

А. С. Кабанкин, Л. А. Радкевич, Л. И. Габриелян, В. П. Жестков,  
Н. В. Остапчук, Н. Э. Пынько,

## АНАЛИЗ СВЯЗИ СТРУКТУРА — ГЕПАТОЗАЩИТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Определены характеристики гепатозащитного действия ряда производных индола. Выявлены наилучшие комбинации подструктурных молекулярных дескрипторов простейшего типа, позволяющие методами линейных дискриминантных функций и  $k$  ближайших соседей с вероятностью не менее 80 % прогнозировать гепатопротекторное действие соединений данного ряда. Оценено влияние различных структурных элементов молекул на гепатопротекторную активность исследуемых соединений.

При создании новых лекарственных средств все большее значение приобретают методы компьютерного молекулярного моделирования и исследования количественной зависимости биологической активности химических соединений от их молекулярной структуры (QSAR — Quantitative Structure-Activity Relationships) [1]. При отсутствии информации о природе и пространственной структуре биомишени QSAR-методология — наиболее подходящий способ поиска новых соединений, обладающих требуемой биологической активностью.

Сведения о зависимости гепатопротекторного действия различных химических соединений от их структуры немногочисленны [2–12] и имеют преимущественно качественный характер.

Целью настоящего исследования было изучение зависимости гепатопротекторной детоксицирующей активности от молекулярной структуры производных индола, синтезированных в ВНИЦ БАВ [13–15], для построения классификационных правил, позволяющих прогнозировать гепатозащитную активность новых соединений.

### Экспериментальная часть

Для оценки гепатозащитной активности производных индола использовали разработанную ранее систему первичного скрининга, состоящую из трех этапов [16, 17]. Исследования проводили на аутбредных мышьях-самцах массой 18–22 г и аутбредных крысах-самцах массой 180–220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при температуре  $21 \pm 2$  °С, влажности воздуха  $60 \pm 5$  %, 12-часовом режиме освещения и свободном доступе к корму и воде. На первом этапе оценивали детоксицирующую активность с использованием традиционной экспериментальной модели тетрахлорметанового ( $CCl_4$ ) гепатита, вызываемого однократным внутрибрюшинным введением мышам  $CCl_4$  в дозе 1,5 ЛД<sub>50</sub>. Гепатопротекторный детоксицирующий эффект оценивали с помощью индекса выживаемости (ИВ — отношение числа выживших животных к общему числу животных  $\times 100$  %). Вещества с ИВ  $\geq 50$  % считали активными и отбирали для второго этапа испытаний. Второй этап испытаний проводили на модели химически индуцированного ге-

патита у крыс-самцов массой 180–250 г. Гепатит вызывали подкожным введением в течение 4 дней (один раз в сутки)  $CCl_4$  в дозе 0,4 мл/100 г массы тела животного в виде 50 % раствора на вазелиновом масле. Результаты оценки сохранности гистоструктуры паренхимы печени у контрольных и опытных животных выражали в виде индекса поражения печени (ИПП) в баллах от 0 до 2. Активными считали химические соединения, которые снижали ИПП до 0,5 баллов и ниже. На третьем этапе испытаний оценивали влияние отобранных после двух стадий соединений на желчегонную функцию печени крыс при поражении субтоксической дозой  $CCl_4$  (0,4 мл/100 г) при внутрижелудочном курсовом введении химических соединений в растворе крахмального геля через 1 ч после введения гепатотоксина. Желчегонную активность выражали в виде холато-холестеринового коэффициента (ХХК) — отношения концентраций холатов к холестерину [2].

В результате первого этапа испытаний было выявлено 16 соединений, обладающих высокой детоксицирующей активностью и достоверно повышающих выживаемость мышей при отравлении тетрахлорметаном. ИВ этих соединений был от 50 до 100 % (табл. 1). На втором этапе испытаний было найдено, что 7 из испытанных соединений оказывают стимулирующее влияние на репаративную активность и снижают жировую дистрофию в печени крыс при поражении тетрахлорметаном. Наибольшая активность отмечена у соединений № 9616690 и № 9616890. При испытании по третьему тесту оказалось, что соединения № 9616690 и № 9616990 положительно влияли на синтез желчных кислот. Влияние соединения № 9616690 (ИНДОГЕП) превосходило препарат сравнения Силибор.

### *Зависимость гепатозащитной детоксицирующей активности производных индола от структуры.*

Методами линейного дискриминантного анализа (ЛДА) и  $k$  ( $k = 1$ ) ближайших соседей (КБС) с использованием простых молекулярных дескрипторов, основанных на структурной формуле соединений, определены наилучшие комбинации дескрипторов, позволяющие прогнозировать гепатозащитную активность производных индола.

Обучающая выборка состояла из 30 соединений — 14 активных (ИВ  $\geq 50\%$ ) и 16 неактивных (ИВ  $< 50\%$ ). Контрольная выборка содержала 5 соединений — 2 активных и 3 неактивных. Общие структурные формулы и названия соединений приведены в табл. 1.

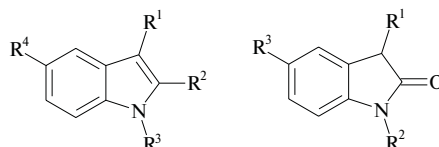
С помощью программы DRAGON [18] для каждой из исследованных молекул были рассчитаны значения

40 дескрипторов, обозначающих число центрированных на атомах фрагментов определенного вида (тип 1), и 25 дескрипторов, представляющих число различных функциональных групп в молекуле (тип 2).

Методом ЛДА среди дескрипторов 1-го типа выявлены 12, для которых различие между средними значениями в активной и неактивной группах на основе величины  $D^2$ -статистики Махаланобиса статистически

Таблица 1

Формулы исследованных соединений и их гепатозащитная активность



№	Номер Госрегистрации	Название соединения	ИВ (%)	LD <sub>50</sub> , мг/кг	ИПП у.е.	ХХК у.е.
<b>Обучающая выборка</b>						
1	9617290	1-бензил-2-[(о-гидроксibenзалиден)амино]-3-метилиндол	100	1000	1,4	3,2
2	9796490	1-(4-бромфенил)-3-(3-метил-1-цианэтилиндол-2-ил)триазен	100	—	—	—
3	7909187	3-(2-аминоэтил)-1-бензил-3Н-индол-2-он	70	70	0,08	2,7
4	9818790	1-бензил-2'-метил-2'-этил-2-оксоиндолин-3-спиро-3'-пирролидин	67	—	—	—
5	8352688	3-[2-(ацетиламино)этил]-1-бензил-3Н-индол-2-он	67	—	—	—
6	9795990	2-амино-3-тетрадецил-1-цианэтилиндол	67	—	—	—
7	9616690	1-бензил-2-[(фурфурилиден)амино]-3-метилиндол	67	1000	0,2	4,9
	Индогеп			2500 в/ж		
8	9616890	1-бензил-2-[(п-метоксibenзалиден)амино]-3-метилиндол	67	1000	0,2	3,6
9	9616990	1-бензил-2-[(м-нитробензалиден)амино]-3-метилиндол	67	1000	0,3	4,1
10	7909487	1-бензил-2',2'-диметил-2-оксоиндолин-3-спиро-3'-пирролидин	60,0	75	0,21	2,3
11	8352288	3-(2-аминоэтил)-1-фенил-3Н-индол-2-он	50	—	—	—
12	9819090	1-бензил-2',2'-циклогексил-2-оксоиндолин-3-спиро-3'-пирролидин	50	—	—	—
13	9796190	2-ацетамидо-3-(2-фталимидоэтил)-1-цианэтилиндол	50	—	—	—
14	9617190	1-бензил-2-[(п-диметиламинобензалиден)амино]-3-метилиндол	50	—	—	—
15	10239491	3-(2-трифторацетиламиноэтил)индол	17	—	—	—
16	10048890	3-(2-изобутириламиноэтил)-5-метоксииндол	17	—	—	—
17	10239091	2-амино-3-(2-хлорэтил)-1-цианоэтилиндол	17	—	—	—
18	10257191	2-ацетиламино-1-бензил-3-карбоксиметилиндол	17	—	—	3,9
19	9796990	1-(4-бромфенил)-3-(1-метил-3-тетрадецилиндол-2-ил)триазен	17	—	—	—
20	9796090	2-амино-3-(2-фталимидоэтил)-1-цианэтилиндол	17	—	—	—
21	8351688	3-(2-аминоэтил)-5-метил-3Н-индол-2-он	0	—	—	—
22	10239191	2-амино-3-(3-хлорпропил)-1-цианэтилиндол	0	—	—	—
23	10303591	5-метокси-3-(2-хлорацетиламиноэтил)индол	0	—	—	—
24	9615790	2-ацетиламино-3-карбоксиметил-1-метилиндол	0	—	—	—
25	10238891	2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)-азо-1-метилиндол	0	—	—	—
26	9615690	2-амино-3-карбоксиметил-1-метилиндол	0	—	—	—
27	10303391	3-(2-хлорацетиламиноэтил)индол	0	—	—	—
28	9616790	1-бензил-2-[(бензалиден)амино]-3-метилиндол	17	—	—	—
29	9617090	1-бензил-2-[(п-нитробензалиден)амино]-3-метилиндол	17	—	—	—
30	9615590	2-амино-1-бензил-3-карбоксиметилиндол	0	—	—	—
<b>Контрольная выборка</b>						
1	7909587	1-бензил-2',2',5-триметил-2-оксоиндолил-3-спиро-3'-пирролидин	60	75	0,42	2,3
2	9796590	1-(3,4-дихлорфенил)-3-(3-метил-1-цианэтилиндол-2-ил)триазен	50	—	—	—
3	10303491	5-метокси-3-(2-трифторацетиламиноэтил)индол	17	—	—	—
4	10238991	2-амино-3-(2,3-дихлорфенил)азо-1-метилиндол	0	—	—	—
5	Гр1546	3-(2-аминоэтил)-1-метил-3Н-индол-2-он	0	—	—	—
		Модель	18	1,03		3,8
		Контроль	100	0,0		5,4

Примечание: ИВ — индекс выживаемости; ИПП — индекс поражения печени; ХХК — холато-холестериновый коэффициент.

## Наилучшие комбинации дескрипторов для прогнозирования методом ЛДА гепатопротекторного детоксицирующего действия производных индола

№	Комбинации дескрипторов	Предсказательная способность (в %)					
		по методу скользящего контроля			методом многократного исключения части соединений из обучающей выборки		
		активные	неактивные	в среднем	активные	неактивные	в среднем
<b>Подструктурные дескрипторы 1-го типа</b>							
1	C-033, C-034, H-050, C-040, N-074, C-026	100,0	81,3	90,0	83,3	90,0	86,7
2	H-050, C-034, C-040, N-074, C-026	100,0	81,3	90,0	100,0	81,3	90,0
3	N-073, H-050, C-040, N-074, C-026	100,0	81,3	90,0	100,0	81,3	90,0
4	N-069, C-024, H-052	85,7	87,5	86,7	85,7	87,5	86,7
<b>Подструктурные дескрипторы 2-го типа</b>							
5	<i>n</i> COOH, <i>n</i> CaH, <i>n</i> NH <sub>2</sub> Ph	92,9	81,3	86,7	93,3	76,7	85,0
6	<i>n</i> COOH, <i>n</i> CaH, <i>n</i> NH <sub>2</sub> Ph, <i>n</i> CN, <i>n</i> CaR	92,9	81,3	86,7	86,7	83,3	76,7
7	<i>n</i> CONR <sub>2</sub> , <i>n</i> CaH, <i>n</i> CaR, <i>n</i> CN, <i>n</i> Cp, <i>n</i> N=NPh	85,7	87,5	86,7	70,0	80,0	76,7
8	<i>n</i> CH <sub>2</sub> X, <i>n</i> HDon, <i>n</i> NH <sub>2</sub>	100,0	75,0	86,7	93,3	80,0	86,7

значимо при  $P = 0,99$  (6 дескрипторов) и  $P = 0,95$  (6 дескрипторов). Среди дескрипторов 2-го типа найдены 7 статистически значимых для дискриминации, из которых для 3 дескрипторов  $P = 0,99$  и для 4 дескрипторов  $P = 0,95$ . Некоторые из этих дескрипторов

сильно коррелируют между собой, поэтому для отбора эффективных комбинаций дескрипторов были применены специальные процедуры. Данные результаты существенно отличаются от ранее полученных нами при исследовании гепатопротекторной детоксицирующей активности производных адамантана [2]. Для производных адамантана было обнаружено по одному статистически значимому для дискриминации дескриптору указанных типов с доверительной вероятностью  $P = 0,95$ .

Таблица 3  
Физический смысл дескрипторов из наилучших комбинаций [18]

Дескриптор	Описание*
C-001	Число фрагментов CH <sub>3</sub> R/CH <sub>4</sub>
C-003	Число фрагментов CHR <sub>3</sub>
C-024	Число фрагментов R- -CH- -R
C-026	Число фрагментов R- -CX- -R
C-027	Число фрагментов R- -CH- -X
C-033	Число фрагментов X- -CH- -X
C-034	Число фрагментов X- -CR- -X
C-040	Число фрагментов R-C≡X/X=C=X
N-069	Число фрагментов Ar-NH <sub>2</sub> /X-NH <sub>2</sub>
N-073	Число фрагментов Ar <sub>2</sub> NH/Ar <sub>3</sub> N/Ar <sub>2</sub> N-Al
N-074	Число фрагментов R≡N/R=N-
H-050	Число атомов H, связанных с гетероатомом
H-052	Число атомов H, присоединенных к CO (sp <sup>3</sup> ) с 1X, связанным с соседним атомом C
<i>n</i> HDon	Число протонодонорных атомов для образования H-связи
<i>n</i> Cp	Общее число первичных атомов C (sp <sup>3</sup> )
<i>n</i> CaH	Число незамещенных ароматических атомов C (sp <sup>2</sup> )
<i>n</i> CaR	Число замещенных ароматических атомов C (sp <sup>2</sup> )
<i>n</i> CrR <sub>2</sub>	Число кольцевых четвертичных атомов C (sp <sup>3</sup> )
<i>n</i> NH <sub>2</sub>	Число первичных аминогрупп (алифатич.)
<i>n</i> NR <sub>2</sub>	Число третичных аминогрупп (алифатич.)
<i>n</i> NH <sub>2</sub> Ph	Число первичных аминогрупп (ароматич.)
<i>n</i> COOH	Число карбоксильных групп (алифатич.)
<i>n</i> CN	Число нитрильных групп (алифатич.)
<i>n</i> CONR <sub>2</sub>	Число третичных амидогрупп (алифатич.)
<i>n</i> N=NPh	Число N-азогрупп (ароматич.)

\* R — любая группа, присоединенная через атом C; X — любой гетероатом (O, N, S и галогены); Al и Ar — алифатическая и ароматическая группы соответственно; - - означает ароматическую связь

С использованием пошаговых процедур и метода скользящего контроля для каждого типа дескрипторов отобраны наилучшие комбинации, дающие наименьшую ошибку при реклассификации обучающей выборки (табл. 2), и вычислены соответствующие линейные дискриминантные функции (ЛДФ). Физический смысл отобранных дескрипторов представлен в табл. 3. Коэффициенты парной корреляции между дескрипторами, входящими в наилучшие комбинации, не превышают 0,6 для дескрипторов 1-го типа и 0,5 для дескрипторов 2-го типа.

Предсказательная способность полученных ЛДФ в отношении детоксицирующего действия производных индола была оценена методом многократного исключения части соединений из обучающей выборки и использования их в качестве контрольных с помощью ЛДФ, вычисленных по оставшимся в обучающей выборке соединениям. Было рассмотрено 10 вариантов исключения из начальной обучающей выборки по 6 соединений. В табл. 2 приведены усредненные по всем 10 вариантам результаты прогноза. Оцененная таким способом предсказательная способность ЛДФ в отношении детоксицирующего действия производных индола для представленных в табл. 2 комбинаций дескрипторов достаточно высока и составляет в среднем 85 %. В табл. 4 представлены результаты классификации на основе полученных ЛДФ соединений контрольной выборки, которые не были использованы при отборе наилучших комбинаций дескрипторов и вычислении соответствующих ЛДФ. В этом случае пред-

сказательная способность указанных ЛДФ составляет в среднем 80 %, а наибольшая предсказательная способность (100 %) получена для комбинаций № 5 и № 6, включающих подструктурные дескрипторы типа 2.

Дискриминантные функции, являющиеся граничными гиперповерхностями, отделяющими активные соединения от неактивных в соответствующем дескрипторном пространстве, имеют следующий вид:

1.  $D\Phi_1 = 5,286 - 0,131[C-033] - 9,3[C-034] - 3,456[H-050] + 3,481[C-040] + 3,122[N-074] + 1,574[C-026]$
2.  $D\Phi_2 = 5,802 - 3,456[H-050] - 9,338[C-034] + 3,498[C-040] + 3,164[N-074] + 1,584[C-026]$
3.  $D\Phi_3 = 5,802 - 9,338[N-073] - 3,456[H-050] + 3,498[C-040] + 3,164[N-074] + 1,584[C-026]$
4.  $D\Phi_4 = -4,374 - 0,911[N-069] + 0,469[C-024] + 0,489[H-052]$
5.  $D\Phi_5 = -1,998 - 1,931[nCOOH] + 0,325[nCaH] - 2,251[nNH_2Ph]$
6.  $D\Phi_6 = -2,806 - 0,947[nCOOH] + 1,016[nCaH] - 3,271[nNH_2Ph] + 5,095[nCN] - 1,242[nCaR]$
7.  $D\Phi_7 = -6,336 + 3,354[nCONR_2] + 1,66[nCaH] - 1,303[nCaR] + 6,914[nCN] + 2,325[nCp] + 2,498[nN=NPh]$
8.  $D\Phi_8 = 2,285 - 1,07[nCH_2X] - 1,979[nHDon] + 3,949[nNH_2]$

Значения этих ДФ для активных соединений — положительные, а для неактивных — отрицательны. Анализ знаков и величин коэффициентов в представленных ДФ позволяет сделать некоторые заключения о влиянии различных структурных элементов молекул на проявление детоксицирующей активности у производных индола. Усилению детоксицирующей активности способствует увеличение в молекулах исследуемого ряда, прежде всего, числа алифатических нитрильных групп CN и фрагментов R=N-, а также числа алифатических первичных аминогрупп, алифатических третичных амидогрупп и азогрупп, связанных с ароматическим кольцом. Кроме того, детоксицирующая активность возрастает с увеличением числа незамещенных ароматических атомов C ( $sp^2$ ) и числа первичных атомов C ( $sp^3$ ). Ослабление или полное отсутствие детоксицирующей активности обусловлено увеличением, в первую очередь, числа фрагментов X-CR- X и X-N (X — гетероатом, - - означает ароматическую связь), а также увеличением числа ароматических первичных аминогрупп и числа алифатических карбоксильных групп.

В табл. 5 представлены результаты классификации рассматриваемых соединений методом КБС. Максимальное распознавание обучающей выборки составляет 90 % для подструктурных дескрипторов 1-го типа и 93,3 % для дескрипторов 2-го типа и достигается для комбинаций, содержащих 3 – 5 дескрипторов (табл. 5). Последующее пошаговое добавление к этим комбинациям других дескрипторов не изменяет или ухудшает результат классификации соединений обучающей выборки. Отобранные комбинации дескрипторов достаточно хорошо предсказывают активность соединений контрольной группы, не использовавшихся при поиске наилучших комбинаций. Как можно видеть из табл. 2 и 5, наилучшие комбинации, полученные двумя раз-

личными методами, содержат мало отличающиеся наборы дескрипторов, что дополнительно подтверждает важную роль структурных элементов, представленных этими дескрипторами, в проявлении гепатозащитного действия.

Следует сказать, что успешность проведения анализа связи структура – биологическая активность в не-малой степени определяется способом описания молекулярной структуры, т.е. выбором молекулярных дескрипторов. Начиная с работ Хэнча [19, 20], предложено множество разнообразных молекулярных дескрипторов [21, 22], общее число которых в настоящее время вряд ли можно подсчитать. Разработан целый ряд программ, преимущественно коммерческих, для расчета молекулярных дескрипторов. Свободно доступная через Интернет программа DRAGON [18] в версии 2.1 позволяет вычислить 1481 дескриптор, включая 3D-дескрипторы, учитывающие различным образом пространственную структуру молекул. Вряд ли возможно создание универсального молекулярного дескриптора, отражающего все особенности структуры и все свойства молекулы. Поэтому поиск наиболее информативных молекулярных дескрипторов остается актуальной проблемой при рассмотрении конкретных классов и групп химических соединений, проявляющих ту или иную биологическую активность. Число доступных в настоящее время для расчета молекулярных дескрипторов, как правило, существенно превышает обычный объем обучающей выборки соединений (менее 100). При таком соотношении между числом дескрипторов и числом соединений чрезвычайно велика вероятность получения случайных корреляций и классификационных правил, хорошо описывающих саму обучающую выборку, но не пригодных для прогнозирования активности новых соединений [23]. В этой связи, большое значение имеет информация о сравнительной эффективности дескрипторов различного типа, дающая исследователю определенные ориентиры для выбора дескрипторов и ограничивающая таким образом размерность исходного дескрипторного пространства. Ранее при исследовании гепатопротекторной детоксицирующей активности производных адамантана было показано [24], что наиболее эф-

Таблица 4  
Оценка эффективности полученных ДФ на контрольной выборке (%)

№ Комбинации дескрипторов (см. табл. 2)	Активные	Неактивные	В среднем
<b>Подструктурные дескрипторы 1-го типа</b>			
1	100	66,7	80,0
2	100	66,7	80,0
3	100	66,7	80,0
4	50	100	80,0
<b>Подструктурные дескрипторы 2-го типа</b>			
5	100	100	100
6	100	100	100
7	50	66,7	60,0
8	100	66,7	80,0

## Наилучшие комбинации дескрипторов для классификации производных индола методом КБС

№	Комбинации дескрипторов	Реклассификация обучающей выборки (%)			Прогноз контрольной выборки (%)		
		активные	неактивные	в среднем	активные	неактивные	в среднем
<b>Подструктурные дескрипторы 1-го типа</b>							
1	C-024, H-053, O-057, N-069	100,0	81,3	90,0	100,0	100,0	100,0
2	C-027, C-034, N-069, N-074	100,0	81,3	90,0	100,0	66,7	80,0
3	C-001, C-024, C-034, N-074	100,0	81,3	90,0	100,0	66,7	80,0
4	C-003, C-024, H-053, O-057, N-069	100,0	81,3	90,0	100,0	100,0	100,0
5	C-034, H-050, N-074	100,0	81,3	90,0	100,0	66,7	80,0
<b>Подструктурные дескрипторы 2-го типа</b>							
6	nCaH, nNH <sub>2</sub> Ph, nNR <sub>2</sub> , nCN	100,0	87,5	93,3	100,0	100,0	100,0
7	nCOOH, nCaH, nNH <sub>2</sub> Ph, nCN	100,0	81,3	90,0	50,0	100,0	80,0
8	nCr <sub>2</sub> , nCaH, nNH <sub>2</sub> Ph, nNR <sub>2</sub> , nCN	100,0	87,5	93,3	100,0	100,0	100,0

фективны для классификации этих соединений по активности дискриминантные функции, построенные на подструктурных дескрипторах. Это и послужило основанием выбора подструктурных дескрипторов на начальном этапе исследования гепатопротекторной активности производных индола. В дальнейшем предполагается исследование информативности молекулярных дескрипторов других типов для распознавания гепатозащитного действия соединений этого класса.

Таким образом, в результате проведенного исследования определены характеристики гепатопротекторного действия 35 производных индола, выявлены наилучшие комбинации подструктурных молекулярных дескрипторов простейшего типа, позволяющие методами линейных дискриминантных функций и *k* ближайших соседей с вероятностью не менее 80 % прогнозировать гепатопротекторное действие соединений данного ряда, и сформулированы заключения о влиянии различных структурных элементов молекул на гепатопротекторную активность исследуемых соединений.

Авторы выражают огромную благодарность академику Л. А. Пирузяну за руководство и поддержку данной работы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Н. С. Зефилов, *Вестник РАН*, **74**(5), 415 – 418 (2004).
- Л. А. Пирузян, А. С. Кабанкин, Л. И. Габриелян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(3), 19 – 25 (2004).
- А. П. Будунова, В. В. Поройков, В. Г. Блинова и др., *НТИ*, Сер. 2, № 7, 12 – 15 (1993).
- М. Hasegawa, A. Nakayama, T. Hosokami, et al., *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*, **43**(1), 78 – 83 (1995).
- М. Hasegawa, A. Nakayama, S. Yokohama, et al., *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*, **43**(7), 1125 – 1131 (1995).
- Т. Ikeda, М. Udayama, М. Okawa, et al., *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*, **46**(2), 359 – 361 (1998).
- С. Ito, А. Ota, Н. Suhara, et al., *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*, **41**(6), 1066 – 1073 (1993).
- М. Udayama, М. Ohkawa, N. Yoshida, et al., *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*, **46**(9), 1412 – 1415 (1998).
- Ј. Kinjo, М. Udayama, М. Okawa, and Т. Nohara, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**(2), 203 – 206 (1999).
- V. Perez-Alvarez, R. A. Bobadilla, and P. Muriel, *J. Appl. Toxicol.*, **21**(6), 527 – 531 (2001).
- Т. Xiang, Q. B. Xiong, А. I. Ketut, et al., *Planta Med.*, **67**(4), 322 – 325 (2001).
- Е. Ј. Lee, S. R. Kim, Ј. Kim, and Y. C. Kim, *Planta Med.*, **68**(5), 407 – 411 (2002).
- Ю. В. Буров, Л. Д. Смирнов, Л. А. Радкевич и др., Патент РФ № 94007788 (1994).
- Ю. В. Буров, Л. А. Радкевич, Ю. Н. Портнов и др., *Конгресс "Человек и лекарство"*, Тез. докл., Москва (1995), с. 13.
- Ю. В. Буров, Л. Д. Смирнов, Л. А. Радкевич и др., Патент РФ № 2084450 (1997).
- Л. А. Радкевич, *Дис. д-ра биол. наук*, Москва (1998).
- Н. В. Остапчук, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Купавна(2000).
- R. Todeschini, V. Consonni, M. Pavan, *DRAGON. Software version 2.1 – 2002*, Milano Chemometrics & Research Group, Dept. Environmental Sciences. <http://www.disat.unimib.it/chm/>
- C. Hansch, and T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616 – 1626 (1964).
- C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, et al., *J. Med. Chem.*, **16**(11), 1207 – 1216 (1973).
- О. А. Раевский, *Усп. химии*, **68**(6), 555 – 575 (1999).
- R. Todeschini, and V. Consonni, *Handbook of Molecular Descriptors*, Wiley, New York (2001).
- J. G. Topliss, and R. P. Edwards, *J. Med. Chem.*, **22**(10), 1238 – 1244 (1979).
- А. С. Кабанкин, Л. И. Габриелян, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(3), 23 – 27 (2005).

Поступила 21.09.04

## ANALYSIS OF STRUCTURE – HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY RELATIONSHIP FOR INDOLE DERIVATIVES

A. S. Kabankin, L. A. Radkevich, L. I. Gabrielyan, V. P. Zhestkov, N. V. Ostapchuk, N. E. Pynko

Center of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, RAS, Moscow

Hepatoprotective potencies of some indole derivatives have been determined. The best combinations of substructural molecular descriptors were revealed. It allows to predict hepatoprotective action for given chemical series with probability not less than 80 % by the methods of linear discriminant analysis and *K* nearest neighbours. The effect of different structural features of studied compounds on hepatoprotective activity was estimated.