



استفاده از ژنتیک الگوریتم و رگرسیون خطی چندگانه برای پیش‌بینی فعالیت پذیرنده های ۴ دوپامین، مشتقات آلوکسی فنیل مورفولینها

سمیرا معصومی الادزگه، هانیه غفاری ججین، اسلام پوربشیر*

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۱/۰۳/۱۱، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۱/۰۵/۲۴، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۱/۰۶/۱۱

چکیده

در این تحقیق، با استفاده از توصیف کننده های ساختاری و روش رگرسیون خطی چندگانه، مطالعات ارتباط کمی ساختار-فعالیت برای پیش‌بینی فعالیت دارویی پذیرنده های ۴-دوپامین، مشتقات آلوکسی فنیل مورفولینها انجام گرفته است. توصیف کننده های مناسب با استفاده از روش الگوریتم ژنتیک انتخاب شدند. سپس یک مدل ساده، قوی، با ضریب همبستگی بالا ساخته شد. نتایج نشان می‌دهد که تکنیک های خطی مانند رگرسیون خطی چندگانه که با یک روش انتخاب متغیر مناسب کوپل شده باشد، قادر است مدل‌های مناسبی برای پیش‌بینی فعالیت دارویی ترکیبات ارائه دهد. مقادیر ضریب همبستگی (R^2) و ریشه میانگین مربعات خطا (RMSE) برای سری آموزش به ترتیب برابر ۰/۷۲۹ و ۰/۲۸۵ و برای سری تست به ترتیب برابر ۰/۸۲۰ و ۰/۲۳۷ بدست آمد. مدل ارائه شده پارامترهای آماری بالایی را نشان داد که میتواند جهت پیش‌بینی فعالیت دارویی ترکیبات مشابه مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: ارتباط کمی ساختار-فعالیت، مشتقات آلوکسی فنیل مورفولین ها، رگرسیون خطی چندگانه، الگوریتم ژنتیک.

۱. مقدمه

یکی از مشکلات مهمی که جوامع امروزی با آن روبرو است، بیماری ها و مشکلات روانی هستند که اقشار مختلف جامعه را درگیر خود کرده است. همواره یکی از دغدغه های اصلی محققان و دانشمندان یافتن داروهای موثر برای رفع و یا کاهش عوارض و خطرات اینگونه بیماری ها بوده است. از جمله بیماری هایی که سلامت روانی فرد را تحت تاثیر قرار میدهد، بیماری اسکیزوفرنی

*عهده دار مکاتبات: اسلام پوربشیر

نشانی: گروه شیمی - دانشکده علوم - دانشگاه محقق اردبیلی - اردبیل - ایران

پست الکترونیک: E-mail: e.pourbasheer@uma.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۴۴۵۷۹۵۶۸

است که علائمی مانند هذیان، توهم و گیجی در رفتار و گفتار دارد [۱]. به نظر می‌رسد تغییر مواد شیمیایی مغز از جمله دوپامین باعث بروز علائم اسکیزوفرنی می‌شود. دوپامین نوعی انتقال دهنده عصبی است. هر انتقال دهنده عصبی پس از رسیدن به سلول هدف با اتصال به گیرنده های خاص، عمل خاصی را انجام می‌دهد. بنابراین تحقیقات نشان داده است که تغییر سیگنال دهی دوپامین روی علائم اسکیزوفرنی تاثیر می‌گذارد [۲،۳]. روش های مختلفی برای تهیه داروهای برای معالجه این بیماران وجود دارد، اما مشکلی که دانشمندان در تهیه دارو ها با آن مواجه هستند، زمان و هزینه گزافی هست که بایستی در سنتز یک دارو متحمل شوند. از این رو نیاز به استفاده از روشهای تئوری و محاسباتی که بدون انجام آزمایش بتوانند ویژگی و فعالیت ترکیبات دارویی را پیش بینی کنند ضروری به نظر میرسد. ظهور علم کمومتریکس راه حلی برای این مشکل است [۴،۵].

در این مقاله به بررسی سنتز و رابطه ساختار-فعالیت یکسری ترکیبات پرداخته شده است. یک ترکیب کایرال بنام مورفولین در بدن شناسایی شده است که بعنوان یک آنتاگونیست D₄R قوی فعالیت می‌کند. این مقاله D₄R اولیه یعنی آنتاگونیست ML398 را با تغییر پیوند اتیل به یک پیوند هیدروکسی متیل در مولکول مورفولین توضیح داده است [۶]. با تغییر یا اصلاح گروه متصل به این ترکیب می‌توان میزان انتخاب پذیری گیرنده های دوپامین را بهبود بخشید.

بطور کلی هدف از این تحقیق پیش بینی فعالیت پذیرنده های ۴-دوپامین مشتقات آلکوکسی متیل مورفورینها با استفاده از ژنتیک الگوریتم و رگرسیون خطی چندگانه می‌باشد.

۲. روشهای محاسباتی

۲-۱. انتخاب سری داده ها

مطالعات QSAR بر روی یک سری از ترکیبات پذیرنده دوپامین D₄R بعنوان یک داروی ضد اسکیزوفرنی صورت گرفت. در این کار تعداد ۵۱ ترکیب از مشتقات آلکوکسی متیل مورفولین ها بعنوان پذیرنده های دوپامین برای درمان بیماری اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار گرفت [۷،۸]. قدرت بازدارندگی این ترکیبات با عنوان IC₅₀ گزارش شده است. IC₅₀ عباراست از مینیمم غلظتی از ترکیب که باعث بازدارندگی بیماری مد نظر به مقدار ۵۰٪ می‌شود. این مقادیر به غلظت مولار و به مقیاس لگاریتمی تبدیل و مورد استفاده قرار گرفت. $pIC_{50} = -\log(IC_{50})$

در اینکار ترکیبات بصورت تصادفی به دو گروه سری آموزشی و سری پیش‌بینی تقسیم شده است. سری آموزشی ۴۱ مولکول و سری پیش‌بینی ۱۰ مولکول می‌باشد. مقادیر pIC₅₀ بعنوان متغیر وابسته و توصیف کننده‌ها بعنوان متغیر مستقل انتخاب شدند. سری آموزش جهت ایجاد یک مدل مناسب و سری پیش‌بینی جهت ارزیابی مدل مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۲. محاسبه توصیف کننده ها

در ابتدای کار برای محاسبه توصیف کننده ها، ترکیبات آورده شده در جدول ۳، به کمک نرم افزار Hyperchem رسم شدند. سپس ساختارهای مولکولی رسم شده بوسیله الگوریتم AMI بهینه شدند. با استفاده از این نرم‌افزار میتوان اطلاعات مفیدی نظیر

زوایای پیوندی، طول پیوند ها، زوایای پیچش، بار اتم ها، انرژی تشکیل مولکول و غیره را بدست آورد. ساختار های بهینه شده به نرم افزار دراگون منتقل و توصیف کننده ها به تعداد ۴۸۸۵ عدد به کمک این نرم افزار محاسبه شدند. این نرم افزار برای محاسبه ۲۲ دسته از توصیف کننده های مولکولی مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۳. کاهش تعداد توصیف کننده های نظری

در ایجاد مدل های QSAR مشکلی که با آن مواجه هستیم، تعداد زیاد متغیر های مستقل می باشد. در اغلب موارد تعداد توصیف کننده ها از تعداد مولکول ها بیشتر است. در این صورت استفاده از روش های حداقل مربعات باعث ایجاد مشکلاتی از قبیل انتخاب شانس و همبستگی تصادفی می گردد. با توجه به ثابت بودن بعضی از متغیر های مستقل و نشان دادن همبستگی در برخی موارد می توان به روش های زیر بعضی از متغیرها را حذف کرد:

۱- توصیف کننده هایی که مقادیر ثابت یا تقریباً ثابت دارند، حذف شدند. بنابراین به تعداد ۱۲۵۴ توصیف کننده حذف و ۳۶۳۱ توصیف کننده باقی ماندند.

۲- آن دسته از توصیف کننده هایی که همبستگی بالای ۰/۹ با یکدیگر دارند مورد بررسی قرار گرفتند و از بین آنها توصیف کننده هایی که همبستگی کمتری با متغیر مستقل داشتند حذف گردیدند. بدین ترتیب ۲۵۲۱ توصیف کننده کنار گذاشته شد و ۱۱۱۰ توصیف کننده باقی ماند.

۲-۴. انتخاب توصیف کننده های موثر

انتخاب توصیف کننده های موثر، مهم ترین بخش ایجاد یک مدل کارآمد است. پس از محاسبه توصیف کننده های مختلف، تعدادی از آنها بعنوان توصیف کننده های مناسب انتخاب می شوند. هدف از این مرحله، یافتن توصیف کننده هایی با اطلاعات مفید است [۹-۱۲]. در این کار از روش الگوریتم ژنتیک برای یافتن بهترین توصیف کننده ها استفاده گردید. کاربرد الگوریتم ژنتیک در مدلسازی QSAR جستجو در میان توصیف کننده ها به منظور یافتن موثرترین توصیف کننده ها جهت انجام مدلسازی است [۱۳-۱۵]. با این روش از بین ۱۱۱۰ توصیف کننده باقی مانده، تعداد ۷ توصیف کننده بعنوان بهترین توصیف کننده ها انتخاب شدند.

جهت ارزیابی اهمیت و میزان تاثیر توصیف کننده هایی که در مدل وارد شدند، اثر متوسط هر توصیف کننده بصورت زیر بیان می شود:

$$ME_j = \frac{\beta_j \sum_{i=1}^{i=n} d_i}{\sum_i^m \sum_i^n \beta_j d_{ij}}$$

در این معادله ME_j ، اثر متوسط توصیف کننده j ، ضریب توصیف کننده در معادله MLR، d_{ij} توصیف کننده برای مولکول i ، m تعداد مولکول های وارد شده در مدل و n تعداد مولکول هاست. توصیف کننده های انتخاب شده با الگوریتم ژنتیک به همراه مقادیر ME و معنی شیمیایی مختصر آنها در جدول ۱ نمایش داده شده است.

جدول ۱. توصیف کننده های انتخاب شده با الگوریتم ژنتیک و اثرات میانگین آنها

توصیف کننده	معنی شیمیایی مختصر	اثرات میانگین
Constant	Intercept	-
GATS7p	Geary autocorrelation of lag 7 weighted by polarizability	0.079
PJI3	3D Petitjean shape index	0.065
RDF055m	Radial Distribution Function - 055 / weighted by mass	0.084
Mor06p	signal 06 / weighted by polarizability	-0.012
G3u	3rd component symmetry directional WHIM index / unweighted	0.183
HATS2u	leverage-weighted autocorrelation of lag 2 / unweighted	0.591
Hypnotic-80	Ghose-Viswanadhan-Wendoloski hypnotic-like index at 80%	0.008

۲-۵. ارزیابی توصیف کننده های انتخاب شده

به منظور ارزیابی توصیف کننده های انتخاب شده در جدول ۲ ضرایب همبستگی توصیف کننده ها نسبت به یکدیگر آورده شده است. با توجه به نتایج جدول ۲ بیشترین ضریب همبستگی بین HATS2u و Hypnotic-80 با مقدار ضریب همبستگی ۰/۳۸ می باشد. این نتایج نشان می دهد که بین توصیف کننده های انتخاب شده همبستگی بالایی وجود نداشته و توصیف کننده ها تقریباً مستقل از هم هستند و نتایج بدست آمده از مدلسازی دال بر وابستگی توصیف کننده ها نمی باشد.

جدول ۲. ضرایب همبستگی توصیف کننده های انتخاب شده

	GATS7p	PJI3	RDF055m	Mor06p	G3u	HATS2u	Hypnotic-80
GATS7p	1						
PJI3	0.031	1					
RDF055m	-0.052	-0.137	1				
Mor06p	-0.067	-0.020	-0.128	1			
G3u	0.051	0.172	0.003	-0.041	1		
HATS2u	-0.144	-0.169	0.180	0.326	-0.209	1	
Hypnotic-80	-0.148	-0.054	-0.173	0.017	-0.307	0.388	1

۳. نتایج و بحث

۳-۱. ایجاد مدل با MLR

پس از انتخاب بهترین توصیف کننده ها توسط الگوریتم ژنتیک، مرحله بعدی ایجاد مدل میان توصیف کننده های انتخاب شده و بررسی ارتباط آنها با فعالیت دارویی ترکیبات است که از نرم افزار SPSS برای این منظور استفاده شد. بین توصیف کننده ها و مشتقات آلکوکسی متیل مورفولین ها و سری آموزش با استفاده از روش MLR رابطه زیر بدست آمد:

$$pIC_{50} = 16.326(\pm 1.699) - 0.631(\pm 0.283) \mathbf{GATS7p} - 0.919(\pm 0.578) \mathbf{PJI3} - 0.068(\pm 0.026) \mathbf{RDF55m} + 0.572(\pm 0.100) \mathbf{Mor06p} - 8.897(\pm 2.594) \mathbf{G3u} - 18.720(\pm 5.209) \mathbf{HATS2u} - 0.675(\pm 0.181) \mathbf{Hypnotic-80}$$

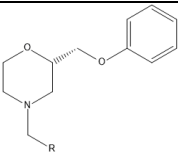
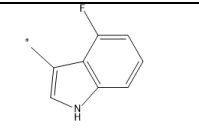
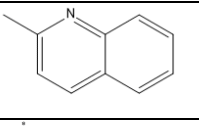
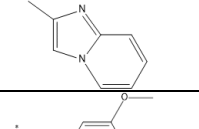
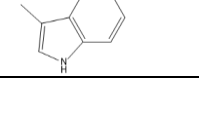
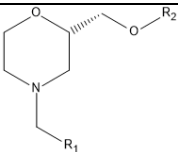
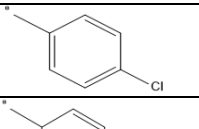
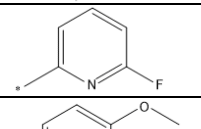
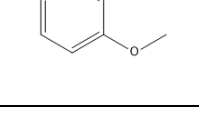
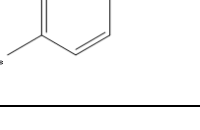
سپس از معادله بدست آمده برای پیش بینی سری تست استفاده گردید. شکل ۱، رابطه بین مقادیر پیش بینی و تجربی pIC_{50} را برای سری ترکیبات آموزشی و تست نشان می دهد. همانطوری که ملاحظه می شود، نزدیکی داده ها به خط راست، نشان دهنده قدرت پیش بینی مدل در هر دو سری آموزشی و تست می باشد که نشان دهنده معتبر بودن مدل می باشد.

مقادیر تجربی و پیش بینی شده فعالیت‌های بازدارندگی (pIC_{50}) برای کلیه ترکیبات مجموعه آموزش و تست در جدول ۳ آورده شده است. با استفاده از این مدل پارامترهای آماری زیر بدست آمد.

$$R^2_{\text{Training}}=0.729, \text{RMSE}_{\text{Training}}=0.285, F_{\text{Training}}=12.715, R^2_{\text{Test}}=0.820, \text{RMSE}_{\text{Test}}=0.237, F_{\text{test}}=1.2013$$

که در اینجا مقادیر بالای مربع رگرسیون خطی (R^2) برای سری آموزش و تست نشان دهنده اعتبار پیش بینی مدل است.

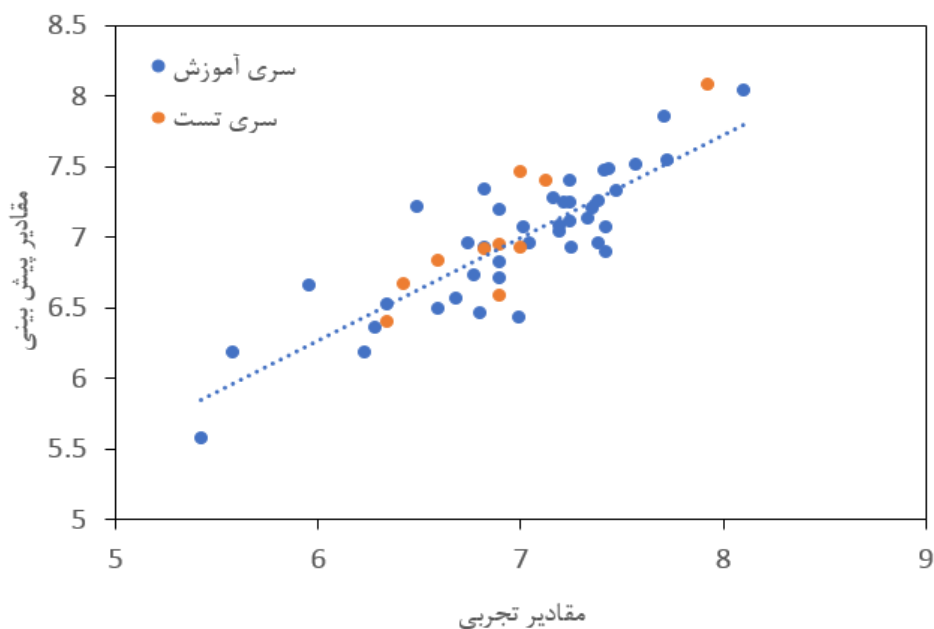
جدول ۳. ساختار مشتقات آلکوکسی فیل مورفولینها به‌مراه فعالیت‌های تجربی و فعالیت‌های پیشگویی شده با استفاده از مدل MLR

شماره ترکیب	R ₁	R ₂	فعالیت تجربی (pIC ₅₀)	فعالیت پیش بینی (pIC ₅₀)
				
۱		—	6.82	6.93
۲		—	8.1	8.04
۳		—	7.35	7.21
۴		—	6.34	6.53
				
۵			6.8	6.47
۶			6.89	6.71

شماره ترکیب	R ₁	R ₂	فعالیت تجربی (pIC ₅₀)	فعالیت پیش بینی (pIC ₅₀)
۷		—	7.19	7.05
۸		—	7.71	7.86
۹			5.95	6.67
۱۰		—	7.72	7.55
۱۱		—	7.21	7.25
۱۲		—	5.42	5.59
۱۳		—	7.16	7.28
۱۴			6.28	6.37
۱۵		—	7.01	7.07
۱۶		—	7.24	7.25
۱۷			6.49	7.22
۱۸			7.25	6.93
۱۹			7.38	6.96
۲۰			7.42	7.07
۲۱		—	7.38	7.26
۲۲			6.74	6.97

شماره ترکیب	R ₁	R ₂	فعالیت تجربی (pIC ₅₀)	فعالیت پیش بینی (pIC ₅₀)
۲۳		—	6.82	7.34
۲۴		—	7.24	7.40
۲۵		—	6.23	6.19
۲۶		—	6.89	7.20
۲۷		—	7.19	7.09
۲۸		—	6.89	6.82
۲۹		—	6.59	6.50
۳۰			6.77	6.74
۳۱		—	7.24	7.11
۳۲		—	7.47	7.33
۳۳			7.57	7.52
۳۴		—	6.99	6.43
۳۵			6.68	6.56
۳۶			5.58	6.19
۳۷			7.42	6.90

شماره ترکیب	R ₁	R ₂	فعالیت تجربی (pIC ₅₀)	فعالیت پیش بینی (pIC ₅₀)
۳۸		—	7.33	7.14
۳۹		—	7.41	7.48
۴۰			7.43	7.49
۴۱		—	7.04	6.97
۴۲*			6.82	6.92
۴۳*		—	6.42	6.67
۴۴*			6.89	6.95
۴۵*		—	7	7.46
۴۶*		—	6.89	6.59
۴۷*			7.12	7.41
۴۸*			6.34	6.40
۴۹*		—	6.59	6.84
۵۰*		—	7.92	8.09
۵۱*			7	6.93



شکل ۱. نمودار فعالیتهای تجربی بر حسب فعالیتهای پیشگویی برای سری آموزش و سری تست مشتقات آلکوکسی فیل مورفولینها

۲-۳. اثر توصیف کننده ها در مدل

در مدل انتخاب شده، توصیف کننده Mor06p که مرتبط با قطبش پذیری اتمهاست، در معادله بدست آمده دارای ضریب مثبت است که نشان می دهد رابطه مستقیم با مقادیر فعالیت pIC_{50} ترکیبات دارد. یعنی با افزایش مقادیر این توصیف کننده، مقادیر pIC_{50} افزایش می یابد. بقیه توصیف کننده ها، دارای ضریب منفی در معادله هستند که نشان می دهد رابطه معکوس با مقادیر pIC_{50} دارند و با کاهش مقادیر این توصیف کننده ها مقدار فعالیت pIC_{50} افزایش خواهد یافت.

۴. نتیجه گیری

در کار ارائه شده، ارتباط کمی ساختار - فعالیت مشتقات آلکوکسی فیل مورفولینها بعنوان یک داروی ضد اسکیزوفرنی انجام شد. توصیف کننده های ساختاری ایجاد و مناسب ترین آنها که بیشترین ارتباط را با فعالیت دارویی داشتند با کمک الگوریتم ژنتیک انتخاب شدند. یک مدل خطی به روش رگرسیون خطی چندگانه ایجاد شد. بعضی از فاکتورهای مهم که روی فعالیت دارویی این ترکیبات تاثیر دارند مشخص شدند. با استفاده از ضرایب این توصیف کننده ها و اثراتشان بر فعالیت دارویی این ترکیبات می توان خصلت دارویی و فعالیت این دسته از ترکیبات مشابه را افزایش داد. از نتایج بدست آمده از این تحقیق می توان برای طراحی و سنتز ترکیبات دارویی مشابه با فعالیت و تاثیر بیشتر دارویی استفاده نمود.

۵. مراجع

- [1] Lahti, R. A., Roberts, R. C., Cochrane, E. V., Primus, R. J., Gallager, D. W., Conley, R. R., & Tamminga, C. A. (1998). Direct determination of dopamine D4 receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: a [3H] NGD-94-1 study. *Molecular psychiatry*, 3(6), 528-533.
- [2] Wilson, J. M., Sanyal, S., & Van Tol, H. H. (1998). Dopamine D2 and D4 receptor ligands: relation to antipsychotic action. *European journal of pharmacology*, 351(3), 273-286.
- [3] Bristow, L. J., Kramer, M. S., Kulagowski, J., Patel, S., Ragan, C. I., & Seabrook, G. R. (1997). Schizophrenia and L-745, 870, a novel dopamine D4 receptor antagonist. *Trends in Pharmacological Sciences*, 18(4), 186-188.
- [4] Habibi-Yangjeh, A., Pournasheer, E., & Danandeh-Jenagharad, M. (2008). Prediction of melting point for drug-like compounds using principal component-genetic algorithm-artificial neural network. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 29(4), 833-841.
- [5] Habibi-Yangjeh, A., Pournasheer, E., & Danandeh-Jenagharad, M. (2009). Application of principal component-genetic algorithm-artificial neural network for prediction acidity constant of various nitrogen-containing compounds in water. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 140(1), 15-27.
- [6] Witt, J. O., McCollum, A. L., Hurtado, M. A., Huseman, E. D., Jeffries, D. E., Temple, K. J., ... & Hopkins, C. R. (2016). Synthesis and characterization of a series of chiral alkoxyethyl morpholine analogs as dopamine receptor 4 (D4R) antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(10), 2481-2488.
- [7] Wurz, R. P., Pettus, L. H., Xu, S., Henkle, B., Sherman, L., Plant, M., ... & Tasker, A. S. (2009). Part 1: Structure-Activity Relationship (SAR) investigations of fused pyrazoles as potent, selective and orally available inhibitors of p38 α mitogen-activated protein kinase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(16), 4724-4728.
- [8] Wurz, R. P., Pettus, L. H., Henkle, B., Sherman, L., Plant, M., Miner, K., ... & Tasker, A. S. (2010). Part 2: Structure-activity relationship (SAR) investigations of fused pyrazoles as potent, selective and orally available inhibitors of p38 α mitogen-activated protein kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(5), 1680-1684.
- [9] Hunger, J., & Huttner, G. (1999). Optimization and analysis of force field parameters by combination of genetic algorithms and neural networks. *Journal of Computational Chemistry*, 20(4), 455-471.
- [10] Ahmad, S., & Gromiha, M. M. (2003). Design and training of a neural network for predicting the solvent accessibility of proteins. *Journal of computational chemistry*, 24(11), 1313-1320.
- [11] Waller, C. L., & Bradley, M. P. (1999). Development and validation of a novel variable selection technique with application to multidimensional quantitative structure-activity relationship studies. *Journal of chemical information and computer sciences*, 39(2), 345-355.
- [12] Goodarzi, M., Freitas, M. P., & Ghasemi, N. (2010). QSAR studies of bioactivities of 1-(azacyclyl)-3-arylsulfonyl-1H-pyrrolo [2, 3-b] pyridines as 5-HT₆ receptor ligands using physicochemical descriptors and MLR and ANN-modeling. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 3911-3915.
- [13] Schoenmakers, P. J., & Tijssen, R. (1993). Modelling retention of ionogenic solutes in liquid chromatography as a function of pH for optimization purposes. *Journal of Chromatography A*, 656(1-2), 577-590.
- [14] Michalewicz, Z., Genetic Algorithms + Data Structures = Evaluation Programs, Springer, Berlin, 1996. Hurtado
- [15] Lopes Marques, R. M., Schoenmakers, P. J., Lucasius, C. B., & Buyden, L. (1993). Modelling chromatographic behaviour as a function of pH and solvent composition in RPLC. *Chromatographia*, 36(1), 83-95.

Application of genetic algorithm-Multiple linear regression for prediction of dopamine receptor 4 (D4R) antagonists of alkoxyethyl morpholines

Samira Masoomi Aladezgeh, Haniye Ghaffari Jajin, Eslam Pourbasheer*

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, P.O. Box 179, Ardabil, Iran

Submitted: 01 June 2022, Revised: 15 August 2022, Accepted: 02 September 2022

Abstract

In this research, by using the structural descriptors and multiple linear regression method, the quantitative structure-activity relationship studies have been carried out to predict the dopamine 4 receptors activity of, alkoxyphenylmorpholine derivatives. Appropriate descriptors were selected using the genetic algorithm method. Then a simple and strong model with a high correlation coefficient was built. The results showed that the linear techniques such as multiple linear regression coupled with a suitable variable selection method are able to provide suitable models for predicting the activity of compounds. The values of correlation coefficient (R^2) and root mean square error (RMSE) for the training set were 0.729 and 0.285, respectively, and for the test set, they were 0.820 and 0.237, respectively. The presented model showed high statistical parameters that can be used to predict the activity of same compounds.

Keywords: QSAR, Alkoxyethyl morpholines, MLR, Genetic algorithms.

*Corresponding author : Eslam Pourbasheer

Address: Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, P.O. Box 179, Ardabil, Iran

Tel: 09144579568

E-mail: e.pourbasheer@uma.ac.ir