

钨化学研究

X. $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 N_2S_2 类脑显像剂构效关系的研究*

孟昭兴 贾红梅 杨文 刘伯里

(北京师范大学化学系, 北京 100875)

采用多元回归分析方法, 对 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的两类 N_2S_2 类脑显像剂配体结构与脑吸收活性关系进行回归分析研究, 得到了较为理想的 QSAR 方程, 并且找到了该类脑显像剂影响脑吸收的结构主导因素, 提出用脑吸收标度作为度量该类脑显像剂脑吸收值的尺度。

关键词 构效关系 脑吸收 $^{99}\text{Tc}^m$ - N_2S_2 类脑显像剂 回归分析

中图分类号: O 614. 712

世界各国对 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 N_2S_2 类脑显像剂已作了大量研究工作, 积累了很多实验数据, 但迄今为止, 对该类脑显像剂结构设计未见报道。定量的结构-活性关系 (简称 QSAR) 研究是药物设计的有力工具, Martin^[1]、Craig^[2]、Hansch^[3]、Lien^[4] 等对此已作了详细的评述。QSAR 是针对同系物的药物, 通过考察其结构变化对药物的吸收或生物特性的影响, 采用计算技术进行的辅助药物设计。它是在一定量的化合物分子个数与其相应结构变量具有一定比例基础上, 利用数学统计回归分析方法, 寻找影响该类药物吸收或生物特性的结构因素, 并用来预测新的该类药物的吸收或生物特性规律。该法既可以减少不必要的合成和实验, 又可以克服由于 $^{99}\text{Tc}^m$ 配合物结构的复杂性对脑吸收和滞留机制的影响以及药物与体内物质相互作用多样性所造成的困难, 达到有效地进行该类药物的设计与合成。

本文在文献[5]工作基础上, 采用多元回归分析方法, 对 29 种 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 N_2S_2 类脑显像剂进行回归分析, 以得到脑吸收值与该类配合物结构间的 QSAR 方程并采用本文的相对吸收标度对新型 $^{99}\text{Tc}^m$ - N_2S_2 脑显像剂吸收值进行预测。

1 理论计算

1.1 生物活性与结构参数

$^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 N_2S_2 类脑显像剂结构示意图示于图 1, 结构和脑吸收值列入表 1。其中, 脑吸收值取自文献[6—9], BU 表示静脉注射后 2 min, 脑吸收量占总注射剂量的百分数。结构参数

* 国家自然科学基金和北京师范大学低能物理研究所国家科委基础研究改革试点资助项目

收稿日期: 1996-06-10 收到修改稿日期: 1997-04-02

孟昭兴: 男, 55 岁, 放射化学专业, 高级工程师

采用碎片加和法所计算的碎片常数 F_r (Fragment constant)^[10-12] 表征各部位取代基的脂溶性, 电性参数采用诱导效应指数 I ($\sigma_r = 1000 I$)^[13-14] 来表征, 各取代基的体积效应采用摩尔折射率参数 MR 表征。

1.2 回归方程的建立

根据 Li en 模型^[4], 采用多元回归分析方法, 得到相应的回归方程:

$$\lg BU = k_1 F_r^2 + k_2 F_r + m_1 \sigma_r^2 + m_2 \sigma_r + n \lg MR + b$$

然后, 对方程回归系数及多元回归方程进行显著性检验(如 t , F 值), 最后得到⁹⁹Tc^m 标记的 N₂S₂ 类脑显像剂结构与活性的关系方程。

1.3 回归方程的检验

采用上节建立的多元回归方程, 对文献[15]提供的数据进行回归, 结果列入表 1。从表 1 看出, 文献原始方程与按本程序回归所得方程在系数、相关性(r)、 F 值、标准偏差(s)上都相差不大。

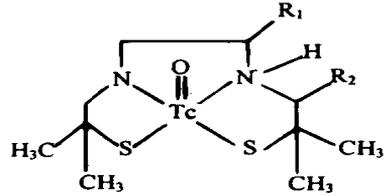


图 1 ⁹⁹Tc^m 标记的 N₂S₂ 类结构模型

Fig 1 Structure of ⁹⁹Tc^m-labelled N₂S₂ derivatives

R₁= H, EDAT 类; R₂= H, BAT 类

表 1 文献结果与本方程回归结果比较

Table 1 Comparison between results from literature and results of our optimal equations

文献结果	本方程结果
$\lg BU = 0.26(\lg P)^2 + 1.79 \lg P - 2.88$ $n = 20, r = 0.86, s = 0.27, F_{2,17} = 24.24$	$\lg BU = 0.26(\lg P)^2 + 1.79 \lg P - 2.88$ $n = 20, r = 0.86, s = 0.27, F_{2,17} = 24.24$

2 结果与讨论

2.1 ⁹⁹Tc^m-N₂S₂ 类脑显像剂分子结构与活性关系

在⁹⁹Tc^m 标记的脑放射性药物中, 其配合物的骨架体系主要可分为五类, 即⁹⁹Tc^m-N₂S₂, ⁹⁹Tc^m-N₄, ⁹⁹Tc^m-NS₃, ⁹⁹Tc^m-N₃O 及⁹⁹Tc^m-BATO 类, 除⁹⁹Tc^m-BATO 类外, 其余几类均具有⁹⁹TcO³⁺ 核, 其中以⁹⁹Tc^m-N₂S₂ 类研究最多, 积累了大量数据, 有的已在临床应用。本文选用 R₁ 取代基基团变化的 BAT 类和以 R₂ 取代基基团变化的 EDAT 类为研究对象, 研究⁹⁹Tc^m-N₂S₂ 类脑显像剂分子结构与活性的关系。发现影响该类脑放射性药物吸收值的主要因素有表征脂溶性的 F_r 参数, 表征电效应的 σ_r 参数 ($\sigma_r = 1000 I$) 及表征体积效应的 MR 参数等。对这两个部位取代基的回归总方程为:

$$\lg BU = 1.21 F_{r_1} - 0.40(F_{r_1})^2 - 3.09 \sigma_{r_2} - 0.02(\sigma_{r_2})^2 - 122.19$$

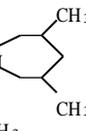
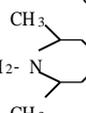
$$n = 29 \quad r = 0.81 \quad s = 0.35 \quad F_{4,24} = 11.04 \quad (P < 0.01) \quad (1)$$

剔除表 2 中 No. 4, 19 数据后, 按式(1)计算 BU, 将此计算值对文献[6—9]给出的实验值作图 2。由图 2 看出, ⁹⁹Tc^m-N₂S₂ 类脑显像剂的脑吸收值 BU 与各取代基的综合结构参数(本文定为各取代基结构相对吸收标度)相关, 其相关系数均在 0.81 以上, 这说明采用多元回归分析方法用于⁹⁹Tc^m 标记的脑放射性药物研究是可行的。根据图 2 的各取代基结构的吸收标度能够估计

$^{99}\text{Tc}^m\text{-N}_2\text{S}_2$ 类脑吸收实际值, 使该类药物结构设计有了可循的结构理论指标。

表 2 $^{99}\text{Tc}^m\text{-N}_2\text{S}_2$ 类脑显像剂结构和脑吸收值^{*}

Table 2 Structures of $^{99}\text{Tc}^m$ -labelled N_2S_2 derivatives and brain uptake

No.	R ₁	R ₂	BU /%	No.	R ₁	R ₂	BU /%	
1	H	CH ₂ NHCH(CH ₃)(CH ₃)	0.06	16	H	CH ₂ -  -CH(CH ₃)(CH ₃)	0.05	
2	H	CH ₂ NHC ₅ H ₁₁	0.09	17	H	CH ₂ -  -CH ₂ - 	0.24	
3	H	CH ₂ NHC ₆ H ₁₃	0.10	18	H	CH ₂ NHC ₂ H ₄ -  -H	0.16	
4	H	CH ₂ NHCH(CH ₃)(C ₃ H ₇)	0.25	19	H	CH ₂ - 	0.24	
5	H	CH ₂ NH- 	0.10	20		CH ₂ N(C ₂ H ₅)(C ₂ H ₅)	H	1.63
6	H	CH ₂ N(C ₂ H ₅)(C ₄ H ₉)	0.48	21		CH ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	0.04
7	H	CH ₂ N(C ₃ H ₇)(C ₃ H ₇)	0.61	22	CH ₂ -	 -CH ₂ - 	H	1.67
8	H	CH ₂ - 	0.25	23		CH ₂ - 	H	1.71
9	H	CH ₂ - 	0.57	24			H	1.21
10	H	CH ₂ -  -CH ₃	0.71	25			H	1.53
11	H	CH ₂ -  - 	0.28	26		CH ₂ -  -CH ₃	H	1.70
12	H	CH ₂ - 	0.37	27			H	1.38
13	H	CH ₂ - 	0.06	28			H	0.73
14	H	CH ₂ -  -CH ₃	0.06	29		CH ₂ -  - 	H	1.33
15	H	CH ₂ NHC ₂ H ₄ - 	0.07					

* No. 20—29 号配合物的 BU 是顺式(syn)与反式(anti)的平均值。

2.2 取代基结构与活性的关系

从式(1)可看出, 影响脑吸收值的主要因素是 R₁ 取代基(即 BAT 类)的脂溶性(F_i)参数和 R₂ 取代基(即 EDAT 类)的电性(σ_i)参数。尽管对二个取代基结构要求不同, 但前者要求取代基结构应保持一定的脂溶性, 它与脑吸收值大小呈抛物线关系, 而后者对于电性也有相同要求, 这与文献[16]结论相同。式(1)还表明 R₁ 取代基的脂溶性与 R₂ 取代基的电性有着相互制

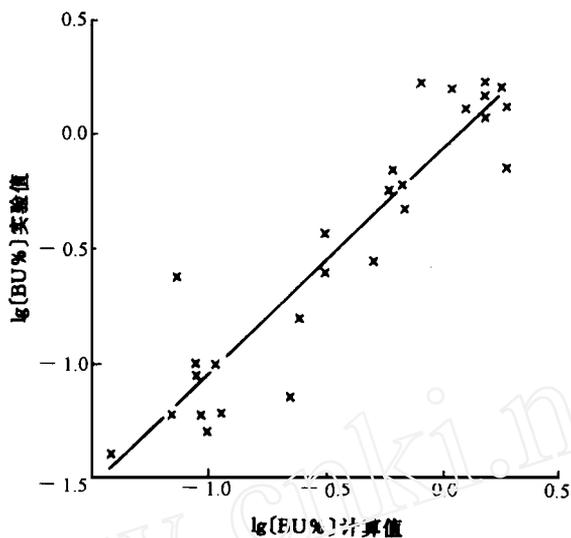


图 2 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 N_2S_2 类脑显像剂吸收值与脑吸收标度的关系

Fig. 2 Correlation between initial brain uptake and structure parameters
删去表 2 第 4, 19 的数据结果为:

$$\lg\text{BU} = 1.14F_{r_1} - 0.43(F_{r_1})^2 - 10.48\sigma_2 - 0.07(\sigma_2)^2 - 416.05$$

$$n = 27 \quad s = 0.23 \quad r = 0.93 \quad F_{4,22} = 35.52 \quad (P < 0.01)$$

约、相互依赖的内在关系, 只有二者综合匹配后才能呈现出这二个取代基综合作用的宏观结果。另外, 式(1)还表明采用本文的脑吸收标度能够度量 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 N_2S_2 类脑显像剂药物在体内的生物效应。

为了进一步研究取代基的结构效应, 采用指示变量方法, 对 R_2 取代基的电性控制在一定范围(设 $-82 < \sigma_2 < -76$ 时, $I_2 = 1$, $\sigma_2 < -82$ 及 $\sigma_2 > -76$ 时, $I_2 = 0$), 采用相同方法进行回归分析, 得方程(2):

$$\lg\text{BU} = 1.11F_{r_1} - 0.45(F_{r_1})^2 + 0.65I_2 - 1.10 \quad (2)$$

$$n = 29 \quad r = 0.92 \quad s = 0.22 \quad F_{3,25} = 48.70 \quad (P < 0.01)$$

经这样处理后, 相关系数(r)由 0.81 上升到 0.92, 而标准偏差(s)由 0.35 降为 0.22(见方程(1)与(2))。也就是说, 方程(2)表征该 29 种 $^{99}\text{Tc}^m$ - N_2S_2 类脑显像剂取代基结构与脑吸收值的关系更符合实际要求, 这种把 R_2 固定在一定电性范围内时, 呈现出脑吸收值随 R_1 部位取代基的脂溶性参数增加而增加, 随脂溶性平方项 $F_{r_1}^2$ 增加而减小。这说明对 R_1 部位的脂溶性控制在一定范围, 脑吸收值有一个极大值, 这个结论与文献[16]相同。这表明在进行 $^{99}\text{Tc}^m$ - N_2S_2 类药物结构设计时, 首先应考虑取代基的部位因素。

2.3 单一取代基结构变化对脑吸收值的影响

为了进一步探讨单一取代基结构变化对脑吸收值的影响, 分别对 BAT 类(即变化 R_1 取代基)、EDAT 类(即变化 R_2 取代基)进行回归, 得到以下方程:

$^{99}\text{Tc}^m$ -BAT 类:

$$\lg\text{BU} = 1.09F_{r_1} - 0.46(F_{r_1})^2 - 0.40 \quad (3)$$

$$n = 10 \quad s = 0.21 \quad r = 0.93 \quad F_{2,7} = 22.68 \quad (P < 0.01)$$

$$\lg BU = 0.73F_{r_1} - 3.36\lg MR_1 + 4.66 \quad (4)$$

$$n = 10 \quad s = 0.25 \quad r = 0.90 \quad F_{2,7} = 15.00 \quad (P < 0.01)$$

$^{99}\text{Tc}^m$ -EDAT 类:

$$\lg BU = 0.63I_2 - 0.98 \quad (5)$$

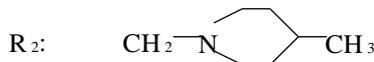
$$n = 19 \quad s = 0.23 \quad r = 0.81 \quad F_{1,17} = 31.80 \quad (P < 0.01)$$

式(4)表明,脑显像剂的吸收值随取代基 R_1 的脂溶性参数 F_r 的增大而增大,随取代基体积参数 MR 的增大而减小。在选择 R_1 时,要求 R_1 取代基的脂溶性 F_r 大些,该取代基的体积 MR 适当小些,这样有利于提高该类脑显像剂的吸收值。同时还发现该类配合物的取代基体积与其相应的脂溶性间存在着某种相互制约、相互依赖的关系,导致取代基结构的疏水性和体积参数同时贡献时,瞬间可使脑吸收值增加,但达一定值后,脂溶性参数成为主要因素。式(3)表示结构的脂溶性与脑吸收值呈抛物线性关系,这表明仅就同一取代基而言,影响 $^{99}\text{Tc}^m$ - N_2S_2 类脑显像剂脑吸收值主要结构参数为取代基结构体积效应(MR)、脂溶性参数(F_r)和 F_r 的平方项,三者综合结果才能表征 R_1 部位的取代基结构与脑吸收值的宏观实验结果。

式(5)表明脑显像剂的吸收值仅与 R_2 取代基的 σ_f 相关,即只要选择好 σ_f 参数,就可提高该类配合物的脑吸收值。由于上述两个部位单独取代时(即 R_1 部位或 R_2 部位)对各自取代基部位结构参量要求不同,因此选用单独取代基制备的脑显像剂,其穿透血脑屏障(BBB),对 BAT 类,脑吸收值(BU/%)在 0.04—1.71 范围波动,而 EDAT 类,脑吸收值(BU/%)在 0.05—0.71 范围波动。

3 结 论

影响 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的 N_2S_2 类脑显像剂的脑吸收值的首要因素是取代基的部位,其次是各部位取代基结构的性质及取代基间结构匹配效应。仅就单一部位变化的取代基而言,影响脑吸收值的主要因素是脂溶性、立体空间效应(包括分子体积效应)以及电性,这三者间相互关联又相互制约、相互依赖,这三者的综合效应还要与其实际部位的取代基相匹配。因此本文提出的脑吸收标度概念来度量 N_2S_2 类脑吸收大小是这种宏观结果的一种理论模拟。为了考察该法的可行性,在以上研究基础上初步设计了一种 $^{99}\text{Tc}^m$ - N_2S_2 类脑显像剂,推测其脑吸收值可能较好,其取代基 R_1 、 R_2 分别为



有关两者的匹配效应正在深入研究。

参 考 文 献

- 1 Martin YC. Quantitative Drug Design, A Critical Introduction New York: Marcel Dekker Inc 1978
- 2 Craig PN. QSAR—origins and Present Status: A Historical Perspective Drug Inform, 1984, 18: 123—130
- 3 Hansch C. On the State of QSAR. Drug Inform, 1984, 18: 115—122
- 4 Lien EJ. SAR, Side Effects and Drug Design. New York: Marcel Dekker, 1987. 25—134
- 5 孟昭兴, 林浩静, 刘伯里. 钨化学研究 IX. 脑显像剂 $\text{Tc}^{(V)}\text{O}-\text{BAT}$ 类配合物价态行为的研究. 核化学与放射化学, 1997, 19(4): 1
- 6 Efang SMN, Kung HF, Billings J, et al Technetium-99m Bis(aminoethanethiol) Complexes With Amine

- Side Chains-potential Brain Perfusion Imaging Agents for SPECT. *J Nucl Med*, 1987, 28: 1012-1019
- 7 Kung HF, Guo YZ, Yu CC, et al New Brain Perfusion Imaging Agents Based on $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Bis (aminoethanethiol) Complexes: Stereoisomers and Biodistribution *J Med Chem*, 1989, 32: 433-437
 - 8 Efang SMN, Kung HF, Billings J, et al Synthesis and Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Labelled Piperidinyl Bis (aminoethanethiol) Complexes: Potential Brain Perfusion Imaging Agents for Single Photo Emission Computed Tomography *J Med Chem*, 1988, 31: 1043-1047
 - 9 Yamachi H, Takahashi J, Seri S, et al In Vitro and in Vivo Characterization of a New Series of Tc- $^{99\text{m}}$ Complexes With N_2S_2 Ligands In: Nicolini M, Bandoli G and Mazzi U, eds *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, International Symposium on Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine 3rd 1989, New York: Raven Press 1990 475-502
 - 10 Hansch C, Leo AJ. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. New York: A Wiley Interscience Publication, John Wiley & Sons, 1979, 18-43
 - 11 Leo AJ. Methods of Calculating Partition Coefficients In: Hansch C, Sammes P G, Taylor J B, eds *Comprehensive Medicinal Chemistry*. New York: C A Ramden Pergamon Press, 1990, 4, 295-319
 - 12 Leo AJ. Calculating $\text{Log}P_{\text{Oct}}$ From Structures *Chem Rev*, 1993, 93: 1281-1306
 - 13 蒋明谦, 戴萃辰. 分子结构与化学活性间的定量关系 I. 非共轭体系中的诱导效应. *化学学报*, 1962, 28: 275-332
 - 14 蒋明谦, 戴萃辰. 诱导效应指数及其在分子结构与化学活性间定量关系中的应用, 第一版. 北京: 科学出版社, 1963, 5-14
 - 15 Hui MBV, Chen DCP, Lien EJ. A Analysis of the Quantitative Structure Activity Relationship of Technetium- $^{99\text{m}}$ -Labeled Diaminedithiol (DADT) and Propyleneaminoxime (PAO) Brain Blood Flow Analogues *Appl Radiat Isot*, 1991, 42: 503-508
 - 16 Dearden JC. Molecular Structure and Drug Transport In: Hansch C, Sammes PG, Taylor J B, eds *Comprehensive Medicinal Chemistry*. New York: C A Ramden Pergamon Press, 1990, 375-411

STUDY OF TECHNETIUM CHEMISTRY

X. QSAR ANALYSIS OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -LABELLED N_2S_2 ANALOGUES OF BRAIN MAGNAGENTS

Meng Zhaoxing Jia Hongmei Yang Wen Liu Boli

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

ABSTRACT

Quantitative structure activity relationship (QSAR) analysis of the correlations between initial brain uptake and structure parameters, for example lipophilicity F_r , molar refractivity MR and electronic parameters σ_r of the $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - N_2S_2 complexes have been studied with multiple regression analysis method. The main structural factors which affect the initial brain uptake of this kind of brain imaging agents have been discussed. The results may give some theoretical informations for designing new brain imaging agents.

Key words QSAR Brain uptake $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - N_2S_2 Analogues of brain imaging agents Multiple regression analysis