

文章编号:0253-9950(2010)04-0231-05

A β 显像剂 2-苯基苯并噻唑衍生物的 定量构效关系

王武尚¹, 高 敏², 刘伯里³

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024; 2. 西安交通大学 理学院 应用化学系, 陕西 西安 710049;
3. 北京师范大学 化学学院, 北京 100875

摘要: ¹¹C 或 ¹²³I 标记的含有给电子基团的 2-苯基苯并噻唑衍生物一般具有较高的 A β 斑块亲和性, 是一类潜在的 A β 显像剂。本工作以 A β 亲和性参数 $\lg K_i$ 为因变量, 一些通过 G98W 结构优化得到的分子结构参数为自变量, 对 28 个 2-苯基苯并噻唑衍生物进行了定量构效关系研究, 结果表明, A β 亲和性与化合物的 $\lg P$ 、 V_m 、 $\lg V_m$ 、 H_e 和 E_{HOMO} 呈线性相关, 其中脂溶性参数 $\lg P$ 是影响 A β 亲和性的主要因素。

关键词: 阿尔茨海默病; A β 斑块; 显像剂; 定量构效关系

中图分类号: R817.4 文献标志码: A

QSAR of 2-Arylbenzothiazole Derivatives for β -Amyloid Imaging

WANG Wu-shang¹, GAO Min², LIU Bo-li³

1. Northwest Institute of Nuclear Technology, Xi'an 710024, China;
2. Department of Applied Chemistry, Faculty of Science, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;
3. College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract: 2-arylbenzothiazole derivatives containing electron-donating group labeled with ¹¹C or ¹²³I generally displayed high binding affinity for β -amyloid (A β) plaques, and were potential A β imaging agents. In the article, A β binding affinity parameter, $\lg K_i$ was used as dependent variable. Some molecule structure parameters obtained by structure optimization performed by Gaussian 98 for windows software were used as independent variable. The quantitative structure-activity relationship for twenty-eight 2-arylbenzothiazole derivatives as A β imaging agents was studied. The results indicate that $\lg K_i$ is correlated linearly with $\lg P$, V_m , $\lg V_m$, H_e and E_{HOMO} . Among them, the lipophilicity parameter ($\lg P$) is a main factor of affecting A β binding affinity.

Key words: Alzheimer's disease; β -amyloid plaques; imaging agent; quantitative structure-activity relationship(QSAR)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的老年性痴呆病。它是由于大脑细胞退化

而导致思维能力逐渐丧失的一种疾病。人类已经进入老龄化社会,随着老年人年龄的增长,AD 发病率急剧升高,因此,AD 的发病机理和早期无损诊断受到人们高度重视。脑中 $A\beta$ (β -amyloid) 斑块的积聚是 AD 的病理特征之一^[1-2],所以, $A\beta$ 斑块是 AD 病的一种生物标志物,对 AD 的早期诊断和病情监测而言, $A\beta$ 放射性显像剂具有潜在的应用价值^[3]。

刚果红、硫磺素 S 和硫磺素 T 是临床 AD 病理组织学尸检常用的荧光染料,可以作为药效基团进一步设计、筛选更好的 $A\beta$ 显像剂。文献报道的刚果红类显像剂有柯胺-G (Chrysamine-G)^[4]、X-34^[5]、 $[^{125}\text{I}]$ ISB 和 $[^{125}\text{I}]$ IMSB^[6]; 硫磺素类显像剂有 $[N\text{-methyl-}^{11}\text{C}]6\text{-Me-BTA-1}$ ^[7], $[N\text{-methyl-(N-甲基)}^{11}\text{C}]$ BTA-1^[8], $[^{11}\text{C}]$ PIB^[9-11], $3\text{-}^{125}\text{I-6-OH-BTA-0}$ ^[12], $[^{125}\text{I}]$ TZDM^[6], $[^{125}\text{I}]$ IBOX^[13] 等。其中 $[^{11}\text{C}]$ PIB^[10-11] 已成功地应用于临床显像 AD 病人脑中的 $A\beta$ 斑块。在文献报道的各类 $A\beta$ 显像剂中, BTA (2-(4'-aminophenyl) benzothiazole, 2-(对氨基苯基) 苯并噻唑) 类似物具有很大的发展潜力。Wang 等^[14] 报道了一系列 BTA 类化合物对 $A\beta_{1-40}$ 纤维的亲中性,并指出碘代化合物的亲中性与其脂溶性存在较强的相关性。优良的 $A\beta$ 显像剂必须具有很高的亲中性,亲中性是筛选 $A\beta$ 显像剂的必要指标之一。目前,有关 $A\beta$ 显像剂的文献主要集中在其生物特性研究方面,很少研究生物特性与分子结构之间的定量构效关系。因此,本工作拟以亲中性参数——抑制常数 (K_i) 为因变量,以分子结构参数为自变量进行定量构效关系 (quantitative structure-activity relationship, QSAR) 研究,以便指导开发更优异的 $A\beta$ 显像剂。

1 计算方法

采用 G98W 程序在 B3LYP 水平上对所选 $A\beta$ 显像剂的分子结构进行优化, N、O、S 原子采用 6-31G+* 基组, I 原子采用 Lan12DZ 基组, 其它原子采用 6-31G* 基组^[15]。从结构优化后的输出文件中得到参数: 最高占据轨道能量 (E_{HOMO} , 1 a. u (原子单位) = $4.359\ 81 \times 10^{-18}$ J)、最低空轨道能量 (E_{LUMO} , a. u)、偶极距 (D_p , Deby); 将 G98W 优化的结构输入 HyperChem 7.0 软件包^[16] 中计算出分子氢化能 (H_e)、分子体积 (V_m)。抑制常数 (K_i) 和脂溶性参数 ($\lg P$) 来自文献^[14]。

以 $A\beta$ 显像剂抑制常数的对数 $\lg K_i$ 为因变量, 分子结构参数 $\lg P$ 、 V_m 、 H_e 、 D_p 、 E_{HOMO} 、 E_{LUMO} 为自变量进行多元线性回归分析, 得到 $A\beta$ 显像剂生物活性与分子结构的定量构效关系。

2 结果和讨论

2.1 分子结构优化结果的可靠性

以文献^[14] 报道的 28 个 2-苯基苯并噻唑类衍生物为研究对象, 采用 G98W 程序对其进行了分子结构优化, 得到需要的分子结构参数。另外, 制备了其中一个化合物 2-(3'-碘-4'-氨基苯基) 苯并噻唑的晶体, 利用单晶 X 衍射测定了其晶体结构^[17], 表 1 和表 2 分别列出了 2-(3'-碘-4'-氨基苯基) 苯并噻唑分子结构的键长和键角的测量值和计算值。从表中数据可知, 计算值和测量值基本一致, 说明分子结构优化的方法正确, 优化结果可靠。

表 1 2-(3'-碘-4'-氨基苯基) 苯并噻唑分子的键长

Table 1 Bond lengths of 2-(3'-iodo-4'-aminophenyl) benzothiazole

键长 (Bond lengths)	测量值 (Measured values)/nm	计算值 (Calculated values)/nm
I(1)-C(2)	0.210 0(4)	0.214 8
S(1)-C(8)	0.173 5(5)	0.175 2
S(1)-C(7)	0.175 2(4)	0.179 0
N(1)-C(7)	0.129 4(5)	0.130 1
N(1)-C(13)	0.139 5(6)	0.138 3
N(2)-C(1)	0.136 2(5)	0.138 5
C(1)-C(6)	0.140 1(6)	0.141 3
C(1)-C(2)	0.140 9(6)	0.140 8
C(2)-C(3)	0.136 2(5)	0.138 9
C(3)-C(4)	0.139 4(5)	0.140 3
C(4)-C(5)	0.140 0(6)	0.140 8
C(4)-C(7)	0.146 5(6)	0.146 4
C(5)-C(6)	0.134 6(6)	0.138 2
C(8)-C(9)	0.139 2(6)	0.139 6
C(8)-C(13)	0.139 7(6)	0.141 7
C(9)-C(10)	0.135 7(6)	0.139 4
C(10)-C(11)	0.138 2(7)	0.140 6
C(11)-C(12)	0.137 0(7)	0.139 0
C(12)-C(13)	0.139 8(6)	0.140 3

表 2 2-(3'-碘-4'-氨基苯基)

苯并噻唑分子的键角

Table 2 Bond angles of

2-(3'-iodo-4'-aminophenyl)benzothiazole

键角 (Bond angles)	测量值(Measured values)/ (°)	计算值(Calculated values)/ (°)
C(8)-S(1)-C(7)	89.5(2)	88.8
C(7)-N(1)-C(13)	110.5(4)	112.0
C(1)-N(2)-H(2A)	120.0	116.5
C(1)-N(2)-H(2B)	120.0	117.7
H(2A)-N(2)-H(2B)	120.0	113.9
N(2)-C(1)-C(6)	120.7(4)	119.9
N(2)-C(1)-C(2)	123.6(4)	123.2
C(6)-C(1)-C(2)	115.7(4)	116.8
C(3)-C(2)-C(1)	121.9(4)	121.7
C(3)-C(2)-I(1)	119.4(3)	118.1
C(1)-C(2)-I(1)	118.7(3)	120.2
C(2)-C(3)-C(4)	121.4(4)	120.8
C(2)-C(3)-H(3)	119.3	119.0
C(4)-C(3)-H(3)	119.3	120.2
C(3)-C(4)-C(5)	116.7(4)	118.1
C(3)-C(4)-C(7)	122.4(4)	122.2
C(5)-C(4)-C(7)	120.9(4)	119.7
C(6)-C(5)-C(4)	121.9(4)	120.8
C(6)-C(5)-H(5)	119.1	120.4
C(4)-C(5)-H(5)	119.1	118.8
C(5)-C(6)-C(1)	122.3(4)	121.8
C(5)-C(6)-H(6)	118.8	119.7
C(1)-C(6)-H(6)	118.8	118.5
N(1)-C(7)-C(4)	124.0(4)	124.0
N(1)-C(7)-S(1)	115.6(3)	114.6
C(4)-C(7)-S(1)	120.4(3)	121.4
C(9)-C(8)-C(13)	121.6(4)	121.5
C(9)-C(8)-S(1)	129.6(4)	129.3
C(13)-C(8)-S(1)	108.8(3)	109.1
C(10)-C(9)-C(8)	117.9(5)	118.0
C(10)-C(9)-H(9)	121.1	120.8
C(8)-C(9)-H(9)	121.1	121.2
C(9)-C(10)-C(11)	121.7(5)	121.0
C(9)-C(10)-H(10)	119.2	119.3
C(11)-C(10)-H(10)	119.2	119.7
C(10)-C(11)-C(12)	121.0(4)	120.9
C(12)-C(11)-H(11)	119.5	119.6
C(10)-C(11)-H(11)	119.5	119.4
C(11)-C(12)-C(13)	118.9(5)	119.0
C(11)-C(12)-H(12)	120.5	121.7
C(13)-C(12)-H(12)	120.5	119.3
N(1)-C(13)-C(12)	125.5(4)	125.2
N(1)-C(13)-C(8)	115.7(4)	115.4
C(12)-C(13)-C(8)	118.8(4)	119.5

2.2 定量构效关系

优良的 A β 显像剂必须具有高的初始脑摄取、高的 A β 亲和性和低的非特异亲和性。A β 亲和性是筛选 A β 显像剂的重要指标之一。一般认为,含有给电子基团(-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OH, -OMe)并且有大共轭体系的化合物具有高的 A β 亲和性,但一些类似的化合物 A β 亲和性较低。对文献[14]报道的 28 个 2-苯基苯并噻唑类 A β 显像剂进行定量构效关系研究。2-苯基苯并噻唑衍生物的分子结构示于图 1。生物特性参数和分子结构参数列于表 3。

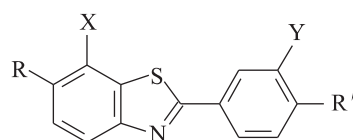


图 1 2-苯基苯并噻唑衍生物的分子结构

Fig. 1 General structure of 2-arylbenzothiazole derivatives

Wang 等^[14]定性得出:4'-位有氨基或甲氨基的 2-苯基苯并噻唑类化合物在其氨基或甲氨基的邻位引入碘原子,可提高其 A β 亲和性,并且其 A β 亲和性随脂溶性的增大而提高。利用其文献数据,以 lg K_i为因变量、lg P 为自变量进行线性回归分析,得到定量构效关系如下:

$$\lg K_i = 1.843 - 0.382 \lg P \quad (1)$$

$$(n = 28, r = 0.782, s = 0.3252,$$

$$F_{1,26} = 40.869, \text{Sig} = 0.000)$$

以 lg K_i为因变量,lg P、V_m、H_e、D_p、E_{HOMO}、E_{LUMO}为自变量进行多元线性回归,采用逐个剔除、逐步回归等方法建立多元线性回归方程如下:

$$\lg K_i = 163.593 - 0.790 \lg P + 0.0391 V_m - 67.357 \lg V_m + 0.0975 H_e - 25.460 E_{\text{HOMO}} \quad (2)$$

$$(n = 28, r = 0.861, s = 0.2880,$$

$$F_{4,23} = 12.654, \text{Sig} = 0.000)$$

对回归方程的检验包括:方差分析(统计量 F 检验)、偏回归系数的显著性检验(统计量 t 检验)和相关系数 r。回归方程中各参数的物理意义如下:n,参与回归的化合物的数量;r,相关系数;s,标准偏差;F_{df1,df2},回归自由度 df1 和剩余自由度 df2 下的 F 值,df1 等于方程中的变量数,df2 = n - df1 - 1;Sig, F 检验的显著性水平;自变量剔除标准为 Sig < 0.05 时自变量保留, Sig > 0.1 时则自变量剔除。

表 3 2-苯基苯并噻唑衍生物定量构效关系研究用参数数据

Table 3 Data of parameters of 2-arylbenzothiazole derivatives used in the QSAR analysis

No.	R	R'	X Y	$10^9 K_i /$ (mol · L ⁻¹)	$\lg [K_i /$ (mol · L ⁻¹)]	$\lg P$	$10^3 V_m /$ nm ³	$\frac{H_c}{4.18} /$ (kJ · mol ⁻¹)	$D_p /$ Deby	$E_{HOMO} /$ a. u	$E_{LUMO} /$ a. u
1	H	NH ₂	H H	36.8	1.566	1.98	671.24	-14.560	2.762 0	-0.201 44	-0.049 36
2	H	NHMe	H H	11.5	1.061	2.69	723.17	-12.060	3.407 1	-0.194 82	-0.046 68
3	OH	NH ₂	H H	45.6	1.659	0.66	692.19	-22.510	3.591 6	-0.196 15	-0.047 06
4	OH	NHMe	H H	4.3	0.633	1.23	744.39	-20.020	4.195 8	-0.190 71	-0.044 42
5	NO ₂	NH ₂	H H	17.4	1.241	2.21	728.97	-20.550	9.939 1	-0.220 08	-0.100 32
6	NO ₂	NHMe	H H	2.75	0.439	2.96	781.63	-18.080	10.973 6	-0.212 01	-0.098 13
7	Br	NH ₂	H H	7.22	0.859	2.87	733.61	-15.410	4.826 3	-0.205 54	-0.057 08
8	Br	NHMe	H H	1.69	0.228	3.64	785.67	-12.920	5.624 9	-0.198 95	-0.054 34
9	OMe	NH ₂	H H	7.0	0.845	1.87	747.32	-16.730	1.839 9	-0.193 72	-0.045 42
10	OMe	NHMe	H H	4.9	0.690	2.58	799.21	-14.220	2.069 9	-0.187 44	-0.041 83
11	OCH ₂ OCH ₃	NH ₂	H H	53.6	1.729	1.86	830.66	-17.440	2.624 6	-0.195 78	-0.047 12
12	COOCH ₃	NH ₂	H H	17.9	1.253	2.07	804.99	-18.790	4.377 2	-0.208 77	-0.067 53
13	H	NH ₂	H I	8.32	0.920	3.17	749.07	-14.790	1.767 0	-0.208 35	-0.056 35
14	H	NHMe	H I	4.94	0.694	3.90	801.22	-12.520	1.708 0	-0.214 17	-0.062 75
15	OH	NH ₂	H I	11.1	1.045	1.65	770.38	-22.740	1.973 0	-0.202 60	-0.054 11
16	OH	NHMe	H I	3.22	0.508	2.35	822.53	-20.450	1.234 4	-0.208 14	-0.060 66
17	NO ₂	NH ₂	H I	4.6	0.663	3.33	806.75	-20.800	8.978 3	-0.225 97	-0.104 10
18	NO ₂	NHMe	H I	1.0	0.000	4.08	858.82	-18.560	8.102 9	-0.229 84	-0.107 15
19	Br	NH ₂	H I	0.67	-0.174	4.11	811.15	-15.650	3.855 3	-0.211 93	-0.063 66
20	Br	NHMe	H I	1.6	0.204	4.86	863.00	-13.380	3.219 8	-0.217 21	-0.069 66
21	OMe	NH ₂	H I	4.4	0.643	3.08	825.54	-16.960	2.251 6	-0.199 91	-0.052 41
22	OMe	NHMe	H I	1.93	0.286	3.80	877.50	-14.670	2.958 7	-0.205 16	-0.058 90
23	OCH ₂ OCH ₃	NH ₂	H I	15.1	1.179	3.03	908.92	-17.670	3.433 2	-0.201 94	-0.053 96
24	COOCH ₃	NH ₂	H I	3.34	0.524	3.29	882.68	-19.040	3.991 5	-0.215 16	-0.072 96
25	NH ₂	OH	H H	52.8	1.723	0.70	693.02	-22.490	1.801 3	-0.194 51	-0.048 07
26	NH ₂	OH	I H	26.3	1.420	1.60	765.65	-22.710	2.199 0	-0.200 20	-0.053 16
27	NH ₂	OMe	H H	6.9	0.839	1.76	748.72	-16.690	1.335 8	-0.192 33	-0.046 07
28	NH ₂	OMe	I H	3.6	0.556	2.95	821.10	-16.890	2.091 3	-0.197 93	-0.051 16

通过统计量 F 检验和 t 检验, 方程(1)和方程(2)都具有统计学意义。定量构效关系研究表明, $\lg K_i$ 与 $\lg P$ 呈负相关, 即化合物的脂溶性越大, 其抑制常数越小, $A\beta$ 亲和性就越大。方程(1)的相关系数为 0.782, 方程(2)的相关系数为 0.861, 说明脂溶性是影响 2-苯基苯并噻唑衍生物 $A\beta$ 亲和性的主要因素, 另外, V_m 、 H_c 、 E_{HOMO} 等分子结构参数也对 $A\beta$ 亲和性有影响, 所以方程(2)的相关性比方程(1)明显提高。

根据方程(2)计算得到 28 个 2-苯基苯并噻唑

衍生物的 $\lg K_i$ 值与其 $\lg K_i$ 实验值的关系示于图 2。由图 2 可知, 计算值与实验值基本吻合, 说明得到的定量构效关系可靠, 可用于对 2-苯基苯并噻唑衍生物 $A\beta$ 亲和性进行预测。

3 结 论

¹¹C 或 ¹²³I 标记的含有给电子基团的 2-苯基苯并噻唑衍生物是一类潜在的 $A\beta$ 显像剂。本工作对其定量构效关系进行了研究, 结果表明, $A\beta$ 亲和性与化合物的 $\lg P$ 、 V_m 、 $\lg V_m$ 、 H_c 和 E_{HOMO}

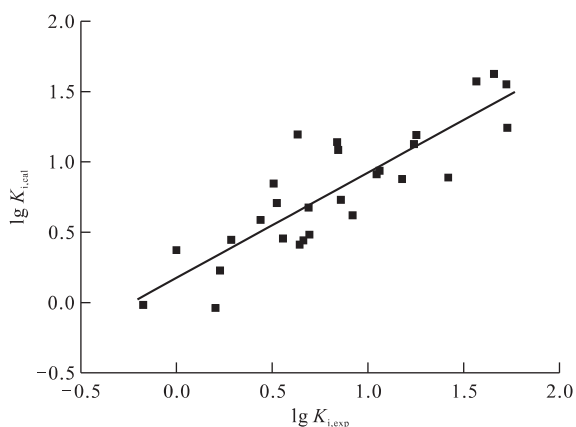


图2 方程(2)的计算值与实验值的比较

Fig. 2 Comparison of experimental $\lg K_{i,\text{exp}}$ with calculated $\lg K_{i,\text{cal}}$ obtained from equation (2)

呈线性相关,其中脂溶性参数 $\lg P$ 是影响 A β 亲和性的主要因素。得到的定量构效关系可用于对新的类似化合物的 A β 亲和性的预测。

参考文献:

- [1] Hardy J, Selkoe D J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics[J]. Science, 2002, 295: 353-356.
- [2] Selkoe D J. Imaging Alzheimer's Amyloid[J]. Nature Biotechnology, 2000, 18(7): 823-824.
- [3] Zamrini E, Santi S D, Tolar M. Imaging is Superior to Cognitive Testing for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease[J]. Neurobiol Aging, 2004, 25: 685-691.
- [4] Klunk W E, Debnath M L, Pettegrew J W, Chrysamine G Binding to Alzheimer and Control Brain: Autopsy Study of a New Amyloid Probe[J]. Neurobiol Aging, 1995, 16: 541-548.
- [5] Styren S D, Hamilton R L, Styren G C, et al. X-34, A Fluorescent Derivative of Congo Red: A Novel Histochemical Stain for Alzheimer's Disease Pathology[J]. J Histochem Cytochem, 2000, 48: 1 223-1 232.
- [6] Zhuang Z P, Kung M P, Hou C, et al. Radioiodinated Styrylbenzenes and Thioflavins as Probes for Amyloid Aggregates[J]. J Med Chem, 2001, 44 (12): 1 905-1 914.
- [7] Klunk W E, Wang Y, Huang G F, et al. Uncharged Thioflavin-T Derivatives Bind to Amyloid-Beta Protein With High Affinity and Readily Enter the Brain[J]. Life Sci, 2001, 69: 1 471-1 484.
- [8] Mathis C A, Bacskai B J, Kajdasz S T, et al. A Lipophilic Thioflavin-T Derivative for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Amyloid in Brain[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12: 295-298.
- [9] Engler H, Nordberg A, Blomquist G, et al. First Human Study With a Benzothiazole Amyloid-Imaging Agent in Alzheimer's Disease and Control Subjects (Abstract)[J]. Neurobiol Aging, 2002, 23 (1): S429.
- [10] Klunk W E, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease With Pittsburgh Compound-B[J]. Ann Neurol, 2004, 55: 306-319.
- [11] Mathis C A, Wang Y, Klunk W E. Imaging β -Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles in the Aging Human Brain[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10: 1 469-1 492.
- [12] Wang Y, Klunk W E, Huang G F, et al. Synthesis and Evaluation of 2-(3'-Iodo-4'-Aminophenyl)-6-Hydroxybenzothiazole for in Vivo Quantitation of Amyloid Deposites in Alzheimer's Disease[J]. J Mol Neurosci, 2002, 19: 11-16.
- [13] Zhuang Z P, Kung M P, Hou C, et al. IBOX (2-(4-Dimethylaminophenyl)-6-Iodobenzoxazole): A Ligand for Imaging Amyloid Plaques in the Brain[J]. Nucl Med Biol, 2001, 28: 887-894.
- [14] Wang Y, Mathis C A, Huang G F, et al. Effects of Lipophilicity on the Affinity and Nonspecific Binding of Iodinated Benzothiazole Derivatives[J]. J Mol Neurosci, 2003, 20(3): 255-260.
- [15] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, et al. Gaussian 98, Revision A. 6[M]. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [16] HyperChem 7.0 Evaluation Release for Windows[M]. Hypercube, Inc., 2002.
- [17] 王武尚,刘伯里,高敏. $3'-^{125}\text{I}$ -BTA-0 的直接标记法及其晶体结构[J]. 核化学与放射化学, 2007, 29 (4): 238-243.