

3D-ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΝΕΩΝ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΔΙΑΜΟΡΦΩΤΙΚΑ ΕΥΕΛΙΚΤΩΝ ΑΙΘΕΡΟΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ COMFA ΚΑΙ COMSIA

Αγνή Κάπου, Νίκος Αυλωνίτης, Αναστασία Δέτση, Μαρία Κουφάκη, Θεοδώρα Καλογεροπούλου, Νικόλας Π. Μπενέτης και Θωμάς Μαυρομούστακος

Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας
Βασ. Κωνσταντίνου 48, Αθήνα 116 35

Οι μεθοδολογίες CoMFA και CoMSIA εφαρμόστηκαν στη διερεύνηση της σχέσης δομής-αντιλεϊσμανιακής δράσης μίας σειράς συνθετικών κυκλοϋποκατεστημένων αιθεροφωσφολιπιδίων. Ο συνδυασμός δισδιάστατης Φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (2D-NMR) με Μοριακή Μοντελοποίηση στις τρεις κατρεσιανές διαστάσεις αποδείχθηκε ανεκτίμητο εργαλείο στην εφαρμογή αυτή λόγω της μεγάλης διαμορφωτικής ευελιξίας των μορίων της σειράς. Η διαμόρφωση κάθε μορίου προέκυψε από μια διαδικασία προσαρμογής του μοριακού του πεδίου (*field-fit*) στο πεδίο του προτύπου μορίου **I**, για το οποίο υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα NMR. Παρατηρήθηκε συσχετισμός των στερικών, ηλεκτροστατικών και υδροφοβικών ιδιοτήτων των νέων ενώσεων με την *in vitro* αντιλεϊσμανιακή δράση κατά δύο προμαστιγωτών στελεχών *Leishmania*, των *L. infantum* και *L. donovani*. Τα θεωρητικά αποτελέσματα που προέκυψαν υποδεικνύουν τα δομικά στοιχεία που είναι υπεύθυνα για τη βιολογική δράση των μορίων και θα αξιοποιηθούν κατά το σχεδιασμό νέων αναλόγων με βελτιωμένο βιολογικό προφίλ. Στο παρόν στάδιο της μελέτης μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι είναι πρωτίστως στερικοί και κατά δεύτερο λόγο ηλεκτροστατικοί οι παράγοντες που καθορίζουν την δραστηριότητα των υπό εξέταση μορίων. Ιδιαίτερα, όσο επιμηκύνεται η αλκυλική αλυσίδα τόσο πιο ισχυρό αντιλεϊσμανιακό είναι το μόριο. Η δεύτερη διαπίστωση είναι ότι τα υπό εξέταση μόρια με χολίνη είναι περισσότερο δραστικά από εκείνα που φέρουν ογκώδεις ομάδες που περιλαμβάνουν πιπεριδίνη ή μορφολίνη ως υποκατάστατες.

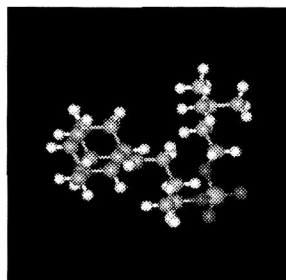
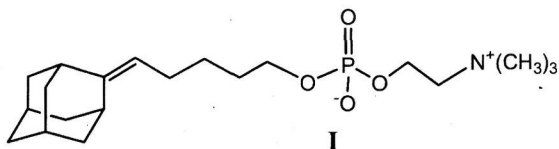


Figure 1: The conformation of **I**, concluded by 2D-NMR experiments and molecular modelling.

3D-QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF NEW SYNTHETIC FLEXIBLE ANTILEISHMANIAL ETHER PHOSPHOLIPIDS BY COMFA AND COMSIA

Agnes Kapou, Nikos Avlonitis, Anastasia Detsi, Maria Koufaki, Theodora Calogeropoulou, Nikolas P. Benetis and Thomas Mavromoustakos

National Hellenic Research Foundation, Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry
Vas. Constantinou 48, 11635 Athens, Greece

CoMFA and CoMSIA have been applied to evaluate the antileishmanial activity of a novel synthetic class of flexible ring substituted ether phospholipids. Modern 2D-NMR spectroscopy and Molecular Modelling proved to be invaluable tools for this task, since the 3D-conformation of each molecule in the series was concluded by a *field-fit* procedure on the template molecule **I**, the molecule for which experimental NMR data were available. A correlation was observed between the steric, electrostatic, and hydrophobic properties of the new compounds with the *in vitro* antileishmanial activity against two promastigote *Leishmania* strains, *L. infantum* and *L. donovani*. The obtained results indicate which structural features in the molecules are responsible for biological activity and will assist in the design of new analogs possessing improved biological profile. From what our studies have shown so far, it can be concluded that the steric factor is mainly responsible for the increase of the activity of the test molecules. In particular, the longer the lipophilic alkyl chain of the phospholipid the greater the antileishmanial activity. Furthermore, it seems that the substitution of choline by groups containing bulkier substituents, such as morpholine or piperidine does not increase the biological activity of the test molecules.