

查耳酮类化合物对过敏性慢反应物质拮抗作用的构效关系*

何克勤 程桂芳 奚凤德 郭宗儒 朱秀媛

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所,北京 100050)

过敏性慢反应物质(SRS-A),主要含白三烯 C_4 (LTC_4)、白三烯 D_4 (LTD_4)和白三烯 E_4 (LTE_4)等,它们是由花生四烯酸(AA)经 5-脂氧酶代谢产生的活性物质,参与免疫性炎症,如类风湿性关节炎、过敏性哮喘、牛皮癣等疾病的发生发展过程,是炎症反应中的重要介质,抑制其生成或拮抗其与受体的结合,将可能减弱、甚至消除它的生物学效应,特别是后者,更具有特异性。因此,研究 SRS-A 受体拮抗剂可能是发现抗免疫性炎症药物的一种有效途径,但目前的研究距离临床应用尚远^[1]。本文用致敏豚鼠回肠纵肌为实验标本,筛选了 17 个查耳酮类化合物对 SRS-A 受体的拮抗作用,期望通过构效关系分析,为进一步设计新型抗炎免疫药——SRS-A 受体拮抗剂提供实验依据。按文献^[2,3]所述方法试验查耳酮类化合物对 SRS-A 受体拮抗作用。

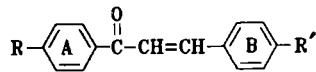
将体重 250~300 g 豚鼠 ip 及 im 各注射 5% 卵白蛋白(Ova) 1 ml 致敏,每周 im 加强一次,18 d 后取其肺脏,加台氏液 $6 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$ 组织和吡啶美辛 $1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 37°C 1 h 后,加 L-Cys $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (终浓度,下同),15 min 后加入钙离子载体激活剂 A_{23187} $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 Ova $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$,继续温育 1 h,过滤,滤液即为 SRS-S 液,备用。取同一致敏豚鼠回肠纵肌,0.5 g 张力下平衡 1 h,加入阿托品 $7.2 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和氯苯吡胺 $1.8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,5 min 后加入 SRS-A 液 $1.5 \text{ u} \cdot \text{ml}^{-1}$,相当于组胺 $7.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 作用,以此收缩为最大值,冲洗后加入待试物,10 min 后加入相同浓度的阿托品和氯苯吡胺,5 min 后加入 SRS-A 液,以纵肌收缩降低抑制率评价待试物对 SRS-A 受体拮抗作用。实验结果见表 1。

在试验的 17 个查耳酮类化合物中,有 14 个化合物在 $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度时表现出一定强度的 SRS-A 受体拮抗作用,抑制率 $>27\%$ (P 值 $<0.05 \sim 0.001$),其中化合物 **5**, **13** 和 **17** 的 IC_{50} 分别为 7.5×10^{-6} , 7.5×10^{-6} 和 $6.8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在本实验条件下,已知 LTD_4 受体拮抗剂 FPL 55712 在 $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时抑制率为 46.2%,其 IC_{50} 为 $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,上述 3 个化合物对 SRS-A 拮抗作用强度分别为 FPL 55712 的 40, 40 和 4.4 倍。从化合物结构分析,整个分子形成一个 π 共轭体系,A 环含烷氧基,B 环有羧基或酯基等吸电子基直接与苯环连接,这与 LTD_4 结构相近,如不饱和脂肪酸长链、末端羧基或羟基等,有一定的对应性,因而呈现出受体拮抗活性。构效关系研究提示:(1)当 B 环 R' 基同为 $COOCH_3$,A 环 R 基团为 CH_3O , C_4H_9O 或 $C_6H_{13}O$ 时受体拮抗作用较强,随着 R 基团增大至 $C_8H_{17}O$, $C_{10}H_{21}O$ 或 $C_{14}H_{29}O$,受体拮抗作用亦渐弱,如, R' 同为 p - $COOCH_3$ 取代的化合物 **13** 的作用 $>$ 化合物 **2** $>$ 化合物 **9**; R' 同为 m - $COOCH_3$ 取代的化合物 **17** $>$ 化合物 **14** $>$ 化合物 **10**,显示,R 基团以含 4 和 6 个碳原子的烷氧基为宜。(2)当 R 基团碳原子数为 4 或 6 时,B 环羧基或酯基取代位置影响拮抗作用强度,对、间位取代物强于邻位取代物,如,化合物 **13** $>$ 化合物 **14** $>$ 化合物 **12** $>$ 化合物 **15**。(3)A 环 R 基团为 C_4H_9O ,B 环 R' 基团为酯基者作用大于羧基

* 本文于 1995 年 9 月 20 日收到。

* 国家自然科学基金资助课题(39270171)

Tab 1 Antagonism of chalcones (10^{-4} mol·L $^{-1}$) on atropinized (7×10^{-7} mol·L $^{-1}$) and chlorphenaminized (2×10^{-6} mol·L $^{-1}$) longitudinal strips of guinea pig ileum



Compound	R	R	Receptor antagonism (%)	IC ₅₀ (mol·L $^{-1}$)
1	C ₆ H ₁₃ O	<i>p</i> -COOH	34.50 ± 13.90(6)*	
2	C ₆ H ₁₃ O	<i>p</i> -COOCH ₃	41.60 ± 9.44(8)***	
3	C ₆ H ₁₃ O	<i>o</i> -COOH	37.20 ± 10.70(9)***	
4	C ₆ H ₁₃ O	<i>o</i> -COOCH ₃	27.20 ± 10.45(6)**	
5	CH ₃ O	<i>o</i> -COOCH ₃	71.73 ± 17.75(7)**	7.5 × 10 $^{-6}$
6	C ₁₄ H ₂₉ O	<i>o</i> -COOH	16.30 ± 6.64(3)	
7	C ₈ H ₁₇ O	<i>o</i> -COOH	33.50 ± 13.40(5)*	
8	C ₁₀ H ₂₁ O	<i>p</i> -CN	42.60 ± 8.25(3)*	
9	C ₁₀ H ₂₁ O	<i>p</i> -COOCH ₃	9.80 ± 15.90(4)	
10	C ₁₀ H ₂₁ O	<i>m</i> -COOCH ₃	35.88 ± 12.00(5)*	
11	C ₁₀ H ₂₁ O	<i>o</i> -COOH	36.98 ± 8.58(5)*	
12	C ₄ H ₉ O	<i>p</i> -CN	30.20 ± 12.11(5)*	
13	C ₄ H ₉ O	<i>p</i> -COOCH ₃	70.36 ± 13.64(5)*	7.5 × 10 $^{-6}$
14	C ₄ H ₉ O	<i>m</i> -COOCH ₃	49.25 ± 18.15(5)*	
15	C ₄ H ₉ O	<i>o</i> -COOH	8.02 ± 13.70(6)	
16	C ₆ H ₁₃ O	<i>p</i> -CN	50.43 ± 23.40(3)	
17	C ₆ H ₁₃ O	<i>m</i> -COOCH ₃	89.24 ± 16.40(5)**	6.8 × 10 $^{-5}$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. Figures in parenthesis indicate number of experiments.

者,如,化合物 13 > 化合物 14 > 化合物 15。R 同为 C₆H₁₃O 时,化合物 17 > 化合物 2 > 化合物 4。本系列化合物中作用较强的 3 个化合物 17, 13 和 5 皆为酯,可能是游离羧基不利于过膜吸收,也可能是酯基的亲脂性较羧基的强、易与受体结合之故。这些结果在一定意义上可作为设计新化合物时的参考,但因所试验的化合物较少,构效关系分析是初步的,有待进一步积累数据。

上述结果亦证明,用离体致敏豚鼠回肠纵肌的生物检测法筛选 SRS-A 受体拮抗剂,由于受试物直接作用于受体,可以减少受试物被代谢而漏筛的风险,且反应快速,方法灵敏,不需特殊仪器,又可避免放射受体结合分析法的放射性污染的危害,用于 SRS-A 受体拮抗剂的筛选不失为一种行之有效的方法。

关键词 查耳酮类化合物;过敏性慢反应物质;生物检测法;受体拮抗作用;构效关系

参 考 文 献

- Shaw A, Krell RD. Peptide leukotrienes: Current status of research. *J Med Chem*, 1991, **34**: 1235
- 杨东旭, 何克勤, 程桂芳. 特里杨甙对过敏性慢反应物质和组胺的拮抗作用. *药学报*, 1995, **30**: 254
- Dahlen SE, Bjorck T, Hedevisst P. Bioassay of leukotrienes. In: Samuelsson B, Paoletti R, Ramwell PW, eds. *Advances in Prostaglandin Thromboxane and Leukotriene Research*. Vol 17. New York: Raven Press, 1987: 615~621

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP STUDIES OF CHALCONES AS SRS-A RECEPTOR ANTAGONISTS

KQ He, GF Cheng, FD Xi, ZR Guo and XY Zhu

*(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and
Peking Union Medical College, Beijing 100050)*

ABSTRACT A simple, reliable and highly sensitive bioassay with sensitized longitudinal strips of guinea pig ileum was used for screening the receptor antagonists of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A).

The SRS-A receptor antagonistic activities of 17 chalcones were studied. Most compounds in these chalcones were found to have SRS-A receptor antagonistic action at the concentration of 10^{-4} mol·L⁻¹. Among them, compounds **5**, **13** and **17** were highly effective with IC₅₀s of 7.5×10^{-6} , 7.5×10^{-6} and 6.8×10^{-5} mol·L⁻¹, respectively. Under the same conditions, the IC₅₀ of FPL 55712, a known leukotriene D₄ receptor antagonist, was shown to be 3×10^{-4} mol·L⁻¹. It would appear that compounds **5**, **13** and **17** were 40, 40 and 4.4 times more potent, respectively, than FPL 55712.

From analysis of structure-activity relationship of chalcones, these results suggest that the following factors may be important for an active antagonist of SRS-A receptors: (a) There is a system of π , π conjugation in the molecule; (b) The ester group in the B ring of chalcones is more favorable than the carboxyl group; (c) Antagonism for meta- or para-substituted derivatives of carboxyl or ester group in the B ring are more potent than ortho-substituted compounds; (d) The length of carbon chain of alkyl group in the A ring of chalcones is more effective for 1, 4 or 6 carbon atoms than for 10 or 14 carbon atoms.

Key words Chalcones; SRS-A; Receptor antagonism; Bioassay; Structure-activity relationship