

脑放射性药物碘代芳香胺 构效关系的定量研究*

徐业平 刘伯里

(北京师范大学化学系, 北京 100875)

孔繁渊

(美国宾夕法尼亚大学放射学系)

根据 Fick 定律, 假设放射性药物可以通过扩散机制穿透血脑屏障, 经过对14种碘代芳香胺放射性药物的分析, 首次得到了最初脑摄取量与药物的脂溶性、蛋白质结合率和分子量之间的定量关系, 这对于脑放射性药物的设计和药物最初脑摄取量的预测具有一定的意义。

关键词 脑放射性药物 碘代芳香胺 构效关系

早在19世纪70年代, Crun-Brown 和 Fraser^[1]就提出药物的生物活性与其化学结构有关。后来, Hansch^[2]等证明通过使用结构活性关系和回归分析, 可定量地分析药物结构-活性关系。对于放射性药物, 这种定量结构活性关系(QSAR)的研究还较少, 由于放射性示踪物浓度极低等性质, 我们只能测定药物的结构和动物分布关系。功能性脑显像剂是近年发展起来的一种新型放射性药物, 至今还没有关于脑显像剂的 QSAR 的文献报道。碘代芳香胺如 IMP、HIPDM 是当今重要的脑功能显像剂。本文通过对14个碘代芳香胺同系物性质及动物分布数据的比较讨论, 首次提出最初脑摄取量(BU_{2min})与综合进脑参数(P_c)的定量线性关系及综合进脑参数(P_c)与分配系数(K_D)、蛋白质结合率(E)和分子量(M)的定量关系。

1 (BU_{2min} , K_D)、(BU_{2min} , E)、(BU_{2min} , M)的关系。

表1列举了14个碘代芳香胺同系物的有关参数。表中, 分配系数指放射性标记化合物在正辛醇和磷酸盐缓冲液之间的比值, 蛋白质结合率指放射性标记化合物对人血清蛋白的结合能力, 最初脑摄取量(BU_{2min})指动物静脉注射2min后, 脑摄取量与注射总剂量的百分比。

有关中枢神经的药物生理机制比较复杂, 化合物自由穿过血脑屏障(BBB)的能力与它的

* 国家自然科学基金和国家教育委员会博士点基金资助项目

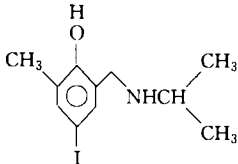
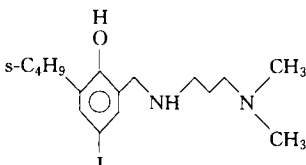
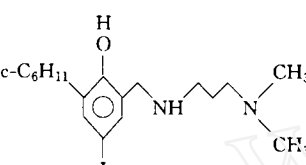
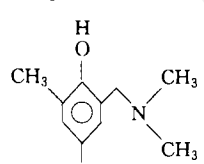
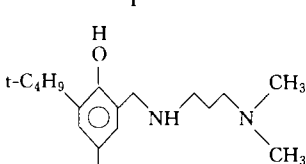
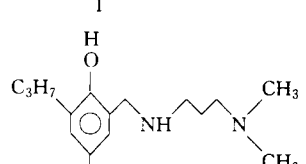
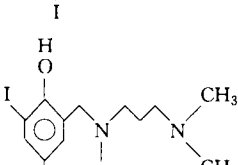
收稿日期: 1993-09-01 收到修改稿日期: 1994-09-09

脂溶性、蛋白质结合率和分子量有关。图1—3分别为(BU_{2min} , $\lg K_D$)、(BU_{2min} , E)和(BU_{2min} , M)的关系图,从图中可以看出,最初脑摄取量(BU_{2min})单独与 $\lg K_D$ 、 E 或者 M 都无明显的线性关系,说明它与化合物的脂溶性、蛋白质结合率或者分子量不呈简单的线性关系。

表1 碘代芳香胺的结构及有关参数

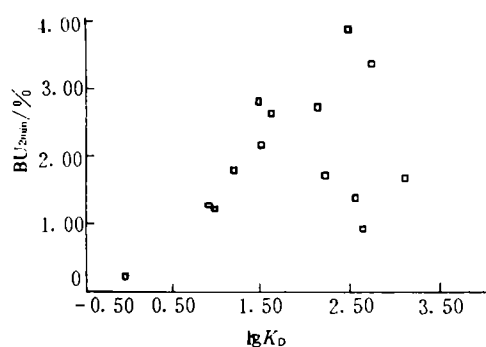
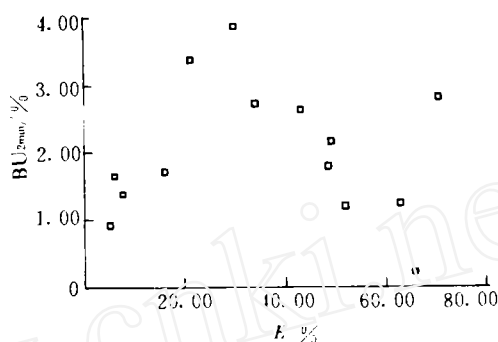
编号	结 构	M	$\sqrt{M}$	$E/\%$ (pH=7.4)	K_D (pH=7.4)	$\lg K_D$	$BU_{2min}/\%$	P_C	文 献
01		349	18.68	48.3 ± 1.6	16.71	1.22	1.80	0.45	3
02		363	17.44	42.6	44.54	1.65	2.64	0.62	4
03		365	19.10	66.2 ± 2.4	0.95	-0.02	0.23	-0.01	5
04		351	18.73	51.75	10.20 ± 0.25	1.01	1.22	0.39	5
05		379	19.47	62.7 ± 3.1	8.60	0.93	1.27	0.38	5
06		365	19.10	49.02 ± 1.13	34.35 ± 1.13	1.54	2.16	0.56	5
07		363	19.05	34	150.03	2.18	2.74	0.67	4

续表1

编号	结 构	M	$\sqrt{M}$	$E/\%$ (pH=7.4)	K_D (pH=7.4)	$\lg K_D$	$BU_{2min}/\%$	P_C	文 献
08		306	17.49	29.19 ± 0.95	321.28 ± 5.48	2.51	3.88	0.78	6
09		391	19.77	7.62 ± 0.59	389 ± 31	2.59	1.39	0.36	3
10		417	20.42	5.17 ± 0.55	468 ± 69	2.67	0.94	0.30	3
11		292	17.09	21.20 ± 0.26	586.08 ± 21.17	2.77	3.38	0.75	6
12		391	19.77	6.07 ± 0.54	1390 ± 88	3.14	1.67	0.39	3
13		377	19.42	15.9 ± 1.0	176 ± 2	2.25	1.71	0.46	3
14		474	21.77	70.4 ± 2.2	32.45 ± 2.28	1.51	2.82	0.58	7

2 最初脑摄取量与综合进脑参数的关系

放射性药物的最初脑摄取量的大小与通过 BBB 的能力大小是一致的。药物可以通过简单的扩散机制穿过 BBB, 而扩散机制可以用 Fick 定律描述:

图1 BU_{2min} 与 $lg K_D$ 的关系图图2 BU_{2min} 与 E 的关系图

$$\text{扩散速率} = \frac{K \cdot A \cdot (c_1 - c_2)}{\sigma} \quad (1)$$

式中: A 为扩散表面积; σ 为扩散膜的厚度; c_1 为膜外边扩散化合物的浓度; c_2 为膜里边扩散化合物的浓度; K 为扩散常数。

对于本文所研究的14个碘代芳香胺同系物,由于动物种类一定(都采用大鼠),BBB性质一定,所以可以认为 A 、 σ 均为常数,扩散定律可表示为:

$$\text{扩散速率} = K' (c_1 - c_2) \quad (2)$$

式中, K' 为表观扩散常数,取决于 BBB 的特性和扩散物本身的性质,可用来表示不同化合物扩散进脑能力的大小。由于 BBB 特性一定,因此 K' 主要取决于化合物本身的性质,而化

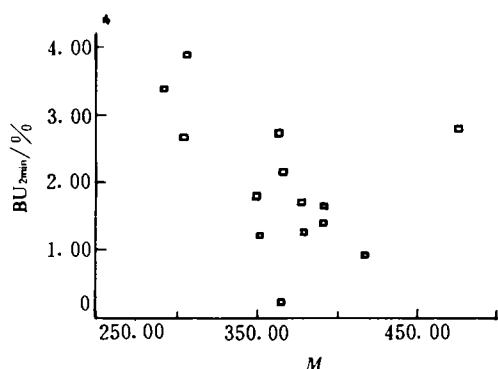
合物的性质与它的脂溶性(用 K_D 表示)、蛋白质结合率(E)、分子量(M),分子体积(V)和电离度(α)有关。因为同系物的 V 、 α 近似相同,因此可以只考虑 K_D 、 E 和 M 对 K' 的影响。

由于静脉注射2min后,脑摄取量一般可达最大值,因此可用 BU_{2min} 来表示扩散进脑能力的大小,所以

$$K' \propto BU_{2min} \quad (3)$$

一般认为,化合物脂溶性越大,穿透 BBB 的能力应越大;蛋白质结合率(E)越大,分子与蛋白质结合能力越小,扩散能力越强;分子量越大,扩散速率越慢。由于 BU_{2min} 与 K_D 、 E 、 M 不呈简单的线性关系,综合考虑 K_D 、 E 和 M 对 BU_{2min} 的影响,发现存在下列关系:

$$BU_{2min} \propto \frac{\sqrt{E} \cdot \lg K_D}{\sqrt{M}} \quad (4)$$

图3 BU_{2min} 与 M 的关系图

根据式(3)、(4),我们定义:

$$P_c = \frac{\sqrt{E} \cdot \lg K_D}{\sqrt{M}} \quad (5)$$

P_c 为综合进脑参数,显然:

$$BU_{2min} \propto P_c \quad (6)$$

P_c 可用来表示药物扩散进脑能力的大小。

由图4可以看出, BU_{2min} 与 P_c 呈良好的线性关系,相关方程为: $BU_{2min} = 5.081P_c - 0.4352$, 相关系数 $r = 0.96$ 。可见,碘代芳香胺类化合物穿过 BBB 进入脑组织,可以看作简单扩散过程,但影响其扩散能力的因素较复杂,由脂溶性、蛋白质结合率和分子量等因素综合决定。从式(5)可以认为,综合进脑参数 P_c 与 $\lg K_D$ 、 $\sqrt{E}$ 呈正相关,与 $\sqrt{M}$ 呈负相关。但是,设计脑放射性药物时,不能只考虑某一因素,例如增大脂溶性等。实验表明, $\lg K_D$ 大于 2.5 的碘代芳香胺最初脑摄取量反而变小。这是因为,脂溶性大的化合物 E 值可能小,最初脑摄取量也可能非常不理想,从表1数据也可看出这一点。所以,设计脑放射性药物时,应综合考虑各因素的影响。

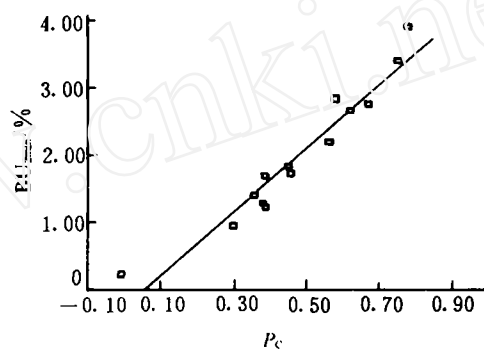


图4 BU_{2min} 与 P_c 的关系图

最后应该指出: BU_{2min} - P_c 的线性关系还有一定的偏离度,个别 BU_{2min} 与 P_c 的顺序还不一致,这除了实验误差可能产生的原因外,还可能是由于没有进一步考虑化合物分子体积和电离度对 P_c 值的影响。

3 结 论

本文首次得到了最初脑摄取量 BU_{2min} 与药物的脂溶性(以 K_D 表示)、蛋白质结合率(E)和分子量(M)之间的定量关系:

$$(1) \text{ 设定了综合进脑参数 } P_c, P_c = \frac{\sqrt{E} \cdot \lg K_D}{\sqrt{M}}$$

(2) BU_{2min} 与 P_c 呈良好的线性关系,相关方程为: $BU_{2min} = 5.081P_c - 0.4352$, 相关系数 $r = 0.96$ 。

BU_{2min} 与 P_c 的定量关系为设计理想的脑功能显像剂提供了一定依据,由 K_D 、 E 、 M 等参量可预测新的碘代芳香胺的最初脑摄取量。

参 考 文 献

- 1 Crun-Brown A, Thomas RF. On the Connection Between Chemical Constitution and Physiological Action. Part I. On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, Derived From Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia and Nicotia. Trans R Soc Edinb, 1868, XXV: 151-203.

- 2 Hansch C, Fujita T. ρ - σ - π Analysis A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. *J Am Chem Soc*, 1964, 86(8): 1616—1626.
- 3 Tramposch KM, Kung HF, Blau M. Synthesis and Tissue Distribution Study of Iodine-Labelled Benzyl- and Xylylamines. *J Med Chem*, 1982, 25: 870—873.
- 4 Kung HF, Tramposch KM, Blau M. A New Brain Perfusion Imaging Agent: [I-123] HIPDM: N, N, N'-Trimethyl-N'-[2-Hydroxy-3-Methyl-5-Iodobenzyl]-1,3-Propanediamine. *J Nucl Med*, 1983, 24: 66—72.
- 5 王学斌, 孔繁渊, 蒙地·布劳. 新的脑放射性显影剂: 碘标记的邻位香草醛二胺衍生物. *中华核医学杂志*, 1982, 3(2): 129—134.
- 6 王学斌, 孔繁渊, 蒙地·布劳. 新的脑显影剂: 碘标记的2-羟基-3-甲基-5-碘苯甲醛的烷基胺衍生物. *中华核医学杂志*, 1983, 3(1): 52—56.
- 7 徐业平. 碘代芳香胺显像剂的研究[硕士学位论文]. 北京: 北京师范大学化学系, 1988.

STUDY ON QSAR OF BRAIN RADIOPHARMACEUTICALS OF IODOAMPHETAMINES

XU YEPING LIU BOLI

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

H. F. Kung

(Department of Radiology, University of Pennsylvania P. A 19104, America)

ABSTRACT

According to the Fick's law, it is assumed that brain radiopharmaceuticals can pass through Brain Blood Barrier by simple diffusion process. After investigation of parameters of fourteen iodoamphetamines, a linear relationship among initial brain uptake, partition coefficient, protein binding and molecular weight has been established. This relationship may be useful in designing new brain radiopharmaceuticals and predicting initial brain uptake.

Key words Brain Radiopharmaceuticals Iodoamphetamine Structrue-activity Relationship