

## 6-[4-(取代哌嗪基)苯基]-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮类化合物的三维定量构效关系研究

张俊<sup>1</sup>, 孙青葵<sup>1</sup>, 徐建明<sup>1</sup>, 薛云云<sup>1</sup>, 曾娟<sup>2</sup>, 黄晓瑾<sup>3</sup>, 吴秋业<sup>1</sup> (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 华东理工大学药学院, 上海 200237; 3. 中国人民解放军第85医院药剂科, 上海 200052)

**摘要** 本文采用比较分子力场分析法(CoMFA), 系统研究了自行合成的34个6-[4-(取代哌嗪基)苯基]-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮类化合物和参比化合物CCF17810的三维定量构效关系。所建立CoMFA模型的交叉相关系数 $q^2$ 值为0.663, 具有较强的预测能力。利用CoMFA模型的三维等值线图直观地解释了化合物的构效关系, 阐明了化合物结构中哌嗪末端N原子上不同取代基对抗血小板聚集活性的影响, 为进一步结构优化提供了重要信息。

**关键词** 吡嗪酮; 抗血小板聚集; 比较分子力场分析法; 三维定量构效关系

中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)03-0178-04

### 3D-QSAR Study of a Series of 6-[4-Substituted-piperazinyl]phenyl]-4,5-Dihydro-3(2H)-Pyridazinones

ZHANG Jun<sup>1</sup>, SUN Qing-kui<sup>1</sup>, XU Jian-ming<sup>1</sup>, XUE Yun-yun<sup>1</sup>, ZENG Juan<sup>2</sup>, HUANG Xiao-jin<sup>3</sup>, WU Qiu-ye<sup>1</sup> (1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Pharmacy, East China University of Science & Technology, Shanghai 200237, China; 3. Department of Medicament, No. 85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China)

**ABSTRACT** Three dimensional structure activity relationship (3D-QSAR) has been studied on a series of 6-[4-Substituted-piperazinyl]phenyl]-4,5-Dihydro-3(2H)-Pyridazinones by using Using comparative molecular field analysis (CoMFA). The resulting CoMFA model had a cross validated coefficient  $q^2$  of 0.663 respectively, which showed a strong predictive ability. The 3D contour maps of CoMFA provided a smooth and interpretable explanation of the structure-antiplatelet aggregation activity relationship for the compounds. The analysis of the 3D contour plots permitted interesting conclusions about the effects of different substituent groups at the position of the N atom on the terminal of piperazine group on the antiplatelet aggregation activity, which will guide the design of novel antiplatelet aggregation compounds with relatively high activity.

**KEY WORDS** pyridazinone; antiplatelet aggregation; CoMFA; 3D-QSAR

心脑血管疾病是威胁人类生命健康的主要病症之一, 其发病率、致残率和致死率都居各类疾病之首, 而大多数心脑血管疾病都与血栓形成和血栓栓塞有着密切的联系<sup>[1]</sup>。吡嗪酮类化合物抑制血小板聚集作用和非儿茶酚胺强心苷类的强心作用引起了人们的广泛关注。该类化合物可特异性地抑制细胞cAMP磷酸二酯酶III(PDEIII), 提高cAMP水平, 具有较强的正性肌力作用和抗血小板聚集作用<sup>[1]</sup>, 近年来发现了一些活性较好的化合物, 如: 6-[4-(4-乙酰基哌嗪基)苯基]-5-甲基-

4,5-二氢-3(2H)吡嗪酮<sup>[2]</sup>、CCF17810<sup>[3]</sup>、C1914<sup>[4]</sup>、C1930<sup>[5]</sup>、MCF154<sup>[6]</sup>、Pimobendan<sup>[7]</sup>等一系列化合物。为进一步研究该类化合物, 发现活性更好的化合物, 本文用比较分子力场分析法(comparative molecular field analysis, CoMFA)<sup>[8]</sup>对自行合成的34个该类化合物<sup>[5-9]</sup>进行三维定量构效关系研究, 建立3D-QSAR模型, 为进一步优化设计提供重要依据。

#### 1 材料和方法

将自行合成的34个该类化合物和参比化合物CCF17810随机分成训练组(30个化合物)和检验组(5个化合物)见表1和表2。活性数据采用化合物

基金项目: 上海市长宁区科委基金(20054Y17001)资助项目。

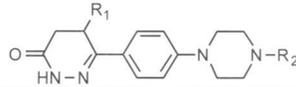
作者简介: 张俊(1981-), 男, 助教。

通讯作者: 吴秋业. E-mail: wuqy@smmu.edu.cn.

对 ADP 诱导的新西兰大白兔血小板聚集的 IC<sub>50</sub> (单位: μmol/L) 的负对数。所有化合物活性数据测定方法和条件相同, 对照品一致, 数据之间具有可比性。所有分子构建、构象分析和 C<sub>o</sub>MFA 计算计算均

在 Dell Precision670 工作站上, 采用 SYBYL 7.0 商用软件包完成。计算中选用的各项参数除非特别指明均采用缺省值。

表 1 训练组和检验组化合物结构



编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	CH <sub>3</sub>	18	H	
2	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3	H	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
4 <sup>a</sup>	H	<i>iso</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	21	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
5	H	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	22	CH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
6	H	<i>n</i> -C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	23 <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>
7	H	<i>n</i> -C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	24	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>
8	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	25	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>
9	H	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	26	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
10	H	<i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	27	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>
11 <sup>a</sup>	H	<i>o</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	28	CH <sub>3</sub>	<i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>
12	H	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	29	CH <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>
13	H	<i>p</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	30 <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>
14	H		31	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>
15	H	NO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	32	CH <sub>3</sub>	
16 <sup>a</sup>	H		33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>
17	H	CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>2</sub>	34	CH <sub>3</sub>	
Ref.	H				

Ref. 为 CCI-17810; a 为测试组化合物。

表 2 抗血小板活聚集性数据的 C<sub>o</sub>MFA 结果

Compd	IC <sub>50</sub> (μmol/L)	pIC <sub>50</sub>	C <sub>o</sub> MFA Calcd	Compd	IC <sub>50</sub> (μmol/L)	pIC <sub>50</sub>	C <sub>o</sub> MFA Calcd
1	10	-1.000	-0.995	18	9.8	-0.991	-1.009
2	10	-1.000	-0.928	19	10	-1.000	-0.984
3	9.2	-0.964	-0.967	20	7.5	-0.875	-0.903
4 <sup>a</sup>	6.4	-0.806	-0.712	21	8.2	-0.914	-0.965
5	2.5	-0.398	-0.356	22	3.4	-0.531	-0.696
6	5.6	-0.748	-0.764	23 <sup>a</sup>	2.1	-0.322	-0.345
7	5.1	-0.708	-0.700	24	4.9	-0.690	-0.723
8	8.8	-0.944	-0.890	25	4.8	-0.681	-0.647
9	5.3	-0.724	-0.795	26	7.8	-0.892	-0.881
10	10	-1.000	-0.924	27	6.5	-0.813	-0.786
11 <sup>a</sup>	3.6	-0.556	-0.830	28	8.4	-0.924	-0.911
12	5.9	-0.771	-0.913	29	9.4	-0.973	-0.823
13	27.4	-1.438	-1.363	30 <sup>a</sup>	10	-1.000	-0.900
14	9.8	-0.991	-1.037	31	20.6	-1.314	-1.360
15	8.9	-0.949	-0.944	32	14.6	-1.164	-1.038
16 <sup>a</sup>	10.6	-1.025	-0.928	33	19.8	-1.297	-1.312
17	21.6	-1.334	-1.331	34	21.5	-1.332	-1.399
Ref	12.5	-1.097	-1.110				

**1.1 药效构象的确定** 本研究采用距离限制的构象系统搜寻法 (SYBYL/ Systematic search-distance map) 的 SYBYL 分子片段库中片段构建所有分子。所有分子均用 SYBYL7.0 中 Sketch Molecule 完成, 然后用标准分子力学方法进行能量优化, 所采用参数为: Tripos 力场, Gasteiger-Hückel 电荷, Powell 能

量优化方法, 能量收敛标准为  $0.042 \text{ kJ}/(\text{mol} \cdot \text{nm})$ 。所得构象系统搜寻法搜寻全局最低能量构象。以全局最低能量构象为药效构象, 以 CCF-17810 为模版分子, 吡嗪酮环的羰基、N、N 和苯环重原子为叠合原子, 通过最小二乘匹配法 (msFit) 叠合所有分子 (见图 1)。

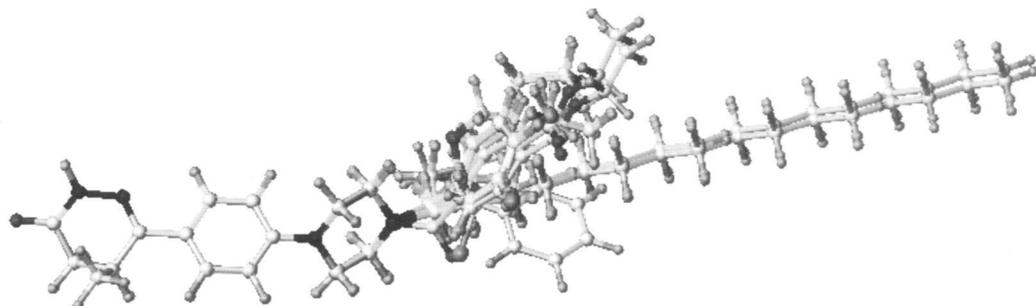


图 1 35 个化合物最低能量构象叠合图

**1.2 CoMFA 模型的建立** 所有化合物荷载 Gasteiger-Hückel 电荷, 自动生成包含叠合分子的三维网格, 用一个  $sp^3$  杂化的正碳离子探测网格点上的静电能和立体场能, 阈值为  $125.604 \text{ kJ}/\text{mol}$ 。PLS 分析时先采用 leave-one-out (LOO) 方法进行交叉验证, 最小过滤值设为  $8.374 \text{ kJ}/\text{mol}$  计算得到交叉验证系数  $q^2$  和最佳组分数 (ONC)。一般认为, 交叉验证系数  $q^2$  值大于 0.5 时, 模型具有可信的预报能力。接着通过已获得的最优组分数通过非交叉验证进行回归计算, 建立相应的 CoMFA 模型, 最后对检验组的 5 个化合物进行了活性预测, 评价预测模型的实际预测能力。

域增大取代基的体积有利于增加化合物的生物活性, 黄色区域表示该区域增大立体位阻将降低化合物的生物活性; 红色区域表示增加负电荷有利于提高生物活性, 蓝色区域表示增加正电荷有利于提高化合物的生物活性。

## 2 结果与讨论

**2.1 CoMFA 模型** 在 CoMFA 研究中, 网格点步长的变化会对模型的建立产生影响。因此, 我们选取了 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3 nm 5 种步长进行了 CoMFA 计算。从 PLS 计算结果看, 不同网格步长对 CoMFA 模型的影响较大, 其中网格步长为 0.2 nm 时得到的结果最为理想。其统计学参数如下: 交叉验证相关系数  $q^2 = 0.663$  最佳主分数  $n = 4$  一般认为  $q^2 > 0.5$  则表明由相应变量建立的模型具有较好的预测能力 (见图 2)。由最佳主分数建立的 CoMFA 模型的传统相关系数  $r^2 = 0.896$   $F = 78.099$  标准偏差  $SD = 0.095$

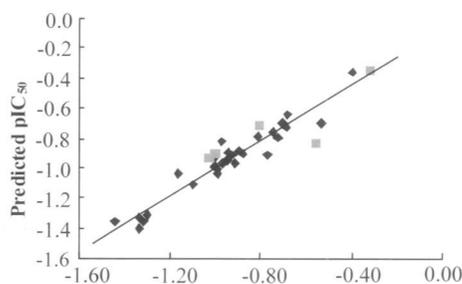


图 2 训练组与检验组化合物活性 ( $pIC_{50}$ ) 实验值和计算值相关图  
◆-训练组 ■-测试组 —线性(训练组)

**2.2 CoMFA 模型的三维等值线图** 图 3 为 CoMFA 模型立体场和静电场 (以化合物 CCF17810 为参考分子) 的三维等值线图。黄色和绿色表示立体特征, 红色和蓝色表示静电特征。绿色区域表示该区

域引入空间位阻较大的结构有利于活性, 如化合物 22 和 5 比参比化合物 (CCF-17810) 的抗血小板聚集的活性提高了 5 倍, 同样化合物 6, 7, 24, 25 的活性都有所提高, 而以 8 个直链的烷基活性最强, 更长的直链烷烃会使活性下降, 不过仍比参比化合物活性强。绿色 B 区域引入空间位阻同样有利于活性, 如化合物 4 和 22 抗血小板聚集活性分别提高 2 倍和 3 倍, 表明在吡嗪末端 N 原子上引入空间位阻较大的短链基团有利于提高化合物的活性。

黄色区域引入空间位阻较大的基团不利于化合

物活性,如化合物 13 31、32、34 的抗血小板聚集的活性明显下降,虽化合物 13 比化合物 12 只增加一个亚甲基,但抗血小板聚集的活性却降低了 5 倍,表明哌嗪末端 N 原子上引入苯基的对位取代基团空间较小有利于提高化合物活性。

蓝色区域引入负电荷不利于化合物活性,化合物 10 为间位 Cl 原子取代,活性虽优于参比化合物

但增加较小,而化合物 9 和 11 分别为对位和邻位 Cl 原子取代,蓝色区域为 H 原子,活性明显提高,为参比化合物的 2 倍。同样蓝色区域为酯类化合物 17 和 33 活性明显减弱,均低于参比化合物的活性,表明哌嗪末端 N 原子上引入苯基的间位引入负电荷或直接在哌嗪末端 N 原子上引入酯基不利于化合物活性。

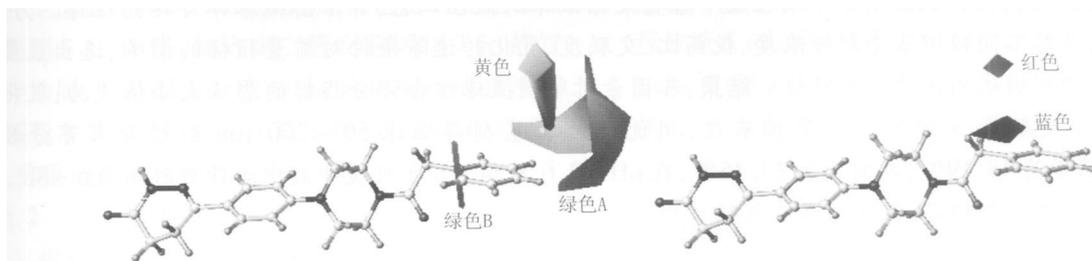


图 3 CoMFA 模型立体场和静电场等值线图

红色区域引入负电荷有利于化合物活性,如化合物 9 和 27,该区域引入 Cl 原子,增加了负电荷,抗血小板聚集活性增强,为参比化合物的 2 倍,结果表明在哌嗪末端 N 原子上苯基的对位上引入负电荷有利于化合物活性提高。

### 3 结论

本文采用 CoMFA 方法,对自行合成的 6-[4-(取代哌嗪基)苯基]-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮类化合物进行了系统的构效关系研究。所建立的 CoMFA 模型的交叉相关系数  $q^2$  值分别为 0.663 具有较强的预测能力。通过得到的具有较强预测能力的 CoMFA 模型的三维等值线图,解释了该类化合物的构效关系,阐明了在该类化合物哌嗪结构末端 N 原子上引入 6~10 个碳的直链结构、短链空间位阻较大的基团有利于提高化合物抗血小板聚集活性的提高;引入苯基结构也有助也活性,但苯基间位引入负电荷不利于活性,对位引入负电荷原子和短链基团(如甲基)有助于活性,如果增加苯基对位基团的空间结构则不利于活性;哌嗪末端 N 原子上引入短链的酯基结构不利于化合物抗血小板聚集的活性。通过本研究为进一步结构优化提供了具有重要指导价值的信息。

### 参考文献:

[1] Bristol JA, Sircar L, Moos WH, *et al*. 4,5-Dihydro-6-[4-

(1H-indazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: novel positive inotropic agents for the treatment of congestive heart failure [J]. *J Med Chem*, 1984, 27(9): 1099

[2] 王恩思,沈家聪. 新型强心药物匹莫苯的合成 [J]. *中国药物化学杂志*, 1997, 7(3): 185.

[3] Griffett EM, Komon SM, Kumar A, *et al*. Effects of 6-[p-(phenylacetyl) piperazin-1-yl]phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone (CC117810) and aspirin on platelet aggregation and adhesiveness [J]. *Br J Pharmacol*, 1981, 72(1): 697

[4] 蒋勤,孙常晟. 6-[4-(取代苯基)-4,5-二氢-2-(2H)-吡嗪酮类化合物的合成及其抑制血小板的作用 [J]. *药学学报*, 1990, 25(8): 598.

[5] 吴秋业,张广明,廖洪利等. 6-[4-(取代哌嗪基)苯基]-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮类化合物的合成及抑制血小板聚集作用 [J]. *中国药物化学杂志*, 1999, 9(3): 172

[6] M. Kashima H, Nakao T, Goto K. Y2590 (a new pyridazinone derivative), a potent antithrombotic agent. I. Effect on platelet function [J]. *Thromb Res*, 1983, 31(4): 599

[7] Kitada Y, Narimatsu A, Matsumura N, *et al*. Contractile proteins: possible targets for the cardiotropic action of MCF154, a novel cardiotropic agent [J]. *Eur J Pharmacol*, 1987, 134: 229.

[8] Richard DC, David EP, Jeffrey DB. Comparative molecular field analysis (CoMFA). I. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 5959.

[9] 吴秋业,倪瑾,姜远英,等. 6-[4-(取代哌嗪基)苯基]-5-甲基-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮类化合物的合成及抑制血小板聚集作用 [J]. *中国药物化学杂志*, 1999, 9(4): 259

收稿日期: 2007-11-05