

## $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL})_2]^+$ 类配合物的定量构效关系\*

张华北 李波 戴梅

(北京师范大学化学系, 北京 100875)

**摘要** 用半经验量子化学方法中的 ZINDO/1 对 15 种  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL})_2]^+$  类配合物的结构进行了优化, 得到各种物理化学参数和电性参数, 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 4 个方程. 利用所得方程, 提出了该类配合物的心肌摄取机理主要为氧化还原反应机理.

**关键词:** ZINDO/1, 心肌摄取, 作用机理, 氧化还原, 定量构效关系(QSAR)

**中图分类号:** O621.15, O621.13

锝标记心肌灌注显像剂是心肌放射性药物的重要组成部分. 对于该类心肌显像剂, 心肌摄取量与局部心肌血流灌注成正比, 在显像时表现为正常心肌显影而病灶区出现放射性稀疏或缺损, 称为“冷区”显像剂.  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  标记的心肌灌注显像剂中, +1 价的化合物占主要部分<sup>[1]</sup>.  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -dmpe 类 +1 价化合物即  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}[1, 2\text{-bis}(\text{dimethylphosphino})\text{ethane}]_2\text{X}_2$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ) 是八十年代前期心肌灌注显像剂研究的热门, 但它在人体内发生还原反应而无法成为理想的心肌灌注显像剂<sup>[2]</sup>. 人们研究方向转为以  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -dmpe 类化合物的骨架为基础, 对其进行修饰. 通常醚基团被认为是具有合适的脂溶性, 向 dmpe 骨架的烷基链中引入氧原子, 即形成醚基团被认为是一种可行的手段. 1990 年, Chiu 和 Kelly 等<sup>[3]</sup>报导了一系列  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  双齿有机膦 +1 价阳离子配合物的制备及其生物性能. 其中,  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{PL46})_3]^+$  和  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})(\text{PL37})_2]^+$  在动物体内表现出高的心肌摄取和滞留, 及较快的非靶组织清除率. 结果证明既改善了配合物的脂溶性, 也提高了配合物的稳定性. 药物的作用机理对新药的发现有非常重要的意义. 定量构效关系(QSAR) 研究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), 以此为根据设计和发现新药物. QSAR 方法在常规药物的研制中已经有很多成功的例子, 如硝苯定、氟哌酸等<sup>[4]</sup>. 因此反应构效关系

方法和药物机理研究应在药物研制领域得到更多的应用<sup>[5-7]</sup>.

尽管世界各国对心肌灌注显像剂已做了大量研究工作, 积累了很多实验数据, 但迄今为止, 它们的摄取机理仍只是依靠经验猜测. 而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. 本文计算了具有典型意义的系列配合物<sup>[3]</sup>—— $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL})_2]^+$  系列.  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL})_2]^+$  系列中支链醚的加入起了重要作用. 通过计算结果对该类化合物的心肌摄取机制进行推测, 旨在为此类显像剂的药物分子设计提供理论依据.

### 1 理论计算

系列物基本骨架使用 Hyperchem(2000 Hypercube, Inc. release 6.0) 软件的 3D Model 模块搭建<sup>[8]</sup>, 取代基结构用 3D 方法构造. 分子结构用分子力学方法进行了优化, 然后对其优势构象用半经验

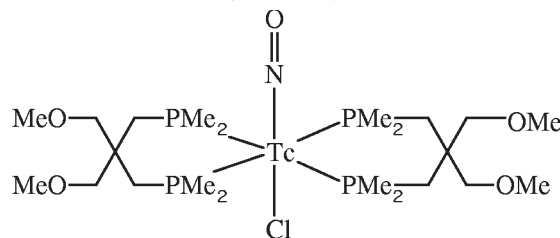


图 1  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL37})_2]^+$  分子结构

Fig. 1 The molecular structure of  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL37})_2]^+$

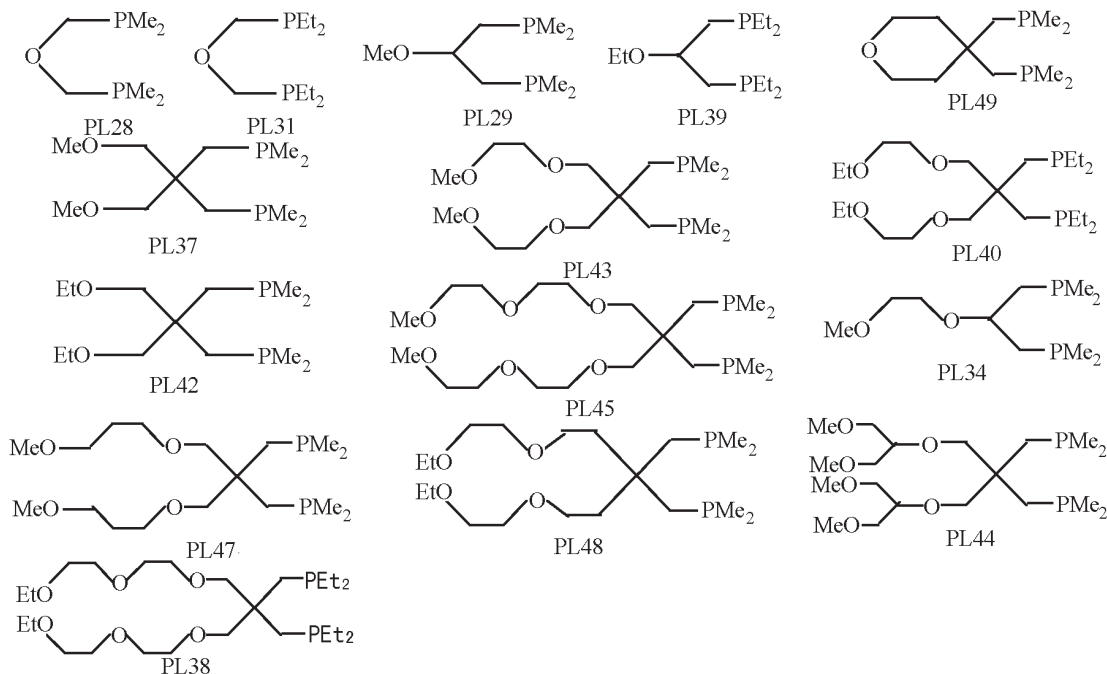


图 2 配体的结构

Fig. 2 The ligand structures used in this study

量子化学方法中的 ZINDO/1<sup>[81]</sup> 做进一步的结构优化, 并做电子结构计算, 得到了一些物化参数, 如所有原子的净电荷、分子偶极矩、分子的最低空轨道 ( $E_{\text{lumo}}$ ) 和最高占据轨道能量 ( $E_{\text{homo}}$ )。使用 Hyperchem 的 QSAR Properties Module 模块计算得到分子表面积 (surface area, 简称 S. A.)。全部工作使用

Hyperchem 6.0 软件包完成。配合物  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL37})_2]^+$  分子结构如图 1, 配体结构如图 2 所示, 配体编号采用原文献<sup>[31]</sup>的编号。多元线性回归分析用标准程序 (GFA Systemtechnik GmbH) 完成。本文中  $Q_{\text{max}}^+$  表示分子最大正电荷,  $\Sigma Q^+$  表示原子所有正电荷之和,  $\Sigma Q^-$  表示所有原子负电荷之和,  $\Sigma Q^-(\text{O})$  表

表 1 心肌摄取值 (ID)、相关参数值、实验值 ( $Y_{\text{obsd}}$ )、方程计算值 ( $Y_{\text{calc}}$ ) 及其偏差Table 1 The percent injected dose per organ (ID), parameters used in the equations, biodistribution value determined experimentally ( $Y_{\text{obsd}} = \lg[\text{ID}]$ ), calculated by eq. 1  $Y_{\text{calc}}$  and  $\Delta Y$ 

complex	ID	S. A. (nm <sup>2</sup> )	$\Sigma Q^+$ (a. u.) <sup>*</sup>	$-\Sigma Q^-$ (a. u.)	$-\Sigma Q^-(\text{O})$ (a. u.)	$Q_{\text{max}}^+$ (a. u.)	$Y_{\text{obsd}}$	$Y_{\text{calc}}$	$\Delta Y$
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL28})_2]^+$	0.21	4.580	3.501	2.511	0.478	0.269	-0.678	-0.702	0.024
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL29})_2]^+$	0.68	4.830	4.578	2.955	0.557	0.262	-0.167	-0.124	-0.043
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL31})_2]^+$	1.40	6.308	4.298	3.371	1.065	0.276	0.146	0.224	-0.078
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL34})_2]^+$	0.48	4.583	3.735	2.735	0.489	0.264	-0.319	-0.203	-0.116
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL37})_2]^+$	2.26	6.764	5.077	3.389	1.106	0.263	0.354	0.027	0.327
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL38})_2]^+$	1.12	5.945	4.289	3.290	1.019	0.266	0.049	-0.098	0.148
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL39})_2]^+$	1.26	13.789	7.245	6.245	3.309	0.263	0.100	0.002	0.098
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL40})_2]^+$	1.30	4.822	4.344	3.344	0.606	0.262	0.114	0.066	0.048
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL42})_2]^+$	1.22	9.908	6.101	5.155	2.213	0.263	0.086	0.266	-0.180
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL43})_2]^+$	0.83	6.005	5.059	4.059	1.115	0.264	-0.081	-0.037	-0.044
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL44})_2]^+$	1.43	9.895	5.380	4.380	2.118	0.263	0.155	0.178	-0.023
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL45})_2]^+$	0.46	11.262	6.503	5.503	3.223	0.264	-0.337	-0.206	-0.131
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL47})_2]^+$	1.52	13.775	6.427	5.476	3.214	0.264	0.182	0.142	0.040
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL48})_2]^+$	0.66	10.038	5.841	4.618	2.183	0.263	-0.180	-0.163	-0.018
$[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL49})_2]^+$	0.32	11.599	5.904	4.905	2.147	0.264	-0.495	-0.444	-0.051

\* atomic unit

示支链氧电荷之和。

## 2 结果和讨论

所得的所有物化参数均参与线性回归,依次去除不相关量,得到线性回归方程。相关参数值和心肌摄取值(ID)列于表1。

所得方程如下:

$$\begin{aligned} \lg[\text{ID}] = & 7.925(\pm 3.168) + 1.809(\pm 0.332) \cdot \\ & E_{\text{lumo}} - 0.00041(\pm 0.00014) \text{ S. A.} \\ & - 29.572(\pm 11.886) Q_{\text{max}}^+ \\ n = & 15, \quad s = 0.141, \quad r = 0.899, \\ F = & 15.509, \quad r(\text{cr. val.}) = 0.807 \quad (1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \lg[\text{ID}] = & 9.5195(\pm 3.4340) + 1.876(\pm 0.364) \cdot \\ & E_{\text{lumo}} - 0.132(\pm 0.048) \Sigma Q^+ \\ & - 34.296(\pm 12.693) Q_{\text{max}}^+ \\ n = & 15, \quad s = 0.147, \quad r = 0.890, \\ F = & 14.034, \quad r(\text{cr. val.}) = 0.800 \quad (2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \lg[\text{ID}] = & 8.125(\pm 3.434) + 1.938(\pm 0.398) \cdot \\ & E_{\text{lumo}} + 0.122(\pm 0.048) \Sigma Q^- \\ & - 29.749(\pm 12.831) Q_{\text{max}}^+ \\ n = & 15, \quad s = 0.152, \quad r = 0.882, \\ F = & 12.858, \quad r(\text{cr. val.}) = 0.781 \quad (3) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \lg[\text{ID}] = & 8.248(\pm 3.357) + 1.874(\pm 0.369) \cdot \\ & E_{\text{lumo}} + 0.131(\pm 0.049) \Sigma Q^-(\text{O}) \\ & - 31.294(\pm 12.606) Q_{\text{max}}^+ \\ n = & 15, \quad s = 0.149, \quad r = 0.888, \\ F = & 13.663, \quad r(\text{cr. val.}) = 0.764 \quad (4) \end{aligned}$$

式中,  $n$  为回归分子数;  $s$  为标准偏差;  $r$  为多元相关系数;  $r(\text{cr. val.})$  为交叉验证相关系数 (leave-one-out), 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<sup>[9]</sup>;  $F$  为  $F$  统计量。方程中数字为参量相应系数, 括号内的量为相应偏差。

由以上方程可见, 心肌摄取与 LUMO 轨道能量、负电荷总和、醚链氧电荷之和成正相关; 与所有正电荷之和、分子表面积、最大正电荷成负相关。

在方程(1)中, 心肌摄取的对数值与  $E_{\text{lumo}}$ 、S. A.、 $Q_{\text{max}}^+$  具有很好的相关。LUMO 是分子最低空轨道, 具有较低  $E_{\text{lumo}}$  的阳离子配合物很容易发生还原反应而被还原为零价。众所周知, +1 价阳离子配合物具有非常好的心肌亲和性。但是, +1 价阳离子配合物如果具有很低的 LUMO 轨道能量, 在体内很容易被还原为零价。这种体内的还原反应降低了以阳离子形式存在的配合物的数量, 以离子状态存在

的配合物较之以电中性存在的配合物有更大的极性。因此, 体内的还原反应降低了配合物的极性, 从而使心肌摄取降低。分子表面积与心肌摄取成负相关。配合物主要通过被动扩散进入心肌细胞, 分子表面积越小, 越容易通过存在于血液与心肌细胞间的屏障。同时, 因为库仑力的影响, 带有较高的最大正电荷的配合物, 容易被带负电荷的基团进攻, 还原反应的能垒也就容易被克服。因此, 具有较低  $E_{\text{lumo}}$  的离子较容易被还原到它的中性形式, 结果降低了以阳离子形式存在的配合物的数量, 从而影响了心肌摄取。因此, 方程(1)所反映的心肌摄取机理可以用氧化-还原反应进行解释。

在方程(2)中,  $\lg[\text{ID}]$  与分子正电荷之和成负相关。具有较高的正电荷之和的配合物将会拉近负电基团。这种作用将会导致配合物被还原从而降低心肌摄取。

$\Sigma Q^-$  和  $\Sigma Q^-(\text{O})$  之间相关性很高 ( $r = 0.951$ )。比较方程(3)和方程(4),  $\Sigma Q^-(\text{O})$  ( $r = 0.888$ ) 是比  $\Sigma Q^-$  更好的一个参数。 $\Sigma Q^-(\text{O})$  是在醚链上的氧原子电荷之和, 考虑到氢键相互作用, 就可以理解  $\Sigma Q^-(\text{O})$  增加了化合物的亲水性。通常, 对于具有相同结构的化合物, 在其脂溶性和蛋白质结合之间存在一定的关系。具有较高脂溶性的化合物更容易与蛋白质结合<sup>[10-11]</sup>。对于  $^{99}\text{Tc}^m$  阳离子配合物而言, 与血浆蛋白的较高结合将会降低心肌摄取。在支链中加入氧杂原子, 增加了配合物的亲水性, 降低了与蛋白质的结合, 并提高了心肌摄取。此外, 具有较高  $\Sigma Q^-(\text{O})$  的配合物会排斥负电基团, 这对增加心肌摄取也有帮助。据报导<sup>[12-13]</sup>, 具有醚基团的配合物比与具有相同脂溶性但却没有醚基团的配合物具有更高的心肌摄取。如上所述, 醚基团并不仅仅提高了亲水性, 并且参与了对负电基团的排斥, 有助于提高心肌摄取。

从以上讨论可知, 该系列配合物的  $E_{\text{lumo}}$  较低, 比较容易被还原, 从而降低了心肌摄取。因此氧化-还原反应的摄取机理对于该类药物的设计起重要的指导作用。要得到理想的心肌摄取配合物, 首先应保证此配合物在体内不发生不利于心肌摄取的氧化还原反应, 或者发生有利于心肌摄取的氧化还原反应。

致谢: 刘伯里院士对本文进行了认真的审阅并提出了宝贵的意见, 在此表示衷心感谢。

## References

- 1 Nishiyama, H.; Deutsch, E.; Adolph, R. J.; Sodd, V. J.; Libson, K.; Saenger, E. L.; Gerson, M. C.; Gabel, M.; Lukes, S. J.; Vanderheyden, J. L.; Fortman, D. L.; Scholz, K. L.; Grossman, L. W.; Williams, C. C. *J. Nucl. Med.*, **1982**, *23*(12): 1093
- 2 Deutsch, E.; Bushong, W.; Glavan, K. A.; Elder, R. C.; Sodd, V. J.; Scholz, K. L.; Fortman, D. L.; Lukes, S. J. *Science*, **1981**, *214*: 85
- 3 Griffiths, D. V.; Latham, I. A.; Chiu, K. W.; Edwards, P. G.; Kelly J. D. Cationic complexes of technetium-99m. U. S. Patent, 4, 916, 214. 1990
- 4 Xu, W. F. New drug design and exploitation. Beijing: Scientific Press, 2001 [徐文方. 新药设计与开发. 北京: 科学出版社, 2001]
- 5 Howard, S.; Margart, L.; Brain, M. G. *J. Nucl. Med.*, **1986**, *27*: 404
- 6 Deutsch, E.; Gerundini, P.; Fanzio, F. New procedures in nuclear medicine. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988: 81
- 7 Deutsch, E.; Glavan, K. A.; Sodd, V. J.; Nishiyama, H.; Ferguson, D. L.; Lukes, S. J. *J. Nucl. Med.*, **1981**, *22*(10): 897
- 8 Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.*, **1989**, *10*: 209
- 9 Chen, K. X.; Jiang, H. L.; Ji, R. Y. Computer-aided drug design. Shanghai: Shanghai Scientific Technology Press, 2000 [陈凯先, 蒋华良, 嵇汝运. 计算机辅助药物分子设计. 上海: 上海科学技术出版社, 2000]
- 10 Gerundini, P.; Maffioli, L. *J. Nucl. Med.*, **1989**, *30*(8): 1415
- 11 Gerundini, P.; Savi, A.; Gilardi, M. C.; Margonato, A.; Vicedomini, G.; Zecca, L.; Hirth, W.; Libson, K.; Bhatia, J. C.; Fazio, F. *J. Nucl. Med.*, **1986**, *27*(3): 409
- 12 Iskandrian, A. S.; Heo, J.; Kong, B.; Lyons, E.; Marsch, S. *Am. J. Cardiol.*, **1989**, *64*(5): 27
- 13 Kelly, J. D.; Chiu, K. W.; Latham, I. A. Ligands and cationic complexes thereof with technetium-99m. U. S. Patent, 5, 045, 302. 1991

## QSAR of $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL})_2]^+$ Complexes \*

Zhang Hua-Bei      Li Bo      Dai Mei  
( Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875 )

**Abstract** The geometries of fifteen  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{NO})\text{Cl}(\text{PL})_2]^+$  complexes were optimized by semi-empirical quantum mechanics method——ZINDO/1 and many physical and chemical descriptors were obtained. Four equations were obtained by the multiple regression between these descriptors and heart initial uptake. New uptake mechanism of redox mechanism was revealed when analyzing these equations.

**Keywords:** ZINDO/1, Heart uptake, Uptake mechanism, Redox, QSAR (quantitative structure-activity relationship)