60	4.57	-11.46	2.09	0
6	$C_8H_8N_4$	A		H	15.8	18.19	-11.46	2.74	1

7	$C_9H_9N_3$	A		H	25.2	25.2	-10.47	2.71	1	
8	$C_8H_7N_3$	A		H	19.4	19.4	-10.90	2.78	1	
9	$C_8H_8N_4 \cdot 2H_2O$	A		H	19.3	19.3	-9.66	2.72	1	
10	$C_7H_7N_5$	A		H	21.9	21.6	-10.73	2.45	1	
<hr/>										
No	Bileşik	İskelet	Het	n	Z	Deneysel aktivite	Teorik aktivite	E_{HOMO} /eV	E_{LUMO} /eV	I_0
11	$C_{10}H_{13}N_7S$	B		1	S	15.1	13.19	-10.05	2.75	1
12	$C_9H_{12}N_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$	B		1	S	0.235	2.87	-10.48	2.95	0
13	$C_{12}H_{17}N_7S \cdot HCl$	B		1	S	2.33	5.60	-10.36	2.73	1

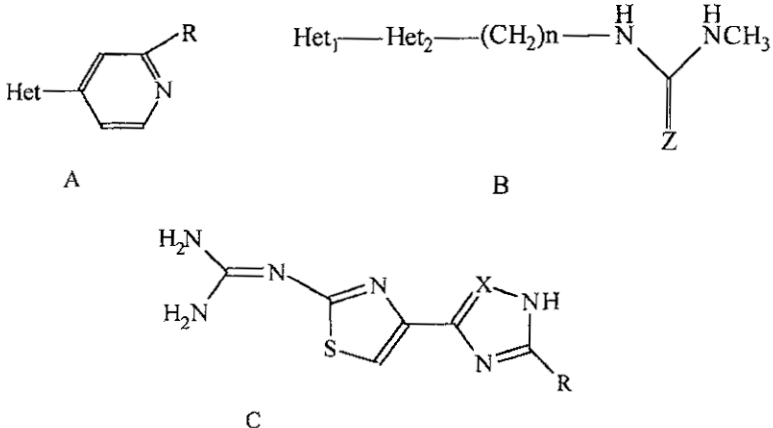
14	$C_{13}H_{19}N_7S$	B	2	S	3.70	7.77	-10.27	2.71	1
									
15	$C_{14}H_{21}N_7S$	B	3	S	3.84	5.05	-10.31	2.81	1
									
16	$C_{15}H_{23}N_7S$	B	4	S	2.51	2.92	-10.25	2.82	1
									
17	$C_{13}H_{17}N_6$	B	1	NCN	0.68	5.64	-10.11	2.52	1
									
18	$C_{14}H_{19}N_9$	B	2	NCN	1.24	3.82	-10.18	2.69	1
									
19	$C_{15}H_{21}N_9 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	B	3	NCN	-8	-8.04	-10.64	2.53	0
									
20	$C_{16}H_{23}N_9 \cdot \frac{1}{4}H_2O$	B	4	NCN	3.16	1.24	-10.15	2.75	1
									
21	$C_{13}H_{13}N_6S$	B	1	S	3.90	9.38	-10.21	3.02	1
									
22	$C_{14}H_{20}N_6S \cdot 2HCl \cdot \frac{3}{2}H_2O$	B	2	S	0.55	-5.35	-10.20	3.12	0
									

23	$C_{14}H_{18}N_8$	B		I	NCN	0.46	-5.56	-10.53	3.05	0
24	$C_9H_{13}N_5O$					11.4	14.41	-9.54	2.82	1
25	$C_{13}H_{19}N_7O_3$					12.8	6.63	-10.10	2.05	1
26	$C_6H_8N_8S$	C			NH 2	0.13	3.79	-8.99	2.88	0
27	$C_7H_9N_7S \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C			CH3	0.60	3.33	-9.11	2.78	0
28	$C_7H_8N_6S \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C			H	0.10	3.73	-8.82	3.00	0
29	$C_8H_{10}N_6S \cdot 2HCl$	C			CH3	0.02	2.16	-8.73	3.01	0
30	$C_7H_9N_7S$	C			NH 2	0.01	2.67	-8.47	3.09	0

31		0.63	-0.58	-10.02	3.47	0
32		0.17	3.16	-13.44	-1.20	0

Bu serideki 32 molekülden H₂-Reseptör aktivitesi 0.64'den büyük olan 17 bileşik (aktif), küçük olan 15 bileşik (inaktif) incelenmiştir. Ortaya çıkartılan fragment, 15 aktif sınıftaki bileşik bulundurduğu halde, inaktif sınıftan yalnızca 1 molekül bu fragmenti taşır.

Tablo 1'de listelenen bileşikler için iskelet yapılar şu şekildedir:



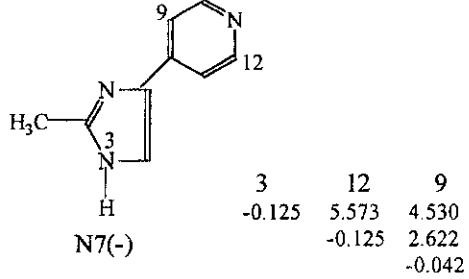
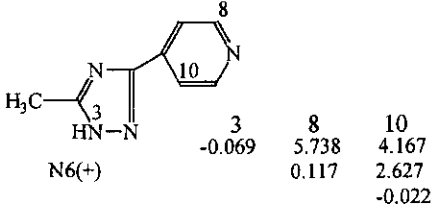
Triazol grubunu bulunduran bileşiklerde (N1,N6,N10-20,N26-27) aktif fragment ve aktivite varken bunların içinden yalnızca N19, N26-27 bileşikleri aktif fragmenti taşımaz ve inaktiftir. N19(-) ve N20 bileşikleri için aktif fragmente (Tablo 2) karşılık gelen matris değerleri aşağıda verilmiştir.

N19			N20		
-0.153	5.656	4.073	-0.086	5.734	4.210
	0.145	2.688		0.139	2.620
		-0.122			-0.105

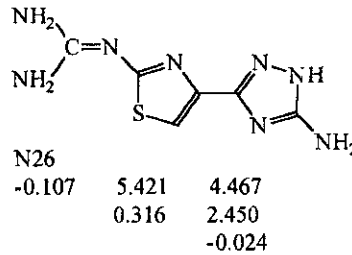
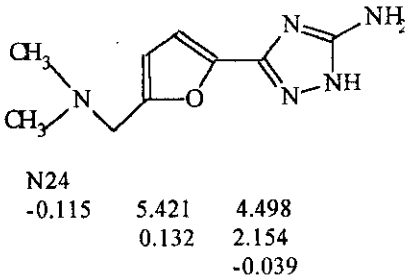
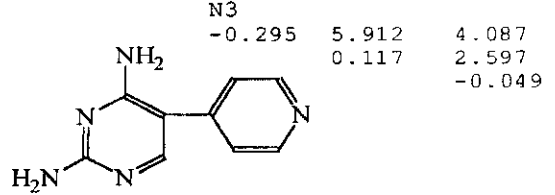
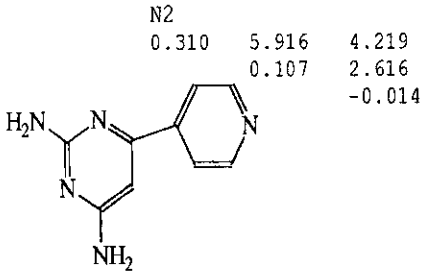
İmidazolil parçasını bulunduran bileşiklerden (N4,N7-9,N21-23,N28-29) imidazolil halkasına alkil türevi bağlı ise bileşik inaktif olmaktadır. Hemen bütün triazolil grubunu bulunduran bileşikler aktif oldukları halde, imidazolil grubuna sahip bileşikler imidazolil halkasındaki sübstitüentle farklı aktiviteler vermektedirler. N4, N7, N8 ve N9 bileşiklerinde CH₃

sübstitüentinin imidazol halkasına bağlı olanları inaktif olurken, H ve NH₂ sübstitüentlerinde aktivite korunur.

Aynı sübstitüentlere sahip olmalarına rağmen triazol halkası ve imidazolil halkasındaki aktif fragmentin bulunduğu azot-3 atomunda elektronik karakterler farklılaştığından (N6, N7 ve aktif fragmentte; azot-3 atomunun yükleri sırasıyla -0.069, -0.125 ve -0.161) aktiflikleri değişmektedir.

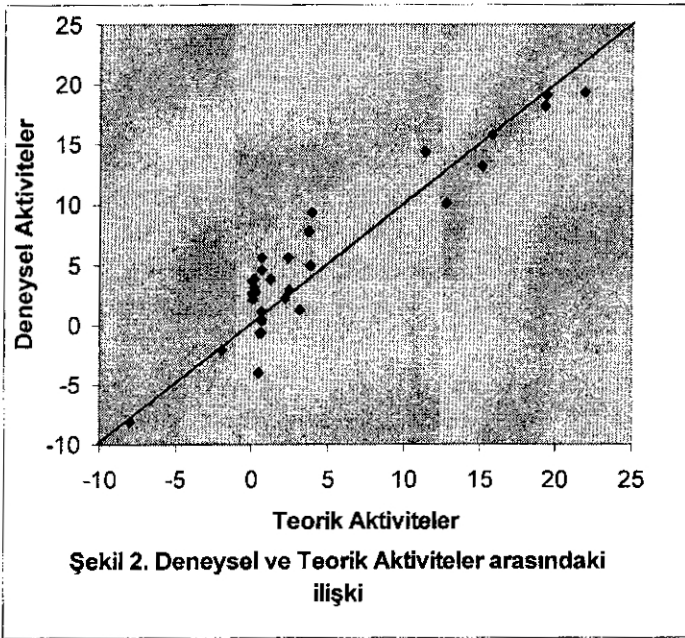
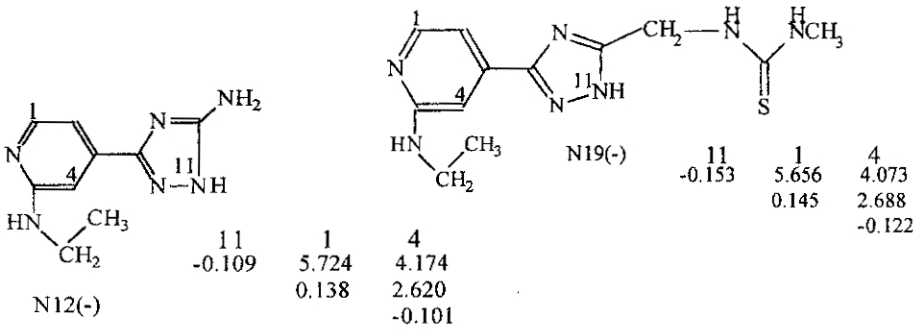


Pridinil halkasına bağlı halka 5 üyelikten 6 üyeliğe çıktığında (triazol ve imidazol halkasından primidin ve pridin halkasına geçildiğinde), aktif fragmentte gösterilen 3-numaralı atomun yük miktarı ve mesafesi değişir. Fragmentin elektronik karakterindeki ortaya çıkan bozukluk (N2-3, N5) bileşiklerini inaktif yapar.



Pridinil halkasının triazolil veya imidazolil halkalarına bağlanması yerine farklı gruplar ([di-metilamino)metil]furan ve guanidino-tiyozol) bağlı ise, N24-25 bileşikleri aktif iken, N26-28 inaktiftir.

Genelde H₂-receptor antagonist aktivitede rol alan triazolil grupları içerisinde N12 ve N19 bileşikleri, sterik engel nedeniyle inaktif özellik gösterir.



Elektron-Topolojik metodun regresyon analiz kısmında deneysel ve teorik aktiviteler arasındaki ilişki grafiğe geçirilmiştir (Şekil 2). %95 Güven derecesi ile yapılan istatistik çalışmalar sonucunda deneysel olarak bulunan biyolojik aktiviteler ile hesaplanan teorik aktivite değerlerinin oldukça uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Aktiviteye etki eden bağımlı değişkenlere ait bir eşitlik $E_{act} = -0.2368d_{39} - 0.3025d_{312} + 0.3357LUMO - 0.6361BE - 0.7148I_0$ olarak çıkarılmıştır. Burada; $R^2=0.9620$, $S.E=2.3117$ (R ; Regresyon katsayısı, $S.E$; Hesaplanan değerler için standart hata.). Eşitlik üzerinde; d_{39} , d_{312} mesafeleri (sırasıyla 3-9 ve 3-12 atomları arasında), BE (Bağ enerjisi) ve I_0 ' (Dummy parametresi) ın negatif katkısı olurken, buna karşılık $LUMO$ 'nun pozitif katkısı görülmektedir.

Yapılan istatistik hesaplamalarında, ETMC metodunda çıkartılan aktif fragmente ait yükler ve mesafeler ile moleküllerin bağ ve LUMO enerjilerinin aktiviteden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu parametrelerle ilgili teorik aktiviteler hesaplanmıştır. Şekil-2 de görüldüğü gibi deneysel ve teorik aktivitelerin birbirlerine yakınlık derecesi, önerdiğimiz aktif fragmentin doğruluk derecesinin bir göstergesidir.

KAYNAKLAR

- [1]. O. Kayaalp, "Tıbbi Farmakoloji", Ankara, 1996
- [2]. P. C. Champe, R. A. Harvey, "Biyokimya", İstanbul, 1997
- [3]. C. A. Lipinski, J. L. LaMattina and P. J. Oates, "Bioisosteric Prototype Design of Biaryl Imidazolyl and Triazolyl Competitive Histamine H₂-Receptor Antagonists", J. Med. Chem. 29, 2154-2163 (1986)
- [4]. A. S. Dimoglo, Compositional approach to electronic structure description of chemical compounds, oriented computer analys of structure-activity relation, Chem. Pharm. Zh. (Russ.), 19, 438 (1985).
- [5]. A. S. Dimoglo, M. Y. Gorbachov, I. B. Bersuker, et al. Structural and electronic origin of meet odour of organic coumpounds, Die Nahrung, 32, 461-473 (1988).
- [6]. A. S. Dimoglo, A. A. Beda, N. M. Shvets, M. Y. Gorbachov, L. A. Kheifits and I. S. Aulchenko, Investigation of the relationship between sandalwood odor and chemical structure: Electron-Topological approach, New. J. Chem. 19, 149-154 (1995).
- [7]. I. B. Bersuker and A. S. Dimoglo. The Electron-Topological approach to the QSAR problem. In Lipkowits K and Body D, Eds. Reviews in Computational chemistry New York. VCH, Chap. 10, 423-461 (1991).
- [8]. N. M. Shvets, Applied program system for the prognosys of biological activity of chemical compounds development and use, Computer Journal of Moldova (Kishinev) , 1, 101-110 (1993).
- [9]. T. Fujita, et al, The role of QSAR in Drug Design, Eds, Academic Press, London, 1984
- [10].N. Goca ve Y. Şahin, Molekülün Yapısı, 2. Cild. Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, Erzurum, 1993.