S-DABO 类非核苷类 HIV-1 逆转录抑制剂 HQSAR

王月平^①, 闫婉露^②, 郭琼^②, 何严萍^{②*}

① 昆明理工大学理学院应用化学系, 昆明 650050;

② 云南大学化学科学与工程学院, 教育部自然资源药物化学重点实验室, 昆明 650091

* 联系人, E-mail: yphe@ynu.edu.cn

2012-10-08 收稿, 2012-12-14 接受

国家自然科学基金(30960459)、云南省自然科学基金(2009CD037)和昆明理工大学人才培养基金(KKZ3200807070)资助

摘要 采用分子全息定量构效关系(HQSAR)方法, 研究了 34 个 HIV-1 逆转录酶抑制剂 S-DABOs 类化合物的结构与活性之间的关系. 讨论了分子碎片大小、碎片区分参数以及分子全息长度对模型的影响. 以 26 个化合物构成的训练集所建最优模型的交叉验证相关系数 q^2 为 0.755, 相关系数 r^2 为 0.949. 对 8 个化合物构成的测试集进行了预测, 其预测相关系数 r^2_{pred} 为 0.95, 表明所建模型不仅有较高的拟合能力, 还有良好的预测能力. 最后, 利用 HQSAR 模型的色码表示, 探讨了对 S-DABOs 类似物的活性起重要作用的结构与片段, 为此类化合物的进一步结构改造与优化提供理论指导.

关键词

S-DABO 类似物
HIV-1 逆转录酶
抑制剂
分子全息定量构效
关系
色码

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)所导致的流行性传染病. HIV 病毒对 CD4+T 细胞有明显的嗜性, 可特异性感染人体免疫细胞, 造成免疫系统缺陷, 导致各种机会性感染和肿瘤的发生, 从而引发 AIDS. 自 1981 年发现首例艾滋病患者以来, 现全球 HIV 感染者已达 7000 多万. 迄今为止, 艾滋病的治疗在临床医学界始终是一大技术难题, 由于艾滋病疫苗研究仍未获成功, 抗病毒药物治疗法仍是 AIDS 治疗的关键所在.

目前临床使用的 33 种抗 HIV 药物大都是基于病毒本身的蛋白为靶标, 主要有核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(PIs)、进入抑制剂(EIs)和整合酶抑制剂(INs)等^[1-5]. 随着对这些重要靶点的三维结构和 HIV 致病机制的不断深入了解, 人们对各类抑制剂的构效关系进行了广泛而深入的研究^[6-11], 并在此基础上开展合理药物设计, 力求找到高效、低毒、抗耐药的

抗 HIV 新药.

逆转录酶(reverse transcriptase, RT)在 HIV 从 mRNA 逆转录成 DNA 的过程中起着决定性作用, 因此成为抗艾滋病药物设计的重要靶点之一^[12]. S-DABO 类化合物属 NNRTIs, 以其高效、低毒和一定的抗耐药性等特征而备受关注^[12,13]. S-DABO 的化学结构为 C-6 位上有取代苄基, 同时 C-2 位上有炔(环炔、芳炔)硫基的嘧啶酮. 构效关系研究表明, 该类化合物嘧啶环的 C-2 和 C-6 位取代基对抗 HIV-1 活性有至关重要的影响. 我们前期工作基于计算机辅助药物设计的方法, 通过对 C-2 和 C-6 位的修饰, 合成了系列结构新颖的 S-DABO 类 NNRTIs^[14,15], 发现大多数化合物均显示纳摩尔级抗 HIV 活性, 且对 NNRTI 耐药株也有一定的抑制作用, 具有深入研究的价值. 本文采用分子全息定量构效关系(hologram quantitative structure-activity relationships, HQSAR)^[16,17]方法对该类化合物进行构效关系研究, 建立了具有较好预测能力的 QSAR 模型, 为进一步结构改造与优化提供理论指导.

引用格式: 王月平, 闫婉露, 郭琼, 等. S-DABO 类非核苷类 HIV-1 逆转录抑制剂 HQSAR. 科学通报, 2013, 58: 916-921

Wang Y P, Yan W L, Guo Q, et al. HQSAR studies on S-DABO derivatives as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 916-921, doi: 10.1360/972012-1460

1 计算方法

(i) 化合物及活性数据. 本文中用于 HQSAR 分析的 S-DABOs 类化合物均由本课题组合成^[14,15], 其结构如下:

活性指标用对感染了 HIV-1 的 C8166 细胞的一半有

效抑制浓度 EC_{50} (mol/L) 的负对数 $pEC_{50} (-\log EC_{50})$ 表示. 化合物的生物活性数据列于表 1, 其中, 随机选取了 26 个类似物作为训练集建立模型, 其余 8 个化合物为测试集(表 1 中带*号的分子)用于检验模型的预测能力.

(ii) 分子建模. 分子结构的建模及 HQASR 模型的建立, 均采用 Tripos 公司的分子模拟软件 SYBYL7.2^[18]完成. 计算中选用的各项参数除非特别指明均采用缺省值. 使用 SYBYL/Base Builder 模块

表 1 S-DABO 类化合物的生物活性实验值、计算值和偏差^{a)}

化合物	R_1	R_2	R_3	pEC_{50}		
				实验值	计算值	偏差
1	<i>i</i> -Pr	环己甲基-	(2'-OH)PhCOCH ₂ -	8.71	9.44	-0.73
2	<i>i</i> -Pr	环己甲基-	(4'-OCH ₃)PhCOCH ₂ -	9.79	9.75	0.04
3*	<i>i</i> -Pr	环己甲基-	PhCOCH ₂ -	10.6	10.07	0.53
4	<i>i</i> -Pr	环己甲基-	PhCH ₂ -	10.06	9.52	0.54
5*	Et	环己甲基-	(4'-OCH ₃)PhCOCH ₂ -	9.66	10.27	-0.61
6	Et	环己甲基-	PhCOCH ₂ -	10.93	10.59	0.34
7	Me	环己甲基-	(4'-OCH ₃)PhCOCH ₂ -	5.97	6.45	-0.48
8	Me	环己甲基-	PhCOCH ₂ -	7.12	6.77	0.35
9	Me	环己甲基-	PhCH ₂ -	5.9	5.95	-0.05
10	Me	PhCH ₂ -	PhCOCH ₂ -	6.1	6.24	-0.14
11	Et	PhCH ₂ -	PhCOCH ₂ -	7.1	7.09	0.01
12*	<i>i</i> -Pr	PhCH ₂ -	PhCOCH ₂ -	7.85	7.32	0.53
13	Me	PhCH ₂ -	(4'-OCH ₃)PhCOCH ₂ -	5.83	5.92	-0.09
14	Et	PhCH ₂ -	(4'-OCH ₃)PhCOCH ₂ -	7.32	6.78	0.54
15	<i>i</i> -Pr	PhCH ₂ -	(4'-OCH ₃)PhCOCH ₂ -	6.84	7.01	-0.17
16	Et	PhCH ₂ -	2-噻吩乙酰基-	5.27	6.21	-0.94
17	<i>i</i> -Pr	PhCH ₂ -	2-噻吩乙酰基-	6.55	6.41	0.14
18	Et	PhCH ₂ -	2-呋喃乙酰基-	6.8	6.35	0.45
19*	<i>i</i> -Pr	PhCH ₂ -	2-呋喃乙酰基-	7.02	6.56	0.46
20	Me	1-萘甲基-	2-噻吩乙酰基-	5.72	5.54	0.18
21	Et	1-萘甲基-	2-噻吩乙酰基-	6.21	6.08	0.13
22	Me	1-萘甲基-	2-呋喃乙酰基-	5.74	5.68	0.06
23	Et	1-萘甲基-	2-呋喃乙酰基-	5.84	6.22	-0.38
24*	<i>i</i> -Pr	1-萘甲基-	(4'-OCH ₃)PhCH ₂ CH ₂ -	4.68	4.65	0.03
25	Me	1-萘甲基-	PhCH ₂ CH ₂ -	5.27	5.18	0.09
26*	Et	1-萘甲基-	PhCH ₂ CH ₂ -	5.75	5.57	0.18
27	<i>i</i> -Pr	1-萘甲基-	PhCH ₂ CH ₂ -	5.15	5.21	-0.06
28	<i>i</i> -Pr	PhCH ₂ -	PhCH ₂ CH ₂ -	5.98	5.88	0.1
29*	Me	1-萘甲基-	2-噻吩基-	4.36	4.54	-0.18
30	Et	1-萘甲基-	2-噻吩基-	4.85	4.69	0.16
31	<i>i</i> -Pr	1-萘甲基-	2-噻吩基-	4.62	4.24	0.38
32	Et	1-萘甲基-	(4'-OCH ₃)PhCOCH ₂ -	6.37	6.64	-0.27
33	<i>i</i> -Pr	1-萘甲基-	PhCOCH ₂ -	6.55	6.75	-0.2
34*	Et	1-萘甲基-	PhCOCH ₂ -	6.24	6.96	-0.72

a) *分子为测试集化合物

构建 S-DABO 类化合物的初始分子结构, 随后采用 Tripos 分子力场进行能量优化, 用 Gasteiger Huckel 方法计算原子电荷, 能量收敛标准为 0.001 kcal/mol, 优化后得到各个分子的低能构象用于 HQSAR 分析.

(iii) HQSAR 模型的建立. 采用 SYBYL/HQSAR 模块产生分子全息. 首先, 将每个分子的结构划分为包含一定原子个数的分子碎片, 碎片中所含原子的数目即为碎片大小参数(fragment size parameters); 碎片中所含的结构类型, 称为碎片区分参数(fragment distinction parameters), 包括原子类型(A)、化学键类型(B)、连接性(Co)、氢原子(H)、手性(Ch)及氢键供体或受体(DA). 然后, 采用循环冗余校验算法(cyclic redundancy check algorithm)将各个分子碎片映射为 $0 \sim 2^{31}$ 的伪随机整数, 使得每个分子可被表示为一定长度的整数串. 进而采用哈希法(Hashing)将它们转换为具有相同长度的整数串, 即为分子全息. 而整数串的长度, 则被定义为分子全息长度(hologram length). 在 HQSAR 模块中, 提供了 12 个缺省的质数(53, 59, 61, 71, 83, 97, 151, 199, 257, 307, 353 和 401)作为全息长度. 通过调整碎片类型、碎片大小及全息长度等参数, 可得到不同的分子全息. 随后, 以各个分子的分子全息作为自变量, 活性作为因变量, 采用偏最小二乘法(PLS)进行线性回归分析. 首先, 采用抽一法(leave-one-out, LOO)作交叉验证(cross-validation), 确定最佳主成分数(number of components, NOC), 进而用非交叉验证的 PLS 法进行回归分析得到 HQSAR 模型.

2 结果与讨论

2.1 碎片区分参数的确定

HQSAR 模型的统计能力与 3 个参数有关: 分子碎片区分参数、碎片大小以及分子全息长度. 通过调整它们之间的组合, 可获得最佳 QSAR 模型. 首先, 我们在默认分子碎片(4~7 个原子)及较大的分子碎片(3~10 个原子)下, 考察不同碎片区分参数以及分子全息长度对模型的影响, 结果见表 2. 因本项研究中的分子均无手性, 故在 HQSAR 分析中不考虑此参数. 从表 2 中可以看出, 当使用的碎片区分参数为原子类型(A)、连接性(Co)和氢原子(H)时, 可以得到较好的分析结果. 此时, 抽一法交叉验证相关系数 q^2 为 0.727, 具有显著的统计意义, 非交叉验证相关系数

$r^2=0.933$, 最佳主成分数(NOC)为 6, 最佳分子全息长度(BL)为 83.

2.2 碎片大小的确定

分子碎片大小, 决定了全息指纹中所含碎片的原子个数, 能表征不同的分子结构信息. 通常碎片大小为 1 可以区分不同的原子类型; 较小分子碎片(1~3 个原子)可区分原子类型、化学键及官能团性质; 中等分子碎片(4~7 个原子)可区分脂肪环和芳香环的性质、取代基的类型和位置等特征^[19]. 为了得到最佳的预测模型, 以 A/Co/H 为最优碎片区分参数, 采用不同大小的分子碎片建立 HQSAR 模型, 以考察模型的统计能力能否提高, 结果见表 3.

由表 3 可以看出, 碎片大小对模型有较大的影响. 中等和较小的分子碎片无法得到理想的交叉验证相关系数 q^2 , 当采用较大的分子碎片(9~12 个原子)时, 得到了最优统计模型, q^2 达到 0.755, r^2 为 0.949. 这可能是因为嘧啶环 C-6 位的取代基分别为环己甲基、苄基和萘甲基, 只有较大的碎片才能识别出与 S-DABO 类化合物活性相关的分子结构特征.

2.3 最佳模型的评价与检验

在 QSAR 分析过程中, r^2 和 q^2 是检验模型质量的重要标准. 一般认为, $r^2 \geq 0.9$ 时, 表明模型具有良好的线性相关性或拟合能力; 而 $q^2 > 0.5$, 则表明模型有较好的预测能力^[20]. 本文所得最佳模型的 $r^2=0.949$, $q^2=0.755$, 表明所建模型具有良好的相关性和较强的预测能力. 此外, 模型的标准误差 SEE 也同样重要, 当 SEE 与活性数值范围的比例小于 10% 时, 可以认为模型良好^[21]. 本研究得到最佳模型的 SEE 为 0.414, 活性数据的数值范围为 6.31, 比值为 6.593%, 小于 10% 的标准, 故所建模型良好.

为进一步检验 HQSAR 模型的预测能力和稳定性, 采用最优模型对测试集分子的活性进行了预测, 结果见图 1 和表 1. 可见, 预测值与实测值很接近, 偏差较小, 最大残差小于 1 个 log 单位. 此外, 经线性回归分析计算, 测试集中化合物的预测值与实测值的相关系数 r^2_{pred} 达到 0.95, 表明此模型具有良好的预测能力和稳定性, 可用于化合物的抗 HIV-1 活性预测.

综上所述, 本文基于训练集所建的最佳模型为: 碎片区分参数为 A/Co/H, 碎片大小为 9~12, 最佳全

表 2 碎片区分参数对 HQSAR 结果的影响^{a)}

碎片区分参数	4~7					3~10				
	q^2	BL	NOC	r^2	SEE	q^2	BL	NOC	r^2	SEE
A	0.218	199	2	0.422	1.263	0.241	59	2	0.415	1.271
B	0.647	53	6	0.885	0.62	0.645	61	6	0.872	0.654
Co	0.461	53	2	0.633	1.007	0.607	199	4	0.819	0.74
DA	0.175	71	2	0.36	1.329	0.185	199	2	0.371	1.318
A/B	0.466	71	2	0.638	0.999	0.592	71	5	0.846	0.7
A/Co	0.45	257	2	0.63	1.011	0.617	199	4	0.822	0.734
A/H	0.368	83	1	0.501	1.149	0.701	53	6	0.907	0.558
A/DA	0.19	71	2	0.374	1.314	0.228	59	2	0.404	1.283
B/Co	0.45	59	3	0.663	0.987	0.581	71	4	0.807	0.765
B/DA	0.479	59	2	0.633	1.006	0.516	59	2	0.658	0.972
A/B/Co	0.449	61	2	0.652	0.98	0.515	53	2	0.664	0.962
A/B/H	0.38	53	1	0.506	1.143	0.677	59	5	0.887	0.598
A/B/DA	0.454	71	2	0.616	1.029	0.525	71	3	0.714	0.909
A/Co/H	0.482	83	3	0.73	0.883	0.727	83	6	0.933	0.473
A/Co/DA	0.462	97	2	0.642	0.993	0.58	307	3	0.765	0.823
A/H/DA	0.402	83	1	0.521	1.126	0.565	71	5	0.851	0.688
A/B/Co/H	0.476	59	4	0.764	0.845	0.68	61	5	0.896	0.575
A/B/Co/DA	0.46	71	2	0.653	0.979	0.549	59	2	0.699	0.912
A/B/H/DA	0.412	53	1	0.529	1.117	0.694	59	4	0.878	0.607
A/Co/H/DA	0.451	199	3	0.716	0.906	0.699	97	4	0.87	0.628
A/B/Co/H/DA	0.511	61	3	0.735	0.874	0.673	83	5	0.9	0.562

a) q^2 , 交叉验证相关系数; BL, 最佳分子全息长度; NOC, 最佳主成分数; r^2 , 非交叉验证相关系数; SEE, 非交叉验证标准误差

表 3 不同碎片大小对 HQSAR 结果的影响

碎片大小	q^2	SEcv	BL	NOC	r^2	SEE
1~4	0.424	1.234	53	1	0.539	1.104
2~5	0.399	1.26	53	1	0.523	1.124
3~6	0.529	1.165	71	3	0.745	0.858
4~7	0.482	1.222	83	3	0.730	0.883
5~8	0.683	1.030	59	6	0.896	0.590
6~9	0.689	0.994	83	5	0.886	0.603
7~10	0.721	0.966	83	6	0.928	0.491
8~11	0.746	0.897	53	5	0.913	0.524
9~12	0.755	0.905	53	6	0.949	0.414
10~13	0.734	0.942	61	6	0.944	0.433

息长度为 53, 最佳组分数为 6. 此时预测相关系数 r^2_{pred} 为 0.95, 交叉验证相关系数 q^2 为 0.755, 非交叉验证相关系数 r^2 为 0.949, 标准误差 SEE 为 0.414.

2.4 HQSAR 模型图解释

HQSAR 模型不仅可以用来预测化合物的活性, 它还采用了不同的颜色对分子中各原子进行编码, 明确指明各种原子或片段对活性的贡献, 从而可以直接快速地指导新配体的设计与合成. 依据原子对

图 1 训练集和测试集中 S-DABOs 化合物的 pEC_{50} 实验值与计算值对比

活性贡献的大小, 各原子依次显示为绿-蓝绿-黄-白-橙-橙红-红色. 其中, 处于光谱蓝绿色系的颜色反映的是有利贡献, 颜色由黄渐变到绿色, 表示原子或基团对活性的正贡献逐渐增大; 处于红色系的颜色反映的是不利影响, 由橙色渐变至红色, 表示原子或基团对活性的负贡献逐渐增大; 显示为白色的原子则表明其对活性贡献一般.

活性最好的化合物 6 的 HQSAR 表示(色码)如

图 2 化合物 6, 12 和 33 的 HQSAR 表示

图 2 所示, 该化合物嘧啶环 N-3 位上的 NH 为黄色, 表明该氢对活性有利, 在结构改造中应予以保留, 这和 S-DABOs 类化合物的构效关系一致. 嘧啶环上的 NH 和 RT 酶活性口袋中的氨基酸残基 Lys101 形成了氢键, 有利于抑制剂和 RT 酶的结合, 为活性所必须, NH 上的任何取代均会使化合物的活性降低或丧失^[22]. 此外, 该化合物 C-6 位的环己甲基上有多个原子为黄色、蓝绿色和绿色, 对活性有很大的贡献. 而相应 C-6 位为苄基或萘甲基取代的 S-DABOs, 如化合物 12 和 33, 其 C-6 位芳环上的各原子主要为对活性贡献中等的白色, 仅有少数原子处于蓝绿色系, 充分表明环己甲基是优良的 C-6 位取代基, 这也和本文所研究化合物的构效关系一致: C-6 位取代基为环己甲基的 S-DABOs(3, 5, 6)的活性比为苄基(12, 14, 11)或萘甲基(33, 32, 34)取代类似物的活性好, 高活性化合物均为环己甲基衍生物(2, 3, 4, 5 和 6). 此外, 环己基中处于光谱蓝绿色系的原子主要为 C'-1, C'-3, C'-4 和 C'-5 上的氢, 在进一步的结构改造与优化中应予以保留; 而 C'-2 和 C'-6 上的 H 为白色, 对活性的贡

献为中性, 可考虑用不同的取代基替换, 以提高化合物对 HIV-1 的抑制能力. 图 2 中, 化合物 6 的 C-2 位侧链和 C-5 位侧链均为白色, 表明它们对活性有中等贡献, 可作为进一步结构改造修饰部位. 综上所述, 所建 HQSAR 模型, 不仅可以预测化合物的活性, 还为 S-DABOs 类化合物的进一步结构改造与优化提供指导.

3 结论

本文采用分子全息定量构效关系(HQSAR)方法研究了 34 个 S-DABOs 类化合物的结构与活性之间的关系. 所建模型的交叉验证相关系数 q^2 为 0.755, 相关系数 r^2 为 0.949. 对 8 个化合物构成的测试集进行了预测, 其预测相关系数 r^2_{pred} 达 0.95, 表明该模型不仅有较高的拟合能力, 还有良好的预测能力, 可用以预测新化合物的抗 HIV-1 活性. HQSAR 的色码表示, 直观形象地指明了 S-DABOs 化合物中对活性起重要作用的结构与片段, 为此类化合物的进一步结构改造与优化指明了方向.

参考文献

- 1 Cihlar T, Ray A S. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine. *Antiviral Res*, 2010, 85: 39–58
- 2 De Clercq E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): Past, present, and future. *Chem Biodivers*, 2004, 1: 44–64
- 3 Wensing A M, van Maarseveen N M, Nijhuis M. Fifteen years of HIV protease inhibitors: Raising the barrier to resistance. *Antiviral Res*, 2010, 85: 59–74
- 4 Tilton J C, Doms R W. Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *Antiviral Res*, 2010, 85: 91–100
- 5 McColl D J, Chen X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: Bringing IN a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Res*, 2010, 85: 101–118
- 6 Wang J M, Morin P, Wang W, et al. Use of MM-PBSA in reproducing the binding free energies to HIV-1 RT of TIBO derivatives and predicting the binding mode to HIV-1 RT of Efavirenz by docking and MM-PBSA. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5221–5230

- 7 Saparpakorn P, Wolschann P, Karpfen A, et al. Systematic investigation on the binding of GW420867X as HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. *Mon Chem*, 2011, 142: 961–971
- 8 Hao G F, Yang G F, Zhan C G. Computational mutation scanning and drug resistance mechanisms of HIV-1 protease inhibitors. *J Phys Chem B*, 2010, 114: 9663–9676
- 9 郝格非, 杨光富. 新型非拟肽磺胺类 HIV 蛋白酶抑制剂 Darunavir 的研究进展. *有机化学*, 2008, 28: 1545–1552
- 10 Da L T, Wu Y D. Theoretical studies on the interactions and interferences of HIV-1 glycoprotein gp120 and its coreceptor CCR5. *J Chem Inf Model*, 2011, 51: 359–369
- 11 Sharma H, Cheng X L, Buolamwini J K. Homology model-guided 3D-QSAR studies of HIV-1 integrase inhibitors. *J Chem Inf Model*, 2012, 52: 515–544
- 12 Artico M. Selected non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): The DABOs family. *Drug Future*, 2002, 27: 159–175
- 13 Yu M Y, Fan E K, Wu J D, et al. Recent advances in the DABOs family as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Curr Med Chem*, 2011, 18: 2376–2385
- 14 Rao Z K, Long J, Li C, et al. Synthesis and anti-HIV-1 activity of S-dihydro(alkyloxy)benzylloxypyrimidine derivatives. *Mon Chem*, 2008, 139: 967–974
- 15 He Y P, Long J, Zhang S S, et al. Synthesis and biological evaluation of novel dihydro-aryl/alkylsulfanyl-cyclohexylmethyl-oxopyrimidines (S-DACOs) as high active anti-HIV agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 694–697
- 16 Heritage T W, Lowis D R. Molecular hologram QSAR. In: Parrill A L, Reddy M R, eds. *Rational Drug Design: Novel Methodology and Practical Applications*. Washington DC: American Chemical Society, 1999. 212–225
- 17 Honorio K M, Garratt R C, Andricopulo A D. Hologram quantitative structure-activity relationships for a series of farnesoid X receptor activators. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 3119–3125
- 18 Sybyl Molecular Modeling System. Version 7.2. Tripos Inc, St Louis, MO, 2007
- 19 Winkler D A, Burden F R. Holographic QSAR of benzodiazepines. *Quant Struct-Act Relat*, 1998, 17: 224–231
- 20 Golbraikh A, Tropsha A. Beware of q^2 ! *J Mol Graph*, 2002, 20: 269–276
- 21 Avery M A, Alvim-Gaston M, Rodrigues C R, et al. Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 6. The development of predictive *in vitro* potency models using CoMFA and HQSAR methodologies. *J Med Chem*, 2002, 45: 292–303
- 22 Mai A, Artico M, Sbardella G, et al. Dihydro(alkylthio)(naphthylmethyl)oxopyrimidines: Novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of the S-DABO Series. *J Med Chem*, 1997, 40: 1447–1454

HQSAR studies on S-DABO derivatives as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors

WANG YuePing¹, YAN WanLu², GUO Qiong² & HE YanPing²

¹Department of Applied Chemistry, Faculty of Science, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650050, China;

²Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource, Ministry of Education, School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming 650091, China

A hologram quantitative structure-activity relationship (HQSAR) studies were conducted on a series of 34 S-DABO analogues as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. The influences of fragment distinction, fragment size and the hologram length on the quality of the models were investigated. The best HQSAR model was obtained for the 26 training set compounds showing cross-validated q^2 value of 0.755 and conventional r^2 value of 0.949. The model was then externally validated using a test set of eight compounds and the predicted values were in good agreement with the experimental results ($r^2_{\text{pred}}=0.95$). The color code analysis based on the obtained HQSAR model provided useful insights into the chemical and structural features of S-DABO derivatives for their HIV-1 inhibitory potency and should be useful for the design of new potent anti-HIV-1 agents.

S-DABO analogues, HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, hologram quantitative structure-activity relationship (HQSAR), color coding

doi: 10.1360/972012-1460