

Study on Three Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship of Benzodiazepines

Huajun He¹, Gang Wang², Yajun Liu², Yanrong Xie², Xizhou Shen¹, Kaiyuan Shao³, Wenxiang Hu^{1,3*}

¹School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

²Beijing Institute of Information Technology, Beijing

³Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Email: *huwx66@163.com

Received: Nov. 1st, 2016; accepted: Nov. 22nd, 2016; published: Nov. 25th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The 3D quantitative structure-activity relationship of benzodiazepines hypnotic drugs is discussed by CoMFA and CoMSIA method in this article which shows the impact on the activity of benzodiazepine compounds, including the size of the spatial structure, the hydrophobic properties, the electrostatic properties and the hydrogen bond. These natures can be used to design new lead compounds.

Keywords

Benzodiazepines, Comparative Molecular Field Analysis, Comparative Similarity Indices Analysis, Three Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship

苯二氮草类催眠药物三维定量构效关系研究

何华军¹, 王刚², 刘亚军², 谢艳蓉², 沈喜洲¹, 邵开元³, 胡文祥^{1,3*}

¹武汉工程大学化工制药学院, 湖北 武汉

²北京信息技术研究所, 北京

*通讯作者。

文章引用: 何华军, 王刚, 刘亚军, 谢艳蓉, 沈喜洲, 邵开元, 胡文祥. 苯二氮草类催眠药物三维定量构效关系研究[J]. 药物化学, 2016, 4(4): 25-37. <http://dx.doi.org/10.12677/hjmce.2016.44004>

³北京神剑天军医学科学院, 北京
Email: huwx66@163.com

收稿日期: 2016年11月1日; 录用日期: 2016年11月22日; 发布日期: 2016年11月25日

摘要

本文采用CoMFA和CoMSIA法, 对苯二氮草类催眠药物进行了三维定量构效关系研究, 阐明了苯二氮草类化合物空间结构上的基团大小、疏水性、静电性、氢键等对活性的影响, 以便根据这些性质设计新的先导化合物。

关键词

苯二氮草类化合物, 比较分子场分析, 比较分子相似性指数分析法, 三维定量构效关系

1. 前言

苯二氮草类化合物属镇静催眠剂, 作用于存在皮质、边缘系统、中脑、脑干和脊髓的苯二氮草受体激动剂, 由于存在宿醉效应、停药后反跳性失眠、依赖性等缺陷, 已经发展了非苯氮二草类催眠剂、褪黑素受体激动剂等新一代催眠剂[1]。然而, 由于苯二氮草类化合物具有使用安全、起效快、耐受性良好的特点, 目前仍是使用最广泛的催眠药[2]。特别是苯二氮草类药物具有遗忘性功效, 在麻醉手术的临床医学上有其独特的作用, 因此, 寻找高效的苯二氮草类化合物仍然具有重要的意义。

为了寻找高效低副作用的催眠剂, 我们开展了基于苯二氮草类催眠剂结构的计算机辅助药物分子设计研究。即在已知的催眠剂基础上, 进行分子结构与活性关系研究, 构建其模型, 探讨催眠剂分子不同取代基的静电性、空间效应、疏水性、氢键等化学参数对催眠剂活性的贡献, 这样可以依据其构效关系模型进行结构修饰, 设计出活性更高依赖性更低的先导化合物, 并通过模型预测先导化合物的活性, 进而对少数被预测活性最强的化合物进行化学合成和催眠活性评价, 以期获得新型催眠药。这样, 我们可以从海量筛选研究改变为集中于对少数化合物的研究, 极大地缩短研究周期、减少研究经费和提高研究效率。

本文采用经典 CoMFA 法(比较分子场方法)和 CoMSIA 法(相似性指数法), 对苯二氮草类化合物进行三维定量构效关系研究, 旨在寻求高活性的化合物, 进而为下一步寻找低依赖性和适合的遗忘性物质奠定基础。CoMFA 法是将具有相同结构母环的分子在空间中叠合, 在空间取向向上尽量一致, 然后利用探针粒子游走在分子附近的空间里, 计算探针粒子与分子之间的相互作用, 并记录下空间不同坐标中相互作用的能量值, 从而获得分子场数据。CoMSIA 法是对 CoMFA 方法的改进, 它改变了探针粒子与药物分子相互作用能量的计算公式, 在分子场参数上效果更好, 其可视性、揭示构效关系和对新化合物活性的预测均得到了改善。

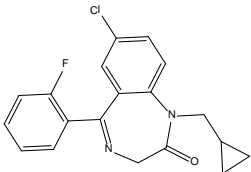
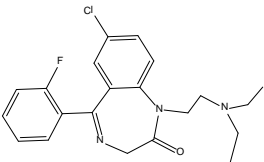
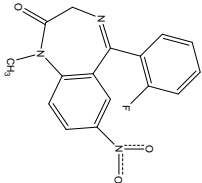
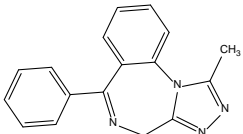
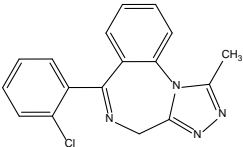
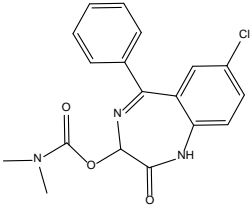
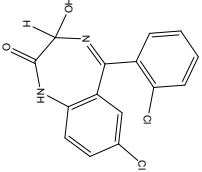
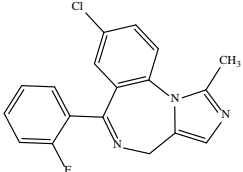
2. 苯二氮草类催眠药物结构优化及三维定量构效关系(3D QSAR)研究

为了建立苯二氮草类 3D QSAR 模型, 首先建立化合物活性数据表(详见表 1)。作为 3D QSAR 研究, 最重要的是确定所研究分子的 3D 结构模型[3] [4]。本文采用 Gaussian09 软件和 GaussView5.0 软件包, 对所研究的化合物使用密度泛函理论的 B3LYP (6-311++G(2d,2P))基组和 NBO 电荷布居分析对这些化合

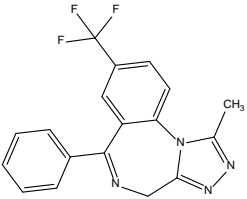
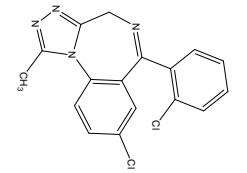
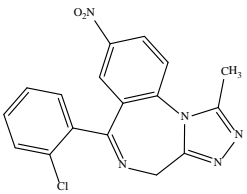
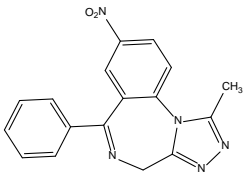
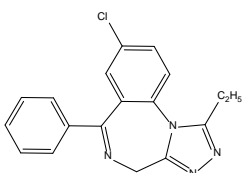
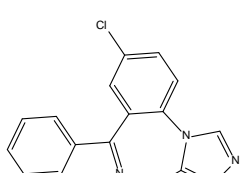
Table 1. The data of CoMFA and CoMSIA
表 1. CoMFA 和 CoMSIA 数据表

名称	结构式	pED ₅₀	COMFA	COMSIA_STERIC AND ELECTROSTATIC	COMSIA_DONOR AND ACCEPTOR	COMSIA_ HYDROPHBIC
APZL (阿普唑仑)		1.107	118	5.39	2.36	7.64
ASZL (艾司唑仑)		1.155	108	5.15	2.35	7.26
BENZL (苯基唑仑)		0.823	144	5.87	2.35	9.18
BJZL (丙基唑仑)		1.135	138	5.77	1.87	7.86
DFXP (度氟西洋)		0.793	124	5.67	3.83	7.23
DXP (地西洋)		0.743	112	5.19	2.39	6.79
EFZL (二氟唑仑)		1.157	122	5.33	1.89	7.62
FSZL (氟代三唑仑)		1.144	120	5.32	2.35	7.70

Continued

FTXP (氟托西洋)		0.845	132	5.79	2.40	7.40
FXP (氟西泮)		0.927	160	6.49	2.45	7.50
FXXP (氟硝西洋)		0.773	114	5.38	2.39	5.67
HZL (氫代唑仑)		1.090	110	5.30	2.35	6.86
JJZL (甲基唑仑)		1.125	116	5.31	3.25	7.57
KMXP (卡马西洋)		0.796	144	5.97	3.96	6.94
LLXP (劳拉西洋)		0.869	110	5.02	1.82	7.62
MDZL (咪达唑仑)		1.146	120	5.49	1.87	7.48

Continued

SFZL (三氟唑仑)		1.217	126	5.55	2.36	7.75
SZL (三唑仑)		1.143	118	5.41	2.36	8.37
XJSZL (硝基三唑仑)		1.226	120	5.57	2.36	7.38
XJZL (硝基唑仑)		1.306	118	5.47	2.36	6.50
YJZL (乙基唑仑)		1.293	126	5.55	1.87	7.74
ZL (唑仑)		1.105	108	5.07	2.34	7.24

物进行结构优化和寻找最低能量构象，其结构优化结果详见附件 1，计算是在 3.0 GHz 核心和 8 GB 内存的微机 64 位 Windows 7 系统上完成。

本文 3D QSAR 研究基于 Trops 公司的 SYBYL2.0 分子模拟软件进行，故需将上述优化后的化合物分子结构转为 mol2 文件格式。3D QSAR 研究，采用最成熟的和最常用的 CoMFA 法和 CoMSIA 法。

我们首先对数据集中所有分子进行空间取向一致的分子叠合。选苯二氮草母核结构作为公共骨架(见图 1)，对数据集中 22 个化合物进行分子叠合。

22 个苯二氮草类化合物的分子结构叠合结果见图 2。

在分子叠合的基础上，建立包含 pED₅₀ 值(-logED₅₀)、CoMFA 和 CoMSIA 值的数据表。其中 pED₅₀ 数据是由文本文件导入的，而 CoMFA 和 CoMSIA 值则是通过软件计算获得的。

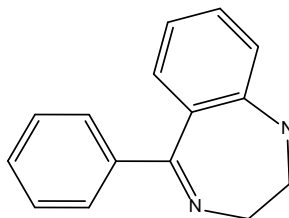


Figure 1. Public skeleton of compounds with benzodiazepine nucleus structure

图 1. 苯二氮草母核结构化合物的公共骨架

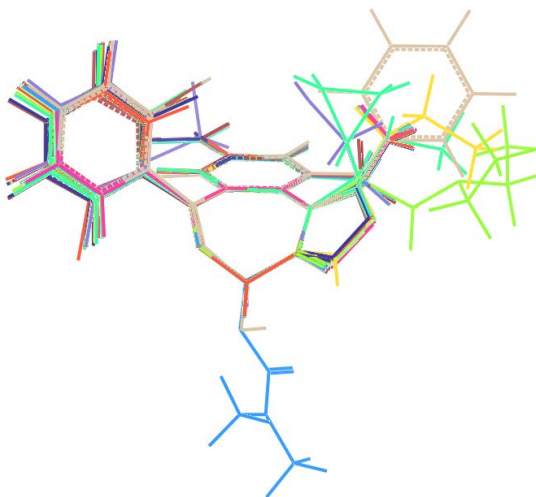


Figure 2. Molecular superimposition of 22 benzodiazepines

图 2. 22 个苯二氮草类化合物分子叠合图

3. 结果与讨论

本文采用硝基三唑仑(XJSZL)作为参照结构, 建立 3D QSAR 模型文件, 接着经主成分分析, 确定主成分数, 然后再采用留一法交叉验证, 获得 3D QSAR 研究结果。

1) CoMFA 法计算结果(表 2)

通过上述建模和验证, CoMFA 法得出最后输出结果:

模型文件为: Traindata1_1.pls。

图 3 中, 绿色表示增大基团会增加活性, 黄色表示增大基团活性会降低; 红色表示增加带负电基团有利, 蓝色表示带正电基团有利于活性。

2) CoMSIA 法计算结果(表 3)

通过上述建模和验证, CoMSIA 法得出最后输出结果, 模型文件为: Traindata1_2.pls。

绿色表示大基团会增加活性, 黄色表示增大基团活性会降低; 红色表示增加带负电基团有利, 蓝色表示带正电基团有利于活性(图 4)。

黄色表示增加疏水性基团有利于增加活性, 白色表示增加亲水性基团有利于活性(图 5)。

蓝绿色表示增加氢键受体有利于活性, 紫色表示增加氢键供体不有利于活性, 紫红色表示增加氢键受体有利于活性, 红色表示增加氢键供体不有利于活性(图 6)。

将上述静电场和立体场、疏水场及氢键接受体和氢键给与体三个同时选择得到的综合三维立体图见图 7。

Table 2. Calculation result of CoMFA method
表 2. CoMFA 法计算结果

主成分数	7
q^2 (交叉验证系数)	0.684
r^2 (相关系数)	0.988
F 值(F 检验)	162.930
标准误差	0.025

Table 3. Calculation result of CoMSIA method
表 3. CoMSIA 法计算结果

主成分数	9
q^2 (交叉验证系数)	0.699
r^2 (相关系数)	0.981
F 值(F 检验)	67.204
标准误差	0.034

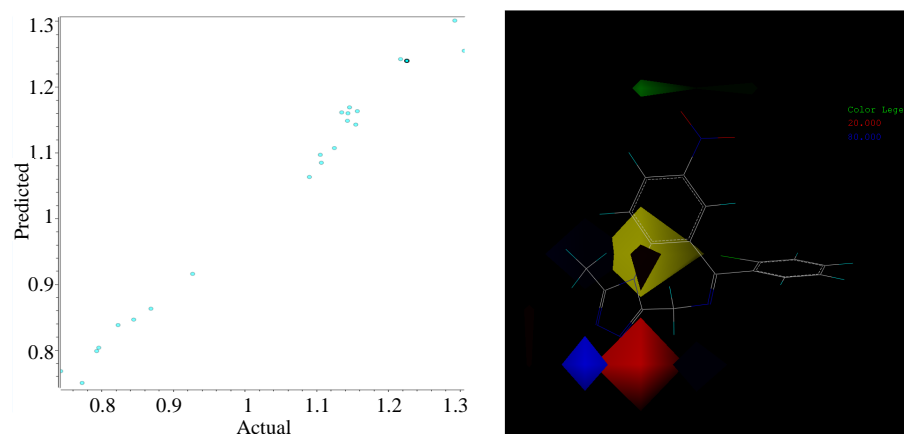


Figure 3. The relationship between predicted and experimental values and graphic output result of compound XJSZL was calculated

图 3. 预测值和实验值关系图及化合物 XJSZL 计算图形输出结果

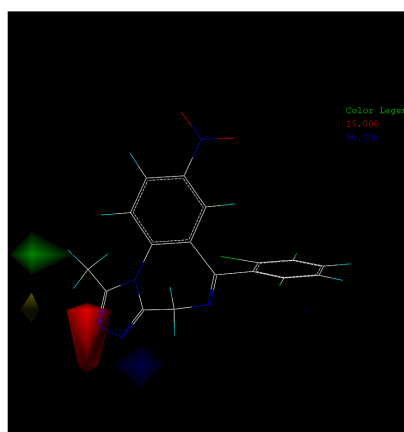


Figure 4. Output graph of stereo field and electrostatic field

图 4. 立体场与静电场输出图形

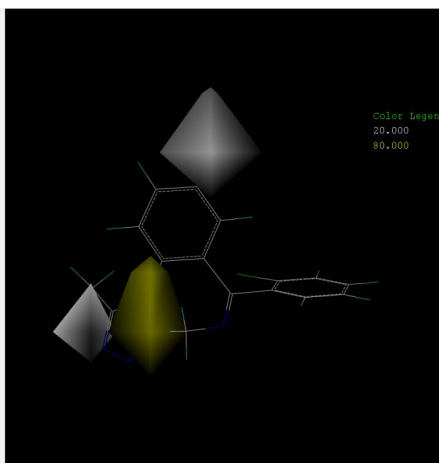


Figure 5. Output graphics of hydrophobic field
图 5. 疏水场输出图形

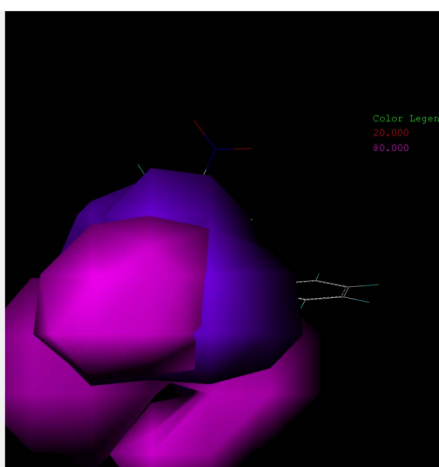


Figure 6. Output graphics of hydrogen bond acceptor and donor
图 6. 氢键接受体和给与体输出图形

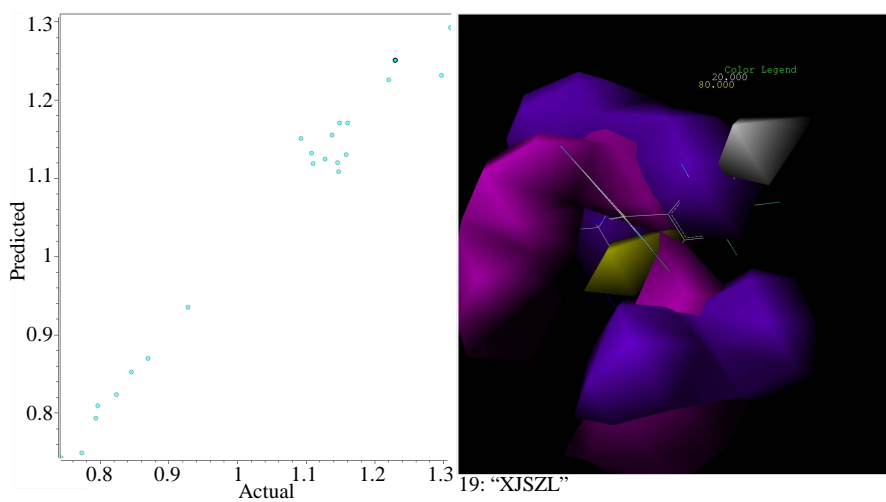


Figure 7. Output graphics of calculation result of CoMSIA method
图 7. CoMSIA 法结果输出图

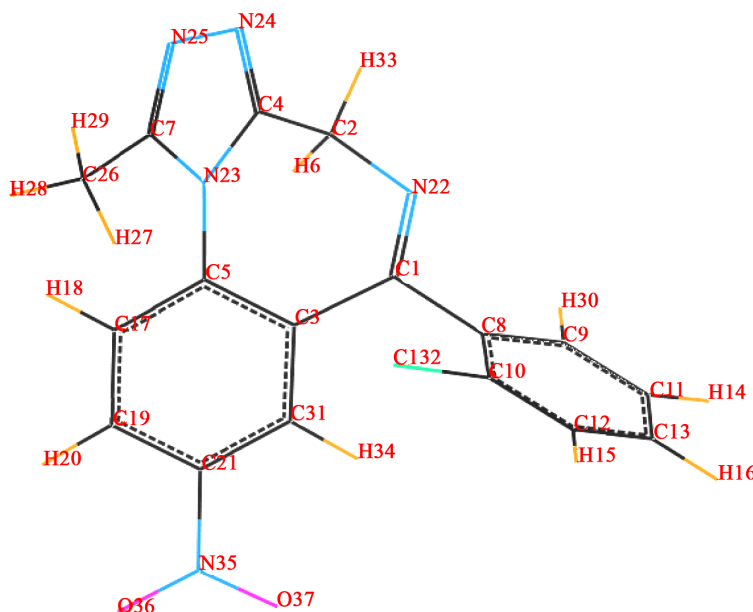
根据上述 CoMFA 法和 CoMSIA 法两种 3D QSAR 计算结果获得的苯二氮草类空间立体结构和取代基的亲电性、疏水性、立体基团大小、及氢键结合能力等对化合物活性强度的优选，以此为基础可以设计新的先导化合物，然后经过化学合成、药理评价来验证。

3) 留一法交叉验证(Leave-one-out Cross-validation)是在给定的回归建模样本中，随机地拿出大部分样本进行建模型，留小部分样本用刚建立的模型进行预测，并求这小部分样本的预测误差，记录它们的平方加和，即交叉验证系数 q^2 。由此可见，作为 3D QSAR 研究的数据集中，已经包含了测试集，不需要另外建立测试集。

在计算获得 CoMFA 和 CoMSIA 值后，为了让机器学习和统计它们与生物活性(pED50)之间的定量关系，同样需要进行主成分分析。即把数据集分解成若干个部分(如 n 部分)，其中 $n-1$ 部分作为建模需要，而留下的那个部分作为验证预测。因此首先进行留一法，获得交叉验证系数 q^2 ，一般地， q^2 要求大于 0.5，并同时可以确定主成分数。计算结果，相关系数 r^2 大于 0.9，说明模型中结构与活性间具有很强的相关性。F 的值是回归方程的显著性检验，表示的是模型中被解释变量与所有解释变量之间的线性关系在总体上是否显著做出推断。对于 CoMFA 法一般要求 F 值大于 100，表明回归方程的线性关系显著。

4) 本文选择进行研究的化合物都是经过 Gaussian 软件和密度泛函的 B3LYP (6-311++G(2d,2P))基组和 NBO 电荷布居分析的结构和频率优化以及单点能计算获得。这种经过精确的量子化学计算的结果，再进行建模，准确度较高。

5) 3D QSAR 研究采用 CoMFA 和 CoMSIA 法，其结果以图形方式显示，可以直观地表明苯二氮草类化合物取代基的基团大小、氢键供给、电子供给、疏水性和亲水性等对活性的影响。现以先导物硝基三唑仑为代表物来说明：



按照上述 CoMFA 和 CoMSIA 法图形显示结果表明：

① 在 N35 处和 H29 上方(与氯代苯环异侧)，增大基团对活性有利；而 C132 和 C26 处，增大基团则对活性不利。

② 在 C26 和在 N25 处，带正电基团对活性有利；而在三氮唑环下方(与氯代苯环同侧)、C132、N24 处以及 C2 与 N22 之间，则是增加带负电基团对活性有利。

③ 在 C4 处, 增加疏水性基团有利于活性, 而在 N32 增加亲水性基团对活性有利。

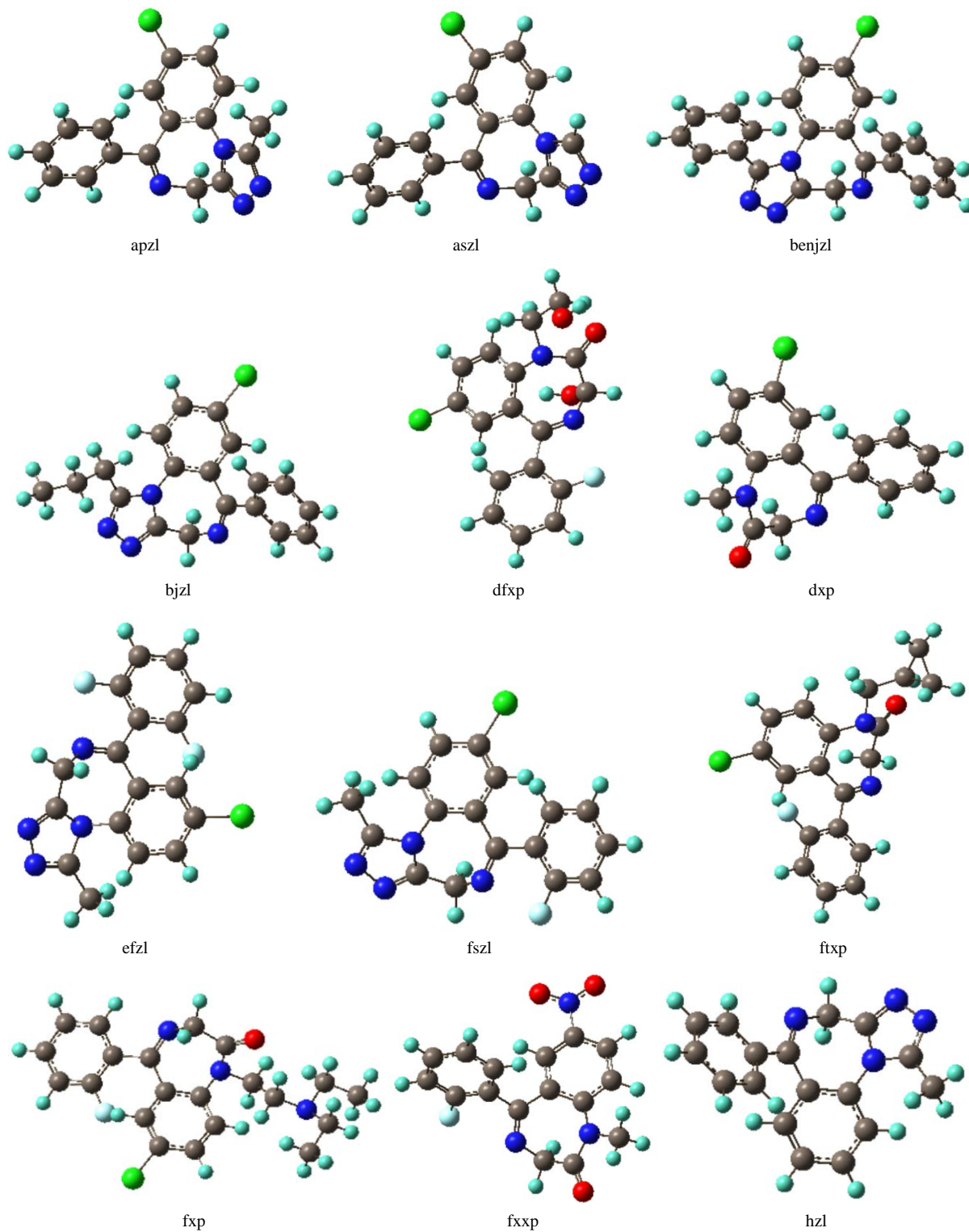
④ 在三氮唑环上方(与氯代苯环异侧)和在 C26 周围较大区域内, 增加氢键受体对活性有利, 反之, 增加氢键供体对活性不利。

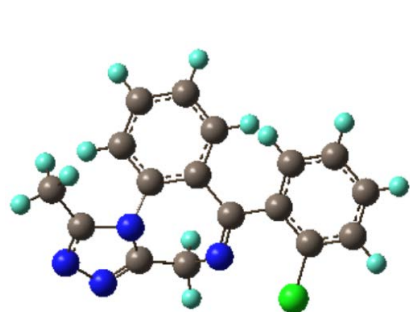
参考文献 (References)

- [1] 高婷, 刘亚军, 王刚, 邵开元, 胡文祥. 常用催眠药物研究进展[J]. 有机化学研究, 2015, 3(3): 105-114.
- [2] 何华军, 沈喜洲, 刘亚军, 王刚, 高婷, 胡文祥. 几类主要催眠药物研究概况[M]//肖军华, 盛任农. 公共安全中的化学问题研究进展(第四卷). 北京: 中国人民公安大学出版社, 2015: 266-270.
- [3] Zhang, Z.Y., An, L.Y., Hu, W.X. and Xiang, Y.H. (2007) 3D-QSAR Study of Hallucinogenic Phenylalkyl-Amines by Using CoMFA Approach. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **21**, 145-153.
<https://doi.org/10.1007/s10822-006-9090-y>
- [4] Zhu, H.W., Fang, H., Wang, L.Y., Hu, W.X. and Xu, W.F. (2008) 3D-QSAR Study with Pharmacophore-Based Molecular Alignment of Hydroxamic Acid-Related Phosphinates That Are Amino-Peptidase N Inhibitors. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **2**, 192-197.

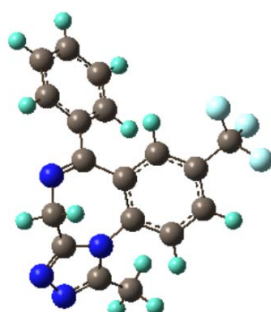
附件 1

数据集经过 Gaussian09w 软件和 DFT/B3LYP (6-311++G(2d,2P)) 基组下的结构和频率优化及能量计算结果。

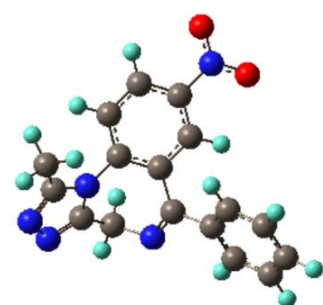




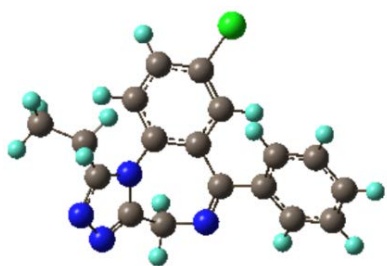
jjzl



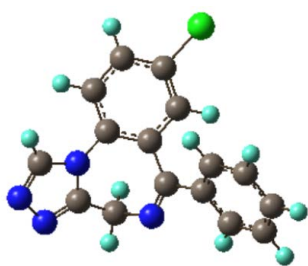
sfzl



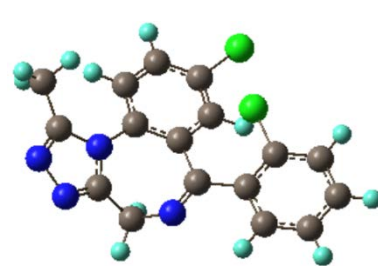
xjzl



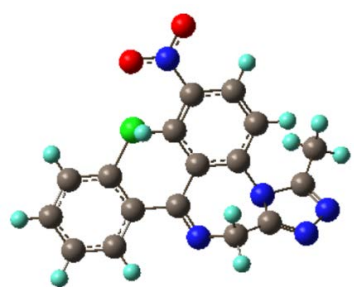
yjzl



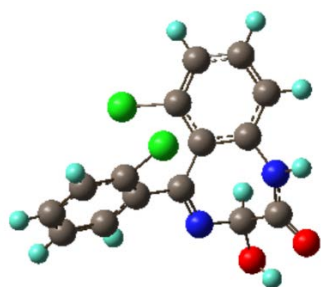
zl



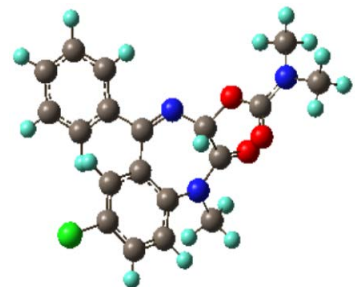
szl



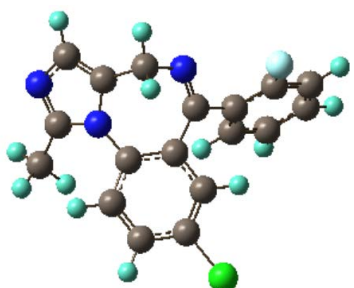
xjszl



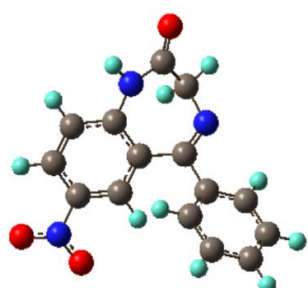
llxp



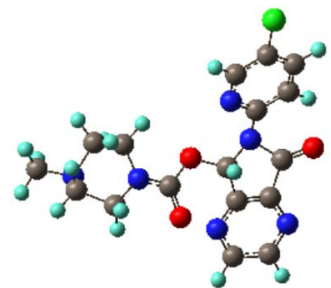
kmxp



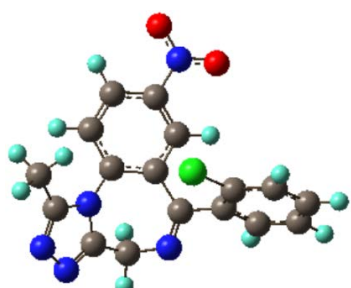
mdzl



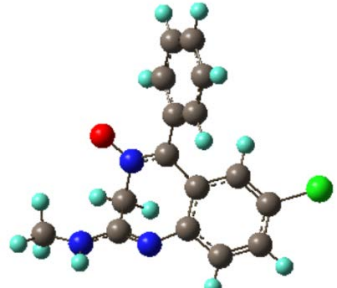
xxp



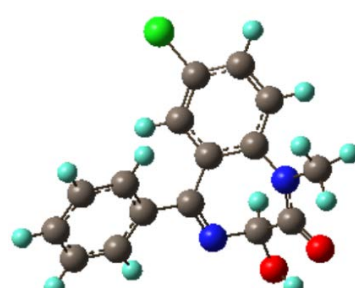
zpkl



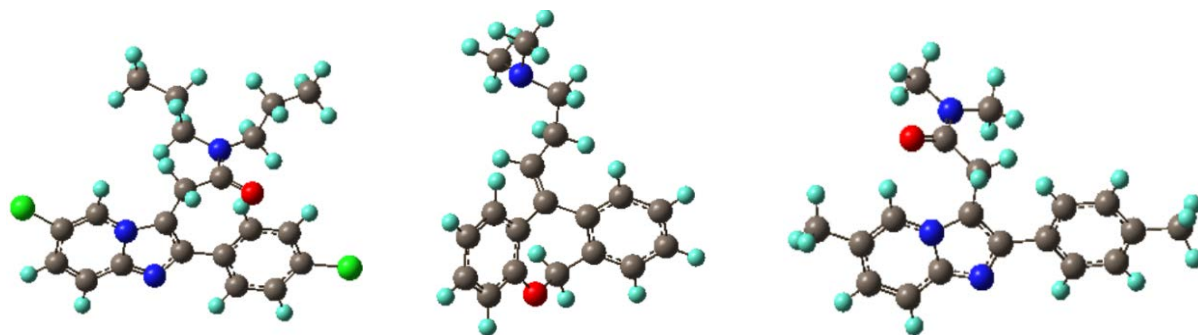
xjszl



ldzh



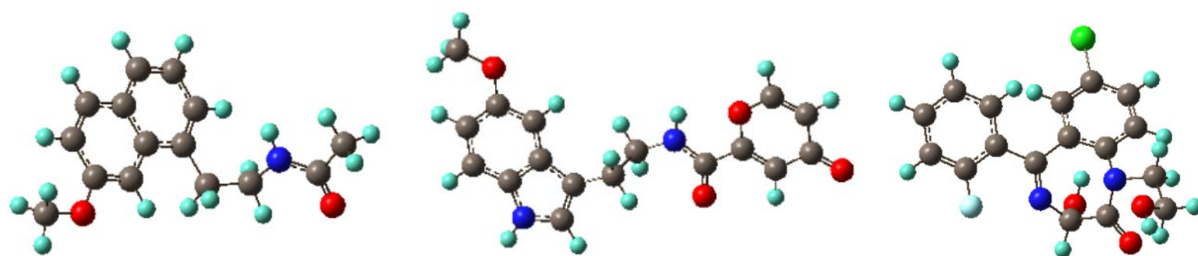
tmxp



abt

dsp

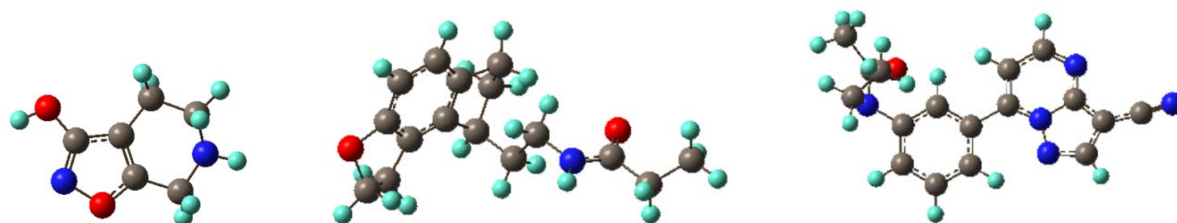
zbt



agmlt

blmlt

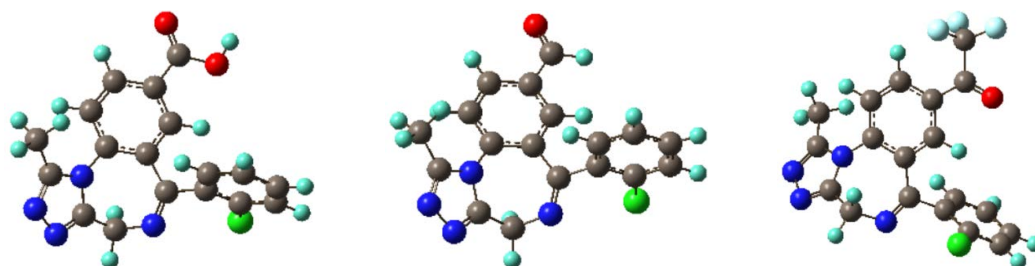
dfxp



jbshd

lmta

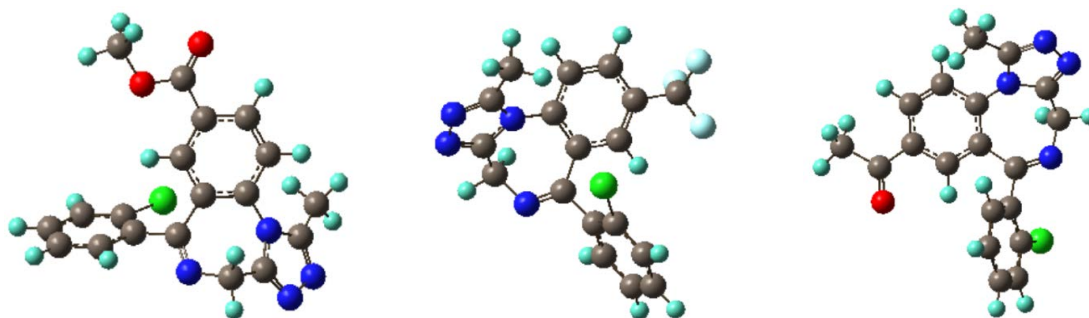
zhlp1



sjszl

quanjszl

sfyxjszl



jytjszl

sfjjszl

yxjszl

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjmce@hanspub.org