新型二芳基三嗪类抗锥体虫病化合物的三维定量构效关系研究

章建军¹, 胡纯琦², 王建平¹, 施政^{1*}(1.浙江省中医院, 杭州 310006; 2.绍兴文理学院化学化工学院, 浙江 绍兴 312000)

摘要:目的 建立具有预测能力的新型二芳基三嗪类抗锥体虫病化合物三维定量构效关系(3D-QSAR)模型。方法 通过 对具有抗锥体虫活性的二芳基三嗪类化合物库进行结构分析,利用比较分子场分析法(CoMFA)和比较分子相似性指数分 析法(CoMSIA),建立 3D-QSAR 模型。结果 模型具有较高 q²(q²CoMFA=0.697, q²CoMSIA=0.561)和 r²(r²CoMFA=0.998, r²CoMSIA=0.966)值,表明 2 组模型具有较高的拟和能力及预测能力。结论 建立的 CoMFA 和 CoMSIA 模型均具有良好的 预测能力,为设计更高活性的新型二芳基三嗪类抗锥体虫病化合物提供了理论依据和研究方向。 关键词:抗锥体虫活性; 三嗪类; 三维定量构效关系; 比较分子场分析法; 比较分子相似性指数分析法 中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2017)02-0156-05 DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.02.002

3D-QSAR Studies on Diaryltriazines Derivatives as Antitrypanosomal Agents

ZHANG Jianjun¹, HU Chunqi², WANG Jianping¹, SHI Zheng^{1*}(1.Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China; 2.College of Chemistry and Chemical Engineering, Shaoxing University, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a predictable three-dimensional quantitative structure activity relationship(3D-QSAR) model for designing novel diaryltriazines derivatives as antitrypanosomal agents. **METHODS** A series of diaryltriazine derivatives which had antitrypanosomal activity were subjected to 3D-QSAR studies using the comparative molecular field analysis(CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis(CoMSIA) approaches. **RESULTS** The CoMFA model includes steric and electrostatic fields for the training set with the crossvalidated q^2 value of 0.697 and the non-cross-validated r^2 value of 0.998. The cross-validated q^2 value of CoMSIA Model was 0.561 and the non-cross-validated r^2 value was 0.966. The high value of q^2 and r^2 indicated that the two model had high ability of fitting and forecasting. **CONCLUSION** The estabilished CoMFA and CoMSIA models have good predictive power, and provid a good insight into the SAR in 3D space and a promising guideline in designing more potent diaryltriazines derivatives.

KEY WORDS: antitrypanosomal activity; triazines; 3D-QSAR; CoMFA; CoMSIA

寄生虫病是一种由寄生虫引发的传染性疾 病,在热带、亚热带的许多发展中国家较为盛行。 严重威胁人类健康的寄生虫有疟原虫、鞭虫、日 本血吸虫、丝状线虫、肠线虫和绦虫等^[1]。锥体虫 病是由锥体虫属中的鞭毛类寄生虫引起的,其中 对人类具有感染性的主要有 3 种:罗德西亚锥体 虫、干比亚锥体虫和克鲁斯氏锥体虫。由于诊断 上的困难性以及受影响地区的偏远性, 使得发病 率和死亡率的估计越发困难,从而造成了估计值 遗漏偏低。抗锥体虫病药物早期以胂剂为主^[2],但 是由于其毒性大,可引起失明和视神经萎缩的不 良反应,且存在疗效差、用药时间较长等问题, 临床上逐渐被戊烷脒、苏拉明、美拉胂醇、依氟 鸟氨酸以及硝呋莫司等药物所替代^[3]。相较于其他 类型(肿瘤、神经退行性疾病、抗病毒等)的药物, 抗锥体虫病药物的研究较少,近年来进展缓慢,

化合物的定量构效关系研究 (quantitative structure-activity relationship, QSAR)是目前化学计 量学和化学信息学研究中的重要热点之一,它主 要应用各种理论计算化学和统计学方法研究化合 物的结构与其活性之间的关系,并成功应用于抗 肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病、农药等领域的 药物设计和开发^[8]。本研究从三嗪类化合物的核心 骨架出发,选取了文献报道的具有抗锥体虫活性

E-mail: szyyxrx@163.com ^{*}通信作者:施政,男,硕士,副主任药

基金项目: 国家自然科学基金(81502926)

作者简介:章建军,男,硕士,主管药师 Tel: (0571)87071681 师 Tel: (0571)87071681 E-mail: frysz@163.com

因此,目前临床治疗方式与疾病的发展情况相比 是极为缓慢的。然而,锥体虫病在非洲、亚洲的 发展中国家发病较多,感染的人群仍然十分庞大, 因此,研究新型抗锥体虫病药物具有十分重要的 意义。目前三嗪类化合物是新颖的抗锥体虫病代 表药物之一^[4],具有广泛的生物活性,如杀虫^[5]、 杀菌^[6]和抗病毒^[7]等,由于其作用机制独特,近年 来受到国内外研究人员的广泛关注。

^{• 156 •} Chin J Mod Appl Pharm, 2017 February, Vol.34 No.2

的二芳基三嗪类类化合物,采用比较分子场分析 法(comparative molecular field analysis, CoMFA) 和比较分子相似性指数分析法(comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA)对其 进行三维定量构效关系(3D-QSAR)的分析,为该类 化合物的构效关系提供更精确的指导,并将建立 的 3D-QSAR 模型用于指导新型的二芳基三嗪类 抗锥体虫活性化合物的设计,以提高分子设计的 效率和依据。

1 方法

本研究所有工作均在美国 Tripos 公司的分子 模拟软件包 Sybyl 6.9 上完成。化合物的结构输入 和优化采用 Sybyl 6.9 中的 Build/Edit 下的 sketch 程序。除特别指出外,计算中所用参数均为 Sybyl 缺省值。

1.1 化合物结构分析

二芳基三嗪类衍生物组成了一个数据集用于 3D-QSAR 研究,所有化合物的基本骨架见图 1, 活性数据 IC₅₀转化为其负对数-logIC₅₀(pIC₅₀),在 模型建立时,选取具有生物活性的 48 个化合物, 见表 1。从中筛选出用*标记的 15 个高中低活性有 代表性的化合物作为训练集,进行 CoMFA 及 CoMSIA 分析,用于建立 3D-QSAR 模型。其余化 合物为测试集,用于进一步验证模型的预测能力。



图1 模型分子基本骨架

Fig. 1 The common structure of the training set

1.2 分子的活性构象确定及叠合

构建所得分子载入 Gasteiger-Hückle 电荷,然 后进行能量最小化操作,采用 Tripos 标准力场 power 法进行能量优化,收敛限定为 0.005 kcal·mol⁻¹·nm⁻¹, 最大迭代次数为 1 000 次。为保证模拟计算化合物 分子在三维结构中保持取向一致及其分子最大力 场相似性的空间去向^[9-10],选用活性最高的化合物

中国现代应用药学 2017 年 2 月第 34 卷第 2 期

为模板分子,采用 Aline Database 方法,将其余化 合物与模板分子叠合。

1.3 能量计算

根据化合物分子与受体的作用方式,分子力场计算以+1 价 sp³杂化的碳原子作为探针,步长为 0.2 nm,其余参数均设置为默认值,计算相应的能量值,以确定化合物分子周围各种作用力场的空间分布。

1.4 数据统计分析

采用偏最小二乘方法(PLS)建立 CoMFA 场参数 与 plC₅₀值的线性相关模型。分析时采用留一法进行 交叉验证,确定模型的组分数,在最优组分数下, 进行非交叉验证测试,建立 3D-QSAR 模型。

2 结果与讨论

2.1 CoMFA 和 CoMSIA 分析结果

CoMFA 的基本原理是通过分析药物分子周围 的作用势场分布,把势场与药物分子的生物活性 定量联系起来,用以推测靶点的某些性质,然后 建立起模型来设计新的化合物,定量的预测其活 性强度。在不了解受体三维结构的情形下,CoMFA 法建立的数学模型可表示各种力场与生物活性间 的定量依存关系^[11]。CoMFA 模型分析结果见表 2, 使用最小二乘法回归得到的交叉验证相关系数 *q*² 为 0.697,最佳组分数为 6,表明模型可靠^[12]。使 用最小二乘法得到非线性回归相关系数 *r*²=0.998, 检验值 *F*=870.992,标准偏差 SEE=0.052,表明所 建模型的实验值和预测值的相关性好,预测偏差 小,样本的统计学稳定性较强。静电场和立体场 的贡献率分别为 54.6%和 45.4%,静电场的贡献率 为立体场的 1.2 倍。

CoMSIA可避免在传统 CoMFA 中由于静电场 和立体场的函数形式所造成的不足, CoMSIA 等势 图在其可视性、揭示构效关系和对新化合物活性 的预测上均得到了改善。操作上 CoMSIA 引入依 赖距离的 Gaussian 型函数,可避免分子表面附近 格点处势能的急剧变化。CoMSIA 模型分析结果见 表 2,交叉验证相关系数 q²为 0.561,最佳组分数 为 4,显示模型的预测能力较好。r²=0.966,检验 值 F=71.292,标准偏差 SEE=0.221,说明样本的 统计学稳定性较强。该模型中,静电场、立体场、 疏水场、氢键供体和受体的贡献率分别为 28.9%, 12.7%,23.9%,22.0%和 12.4%,静电场的贡献高 于其他场,说明该效应对化合物的活性影响较大。

表1 二芳基三嗪类衍生物训练集和测试集化合物 pIC50 实验值与预测值结果

Tab. 1	Experimental and CoMFA-	predicted pIC ₅₀ values of d	iaryltriazines derivatives in bo	oth training set and test set
--------	-------------------------	---	----------------------------------	-------------------------------

NO	**	R ₁	R ₂	R ₃	R_4	R_5	R ₆	IC ₅₀	pIC ₅₀	CoMFA		CoM	CoMSIA	
NO.	Х									预测值	实测值	预测值	实测值	
1*	NH	NH ₂	Me	Me	Me	/	/	2.33	5.63	5.66	0.03	5.36	-0.27	
2*	NH	Н	Me	Me	Me	CN	Н	22.79	4.64	4.56	-0.08	4.44	-0.2	
3*	NH	Cl	Me	Me	Me	CN	Н	45.74	4.34	4.42	0.08	4.49	0.15	
4	NH	Cl	Br	Me	Me	CN	Н	2.86	5.54	4.57	-0.97	4.51	-1.03	
5*	NH	Cl	Me	Н	Me	CN	Н	32.46	4.49	4.49	0	4.52	0.03	
6	NH	Cl	Me	Br	Me	CN	Н	1.99	5.70	4.49	-1.21	4.48	-1.22	
7	NH	Cl	Br	Me	Br	Н	CN	8.06	5.09	4.84	-0.25	4.62	-0.47	
8	NH	CN	Br	Me	Me	CN	Н	11.61	4.94	5.47	0.53	5.34	0.4	
9	NH	OMe	Br	Me	Br	CN	Н	4.16	5.38	5.18	-0.2	5.15	-0.23	
10	NH	OMe	Br	Me	Me	CN	Н	11.60	4.94	5.03	0.09	5.19	0.25	
11	NH	NH_2	Me	Me	Me	CN	Н	4.84	5.32	5.31	-0.01	5.86	0.54	
12	NH	NH_2	Br	Me	Br	CN	Н	0.12	6.92	5.46	-1.46	5.47	-1.45	
13	NH	NH_2	Br	Me	Me	CN	Н	6.15	5.21	5.48	0.27	4.83	-0.38	
14*	NH	NH ₂	Br	Me	Н	CN	Н	4.47	5.35	5.33	-0.02	5.52	0.17	
15	NH	NH ₂	Me	Br	Me	CN	Н	7.01	5.15	5.90	0.75	5.47	0.32	
16	NH	NH_2	Br	Me	Br	Н	Н	6.44	5.19	5.48	0.29	4.61	-0.58	
17	NH	NH ₂	Br	Me	Br	Н	CN	6.84	5.16	5.25	0.09	5.19	0.03	
18	NMe	NH ₂	Me	Me	Me	CN	Н	4.47	5.35	4.80	-0.55	5.22	-0.13	
19	0	NHMe	/	/	/	/	/	0.59	6.23	5.42	-0.81	5.08	-1.15	
20	0	NMe ₂	/	/	/	/	/	1.54	5.81	5.42	-0.39	5.23	-0.58	
21	0	NHCHMe ₂	/	/	/	/	/	1.54	5.81	4.74	-1.07	4.74	-1.07	
22	0	NHcyclopropyl	/	/	/	/	/	2.05	5.69	5.62	-0.07	5.63	-0.06	
23	0	NH(CH ₂) ₃ OMe	/	/	/	/	/	12.16	4.92	5.24	0.32	5.17	0.25	
24	0	NHPh	/	/	/	/	/	0.42	6.38	5.40	-0.98	4.59	-1.79	
25	0	Piperidinyl	/	/	/	/	1	1.68	5.77	5.14	-0.63	5.01	-0.76	
26*	0	N-Me piperazinyl	/	/	/	_/	/	1.88	5.73	5.70	-0.03	5.78	0.05	
27*	NH	NH_2	/	/	/	1		50.55	4.3	4.32	0.02	4.27	-0.03	
28	0	Cl	Me	Me	Me	CN	н	2.12	5.67	4.62	-1.05	5.02	-0.65	
29	0	Cl	Br	Me	Br	CN	Н	1.45	5.84	4.68	-1.16	5.08	-0.76	
30	0	Cl	Br	Me	Н	CN	Н	5.18	5.29	4.67	-0.62	5.03	-0.26	
31	0	Cl	Cl	Me	Н	CN	Н	5.51	5.26	4.68	-0.58	5.02	-0.24	
32	0	Cl	Me	Н	Me	CN	Н	4.10	5.39	4.68	-0.71	5.05	-0.34	
33	0	Cl	Me	Br	Me	CN	Н	5.32	5.27	4.65	-0.62	5.02	-0.25	
34	0	Cl	Me	Cl	Me	CN	Н	2.61	5.58	4.74	-0.84	5.03	-0.55	
35	0	Cl	Me	СНО	Me	CN	Н	5.20	5.28	4.84	-0.44	5.49	0.21	
36	0	CI	OMe	Me	OMe	CN	н	9.12	5.04	4.70	-0.34	5.06	0.02	
37	0	Cl	Me	Me	Me	Н	н	15.36	4.81	5.95	1.14	6.15	1.34	
38	0	CI	Me	Me	Me	н	CN	5.20	5.28	5.98	0.7	6.19	0.91	
39*	0	NH ₂	Me	Me	Me	CN	Н	1.17	5.93	5.98	0.05	6.09	0.16	
40	0	NH ₂	Br	Me	Br	CN	Н	1.37	5.86	7.18	1.32	6.98	1.12	
41*	0	NH ₂		Ме	H	CN	Н	0.05	1.3	/.31	0.01	6.84	-0.46	
42*	0	NH ₂	Ме	Л	ме	CN	Н	1.13	5.95	5.91	-0.04	6.00	0.05	
43*	0	NH ₂	Me	Br	Me	CN	н	0.52	0.28	0.20	-0.02	0.41	0.13	
44* 4=*	0	NH ₂	Me	CUO	Me	CN	H	0.78	6.11	6.14 5.(9	0.03	6.36 5.(5	0.25	
45* 46*	0	INH ₂	Me	CHU	Me	CN	Н	2.03	5.69	5.68	-0.01	5.65	-0.04	
40 "	0	NH ₂	Ma	Ma	Ma		H TT	0.79	0.10	0.08	-0.02	0.09	-0.01	
4/* 40	0	INH ₂	Mo	Me	Me	н	H CN	0.02	1.82	1.83	0.01	1.84	0.02	
48	U	INH ₂	wie	wie	IVIE	н	UN	0.21	0.08	3.13	-0.93	3.8/	-0.61	

注: *-代表性化合物。

Note: *-representative compounds.

表 2 CoMFA 和 CoMSIA 模型的交叉验证结果

 Tab. 2
 Cross-validated analyses of the CoMFA and CoMSIA model

模 型	Ν	q^2	r^2	SEE	F	静电场	立体场	疏水场	氢键供体	氢键受体
CoMFA	6	0.697	0.998	0.052	870.992	0.454	0.546			
CoMSIA	4	0.561	0.966	0.221	71.292	0.127	0.289	0.239	0.220	0.124

注: q^2 -留一法交叉验证相关系数; N-最优组分数; r^2 -非线性回归相关系数; SEE-标准误差; F-F测试值。

Note: q^2 -Leave one out cross-validated correlation coefficient; N-optimum number of components; r^2 -non cross-validated correlation coefficient; SEE-standard error of estimate; F-F test value.

• 158 • Chin J Mod Appl Pharm, 2017 February, Vol.34 No.2

2.2 3D-QSAR 模型验证

测试集和训练集 48 个化合物实验值和预测值 的相关图见图 2~3,结果表明,2 组模型具有较高 的准确度和较强的预测能力。所测化合物的实验 值和测试值之间的相关性较好,模型预测偏差小, 样本间差异小。



图 2 CoMFA 分析实测值和预测值的相关图

Fig. 2 Plot of predicted activities versus experimental ones for CoMFA analysis



图3 CoMSIA 分析实测值和预测值的相关图



2.3 CoMFA 结果讨论

CoMFA 静电场等势图见图 4A, 蓝色区域表 示正电性取代基对提高活性有利,该位置为 R₃取 代基连接链附近。在该位置有正电性大的取代基 的化合物 47(R₃=Me, plC₅₀=7.82)生物活性大于该 位置有正电性小的取代基的化合物 6(R₃=Br, plC₅₀=5.70)。红色区域表示负电性取代基有利于提 高活性,该位置为 X 取代基附近。在该位置有负 电性大的取代基的化合物 43(X=O, plC₅₀=6.28)生 物活性大于该位置有负电性小的取代基的化合物 15(X=NH, plC₅₀=5.15)。

立体场等势图见图 4B,绿色区域表示该区域 增大取代基的体积有利于提高化合物的生物活 性^[13],该位置为 R₅取代基连接链附近。在该位置 有较大取代基的化合物 12(R₅=CN,pIC₅₀=6.92)生

中国现代应用药学 2017 年 2 月第 34 卷第 2 期

物活性大于有较小取代基的化合物 17(R₅=H, pIC₅₀=5.16)。黄色区域表示该区域减小取代基的体积有利于提高化合物的生物活性,该位置为 R₆附近。在该位置有较小取代基的化合物 47(R₆=H, pIC₅₀=7.82) 生物活性大于有较大取代基的化合物 48(R₆=CN, pIC₅₀=6.68)。



图 4 CoMFA 模型静电场系数等势图(A)和 CoMFA 模型 立体场系数等势图(B)

1-红色区域; 2-蓝色区域; 3-绿色区域; 4-黄色区域; 红色/蓝色区域分别表示该区域引入电负性基团能够增强/减弱活性; 绿色/黄色区域分别表示该区域引入大体积基团能够增强/减弱活性。各场中有利和不利因素对等势图的贡献分别为 80%和 20%。

Fig. 4 CoMFA contour maps for the electrostatic field (A) and steric field (B)

1-red contour; 2-blue contour; 3-green contour; 4-yellow contour; red/blue contours indicate regions where negative charge increase/ decrease activity; Green/yellow contours indicate regions where steric bulky groups increase/decrease activity. Favored and disfavored levels of these displayed fields were fixed at 80% and 20%, respectively.

2.4 CoMSIA 结果讨论

CoMSIA 立体场和静电场完整等势图见图 5A, 绿色区域表示增加取代基有利于增加药物活性,黄 色区域表示增加取代基体积不利于增加药物活性。 结果表明在 R₆和 R₅位置用 H 和 CN 取代比较有利 于提高药物活性。蓝色区域表示用正电荷取代有利 于药物活性,红色区域表示引入负电荷有利于药物 活性。结果所示,R₃位置被蓝色覆盖,该位置应引 入正电性基团 CH₃。红色区域表示用负电荷取代有 利于提高药物活性,图中显示 R₂位置出现了明显 的红色区域,该位置应引入负电基团。

CoMSIA 疏水场等势图见图 5B,黄色区域代 表疏水性取代基有利于提高化合物活性^[14]。图中 R₆ 位置附近被黄色覆盖,在该位置引入疏水性大 的取代基的化合物 47(R₆=H,pIC₅₀=7.82)生物活性 大于引入疏水性小的取代基的化合物 48(R₆=CN, pIC₅₀=6.68)。白色区域代表亲水性取代基有利于提 高化合物活性,图中 R₁位置被大片白色覆盖。在 该位置含亲水性大的取代基的化合物 41(R₁=NH₂, pIC₅₀=7.30)生物活性明显大于亲酯性的取代基的 化合物 31(R₁=Cl, pIC₅₀=5.26)。

CoMSIA 氢键受体场和氢键供体场完整等势

图见图 5C, 青色表示氢键供体的引入有利于提高 药物活性^[15]。图中 R₁位置被青色显著覆盖,表明 该处应引入氢键供体场基团,比较化合物 47(R₁=NH₂, pIC₅₀=7.82)和化合物 37(R₁=Cl, pIC₅₀=4.81)可以发现这一规律。紫色覆盖区表示对 氢键受体有利而红色覆盖区表示对氢键受体不 利,图中 R₅区域被红色覆盖,但非常不明显,表 示该处氢键受体基团的引入对生物活性的影响不 大。结合表 2 氢键受体场和氢键供体场对化合物 活性的贡献率,结果与模型显示相符。



图 5 CoMSIA 立体场和静电场完整等势图(A)、疏水场等势图(B)、氢键给体场和氢键受体场完整等势图(C)

1-红色区域; 2-蓝色区域; 3-绿色区域; 4-黄色区域; 5-白色区域; 6-紫色区域; 7-粉色区域; A 中绿色/黄色区域分别表示该区域引入 大体积基团能够增强/减弱活性; 红色/蓝色区域分别表示该区域引入 电负性基团能够增强/减弱活性; B 中黄色/白色区域分别表示该区域 引入疏水性基团能够增强/减弱活性; C 中绿色/紫色区域分别表示该 区域引入氢键供体能够增强/减弱活性; 粉色/红色区域分别表示该区 域引入氢键受体能够增强/减弱活性。各场中有利和不利因素对等势图 的贡献分别为 80%和 20%。

Fig. 5 CoMSIA contour maps for the combination of steric field and electrostatic field (A), hydrophobic field (B), combination of hydrogen donner field and hydrogen accepter field (C)

1-red contour; 2-blue contour; 3-green contour; 4-yellow contour; 5-white contour; 6-purple contour; 7-pink contour; A: Green/ yellow contours indicate regions where steric bulky groups increase/decrease activity; red/blue contours indicate regions where negative charge increase/decrease activity; B: Yellow/white contours indicate regions where hyrdophobic groups increase/decrease activity; C: Cyan/purple contours indicate regions where hydrogen donner groups increase/ decrease activity; megenta/red contours indicate regions where hydrogen accepter groups increase/decrease activity. Favored and disfavored levels of these displayed fields are fixed at 80% and 20%, respectively.

3 小结

综上所述,本研究从相关文献中采集二芳基 三嗪类抗锥体虫病药物的化学结构式以及它们的 生物活性值等数据,利用 CoMFA 和 CoMSIA 的 建模和评价,建立可靠性强、准确度高的 3D-QSAR 模型,并成功实现了对二芳基三嗪类化合物的抗 锥体虫活性的预测。此外,还利用三维立体等势 图分析出立体场、静电场、疏水场、氢键受体场、 氢键供体场对所研究化合物活性的影响,该模型 为设计、合成高活性的小分子二芳基三嗪类抗锥体虫病药物提供了理论依据,为抗锥体虫药物的理性设计提供了新的思路。目前,笔者正在开展其他结构类型的抗锥体虫活性化合物的 3D-QSAR研究工作,以期进一步拓展其应用范围。

REFERENCES

- [1] 彭仁学, 卜青(译). 加氏药理学化学治疗 II: 原虫与蠕虫
 [M]. 北京: 科学出版社, 1981.
- [2] 刘岩. β-芳胺基丙烯酰胺类化合物的合成及其抗锥体虫活性 研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2001.
- [3] VENKATRAJA M, ARIËNB K K, HEERESA J, et al. From human immunodeficiency virus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors to potent and selective antitrypanosomal compounds [J]. Bioorganic Med Chem, 2014, 22(19): 5241-5248.
- [4] QUFQ, DAIZQ, HUXW, et al. Search for new antiphytovirucides-synthesis of 1,5-bis[propionyloxyalkyl]-2,4-dioxo-hexahydro-1,3,5-triazine [J]. J Wuhan Univ (Nat Sci Ed)(武汉大学学报:理学版), 2002, 48(4): 435-438.
- [5] DAI Z Q, QU F Q. Biological activity of 2,4-dioxohexahydro-1,3,5-triazine deriveatives [J]. Pesticides, 2004, 43(3): 115-117.
- [6] DAI Z Q, WANG W Q. Synthesis and anti-viral activity of 6substituted-2,4-dioxohexahydro-1,3,5-triazine derivatives [J]. Chen Eng(化学工程师), 2004, 108(9): 1-2.
- [7] XIONG Y Z, CHEN F E, FENG X Q. Three dimensional quantitative structure-activity relationship of DATA analogues as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors [J]. ACTA Chim Sin(化学学报), 2006, 64(16): 1627-1630.
- [8] YOU X X, ZHOU Q, HU Y, et al. 3D-QSAR studies on isoquinolinone derivatives as inhibitors of P53-MDM2 binding [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(9): 963-969.
- [9] 任刚, 彭加兵, 易文芳, 等. 近 5 年波罗蜜属植物化学成分 及生物活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21): 234-239.
- [10] WANG Y J, ZHANG Y, HAN W, et al. CoMFA and CoMSIA studies of N-substitued fluoroacetamide structures with acute toxicity [J]. Asian J Ecotoxicol(生态毒理学报), 2015, 10(2): 183-189.
- [11] WANG T, ZHU C T, CHEN C B. The application of CoMFA in the composition of natural pharmacy [J]. Chin Pharm J(中国 药学杂志), 2006, 41(24): 1844-1846.
- [12] ZHANG Q Q, YAO Q Z, ZHANG S P, et al. Homology modeling, molecular docking, and 3D-QSAR of indirubin analogues as CDK1 inhibitors [J]. Acta Physico-Chim Sin(物 理化学报), 2014, 30(2): 371-381.
- [13] 王颀. 1.抗锥虫化合物体内测试模型的建立 2.别构数据库 的建立以及别构调节分子特征研究[D]. 上海: 上海交通大 学, 2012.
- [14] ZHU J, SHENG C Q, ZHANG W N. Progress on CoMFA research [J]. Prog Chem(化学进展), 2000, 12(2): 203-207.
- [15] WU W J, LAI R, ZHENG K C, et al. Quantitative structure-activity relationship of indolo[1,2-b] quinazoline derivatives with antitumor activity [J]. Acta Physico-Chim Sin(物理化学报), 2005, 21(1): 28-32.

收稿日期: 2016-08-23