

# 5,6-二芳基-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮类化合物 抗炎作用的三维构效关系研究

赵丽琴<sup>1\*</sup>, 袁越<sup>2</sup>, 胡远东<sup>2</sup>, 张涛<sup>2</sup>, 张守芳<sup>1</sup>, 李松<sup>2</sup>

(1. 沈阳药科大学有机合成研究室, 辽宁 沈阳 110015; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**摘要:** 目的 研究 5,6-二芳基-2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮类化合物抗炎作用的三维构效关系,为进一步设计新结构类型化合物提供理论依据。方法和结果 用计算机辅助药物设计专家系统(Apex-3D)软件模拟并构建药效基团模型和三维构效关系(3D-QSAR)方程。结论 化合物的抗炎活性与分子总疏水性、空间体积和吡里酮环 1 位基团和两个次级作用部位的性质有关;增加吡里酮环 1 位基团  $\pi$  电子密度,降低分子总疏水性,及减弱 6 位苯环对位取代,都将有利于化合物的抗炎作用。

**关键词:** 2,3-二氢-1-吡咯里嗪酮; 计算机辅助药物设计专家系统; 三维构效关系

中图分类号: R914.2; R962 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2001)05-0343-04

吡里酮类衍生物<sup>[1-3]</sup>是一类很有药用前途的化合物。据二芳基杂环类 COX-2 选择性抑制剂结构特征和构效关系规律,前文<sup>[4]</sup>以吡里酮为母体,设计合成了一组 5,6-二芳基取代吡里酮类化合物,动物试验结果表明,该类化合物多数有一定的抗炎和(或)镇痛活性,其中部分化合物活性显著,优于对照药布洛芬。在此基础上,本文以计算机辅助药物设计专家系统(Apex-3D)软件对该类化合物抗炎活性与结构的内在关系进行了研究。

Apex-3D 是由 Golender 等<sup>[5]</sup>提出的一种重要的三维构效关系(3D-QSAR)研究方法,其基本思想是:有相同药效的药物,很可能以相近构象即药效构象作用于同一受体;这些药物必有其结构和性质上的共同特征,即具有相同的药效基团(biophores)。Apex-3D 方法可以模拟药学家通过构效关系分析设计新药的过程,即通过建立某类药物的结构和活性知识数据库,识别该类物质三维空间结构中共同具有的对药物活性起关键作用的药效基团,对新化合物是否具有活性作出预报。该法可在三维空间中将药效基团直观表达,且可将多种物化参数引入定量构效关系研究中,因此可更准确地反映药物分子结构与活性的内在关系,为药物设计和结构改造提供重要信息。

## 实验方法

所有工作均在 SGI INDIGO XS 24 图形工作站上应用分子模拟软件包 InsightII 2.3.0 (Biosym Inc., San Diego, CA) 完成。计算过程中除非特别指明,所选用参数均为缺省值。

### 1 确定最低能量构象

首先在 Insight II 工作平台搭建所有化合物的三维结构并进行初始分子力学优化。应用 Search-Compare 模块进行构象搜索:将化合物中每一个可变的二面角依次旋转,步长限定为 30°,组合出整个构象空间中所有可能存在的构象,然后通过能量极小化计算,优化得到的所有构象。比较这些构象的能量,抽提出包括最低能量构象在内的一系列稳定构象。本文选取其中能量最低的 10 个构象进行构效关系研究。

### 2 构建 3D-QSAR 方程

应用 Apex-3D 模块,对所有化合物的 10 个最低能量构象逐一进行叠合(superimposing),据构象匹配(match)寻找这些化合物在结构和性质上的共同特征,确定所有分子共同具有的药效基团。对所选定药效基团模型,将化合物本身性质及药效基团性质等有关参数引入定量构效关系中,构建计算机图形表达的 3D-QSAR 方程。

## 结果与讨论

化合物(1-18)结构见图 1。

收稿日期: 2000-08-14.

作者简介: 赵丽琴,女,博士后,现在军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850.

\* Tel: (010) 66931643, Fax: (010) 68211656,

E-mail: zhaolq-98@yahoo.com.cn

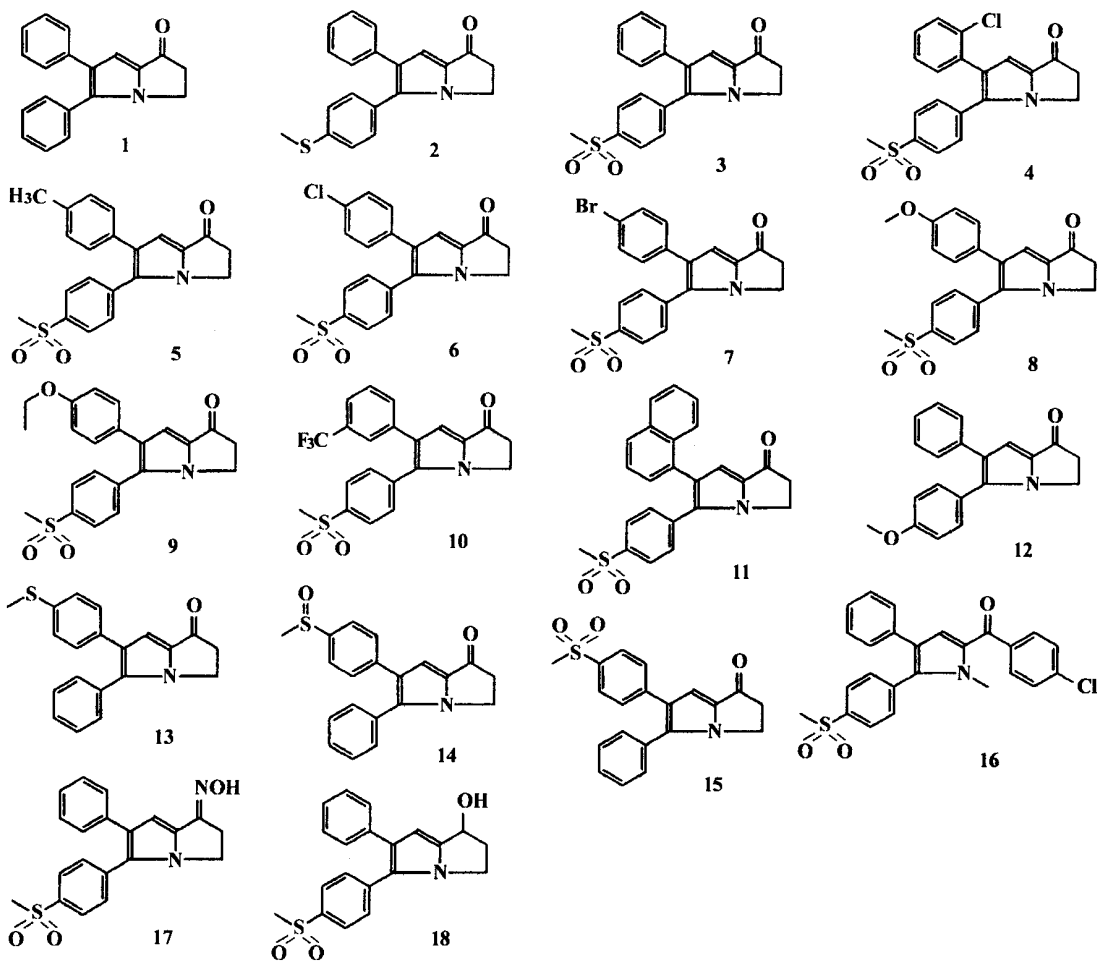


Fig 1 Chemical structures of the title compounds 1 - 18

在 3D-QSAR 方程构建过程中,综合考察了总体分子(global property) 药效基团(biophore center) 和次级作用部位(secondary sites) 的多种结构性质对活性的影响。经反复试验,设定优选次级作用项所用各项参量为:次级作用项占有率(occupancy) 为 5, 次级作用区半径(site radius) 为 0.11 nm,次级作用项显著性指标(sensitivity) 为 1.00,逐步回归样本数量(random samples) 为 100,结果见图 2。

Tab 1 3D QSAR model variables

No	Type	Property name	Coefficient	Std.err	t
1	Biophore center	PI-POPUL .	0.487	0.096	5.054
2	Global property	Total-hydrophobicity	-0.289	0.049	-5.930
3	Global property	Volume	0.008	0.001	6.224
4	Hydrophobic	Refractivity	-0.160	0.013	-12.471
5	Steric	Hydrophobicity	-0.199	0.073	-2.727
	Constant		-0.035		

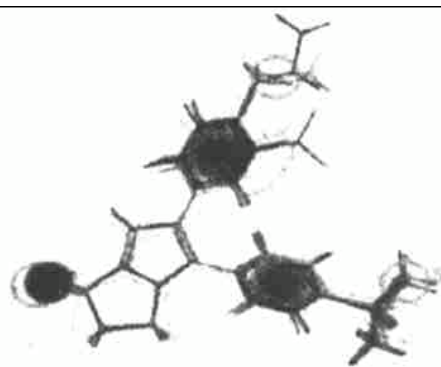


Fig 2 Superimposition of compounds 1 - 18 according to Apex-3D

表 1 为 3D-QSAR 方程中涉及的结构变量及参数,据表 1 可得该类化合物的 3D-QSAR 方程(1):  

$$\text{Log}(\%) = 0.487(\text{PI-POPUL .site 1}) - 0.289 \text{ Total-hydrophobicity} + 0.008 \text{ Volume} - 0.160 (\text{Refractivity site 4}) - 0.199(\text{Hydrophobicity site 5}) - 0.035 \quad (1)$$

$n = 18$ ,  $r = 0.966$ ,  $S = 0.110$

Chance(偶然相关几率) = 6%

$F(5, 12) = 33.147$ ,  $P < 0.01$

由式(1)及图2可知,化合物的抗炎活性与分子总的疏水性、体积、药效基团1的 $\pi$ 电子密度和两个次级作用部位的性质有关。每一结构参数与其相应系数的乘积即为该因素对于化合物活性的贡献值(contribution)(表2,3),化合物的抗炎活性是这5部分贡献值与常数项的加和。Apex-3D同时给出通过这一构效关系方程计算所得的化合物抗炎活性值(抑制率对数值, Log %)(表4),从表4可见,计算值与实验值相符。

Tab 2 3D QSAR model variable values

No.	1	2	3	4	5
1.1 <sup>a</sup>	1.050	3.400	215.270	- <sup>b</sup>	-
2.7	1.050	3.500	249.260	-	-1.100
3.5	1.050	2.550	259.500	-	-0.350
4.8	1.050	3.050	275.750	-	-0.350
5.8	1.050	3.000	274.810	2.950	-0.350
6.5	1.050	3.050	275.290	5.400	-1.100
7.8	1.050	3.350	284.960	8.200	-0.350
8.4	1.050	2.300	281.960	3.000	-0.350
9.7	1.050	2.650	296.270	2.900	-0.350
10.6	1.050	3.400	285.230	-	-0.350
11.9	1.050	3.550	297.080	-	-0.350
12.2	1.050	3.150	237.570	-	-1.100
13.2	1.050	3.500	248.290	-	-
14.6	1.050	2.350	253.830	-	-
15.4	1.050	2.550	260.440	-	-
16.1	1.050	5.100	330.590	-	-0.350
17.2	0.210	3.200	269.780	-	-1.100
18.4	0.070	3.000	265.600	-	-0.350

<sup>a</sup>The first figure is the compound code; Second figure is the configuration number of compound in superimposing. <sup>b</sup>This symbol represents the variable value of 0

由上述计算结果可知,5,6-二芳基吡里酮类化合物的药效基团由吡里酮环1位羰基氧原子及5,6位取代苯环组成。关联度分析可知,对化合物活性贡献最显著的结构因素为吡里酮环1位取代基团性质及分子的总疏水性。

吡里酮环1位基团性质对化合物活性作用最显著,相关系数为0.487,该结构因素主要是 $\pi$ 电子密度参与作用,当 $\pi$ 电子密度降低时,化合物活性下降,如化合物3在该位置 $\pi$ 电子密度值为1.050,当将化合物3的1位羰基转变成脞(17)或还原为羟基(18)时, $\pi$ 电子密度值分别下降为0.210和0.070,这3个化合物抑制小鼠耳肿胀的百分率分别为

65.2%,22.8%和17.9%,对数值分别为1.80,1.36和1.25。

Tab 3 3D QSAR model variable contributions

No.	1	2	3	4	5
1.1 <sup>a</sup>	0.51	-0.98	1.63	- <sup>b</sup>	-
2.7	0.51	-1.01	1.89	-	0.22
3.5	0.51	-0.74	1.96	-	0.07
4.8	0.51	-0.88	2.09	-	0.07
5.8	0.51	-0.87	2.08	-0.47	0.07
6.5	0.51	-0.88	2.08	-0.86	0.22
7.8	0.51	-0.97	2.16	-1.31	0.07
8.4	0.51	-0.67	2.13	-0.48	0.07
9.7	0.51	-0.77	2.24	-0.46	0.07
10.6	0.51	-0.98	2.16	-	0.07
11.9	0.51	-1.03	2.25	-	0.07
12.2	0.51	-0.91	1.80	-	0.22
13.2	0.51	-1.01	1.88	-	-
14.6	0.51	-0.68	1.92	-	-
15.4	0.51	-0.74	1.97	-	-
16.1	0.51	-1.47	2.50	-	0.07
17.2	0.10	-0.93	2.04	-	0.22
18.4	0.03	-0.87	2.01	-	0.07

<sup>a</sup>The first figure is the compound code; Second figure is the configuration number of compound in superimposing. <sup>b</sup>This symbol represents the variable value of 0

Tab 4 Antiinflammatory activity calculated by 3D QSAR

No.	Experiment	Calculated	Calc. Err.	Predicted	Pred. Err.
1.1 <sup>a</sup>	1.27	1.12	0.15	0.94	0.33
2.7	1.58	1.57	0.01	1.57	0.01
3.5	1.80	1.77	0.03	1.77	0.03
4.8	1.57	1.75	-0.18	1.77	-0.20
5.8	1.31	1.29	0.02	1.29	0.02
6.5	1.12	1.04	0.08	0.98	0.14
7.8	0.30	0.43	-0.13	0.69	-0.39
8.4	1.69	1.54	0.15	1.49	0.20
9.7	1.58	1.56	0.02	1.55	0.03
10.6	1.63	1.72	-0.09	1.74	-0.11
11.9	1.75	1.77	-0.02	1.77	-0.02
12.2	1.55	1.58	-0.03	1.60	-0.05
13.2	1.22	1.34	-0.12	1.39	-0.17
14.6	1.73	1.72	0.01	1.72	0.01
15.4	1.71	1.71	0.00	1.71	0.00
16.1	1.69	1.57	0.12	1.24	0.45
17.2	1.36	1.40	-0.04	1.45	-0.09
18.4	1.25	1.21	0.04	1.15	0.10

<sup>a</sup>The first figure is the compound code; Second figure is the configuration number of compound in superimposing

化合物总的疏水性质与活性呈负相关,如活性较强的几个化合物(2,8,9,14及15)疏水性均相对

较弱,其值在 2.3 - 2.6;而几乎无抗炎活性的化合物(1,6,7,13,17及18)的疏水参数值均大于3.0。

化合物的体积对活性产生一定的影响,两者呈负相关,推测该结构因素是化合物16呈现较强抗炎活性的主要原因,但总体看该因素对其他化合物活性未产生显著影响,相关系数为0.008。

由于该QSAR方程是建立在三维空间构象基础上的,因此可解释空间因素对活性的影响,方程(1)中第4项代表着第4个作用部位空间体积对活性的影响,该作用部位的空间性质与化合物活性呈负相关,如化合物6-9中6位苯环上取代基不同,对活性贡献也不同,其中6和7的贡献值(-0.86, -1.31)明显低于8和9(-0.48, -0.46),这可能是前者活性低于后的主要原因。由于该作用部位对活性的贡献值为负值,因此可设想当其贡献值为零时,化合物活性最高。实验结果证实了这点,化合物3中6位苯环上无任何取代,该化合物中作用部位4对活性的贡献值近似于零,其抗炎活性最显著,抑制小鼠耳肿胀的百分率(67.2%)高于其他被分析化合物。化合物11与3的结构特征和活性特点类似,11抑制小鼠耳肿胀的百分率为56.4%,仅次于3。化合物4和10分别为6位苯环邻位(Cl)或间位(CF<sub>3</sub>)取代产物,使对位取代的作用部位4的空间位阻对活性的影响几近于零,同样显示出较好的活性。同时,该作用项很好地解释了具有相同分子组成的化合物4(6位苯环邻位Cl取代)和6(6位苯环对位Cl取代)的活性差异。提示应尽量减小该部位

的空间体积。

构效关系方程中的第5项代表作用部位5的疏水性质对化合物活性的影响,该结构因素对化合物的活性贡献值较小,对活性无明显影响。

综上所述,在5,6-二芳基吡里酮类化合物中,增加吡里酮环1位基团 $\pi$ 电子密度,降低分子总的疏水性,及减弱6位苯环对位取代都将有利于化合物的抗炎作用,这些规律为药物再设计提供了重要参考依据。

致谢:计算工作得到军事医学科学院毒物药物研究所合成研究室的协助,焦克芳教授在构效关系分析中给予大力指导。

#### REFERENCES:

- [1] Zhang SF, Gao WF, Zheng H, *et al.* Synthesis of 3H-1,2-dihydro-1-pyrrolizinone derivatives [J]. *Acta Pharm Sin* (in Chinese), 1988, 23(1): 28 - 33.
- [2] Zhang SF, Gao WF, Wu XJ, *et al.* New amino pyrrolizinone derivatives [P]. *China Pat*: 1104642A, 1995-07-05.
- [3] Zhang SF, Zhao XX, Gao WF, *et al.* Aminopyrrolizinone analogues for antiinflammatory and analgesia [P]. *US*: 5616604, 1997-04-01.
- [4] Zhao LQ, Yang Z, Zhang SF, *et al.* 5,6-Diaryl-2,3-dihydro-1-pyrrolizinone derivatives. Synthesis and antiinflammatory and analgesic activities [J]. *Acta Pharm Sin* (in Chinese), 2001, 36(4): 258 - 261.
- [5] Golender VE, Vorpapel ER. *Computer-assisted Pharmacophore Identification, 3D-QSAR in Drug Design: Theory, Methods and Applications* [M]. Netherlands: ESCOM Science Publ, 1993.

### 3D QSAR OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITIES OF 5,6-DIARYL-2,3-DIHYDRO-1-PYRROLIZINONE DERIVATIVES

ZHAO Liqin<sup>1</sup>, YUAN Yue<sup>2</sup>, HU Yuan-dong<sup>2</sup>, ZHANG Tao<sup>2</sup>, ZHANG Shou-fang<sup>1</sup>, LI Song<sup>2</sup>

(1. *Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015, China*; 2. *Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

**ABSTRACT:** AIM To study the SARs of 5,6-diaryl-2,3-dihydro-1-pyrrolizinone derivatives to provide information for the design of new structural compounds. **METHODS AND RESULTS** Three dimensional quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) model was constructed by Apex-3D. **CONCLUSION** The antiinflammatory activities of 5,6-diaryl-pyrrolizinones were related to the global hydrophobicity and volume, the properties of the group at 1-position of pyrrolizinone ring and the two secondary sites; improved the  $\pi$ -electronic density of the group at 1-position of pyrrolizinone ring and lowered the global hydrophobicity and the volume of  $\rho$ -substituent of the phenyl ring at 6-position of pyrrolizinone contributed to the antiinflammatory activities of the title compounds.

**KEY WORDS:** 2,3-dihydro-1-pyrrolizinone; Apex-3D; 3D-QSAR