

文章编号 : 0253-9950(2003)04-0240-04

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记 N_3O_3 -Schiff 碱类配合物的定量构效关系研究

张华北, 李 波, 戴 梅

北京师范大学 化学系, 北京 100875

摘要:用分子力学、半经验量子化学的 ZINDO/1 方法对系列 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记 N_3O_3 -Schiff 碱类配合物的结构进行了优化,作了电子结构计算。并将这些参数对心肌初始摄取值进行多元线性回归分析,得到了回归方程。利用所得方程对该类配合物的心肌摄取机理进行了讨论,提出了该类配合物的心肌摄取机理可能为被动扩散机理。具有低极性的配合物比较容易通过被动扩散机理进入心肌细胞中,在最大正电荷的影响下“陷落”在线粒体中。

关键词: ZINDO/1; 心肌摄取; 摄取机理; 被动扩散

中图分类号: O614.712 **文献标识码:** A

心肌放射性药物可实现对临床心肌缺血、心肌梗塞等疾病的早期诊断,在心脏病临床检查中得到广泛的应用。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的心肌灌注显像剂是心肌放射性药物的重要组成部分,在研究开发的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的心肌灌注显像剂中,多数为 +1 价的化合物^[1~3]。尽管世界各国对心肌灌注显像剂已作了大量研究工作,积累了很多实验数据^[4~6],但迄今为止,对它们的摄取机理仍只是依靠经验猜测,通过理论研究和定量构效关系方法探讨其作用机理还处于起步阶段,尚需作大量工作。药物作用机理的研究对新药的研制有非常重要的意义,而定量构效关系(QSAR)研究又有助于对药物作用机理的推测和逐步完善。通过进一步的结构剖析与改造,确定与药理活性有关的药效基团(Pharmacophore),并以此为根据研制新的药物,在常规药物中已经有很多成功的例子,如硝苯定、氟哌酸等^[7]。所以构效关系方法和药物机理研究也应在核药物研制领域得到更多的应用。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的 N_3O_3 -Schiff 碱类配合物^[8](配体用 L 表示)为阳离子配合物,动物及人体实验显示,由于配合物的还原或代谢而不显正价后,配合物的摄取和滞留都受到了影响。本文对该类配合物的结构进行优化,计算它们的电子结构并通过

计算结果对该类化合物的心肌摄取机制进行探讨,旨在为此类显像剂的新药设计提供有益的指示。

1 理论计算

根据文献[8]中的晶体结构搭建配合物 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{L}_5]^+$ 。为了比较自旋多重度为 2 或 4 时配合物 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{L}_5]^+$ 的能量大小,应用 Gamess(6.0)程序^[9]和 ab initio MO^[10]方法对 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{L}_5]^+$ 的结构进行优化,使用的基组为 SB KJ C 基组^[9]。结果显示,自旋多重度为 4 时能量(-311.509 1 a.u.)比自旋多重度为 2 时能量(-311.460 6 a.u.)低,即自旋多重度为 4 时的构相为稳定构相,因此以下结构计算中配合物的自旋多重度均为 4。

系列物基本骨架及取代基结构使用 Hyperchem 的 3D Model 模块搭建方法构造。分子结构用分子力学方法进行了优化,然后用半经验量子化学方法中的 ZINDO/1^[9]对其优势构象作进一步的结构优化,并作了电子结构计算,得到了一些量化参数,如分子最高占据轨道能量(E_{HOMO})、最低空轨道能量(E_{LUMO})、分子正电荷总和、分子最大正(Q_{max}^+)/负电荷(Q_{max}^-)和分子偶极矩(μ)等。又使用 Hyperchem 的 QSAR Properties Module

收稿日期:2002-09-03; 修订日期:2003-01-22

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(29801002)

作者简介:张华北(1964—),男,北京人,副教授,博士,放射化学专业。

模块计算得到分子表面积、分子体积、分子质量等参数。配合物 [⁹⁹Tc^mL₅]⁺ 及配体的结构分别示于图 1 和图 2。

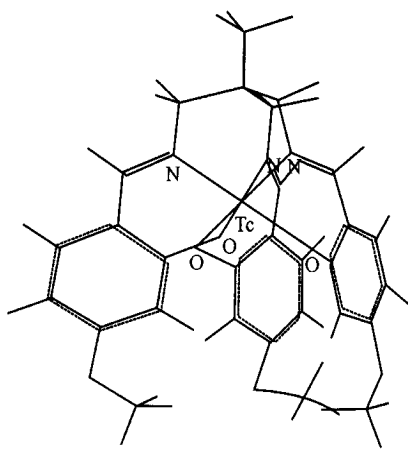


图 1 配合物 [⁹⁹Tc^mL₅]⁺ 的三维结构图

Fig. 1 Molecular diagram of complex [⁹⁹Tc^mL₅]⁺

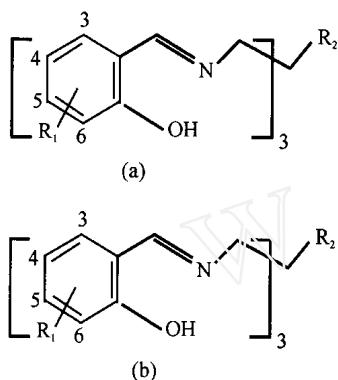


图 2 配体的结构图

Fig. 2 Chelating agents investigated

(a) —sal₃ TAME 类化合物
(sal₃ TAME derivatives)

- L₁ : R₁ = H, R₂ = CH₃ ;
- L₂ : R₁ = 5-CH₃, R₂ = CH₃ ;
- L₄ : R₁ = 5-F, R₂ = CH₃ ;
- L₅ : R₁ = 4-OCH₃, R₂ = CH₃ ;
- L₆ : R₁ = H, R₂ = CH₂OCH₃ ;
- L₇ : R₁ = H, R₂ = CH₂O(CH₂)₂CH₃ ;
- L₉ : R₁ = H, R₂ = CH₂OCH₂(C₆H₅) ;
- L₁₄ : R₁ = 4-OCH₂COOCH₂CH₃, R₂ = CH₃ ;
- L₁₅ : R₁ = 4-OCH₂COOC(CH₃)₃, R₂ = CH₂OCH₃ ;
- L₁₆ : R₁ = 5-COOH, R₂ = CH₃

(b) —还原的 sal₃ TAME 类化合物
(Reduced sal₃ TAME derivatives)

- L₁₀ : R₁ = 5-CH₃, R₂ = CH₃ ;
- L₁₁ : R₁ = 4-OCH₃, R₂ = CH₃ ;
- L₁₂ : R₁ = H, R₂ = CH₂O(CH₂)₂CH₃ ;
- L₁₃ : R₁ = H, R₂ = CH₂OCH₂(C₆H₅)

2 结果和讨论

2.1 回归结果

多元线性回归分析用标准程序 (KJS) 完成。分步进行多元线性回归分析, 依次剔除不相关参数以得到分子物化参数与生物分布相关性最好的线性方程。交叉验证使用逐一剔除法 (Leave-one-out, LOO), 即每次去掉一个化合物, 用其余化合物建立的模型来预测去掉的化合物的活性, 以此来检验模型的好坏^[11]。经分析后得到的回归方程为:

$$\lg \text{HU} = -6.467 (\pm 1.263) + 19.766 (\pm 3.725) Q_{\max}^+ - 0.011 (\pm 0.003) \mu。$$

式中, HU 为心肌摄取值 (Heart uptake), 是每克心肌对药物摄取量占药物总注射量的百分数 (%/g)。其它数字为参量相应系数, 括号内量为置信区间取 95% 时的回归系数。在每步回归分析中还可得到回归方程所包含化合物个数 (n)、标准偏差 (s)、多元相关系数 (r)、交叉验证相关系数 (r_{cr. val.}) 及 F 统计量, 其值分别为: 11, 0.012, 0.897, 0.842, 16.528。

2.2 计算结果分析

取体重为 250 ~ 400 g 的雄性豚鼠进行动物试验。静脉注射配合物 5 min 后断颈处死^[8]。 [⁹⁹Tc^mL₃]⁺ 和 [⁹⁹Tc^mL₈]⁺ 原文献未给出动物分布数据, 因此未进行这两种化合物的相关计算。配合物心肌摄取 HU 的实验值的对数 (lg HU_{exp})、方程计算值 (lg HU_{cal}) 及相关的参数列入表 1。方程预测值与实验值之间的关系示于图 3, 由图 3 可看出, 方程预测的偏差很小。

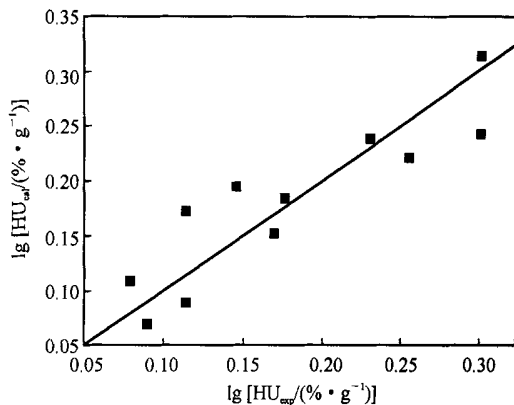


图 3 [⁹⁹Tc^mL]⁺ 系列配合物方程预测值与实验值的关系
Fig. 3 Relationship between actual and predicted (via equation) lg HU for the [⁹⁹Tc^mL]⁺ complexes

表 1 方程中相关参数值、lg HU_{exp}及 lg HU_{cal}

Table 1 Parameters used in equation, lg HU determined experimentally and calculated by equation

配合物 (Complex)	$Q_{\max}^+ / \text{a. u.}$	μ / Debyes	lg [HU _{cal}] / (% g ⁻¹)	lg [HU _{exp}] / (% g ⁻¹)
[⁹⁹ Tc ^m L ₁] ⁺	0.340	7.771	0.114	0.171
[⁹⁹ Tc ^m L ₂] ⁺	0.339	7.138	0.170	0.151
[⁹⁹ Tc ^m L ₄] ⁺	0.338	11.839	0.114	0.088
[⁹⁹ Tc ^m L ₅] ⁺	0.347	7.956	0.301	0.312
[⁹⁹ Tc ^m L ₆] ⁺	0.341	7.693	0.146	0.194
[⁹⁹ Tc ^m L ₇] ⁺	0.342	6.540	0.255	0.220
[⁹⁹ Tc ^m L ₉] ⁺	0.342	5.164	0.230	0.237
[⁹⁹ Tc ^m L ₁₀] ⁺	0.338	13.217	0.090	0.070
[⁹⁹ Tc ^m L ₁₁] ⁺	0.341	15.078	0.079	0.109
[⁹⁹ Tc ^m L ₁₂] ⁺	0.353	12.178	0.230	
[⁹⁹ Tc ^m L ₁₃] ⁺	0.345	10.186	0.301	0.242
[⁹⁹ Tc ^m L ₁₄] ⁺	0.345	22.746	-0.699	
[⁹⁹ Tc ^m L ₁₅] ⁺	0.349	23.441	0.176	0.183
[⁹⁹ Tc ^m L ₁₆] ⁺	0.347	10.243	-0.699	

2.3 讨论

从回归方程可以看出,心肌摄取的对数值与最大正电荷(Q_{\max}^+)呈正相关,与偶极距(μ)呈负相关。 μ 是反映化合物极性的基本物理量,且心肌细胞膜主要成分的极性较低^[8],所以极性低的⁹⁹Tc^m配合物容易穿过心肌细胞膜。相反,显著增加⁹⁹Tc^m配合物的极性将降低配合物的心肌摄取^[12]。回归结果表明,该类配合物的摄取机理可能并非(Na⁺, K⁺)泵机理^[13],而是被动扩散机理。同时从方程还可看出,具有较高 Q_{\max}^+ 的配合物心肌摄取较好。这可以通过静电相互吸引来理解:心肌细胞中的线粒体占细胞质体积的50%,它由两层组成,结构上外层相对容易穿过,内层不易穿过^[14],但由于内层带负电荷,带正电的阳离子配合物易与线粒体内膜带负电荷的蛋白质相互作用而“陷落”于细胞的线粒体中^[3]。因此,具有较高 Q_{\max}^+ 的⁹⁹Tc^m的配合物与线粒体能更好的结合。

方程不适用于 [⁹⁹Tc^mL₁₆]²⁻, 该系列配合物均为 +1 价,但是在生理 pH 条件下, [⁹⁹Tc^mL₁₆]²⁻ 的三个羧基去质子化,产生 -2 价的整体电荷。羧基的存在大大影响了配合物整体的极性,使 [⁹⁹Tc^mL₁₆]²⁻ 只具有本底的心肌摄取。同样方程对 [⁹⁹Tc^mL₁₄]⁺ 也不适用。本文计算的

配合物都进行了动物体内分布研究。豚鼠体内的分布研究显示在 5 min 时心肌摄取值为 1% ~ 2%, 心肝比小于 1。只有 [⁹⁹Tc^mL₁₆]²⁻ 和 [⁹⁹Tc^mL₁₄]⁺ 显著小于该平均值。 [⁹⁹Tc^mL₁₄]⁺ 具有 +1 价表观正电荷,但是它却显示了与 [⁹⁹Tc^mL₁₆]²⁻ 相似的心肌摄取。这可能是因为 [⁹⁹Tc^mL₁₄]⁺ 中的乙酯基基团发生了代谢分解而得到了羧酸基团。 [⁹⁹Tc^mL₁₅]⁺ 不是方程的络线化合物,说明异丙基酯基基团在体内不会代谢分解。方程对 [⁹⁹Tc^mL₁₂]⁺ 不适用的原因是配体 L₁₂ 与锝反应产生了 [⁹⁹Tc^mL₇]⁺^[8]。

3 结论

本文计算了一类⁹⁹Tc^m标记的 N₃O₃-Schiff 碱类阳离子配合物,并通过计算结果对该类化合物的心肌摄取机制进行探讨。从结果分析可知,具有适当极性的配合物比较容易通过被动扩散机理进入心肌细胞中,然后在最大正电荷的影响下“陷落”在线粒体中。因此,要得到理想的心肌摄取,首先应保证配合物具有适当的极性。

参考文献:

- [1] WACKERS F J, BERMAN D S, MADDAHI T, et al. Technetium-99m Hexakis 2-methoxyisobutyl Isonitrile: Human Distribution, Dosimetry, Safty and Preliminary Comparison to Thallium-201 for Myocardial Perfusion Imaging[J]. J Nucl Med, 1989, 30:301 ~ 311.
- [2] DEUTSCH E, BUSHONG W, GLAVAN K A, et al. Heart Imaging With Cationic Complexes of Technetium[J]. Science, 1981, 214:85 ~ 86.
- [3] GRIFFITHS D V, LATHAM I A, CHIU K W, et al. Cationic Complexes of Technetium-99m [P]. USA, 4 916 214. 1989.
- [4] DEUTSCH E, GERUNDINI P, FANZIO F. Tc-99m Agents for Myocardial Perfusion Study[A]. In: SPENCER R P, eds. New Procedures in Nuclear Medicine[M]. Boca Raton: CRC Press, 1988. 81 ~ 93.
- [5] DEUTSCH E, GLAVAN K A, SODD V J, et al. Cationic Tc-99m for Potential Myocardial Imaging Agents[J]. J Nucl Med, 1981, 22:897 ~ 907.
- [6] GERUNDINI P, MAFFIOLI L. Cationic Complexes of Technetium for Myocardial Imaging [J]. J Nucl Med, 1989, 30:1 415 ~ 1 419.
- [7] 徐文方. 新药设计与开发[M]. 北京:科学出版社,

2001. 66.
- [8] MARY E M, STEVEN R W, WILLIAM L N, et al. Synthesis and Characterization of Novel N₃O₃-schiff Base Complexes of ⁹⁹Tc, and *in Vivo* Imaging Studies With Analogous ⁹⁹Tc^m Complexes [J]. Nucl Med Biol, 1996, 23:567~584.
- [9] SCHLICK T. Optimization Method in Computational Chemistry[J]. Comput Chem, 1992, 3:1~71.
- [10] HEHRE W J, RADOM L, SCHLEYER P V R, et al. AB Initio Molecular Orbital Theory [M]. New York: John Wiley & Sons, 1986. 56~72.
- [11] 陈凯先,蒋华良,嵇汝运. 计算机辅助药物分子设计 [M]. 上海:上海科学技术出版社,2000. 156.
- [12] HOWARD S, MARGART L, BRAIN M G. Uptake of Hexakis (*t*-butylisonitrile) Technetium and Hexakis- (Isopropylisonitrile) Technetium by Neonatal Rat Myocytes and Human Erythrocytes[J]. J Nucl Med, 1986, 27:404~408.
- [13] 王吉欣,卢玉楷. 放射性药物[M]. 北京:原子能出版社,1999. 113~119.
- [14] DEY H M. Marker of Myocardial Blood Flow [J]. Nucl Med Biol, 1990, 17:157~169.

QSAR STUDY OF ⁹⁹Tc^m LABELLED N₃O₃-SCHIFF BASE COMPLEXES

ZHANG Hua-bei, LI Bo, DAI Mei

Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract: The geometries of [⁹⁹Tc^m-Mine]⁺ complexes are optimized by the semi-empirical quantum mechanics method—ZINDO/1 and many physical and chemical descriptors are obtained. Step multiple regression between these descriptors and heart initial uptake is done and an equation is obtained. New uptake mechanism is proposed: the complexes with low polarity might be passively transported into the myocardium cell, and would be “trapped” by proteins with negative charge on the membrane mitochondria because of the Q_{\max}^+ of the complexes.

Key words: ZINDO/1; heart uptake; uptake mechanism; passively transport