

N-哌嗪甲酰氨苄青霉素类 衍生物的定量构效关系 (1)

杜方德 相秉仁 王尔华

Quantitative Structure-Activity Relationships in N-Piperazine Carboxamido-Benzyl Penicillins (1)

Du Fangde Xing Bingren Wang Erhua

【提要】用分子连接性的方法建立了N-哌嗪甲酰氨苄青霉素类衍生物的定量构效关系方程式,并讨论了影响活性大小的结构因素。

近十余年来,药物的构效关系的研究逐渐深入,已从定性发展到定量阶段。目前, Hansch 等建立的线性自由能相关 (LFER) 数学模型应用较为广泛,但因该法中诸种参数大都依赖于实验,使用受到一定程度的限制。Kier 在Radic 分子的分支指数基础上,提出了分子连接性 (Molecular Connectivity) 法。他们根据拓扑理论,把药物分子的结构信息译制成各种分子连接性指数 (X)。这样,无需依赖实验,便可用 X 值和生物活性建立定量构效关系 (QSAR) 方程式。该法受到人们的重视。本文以分子连接性指数与N-哌嗪甲酰氨苄青霉素类衍生物的抑制金黄色葡萄球菌活性建立 QSAR 方程式,并探讨了影响活性大小的结构因素。

方 法

N-哌嗪甲酰氨苄青霉素类衍生物的分子连接性指数可从分子的隐氢图中求出。通常按下式计算^[1]:

$$mX_t = \sum_{s=1}^{n_m} \prod_i^{m+1} (\delta_i)^s^{-\frac{1}{2}}$$

式中 m 是子图的阶, t 是子图类型; mX_t 是 t 种子图 m 阶的分子连接性指数; n_m 是阶为 m 的 t 类型子图的数目; δ_i 是第 i 个非氢原子的点价, s 为某子图的序号。本文采用零阶项分子连接值 (0X)。

结 果

应用分子连接性指数 0X 和 N-哌嗪甲酰氨苄青霉素类衍生物对金黄色葡萄球菌的抑制

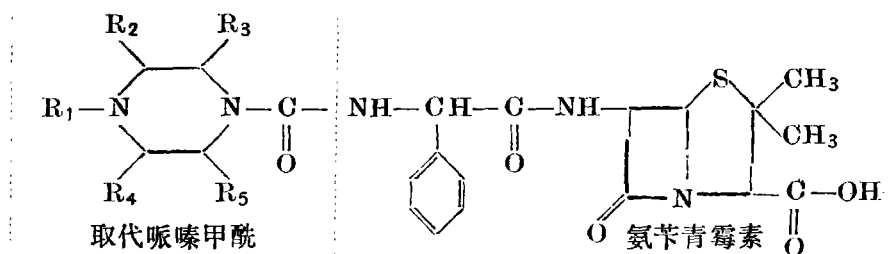
活性^[2,3,4]($\log \frac{1}{C}$)建立的定量构效关系方程式如下:

$$\log \frac{1}{C} = 0.01588^{\circ}X + 8.4954$$

$$n=31, \quad r=0.948, \quad s=0.006, \quad F=258.21$$

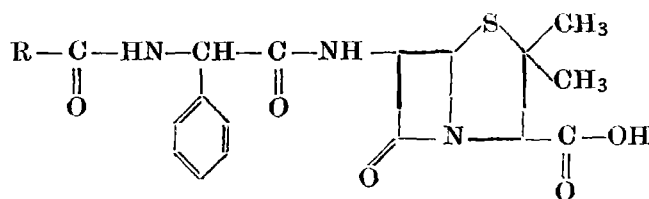
式中, C 为药物引起指定效应所需的浓度, 此处系抑制金黄色葡萄球菌所需的最小克分子浓度; $^{\circ}X$ 为零价分子连接值; n 为化合物数目; r 为相关系数; s 为标准偏差; F 为统计检验值。

N-哌嗪甲酰氨苄青霉素类衍生物的结构通式如下:

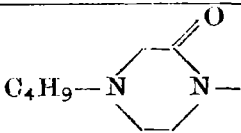
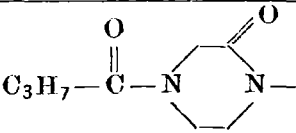
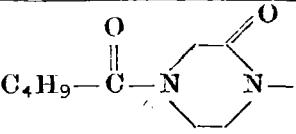
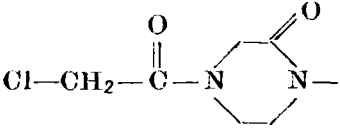
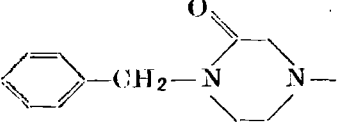
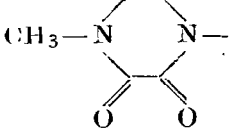
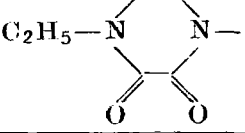
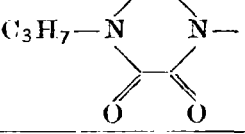
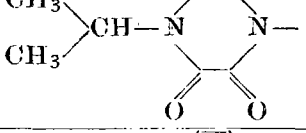
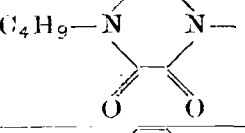
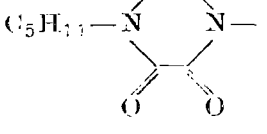


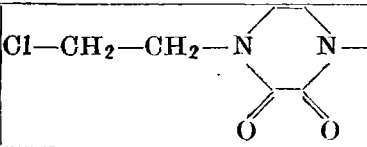
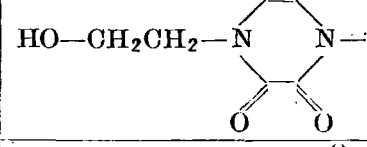
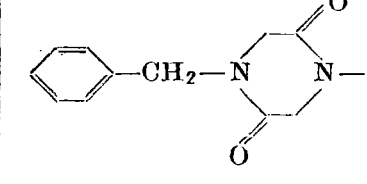
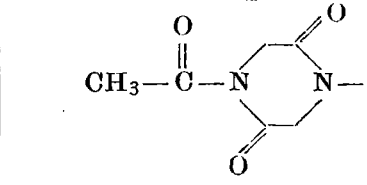
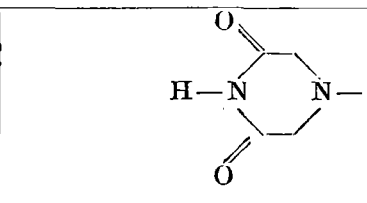
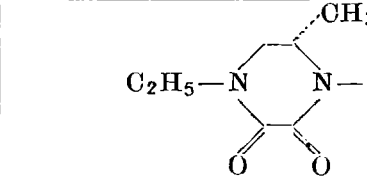
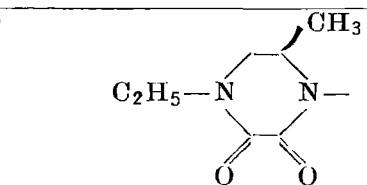
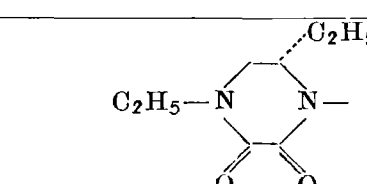
应用分子连接性法计算得到的结果如下表:

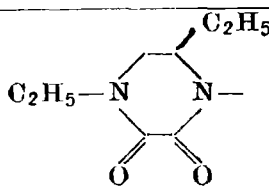
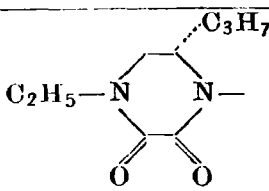
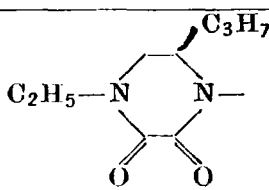
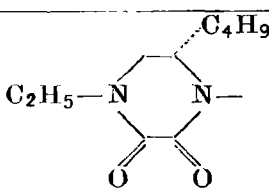
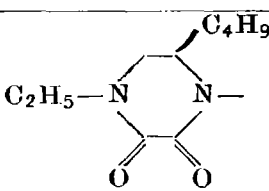
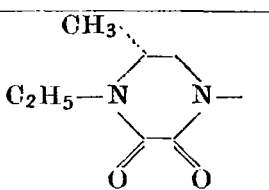
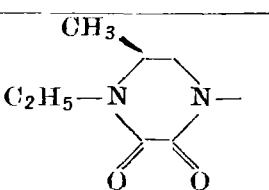
N-哌嗪甲酰氨苄青霉素类衍生物的QSAR计算结果。



编号	R	$^{\circ}X$	$\log \frac{1}{C}$ (实验)	$\log \frac{1}{C}$ (计算)	$ \Delta \log \frac{1}{C} $
1		22.5695	8.8496	8.8538	0.0042
2		21.3213	8.8400	8.8340	0.0061
3		21.8624	8.8384	8.8425	0.0041
4		19.6768	8.7977	8.8078	0.0101
5		20.3839	8.8099	8.8191	0.0091

6		21.7981	8.8335	8.8415	0.0080
7		21.9992	8.8448	8.8447	0.0001
8		22.7064	8.8558	8.8559	0.0001
9		21.4961	8.8498	8.8367	0.0131
10		22.7706	8.8605	8.8570	0.0036
11		19.8779	8.8099	8.8110	0.0011
12		20.5851	8.8219	8.8223	0.0004
13		21.2922	8.8335	8.8335	0.0000
14		21.4553	8.8335	8.8361	0.0026
15		21.9993	8.8448	8.8448	0.0000
16		22.7064	8.8558	8.8559	0.0001

17		21.4960	8.8496	8.8367	0.0129
18		20.7394 ^F	8.8351	8.8247	0.0104
19		22.9718	8.8711	8.8602	0.0109
20		20.7862	8.8334	8.8254	0.0080
21		18.9307	8.7977	8.7959	0.0018
22		21.4553	8.8335	8.8361	0.0074
23		21.4553	8.8335	8.8361	0.0074
24		22.1624	8.8448	8.8473	0.0025

25		22.1624	8.8448	8.8473	0.0025
26		22.8696	8.8558	8.8585	0.0027
27		22.8696	8.8558	8.8585	0.0027
28		23.5766	8.8666	8.8698	0.0032
29		23.5766	8.8666	8.8698	0.0032
30		21.4553	8.8335	8.8361	0.0026
31		21.4553	8.8335	8.8361	0.0026

讨 论

1. 对哌嗪二羰〔2,3〕环,其N₄上及环的6位上取代基碳原子数小于6时,化合物抑制金黄色葡萄球菌的活性大小随着取代基碳原子数目的增减而增减,如化合物11,12,13,15,16,N₄上的取代基分别是甲基,乙基,丙基,丁基,戊基,它们的活性分别为8.8099,8.8219,8.8335,8.8448,8.8558。再如化合物22,24,26,28,哌嗪二羰环6位上的取代基分别是甲基,乙基,丙基,丁基,它们的活性分别是8.8335,8.8448,8.8558,8.8666。这是由于碳原子数目增加而使 $^{\circ}X$ 值的贡献变大所致。

2. 构型不同,对活性大小无影响。如化合物23,25,27,29,其哌嗪环6位上的甲基,乙基,丙基,丁基位于纸平面上方,其活性分别和它们的对映体相同,化合物30,31亦如此,这些化合物的对映异构体活性之所以相同,因为它们的 $^{\circ}X$ 贡献相同。

3. 哌嗪环上若烷基取代基相同,只是连接的位置不同,则对活性大小无影响。如化合物22和30,23和31中,仅是甲基连接的位置不同,由于甲基对分子的 $^{\circ}X$ 贡献均为1,所以尽管连接在不同位置上,活性是不变的。

5. 哌嗪环N₄上引入 $^{\circ}X$ 贡献大的基团,活性也增加。如引入氯乙基(化合物17),其中氯的 $^{\circ}X$ 贡献为1.2,比甲基($^{\circ}X=1$)大,所以化合物17的活性大于化合物13,相反引入羟乙基(化合物18),由于羟基的 $^{\circ}X$ 贡献为0.44,比甲基小,所以活性也减小。

该类化合物的其它结构类型衍生物,其抑菌活性大小与分子连接性指数呈一定的规律,现正在进一步研究中。

参 考 文 献

- [1] Kier LB, et al: 《Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research》
Acad, New York, 1976
- [2] 高野俊太郎等: 药学杂志(99):371, 1979
- [3] 才川勇等: 药学杂志(97):980, 1977
- [4] 才川勇等: 药学杂志(97):883, 1977