




抗日本血吸虫病活性物质——溴乙酸酯类 定量构效关系的研究

吴国沛 白绂祥 冷宗康 顾旭初

(南京药物研究所)

提要 本文用 HMO 法机算了 26 个有抗日本血吸虫病活性的溴乙酸酯类, 求得它们各项 HMO 指标。测定了 BrCH_2CO_2 -- NHOCCH_3 的 $\lg P$ 值, 求得 $\pi_{\text{BrCH}_2\text{CO}_2}$, 从而推算出这些溴乙酸酯的 $\lg P$ 值。逐步回归分析证明, E_{ICMO} 、 $\lg^2 P$ 和 $\lg P$ 值同生物活性相关, 与文献关于卤代乙酸衍生物的生理作用机制的报道一致。算得的最适 $\lg P$ 值为 1.09, 也在文献报道的抗血吸虫病药物的 $\lg P$ 值范围内。用所得的 Hansch 方程预测, 化合物 BrCH_2CO_2 -- $\text{CH}=\text{N}$ - 的生物活性较高, 计算值与实测值基本相符。

关键词 抗日本血吸虫病药物; 溴乙酸酯; 定量构效关系; Hückel 分子轨道法; 油水分配系数 $\lg P$

量子化学方法应用于药物设计已有十余年历史, 其中, Hückel 分子轨道法(HMO)最简单易行。当然, 它只适用于共轭体系, 范围较窄⁽¹⁾。反映药物在体内运转的油水分系数是药物定量构效关系中的基本参数, 由于 $\lg P$ 同生物活性一般呈抛物线关系, 所以在 Hansch 方程中, $\lg^2 P$ 和 $\lg P$ 同时作为相关的自变数存在⁽²⁾。

本所合成室十几年来合成了百余种卤代乙酸衍生物^(3,4), 其中半数以上对感染小白鼠有杀血吸虫效果⁽⁵⁾。我们选择了一批在化学结构上适用于 HMO 法和 $\lg P$ 计算, 而减虫率大于零的溴乙酸酯类, 将生物活性数据同各项 HMO 指标, $\lg^2 P$ 和 $\lg P$ 用 Hansch 方程⁽²⁾相联系, 通过逐步回归分析机算, 找出与生物活性相关的指标和最佳回归方程。结果表明, 能与文献报道的卤代乙酸衍生物的生理作用机制和抗血吸虫病药物的最适 $\lg P$ 值范围相映证。同时, 进而用所得的方程进行了药物设计试验。

方 法

表 1 列出了一批溴乙酸酯的结构式和生物活性(BA), 为了计算方便, 令:

$$\text{BA} = \text{减虫率} \times (1 - \text{死亡率}) \quad \dots 1$$

HMO 经验参量见表 2。

用 Jacobi 法机算*, 得到能量矩阵和系数矩阵⁽⁶⁾。

用通常方法, 求得各项量子化学指标值⁽¹⁾。


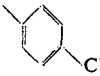
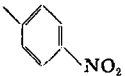
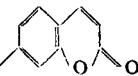
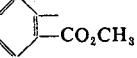
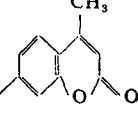
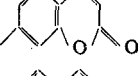
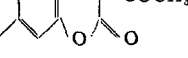
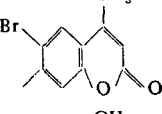
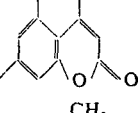
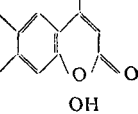
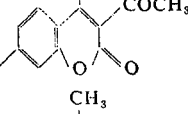
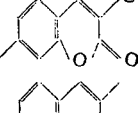
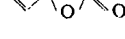
这些化合物的 $\lg P$ 值用下式计算⁽⁹⁾

$$\lg P_{\text{A}-Z} = \lg P_{\text{A}-H} + \pi_Z \quad \dots 2$$


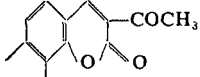
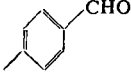
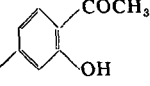
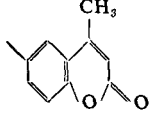

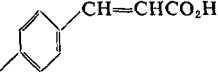
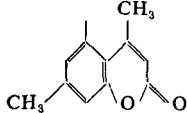
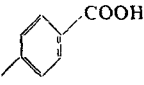
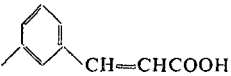
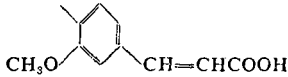
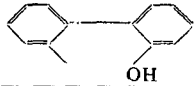
本文于 1981 年 1 月 17 日收到。

* 计算机型号 709 型; 机算程序用 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 的 HMO 久期行列式验证无误。

表 1 化合物结构式和生物活性
BrCH₂CO₂R

编 号	R	生 物 活 性		
		减虫率%	死亡率%	BA
642		65	60	0.26
658		82	64	0.30
73020		95	10	0.86
74003		94	30	0.66
74004		57	10	0.51
75001		98	0	0.98
75012		80	20	0.64
75013		82	10	0.74
75017		52	30	0.36
75031		64	20	0.51
76001		100	0	1
76003		96	30	0.67
76004		26	20	0.20
77001		100	20	0.80

(续表 1)



编 号	R	生 物 活 性		
		减虫率%	死亡率%	BA
77004		82	20	0.66
77021		72	0	0.72
77008		78	20	0.62
77022		91	20	0.73
77027		89	0	0.89
77030		99	40	0.59
77033		96	20	0.77
77040		77	0	0.77
78001		59	0	0.59
78002		92	20	0.74
78003		46	10	0.41
79011		81	70	0.24

结果和讨论

我们计算了二十六个样本的最高充填轨道能量 E_{HOMO} 和最低空轨道能量 E_{LEMO} ，以及 BrCH_2CO_2 基各原子[包括 $\text{H}_2(=\text{C})$]的电荷密度 q_j 值；二个碳原子的亲核前沿轨道密度 f_j^{N} 和亲核超离域性 S_j^{N} 值；二个氧原子的亲电子前沿轨道密度 f_j^{E} 和亲电子超离域性 S_j^{E} 值。对于有多个 BrCH_2CO_2 基的化合物，缺电子中心取其小者；多电子中心取其大者。

表 2 HMO 经 验 参 量⁽⁶⁾

原 子	h	键	k
Br (-C)	1.5	Br-C	0.3
C	0	C-C } C=C }	1
C (=H ₂) } C (=H ₃) }	-0.1	C-C (=H ₂) } C-C (=H ₃) }	0.7
Cl (-C)	2	Cl-C	0.4
H ₂ (=C) } H ₃ (=C) }	-0.5	H ₂ =C } H ₃ =C }	2.5
N̄ (-C)	1	N̄-C	0.9
N (=C)	0.4	N=C	1
		N-C	1
N($\begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$) ⁽⁷⁾	1	N $\begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$ (7)	1
			1
		C-N($\begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$) ⁽⁷⁾	1
O (-C)	2	O-C	0.9
		O-C (=H ₂)	0.6
(N $\begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$) ^{O(7)}	1		
	1		
O (=C)	1.2	O=C	2

由于BrCH₂CO₂基的疏水参数 π 值尚未见报道,我们测定了⁽¹⁰⁾ BrCH₂CO₂--NHCOCH₃* 的lgP值。五次测定的P值为12.528; 11.533; 11.600; 12.670; 12.087; 平均值为12.084; lgP=1.08。已知lgP-NHCOCH₃ = 1.16⁽¹¹⁾。由公式2得 $\pi_{\text{BrCH}_2\text{CO}_2} = \lg P_{\text{BrCH}_2\text{CO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3} - \lg P_{\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3} = -0.08$ (20°C时)。再从文献查得各化合物母核的lgP值及取代基的 π 值**, 便可利用公式2计算各个样本的lg²P和lgP值。由于查得的 π 值只适用于芳环间位和对位,有些lgP值精确度稍差。

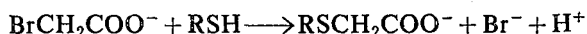
通过逐步回归计算***, 得到下列最佳回归方程:

$$\lg \hat{\text{BA}} = -0.099 - 0.152 \lg^2 P + 0.331 \lg P + 0.275 E_{\text{LEMO}} \quad \dots 3$$

$$r = 0.722 \quad F = 7.998 \quad s = 0.140$$

$$t_{\lg^2 P} = -2.949 \quad t_{\lg P} = 2.025 \quad t_{E_{\text{LEMO}}} = 1.831$$

卤代乙酸衍生物是一个烷化剂,具体地说,是一种羧甲基化剂(Carboxymethylating agent),能与蛋白质或氨基酸的游离巯基或氨基反应,例如⁽¹³⁾:



已知溴乙酸乙酯攻击蛋白质和谷胱甘肽的游离SH基,抑制蛙横纹肌乳酸酵解⁽¹⁴⁾; 溴乙酸

* 未知物,熔点162~164°C。

** 各样本母核的lgP值如下⁽¹¹⁾: 苯2.13; 氯苯2.84; 硝基苯1.85; 香豆素1.39; 苯甲醛1.48; 苯乙酮1.58; 肉桂酸2.13; 苯甲酸1.87; 联苯3.16; 苯甲酸甲酯2.12。

样本中取代基的 π 值如下⁽¹²⁾: CH₃0.56; CH₃CO -0.55; Br 0.86; OH -0.67; Cl 0.71; CH₃O -0.02。

*** 为确定逐步回归F检验水平,我们假定自变数(即可能进入最佳回归方程的指标数)m=3,则 $\alpha=0.10$ 时,F=2.95。计算机型号709型。机算程序经已知数据核对,并以SHARP PC-1211型袖珍计算机用BASIC语言自编程序对单相关系数最好的七个指标(lg²P; lgP; E_{LEMO}; f_{C(=H₂)}}; f_{C(=O)}}; S_{O(=C)}}和S_{O-}})复核无误。

苄酯使腺苷脱氨酶赖氨酸的 ϵ -氨基羧甲基化, 从而抑制此酶⁽¹⁵⁾; 溴乙酸酯类与巯基按 SN_2 历程反应⁽¹⁶⁾。

溴乙酸酯杀血吸虫作用机制未见报道。已知锑剂以抑制磷酸果糖激酶奏效⁽¹⁷⁾, 咪喃丙胺抑制精氨酸酶可能是药物作用点之一⁽¹⁸⁾。由此可见, 溴乙酸酯很可能也是通过某些酶蛋白中 SH 基或 NH_2 基的羧甲基化而起作用的。我们的计算结果——溴乙酸酯 E_{LEMO} 同生物活性有关——与此一致。 E_{LEMO} 同 $f_{C(=H_2)}^N$ 和 $S_{C(=H_2)}^N$ 相关性较好(分别为 -0.659 和 0.511), 也说明次甲基碳同羧甲基化反应有关。

由于 $lgBA$ 同 E_{LEMO} 是正相关的 ($r=0.374$), 即, E_{LEMO} 越小, 生物活性越低; E_{LEMO} 的单位是 β , β 有负值; 所以可以说, E_{LEMO} 越小, 空轨道能量越高, 羧甲基化反应在能量上越不利, 以致生物活性越低。但是, 有些化合物 E_{LEMO} 虽很小, 生物活性并不太低, 这可能是由于这些化合物 lgP 值距最适 lgP 值并不太远, 因而在体内运转到靶部位的浓度较高。

最适 lgP 值可从方程 3 求得。令 $\frac{\partial lgBA}{\partial lgP} = 0$, 则最适 $lgP = 1.09$ 。文献报道抗血吸虫病药的最适 lgP 范围为 0.91~1.34⁽¹⁹⁾, 我们所得的值在此范围内。

最后, 我们设计了几个溴乙酸酯, 计算了它们的 lgP 值, 同时, 通过机算, 求其 HMO 指标; 将有关值代入方程 3 后, 发现化合物 79024* $lgBA$ 较高; 通过合成, 实测了它的生物活性, 二者基本符合。这一结果说明: 方程 3 可用来进行这类药物的设计, 具有一定的指导意义。这方面的工作仍在进行中。

致谢 江苏省计算技术研究所马海清、华慧两同志承担本文涉及到的主要机算工作; 本所分析室樊梅芳, 合成室麻凯旋等同志协助完成部分实验工作, 特此致谢。

参 考 文 献

1. Schnaare R L: Electronic aspects of drug action, in *Drug Design*, Ariens, E J ed, vol 1, p 406, Academic Press, New York and London, 1971
2. Hansch C: Quantitative Structure-Activity Relationships, *Ibid*, p 271
3. 白绒祥等: 抗日本血吸虫病药物的研究 I. 溴乙酸醇酯和酚酯的合成. *药学报* 16:622, 1981
4. 王锐等: 抗日本血吸虫病药物的研究 II. 溴乙酸及碘乙酸香豆素酯的合成. *药学报* 16:779, 1981
5. 严汉英等: 溴乙酸酯类化合物的抗日本血吸虫作用. *中国药理学报* 2:54, 1981
6. Martin Y C, et al: Relation between physical properties of antimalarial activities of 1,4-naphthoquinones. *J Med Chem* 16:1091, 1973
7. Hirano K, et al: Electronic aspects of the antibacterial activity of nitrofurans derivatives. *Bull Chem Soc Jap* 40:2229, 1967
8. Csizmadia I G: *Theory and Practice of MO Calculations on Organic Molecules*, p 36, Elsevier Sci Publ Co, Amsterdam, 1976
9. Fujita T, et al: A new substituent constant π , derived from partition coefficients. *J Am Chem Soc* 86: 5175, 1964
10. Purcell W P, et al: *Strategy of Drug Design. A Guide to Biological Activity*, Appendix I, p 126, Wiley-Interscience, New York, 1973
11. Leo A, et al: Partition coefficients and their uses. *Chem Revs* 71:525, 1971
12. Martin Y C: *Quantitative Drug Design. A Critical Introduction with Reference to Structure-Activity Relationships*. Appendix II, p 337, Dekker, New York, 1978
13. Dickens F: Interaction of haloacetates and SH compounds. The reaction of haloacetic acids with

* $BrCH_2CO_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$; mp 113~114°C; $lgP=1.76$ ($\pi_{C_6H_5N=CH}=-0.29^{(12)}$); $E_{LEMO}=-0.460$; $lgBA=-0.114$ 。减虫率 82%; 死亡率 1/9 (本所药理室桂诗礼和潘伟娜, 未发表数据); $lgBA=-0.137$; $lgBA-1gBA=0.023$ 。


- glutathione and cysteine. The mechanism of iodoacetate poisoning of glyoxalase. *Biochem J* 27:1141, 1933
14. Bacq Z M: Relation between inhibition of glucolysis and vesicant action. *Enzymologia* 10:48, 1941
 15. Ronca G, et al: Alkylation of adenosine deaminase by benzyl bromoacetate and 9-(p-bromoacetamido-benzyl) adenine. *Biochim Biophys Acta* 206:414, 1970
 16. Krammer S P, et al: Enzyme-alterable alkylating agents. VI Synthesis, chemical properties, toxicities and clinical trial of haloacetates and haloacetamides containing enzyme-susceptible bonds. *J Natl Cancer Inst* 31:297, 1963
 17. Mansour T E and Bueding E: The action of antimonials on glycolytic enzymes of *Schistosoma mansoni* *Brit J Pharmacol* 9:459, 1954
 18. 陶义训和黄左钺: 日本血吸虫精氨酸酶的研究. *生物化学与生物物理学报* 4:161, 1964
 19. Lin Y, et al: Structure and antischistosomal activity in the nitrofurylvinyl and the niridazole series. Noninterchangeability of the nitroheterocyclic rings. *J Med Chem* 17:835, 1974

STUDIES ON THE QUANTITATIVE STRUCTURE- ACTIVITY RELATIONSHIP OF THE SCHISTO- SOMICIDAL SUBSTANCES— BROMOACETIC ESTERS

WU Guo-pei, BAI Fu-xiang, LENG Zong-kang and GU Xu-chu

(Nanjing Institute of Materia Medica)

ABSTRACT

The quantum mechanical indices of 26 antischistosomal bromoacetic esters were computed by the HMO method. The $\lg P$ value of BrCH_2CO_2 -- NHCOCH_3 was determined, $\pi_{\text{BrCH}_2\text{CO}_2}$ was calculated, and the $\lg P$ values of these bromoacetic esters were thus obtained. Progressive regression analysis indicated that $\lg^2 P$, $\lg P$ and E_{LEMO} were related to the biological activities, which were supported by the mechanism of physiological action of halogenoacetic acid derivatives reported in the literature. The optimum $\lg P$ value calculated (1.09) was within the range of $\lg P$ values of the schistosomicides in the literature. The Hansch equation obtained predicted

that BrCH_2CO_2 -- $\text{CH}=\text{N}$ - may have somewhat higher biological activity, and the value calculated was in fair accordance with the value determined.

Key words Schistosomicides; Bromoacetic esters; Quantitative structure-activity relationship; HMO method; Partition coefficient $\lg P$