

2,4-二芳基-1,3-二硫戊环化合物的定量构效关系研究

王德传, 张奕华^①, 彭司勋, 吉念宁

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘要 目的 为进一步设计和研究 2,4-二芳基-1,3-二硫戊环类化合物提供可参考依据。方法 对合成的 68 个 2,4-二芳基-1,3-二硫戊环化合物以 POLYGEN 软件中的 CHARMM 程序对其活性化合物的结构进行计算机分子模拟。根据所得化合物的能量最低构象, 计算了其 VDW 体积、偶极矩、总键能、总键角能、总非正则能以及硫原子电荷等值, 将其结果作为结构参数分别与这些化合物的 iNOS 抑制活性进行相关分析。结果 以逐步回归法建立了相关性方程: $-\log IC_{50} = 2.2847 + 0.1052X_3 + 0.0589X_6 - 0.0044X_{18}$ ($n = 16, R = 0.919466, S = 0.711225, F = 21.87605$)。结论 二硫戊环类化合物的 iNOS 抑制活性与分子总键角能、分子总范德华能呈正相关, 与二硫戊环 2 位芳基相连 N 原子电荷呈负相关。

关键词 定量构效关系; 二硫戊环; POLYGEN 软件; iNOS 抑制活性

中图分类号: R914.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0457-03

根据先前的研究^[1], 以具有 PAF 受体拮抗活性的 2,4-二芳基-1,3-二硫戊环化合物为基本骨架, 在其 2 位芳环上引入已知 iNOS 抑制剂的活性基团或与其有关的基团如异硫脲基、胍基、脒基等, 合成了 68 个上述二硫戊环化合物, 希望能获得 iNOS/PAF 双重抑制剂。参照文献方法^[2], 以正在 III 期临床研究的 iNOS 抑制剂氨基胍作为阳性对照药, 对合成的化合物进行活性筛选, 发现其中 16 个化合物具有显著的 iNOS 抑制活性, 结果见表 1。本文对活性化合物结构的计算机分子模拟, 进行分子力学研究, 计算有关结构参数并与其 iNOS 抑制活性进行相关分析以研究构效关系。

所有分子结构的能量优化、结构参数计算和构效关系分析均在 SGI-4D25G 计算机上进行^[3]。应用以 QUANTA(90.0919 版)为主程序的 POLYGEN 软件包优化化合物的分子结构并计算有关结构参数, 以“ChemNote”子程序输入分子结构后, 计算机即对每个原子自动编号并建立 X、Y、Z 三维坐标。然后应用“CHARMM”子程序对分子结构进行能量优化, 并进行结构搜寻和分析, 令计算机连续执行优化程序至 RMS 力场接近或等于零, 找出能量最低的分子三维结构, 即获得了化合物的优势构象。

在获得优势构象的基础上, 应用 MM2 分子力学程序计算了这些化合物的范德华体积(VV)、偶极距(DM)、键能(BE)、键角能(AE)、两面角能(DE)、非正则能(IE)、范德华能(LE)、静电能(EE)、硫原子电荷(QS)等 20 个结构参数, 结果见表 2。这些参数涉及化合物的立体因素、电性因素和疏水因素, 因此作为结构参数用于定量构效关系(QSAR)研究是合理的^[4]。

构效关系分析

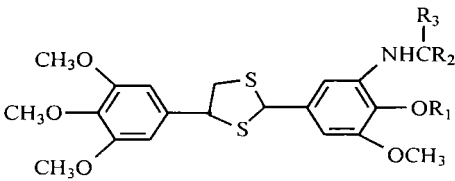
用自编程序 SAS(Statistical Analysis System)以上述结构参数为自变量, 与 2,4-二芳基-1,3-二硫戊环化合物的 iNOS 抑制活性进行构效关系的逐步回归分析, 通过控制程序中所设的两个临界值 F 和 F_2 , 计算机既自动删去对活性贡献较小的参数, 得到了 QSAR 方程: $-\log IC_{50} = 2.2847 + 0.1052X_3 + 0.0589X_6 - 0.0044X_{18}$ ($n = 16, R = 0.919466, S = 0.711225, F = 21.87605$)。

此方程表明, 二硫戊环类化合物的 iNOS 抑制活性与分子总键角能、分子总范德华能呈正相关, 与二硫戊环 2 位芳基相连 N 原子电荷呈负相关。此构效关系结果为进一步设计和研究该类化合物提供可参考依据。

① 收稿日期 2002-03-05 * 通讯作者: Tel: 025-6635503

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 39770869) 部分内容

Tab 1. Chemical structures of dithiolane compounds



Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (mol/L)	−logIC ₅₀
W ₆	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=S	NHC ₂ H ₅	2.8×10 ^{−5}	4.553
W ₁₁	CH ₂ CH=CH ₂	=S	NH ₂	4.1×10 ^{−5}	4.387
W ₁₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=S	NH ₂	8.2×10 ^{−5}	4.086
W ₁₇	CH ₂ CH=CH ₂	H	SO ₂ C ₆ H ₄ -m-NO ₂	7.5×10 ^{−6}	5.125
W ₃₁	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NCH ₃	SCH ₂ CH ₂ CH ₃	4.4×10 ^{−6}	5.357
W ₃₄	CH ₂ CH=CH ₂	=NCH ₃	SCH ₂ C ₆ H ₄ -p-NO ₂	6.6×10 ^{−6}	5.181
W ₄₄	CH ₂ CH=CH ₂	=NH	SCH ₂ CH ₂ CH ₃	2.1×10 ^{−6}	5.678
W ₄₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NH	SCH ₂ CH ₂ CH ₃	4.8×10 ^{−5}	4.319
W ₄₆	CH ₂ CH=CH ₂	=NH	SCH ₂ C ₆ H ₅	6.3×10 ^{−7}	6.201
W ₄₈	CH ₂ CH=CH ₂	=NH	SCH ₂ C ₆ H ₄ -p-NO ₂	1.2×10 ^{−6}	5.921
W ₄₉	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NH	SCH ₂ C ₆ H ₄ -p-NO ₂	5.0×10 ^{−6}	5.301
W ₅₁	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NH	NCH ₂ CH ₃	1.5×10 ^{−5}	4.824
W ₅₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NH	N(CH ₃) ₂	3.5×10 ^{−7}	6.456
W ₅₇	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NH	NHNH ₂	1.2×10 ^{−7}	6.921
W ₅₈	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NH	NHCOC ₆ H ₅	3.2×10 ^{−6}	5.495
W ₅₉	CH ₂ CH ₂ CH ₃	=NH		2.17×10 ^{−7}	6.664

Tab 2. Structural parameters of dithiolane compounds based on MM₂ program calculation

Compd.	X ₁ X ₁₃	X ₂ X ₁₄	X ₃ X ₁₅	X ₄ X ₁₆	X ₅ X ₁₇	X ₆ X ₁₈	X ₇ X ₁₉	X ₈ X ₂₀	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
W ₆	45.4630 464.9	4.459 47	22.18 744	16.98 791	0.3178 1357.6	19.98 −0.396	−18.48 −0.396	1.609 −0.146	440.938	13	436	449
W ₁₁	29.4221 547.5	4.036 70	19.84 657	31.55 727	3.294 1371.9	14.82 −0.395	−44.12 −0.395	1.149 −0.145	507.548	19	423	442
W ₁₂	38.059 447.1	3.54 53	16.38 619	26.19 672	1.346 1205.5	13.54 −0.348	−22.94 −0.398	2.149 −0.148	417.333	14	377	392
W ₁₇	20.1737 549	4.079 162	18.25 635	27.68 797	20.38 1448	21.47 −0.313	−71.7 −0.213	7.842	495.636	44	439	483
W ₃₁	42.7242 493.7	4.229 54	20.02 737	22.13 291	0.7773 1400.7	16.85 −0.349	−21.28 −0.499	1.919 −0.099	467.241	14	437	452
W ₃₄	15.8056 588.8	5.185 92	17.07 694	37.12 786	18.39 1482.7	22.34 −0.321	−84.3 −0.471	8.06 −0.071	533.153	25	460	485
W ₄₄	20.1085 481.3	3.746 76	15.25 754	22.24 830	0.3352 1414.2	20.48 −0.344	−41.44 −0.494	0.9246 −0.094	451.037	21	447	469
W ₄₅	28.5752 480.8	3.793 71	15.50 762	22.70 833	0.1426 1423.5	18.60 −0.348	−32.16 −0.498	2.248 −0.098	460.975	20	455	475
W ₄₆	25.0548 550.3	4.588 69	18.46 729	19.72 798	0.6556 1449.4	23.34 −0.341	−41.72 −0.491	1.230 −0.091	507.139	19	464	483
W ₄₈	5.95 577.0	4.448 125	16.79 759	27.15 884	2.58 1555.9	26.14 −0.319	−71.16 −0.469	6.964 −0.069	522.965	34	382	517
W ₄₉	−11.101 554.9	4.828 129	15.24 743	32.05 872	2.924 1524.4	22.12 −0.323	−88.27 −0.473	10.01 −0.073	527.289	321	173	494

Continued Tab 2

Compd	X ₁ X ₁₃	X ₂ X ₁₄	X ₃ X ₁₅	X ₄ X ₁₆	X ₅ X ₁₇	X ₆ X ₁₈	X ₇ X ₁₉	X ₈ X ₂₀	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂
W ₅₁	41.9803 457.8	4.627 43	24.2 649	20.23 692	2.736 1250.3	15.46 -0.354	-25.28 -0.354	3.221 -0.384	442.983	11	384	396
W ₅₂	36.4765 499.1	4.838 38	22.58 687	23.52 725	1.67 1325	14.78 -0.348	-30.91 -0.348	2.19 -0.378	460.449	11	409	420
W ₅₇	41.5413 439.8	3.737 109	18.93 631	23.88 740	1.493 1275.7	18.31 -0.346	-24.82 -0.346	1.595 -0.396	412.172	30	395	425
W ₅₈	40.9414 535.6	5.225 73	23.86 717	21.49 790	1.736 1424.1	20.9 -0.4	-32.28 -0.35	2.685 -0.4	495.842	285	174	459
W ₅₉	47.3586 538.8	5.899 110	28 769	15.5 879	3.644 1523.0	27.23 -0.392	-32.91 -0.492	3.576 -0.392	506.050	30	483	513

X₁= Molecular total CHARMM energy(kcal/mol), X₂= Bond energy of molecular(kcal/mol), X₃= Angle energy of molecular(kcal/mol), X₄= Dihedral energy of molecular(kcal/mol), X₅= Improper energy of molecular(kcal/mol), X₆= Lennard-Jones energy of molecular(kcal/mol), X₇= Electrostatic energy of molecular(kcal/mol), X₈= Dipole moment of molecular(Debye), X₉= Van der Waals volume of molecular(A³), X₁₀= Hydrophilic surface area, X₁₁= Hydrophobic surface area, X₁₂= Total surface area of molecular(A²), X₁₃= Total volume of molecular(A³), X₁₄= Solvent-accessible hydrophilic surface area, X₁₅= Solvent-accessible hydrophobic surface area, X₁₆= Total solvent-accessible surface area(A²), X₁₇= Total solvent-accessible enclosed volume, X₁₈= N1 atom charge of isothiurea(thiourea), X₁₉= N2 atom charge of isothiurea(thiourea), X₂₀= S atom charge of isothiurea(thiourea)

参 考 文 献

[1] Hussaini IM, Yi-Hua Z, Lysiak JJ, *et al.* Dithiolane analogs of lignans inhibit interferon- γ and lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in macrophages [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, **21**(10): 897-904.

[2] Zhu DY, Li R, Liu GQ, *et al.* Nimodipine inhibits calcium-independent nitric oxide synthase activity in transient focal

cerebral ischemia rats and cultured mouse astroglial cells [J]. *Life Science*, 1999, **65**(15): 221-231.

[3] Huang WL, Xu GY, Wei BY, *et al.* QSAR study on α -adrenoceptor affinity of some tetrahydroisoquinoline derivatives [J]. *J China Pharma Univ*, 1994, **25**(2): 65-68.

[4] Ji M, Liu H, Jin S, *et al.* QSAR study on antiarrhythmic activity of some methanesulfonamido phenethylamino derivatives. *J China Pharma Univ*, 1997, **29**(2): 247-250.

QSAR Study on 2, 4-Diaryl-1, 3-Dithiolane Thiourea and Isothiourea Compounds

WANG De-Chuan, ZHANG Yi-Hua, PENG Si-Xun, JI Nian-Ning
Center of Drug Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT **AIM** To offer reference for further research of 2, 4-diaryl-1, 3-dithiolane compounds. **METHODS** Structures of 2, 4-diaryl-1, 3-dithiolane compounds were mimicked by computer-aided molecular modeling. The POLYGEN software and the method of clique coordinate transformation were involved in these modeling processes. **RESULTS** 20 parameters were calculated by MM2 and CNDO/2 methods. Significant correlation equation between the calculated structural parameters and iNOS inhibitory activity of the compounds was established by stepwise regression analysis $-\log IC_{50}=2.2847+0.1052X_3+0.0589X_6-0.0044X_{18}$ ($n=16, R=0.919466, S=0.711225, F=21.87605$). **CONCLUSION** The QSAR equations showed that the iNOS inhibitory activity of these compounds increased with the increase of angle energy of molecular and Lennard-Jones energy of molecular while decreased with the increase of N₂ atom charge.

KEY WORDS QSAR; Dithiolane; POLYGEN software; iNOS inhibitory activity