

Pharmacophore Mapping and Atom Based Three Dimensional QSAR Studies on Novel Mono and Di Hydroxamic Acids as Inhibitors of Histone Deacetylase 8

Venkatesh KAMATH ¹, Muddukrishna BS ², Vasudev PAI ³ & Aravinda PAI ⁴ *

¹ Department of Pharmaceutical Biotechnology, ² Department of Pharmaceutical Quality Assurance, ³ Department of Pharmacognosy, ⁴ Department of Pharmaceutical Chemistry, Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal Academy of Higher Education, Manipal-576104, Karnataka, India

SUMMARY. Five-feature pharmacophores consisting of a dual hydrogen bond acceptor site and three aromatic rings as characteristic pharmacophoric features were developed for a novel series of hydroxamic acid derivatives for the inhibition of HDAC 8. The hypothesis AARRR1 resulted in a statistically significant atom based 3D QSAR model with 0.7119 as R² (regression coefficient) value and 0.7301 as Q² (crossed correlation coefficient) was chosen as best hypothesis. The developed model was validated externally by their predictive accuracy on a selected number of test molecules. Thus the QSAR equation was developed and tested successfully on the designed molecules. The equation was significant with values of standard deviation at 0.311, R² value at 0.7119, stability at 0.557, Q² value at 0.7301 and Pearson-r value at 0.9637. The built model could be useful for predicting the structural requirements that supports in the inhibition of HDAC 8.

RESUMEN. Se desarrollaron farmacóforos de cinco características que consisten en un sitio aceptor de enlace de hidrógeno dual y tres anillos aromáticos como características farmacofóricas características para una nueva serie de derivados del ácido hidroxámico para la inhibición de HDAC 8. La hipótesis AARRR1 dio como resultado un modelo 3D QSAR basado en un átomo estadísticamente significativo con 0,7119 como valor de R² (coeficiente de regresión) y 0,7301 como Q² (coeficiente de correlación cruzado) se eligió como mejor hipótesis. El modelo desarrollado fue validado externamente por su precisión predictiva en un número seleccionado de moléculas de prueba. Por lo tanto, la ecuación QSAR se desarrolló y probó con éxito en las moléculas diseñadas. La ecuación fue significativa con valores de desviación estándar en 0.311, valor R² en 0.7119, estabilidad en 0.557, valor Q² en 0.7301 y valor r de Pearson en 0.9637. El modelo construido podría ser útil para predecir los requisitos estructurales que respaldan la inhibición de HDAC 8.

KEY WORDS: activity, cancer, HDAC, hydroxamic acids, pharmacophore, QSAR

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: pai.aravind@gmail.com