



## Pharmacophore Based Three Dimensional Structure Activity Relationship Studies on a Novel Series of Pyrimidine-7-Ones as Selective Inhibitors of CDK4

Aravinda PAI<sup>1</sup>, B.S.JAYASHREE<sup>1\*</sup>, R.S. JEYAPRAKASH<sup>1</sup>, Suvarna G. KINI<sup>1</sup> & Richard LOBO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry, Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal University, Manipal [576104], India

<sup>2</sup> Department of Pharmacognosy, Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal University, Manipal [576104], India

**SUMMARY.** Drug discovery based on the pharmacophore searching is used in the leading modification and searching programmes. In this context, it was thought appropriate to extensively perform pharmacophoric searching in our laboratory for identifying an ideal scaffold for designing an anticancer candidate that eventually could emerge out to become a CDK inhibitor. Four feature pharmacophores consisting of a dual hydrogen bond acceptor site, a hydrogen bond donor site and a positive ionic group as characteristic pharmacophoric features were developed for a novel series of pyrimidin-7-ones for the selective inhibition of CDK4. The hypothesis AADP20 resulted in a statistically reliable 3D QSAR model with 0.9586 as R<sup>2</sup> (regression coefficient) value and 0.8835 as Q<sup>2</sup> (crossed correlation coefficient) was chosen as the significant common hypothesis. The developed model was validated externally by their predictive accuracy on a selected number of test molecules. The squared regression coefficient of 0.89 was observed between literature value and predicted activity values of test molecules and regression coefficient value of 0.96 was observed between the literature value and the predicted activity values of training set molecules. Thus, the QSAR equation was developed and tested successfully on the designed molecules. The equation was significant with values of standard deviation at 0.1773, R<sup>2</sup> value at 0.9586, stability at 110, Q<sup>2</sup> value at 0.8835 and Pearson-r value at 0.9413. The built model could be useful for predicting the structural requirements that supports in the selective inhibition of CDK4.

**RESUMEN.** El descubrimiento de fármacos basado en la búsqueda de farmacóforos se utiliza en los principales programas de modificación de plomo búsqueda de drogas. En este contexto, se consideró apropiado realizar extensamente la búsqueda farmacofórica en nuestro laboratorio para identificar un andamio ideal para diseñar un candidato anticancerígeno que eventualmente podría emerger para convertirse en un inhibidor de CDK. Se desarrollaron cuatro farmacóforos de características consistentes en un sitio aceptor de enlace de hidrógeno doble, un sitio donante de enlace de hidrógeno y un grupo iónico positivo como características farmacofóricas características para una serie novedosa de pirimidin-7-onas para la inhibición selectiva de CDK4. Se eligió como hipótesis común significativa un modelo 3D QSAR estadísticamente confiable con 0.9586 como valor de R<sup>2</sup> (coeficiente de regresión) y 0.8835 como Q<sup>2</sup> (coeficiente de correlación cruzado). El modelo desarrollado fue validado externamente por su precisión predictiva en un número seleccionado de moléculas de prueba. Se observó un coeficiente de regresión cuadrado de 0.89 entre el valor de la literatura y los valores de actividad pronosticados de las moléculas de prueba y se observó un valor del coeficiente de regresión de 0,96 entre el valor de la literatura y los valores de actividad predichos de las moléculas de formación. La ecuación QSAR fue desarrollada y probada con éxito en las moléculas diseñadas. La ecuación fue significativa con valores de desviación estándar de 0,1773, valor de R<sup>2</sup> de 0,9586, estabilidad de 110, valor de Q<sup>2</sup> de 0,8835 y valor de Pearson-r de 0,9413. El modelo podría ser útil para predecir los requisitos estructurales que apoyan la inhibición selectiva de CDK4.

**KEY WORDS:** CDK, 3D QSAR, Monte Carlo, pharmacophore.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jayashree.sy@gmail.com