

# 联芳基氨基噻嗪类 BACE1 抑制剂的 3D-QSAR 分析与分子对接研究<sup>Δ</sup>

刘景陶<sup>1\*</sup>, 倪敬轩<sup>2</sup>, 王晓<sup>2</sup>, 毕毅<sup>2</sup>(1.河套学院理学系, 内蒙古巴彦淖尔 015000; 2.烟台大学药学院, 山东烟台 264005)

中图分类号 R914.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1335-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.10

**摘要** 目的: 为新型高效联芳基氨基噻嗪类 $\beta$ -淀粉样前体蛋白水解酶1(BACE1)抑制剂的设计合成与新型AD治疗药物研发提供理论基础。方法: 选取41个联芳基氨基噻嗪类BACE1抑制剂分子, 运用SYBYL-X 2.0软件包, 以比较分子场分析法(CoMFA)与比较分子相似性指数分析法(CoMSIA)构建该类衍生化合物的三维定量构效关系(3D-QSAR)模型, 并以Surflex-dock分子对接方法分析该类化合物与BACE1的结合模式。结果: 以CoMFA法和CoMSIA法构建的3D-QSAR模型的交叉验证系数( $q^2$ )均大于0.5, 表明其预测能力良好; 所建三维等势图能直观反映不同位置引入取代基对化合物活性的影响。Surflex-dock对接分析显示, 联芳基氨基噻嗪类分子与BACE1中的ASP80、ASP276、TYR246等氨基酸残基具有氢键作用。结论: 基于联芳基氨基噻嗪类衍生化合物所构建的3D-QSAR模型具有良好的预测能力, 可指导该类化合物的结构优化; TYR246可能是联芳基氨基噻嗪类抑制剂化合物分子与BACE1结合的另一潜在活性功能残基。通过3D-QSAR分析与分子对接, 可进行新型高效联芳基氨基噻嗪类BACE1抑制剂的设计合成, 进而用于研发新型AD治疗药物。

**关键词** 联芳基氨基噻嗪类;  $\beta$ -淀粉样前体蛋白水解酶; 抑制剂; 三维定量构效关系; 分子对接

## 3D-QSAR Analysis and Molecular Docking Study on Biaryl Aminothiazine BACE1 Inhibitor

LIU Jingtao<sup>1</sup>, NI Jingxuan<sup>2</sup>, WANG Xiao<sup>2</sup>, BI Yi<sup>2</sup>(1. Dept. of Science, Hetao College, Inner Mongolia, Bayan Nur 015000, China; 2. School of Pharmacy, Yantai University, Shandong Yantai 264005, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide theoretic basis for the design and synthesis of novel high-activity, biaryl aminothiazine  $\beta$ -amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) inhibitor, the research and development of new AD therapy drugs. METHODS: Totally 41 molecules of biaryl aminothiazine BACE1 inhibitors were selected. By SYBYL-X 2.0 software package, CoMFA and CoMSIA method were used to construct 3D-QSAR model of derivatized compounds. Surflex-dock molecular docking was applied to analyze binding mode of the compounds with BACE1. RESULTS: The  $q^2$  value of 3D-QSAR model established by CoMFA and CoMSIA method were all higher than 0.5, indicating good predictability. The established three dimensional contour plots could manifest the effect of substituents at different sites on activity of compounds. Surflex-dock analysis showed that biaryl aminothiazine and amino acid residues as ASP80, ASP276 and TYR246 in BACE1 had a key effect on hydrogen bonds. CONCLUSIONS: 3D-QSAR model established on the basis of biaryl aminothiazine derivatized compounds show good predictability, which provides guidance for the structure optimization of the compound. TYR246 may be another potential active functional residue of biaryl aminothiazine inhibitor compound molecule combined with BACE1. Through 3D-QSAR analysis and molecular docking, new biaryl aminothiazine BACE1 inhibitor can be designed and synthesized so as to research and develop new drugs for AD.

**KEYWORDS** Biaryl aminothiazines;  $\beta$ -amyloid precursor protein cleaving enzyme; Inhibitor; 3D-QSAR; Molecular docking

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 是一种常见的慢性神经退行性疾病, 主要特征为记忆丧失和认知衰退<sup>[1]</sup>。截至2013年, 全球各地超过4400万人患有AD, 经济负担约为每年604亿美元, 且预计在未来几十年, AD患者的数量还将呈指数级增长<sup>[2]</sup>。目前虽已有多种AD治疗药物进入临床, 但仍未能获得理想效果, 因此亟需开发能有效治疗AD的新药。

<sup>Δ</sup> 基金项目: 2015年度河套学院自然科学重点项目(No. HYZZ201501)

\* 副教授, 副主任药师。研究方向: 药物设计。电话: 0478-8417935。E-mail: ljt1963@sohu.com

AD的主要病理特征之一是由细胞外 $\beta$ -淀粉样多肽(A $\beta$ )的过度聚集而产生的老年斑(SPs), 而A $\beta$ 能通过对脑神经细胞产生毒性而引起脑功能障碍<sup>[3]</sup>。研究表明, A $\beta$ 的过度聚集与缠结是导致AD的主要因素<sup>[4]</sup>, 因此降低大脑中A $\beta$ 的水平是治疗AD的重要研究方向。 $\beta$ -淀粉样前体蛋白水解酶1(又称 $\beta$ -分泌酶1, BACE1), 是水解淀粉样前体蛋白生成A $\beta$ 的关键限速酶<sup>[5]</sup>, 因此减少BACE1的分泌或降低BACE1的表达已成为AD药物治疗的重要策略之一。目前已有多种结构类型的小分子BACE1抑制剂处于研究中, 如氨基乙内酰胺类<sup>[6]</sup>、氨基噻唑啉类<sup>[7]</sup>、亚氨基嘧啶酮类<sup>[8]</sup>和氨基噻嗪类<sup>[9]</sup>等。2009年, 美国礼来公

司报道了一种联芳基氨基噻嗪类 BACE1 抑制剂——化合物 A (LY2811376), 该化合物对 BACE1 表现出适度的抑制活性[半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) = 0.27  $\mu$ mol/L], 口服给药后能够持续降低健康志愿者脑部的 A $\beta$  水平<sup>[9]</sup>。2016 年, Wu YJ 等<sup>[10]</sup>在化合物 A 的基础上开发出化合物 B, 后者对 BACE1 的抑制活性更强 ( $IC_{50}$  = 0.7 nmol/L)。化合物 A、B 的结构见图 1。由于联芳基氨基噻嗪类 BACE1 抑制剂表现出较强的抑制活性, 加之其具有分子骨架较小、代谢稳定性强等特征<sup>[11]</sup>, 故该类化合物的衍生物成为 BACE1 抑制剂的主要研究对象之一。

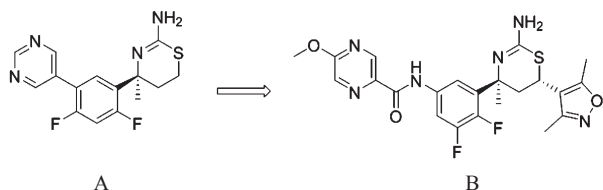


图 1 化合物 A、B 的结构

Fig 1 Structures of compound A and B

定量构效关系 (Quantitative structure-activity relationship, QSAR) 法是通过分析化合物结构特征与其活性之间的相关性, 以预测新化合物活性的方法<sup>[12]</sup>。三维定量构效关系 (3D-QSAR) 是引入了分子三维结构信息进行 QSAR 研究的方法, 能间接反映化合物与大分子相互作用过程中的非键相互作用特征, 有助于节省科研资源、加快新化合物和新药物的开发进程<sup>[13]</sup>。比较分子场分析法 (CoMFA)<sup>[14]</sup> 和比较分子相似性指数分析法 (CoMSIA)<sup>[15]</sup> 是 3D-QSAR 法中的常用方法, 其中 CoMFA 用于分析化合物的结构特性如立体场、静电场与其活性之间的相关性<sup>[16]</sup>, 而 CoMSIA 用于分析化合物的疏水性、氢键供体/受体以及空间/静电特性与其活性之间的相关性<sup>[17]</sup>。

为获得具有高效 BACE1 抑制活性的新型联芳基氨基噻嗪类衍生化合物, 笔者运用 SYBYL-X 2.0 软件包, 采用 CoMFA 与 CoMSIA 方法对 41 个联芳基氨基噻嗪类衍生化合物进行 3D-QSAR 分析, 获得该类化合物的 3D-QSAR 模型, 并运用 Surflex-dock 分子对接方法分析该类化合物与 BACE1 的结合模式, 为新型高效 BACE1 抑制剂的研发提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 软件

采用 Tripos 公司 SYBYL-X 2.0 软件包进行研究: 采用“Minimize”功能模块选择力场、优化方法对分子结构进行优化, 得到合理的构象; 采用“CoMFA”与“CoMSIA”功能模块建立 3D-QSAR 模型, 然后以所建模型预测化合物的活性; 采用“Surflex-dock”功能模块进行配体小分子与受体大分子的对接, 探索两者间作用模式。

### 1.2 化合物及其活性数据

本研究选取的 41 个联芳基氨基噻嗪类衍生化合物

中, 化合物 1~19 来自于文献<sup>[10]</sup>, 化合物 20~31 来自于文献<sup>[18]</sup>, 化合物 32~37 来自于文献<sup>[19]</sup>, 化合物 38~41 来自于文献<sup>[20]</sup>。在建模过程中, 根据活性梯度与取代基类型选取其中 35 个化合物 (约占 85%) 作为训练集用于建立 3D-QSAR 模型, 其余 6 个化合物 (约占 15%) 作为测试集用于检测模型的预测能力。41 个化合物的结构见图 2, 活性测试结果见表 1 [注: 本研究以  $IC_{50}$  常用对数的负值 (即  $-\lg IC_{50}$ , 简称  $pIC_{50}$ ) 作为活性数据<sup>[21]</sup>。



图 2 41 个 BACE1 抑制剂化合物的结构

Fig 2 Structures of 41 BACE1 inhibitor compounds

### 1.3 化合物分子结构优化

采用“Minimize”功能模块对全部化合物的结构进行分子力学能量优化。优化过程选用 Powell 能量梯度法, Tripos 力场, 加载 Gasteiger-Hückel 电荷, 最大迭代 1 000 次, 能量收敛条件为能级差 0.005 kcal/mol (1 kcal = 4.19 kJ), 其他参数采用软件默认值。

### 1.4 3D-QSAR 模型构建及验证

笔者分别采用 CoMFA 和 CoMSIA 两种方法建立 3D-QSAR 模型。首先使用一个以  $sp^3$  杂化的  $C^+$  作为探针, 计算分子格点空间距离为 2 Å (1 Å = 0.1 nm) 的分子场, 然后进行回归分析, 运用偏最小二乘法 (PLS) 以及留一法 (LOO) 进行相互验证得到模型的主成分数 ( $n$ ) 和交叉验证系数 ( $q^2$ )<sup>[22-23]</sup>; 之后采用非交叉验证方法得到相关系数 ( $r^2$ ) 与标准偏差 (SEE); 最后按文献<sup>[24]</sup>标准获得最优模型并对测试集进行化合物的活性预测。CoMFA 和 CoMSIA 的建模方法相同, 其中 CoMFA 采用立体场

和静电场描述,而 CoMSIA 采用立体场、静电场、疏水性场、氢键供体场、氢键受体场描述<sup>[25-26]</sup>,均以三维等势图表示。

表 1 41 个 BACE1 抑制剂化合物活性测试结果

Tab 1 Biological activity results of 41 BACE1 inhibitor compounds

编号	IC <sub>50</sub> , nmol/L	pIC <sub>50</sub>	CoMFA结果		CoMSIA结果	
			预测值	差值	预测值	差值
1*	270	-2.431	-3.430	0.999	-2.133	-0.298
2	8	-0.903	-1.198	0.295	-1.192	0.289
3	0.7	0.155	0.295	-0.140	0.286	-0.131
4	150	-2.176	-2.516	0.340	-2.464	0.288
5	480	-2.681	-2.657	-0.024	-2.692	0.011
6	600	-2.778	-2.674	-0.104	-2.585	-0.193
7	300	-2.477	-2.599	0.122	-2.535	0.058
8	22 000	-4.342	-4.071	-0.271	-4.252	-0.090
9	250	-2.398	-2.496	0.098	-2.463	0.065
10	420	-2.623	-2.672	0.049	-2.591	-0.032
11	160	-2.204	-2.206	0.002	-2.296	0.092
12	320	-2.505	-2.163	-0.342	-2.351	-0.154
13	230	-2.362	-2.574	0.212	-2.512	0.150
14	410	-2.613	-2.400	-0.213	-2.584	-0.029
15	180	-2.255	-2.336	0.081	-2.180	-0.075
16	420	-2.623	-2.478	-0.145	-2.408	-0.215
17	300	-2.477	-2.352	-0.125	-2.435	-0.042
18	350	-2.544	-2.679	0.135	-2.659	0.115
19*	310	-2.491	-3.207	0.716	-2.240	-0.251
20	1 100	-3.041	-3.241	0.200	-2.958	-0.083
21*	290	-2.462	-3.339	0.877	-2.353	-0.109
22	230	-2.362	-2.205	-0.157	-2.072	-0.290
23	70	-1.845	-1.719	-0.126	-1.824	-0.021
24	3 700	-3.568	-3.602	0.034	-3.715	0.147
25*	180	-2.255	-3.082	1.427	-2.411	0.156
26	5	-0.699	-0.617	-0.082	-0.681	-0.018
27	20	-1.301	-1.307	0.006	-1.372	0.071
28	0.7	0.155	-0.075	0.230	0.038	0.117
29*	2.3	-0.362	-0.318	-0.044	-1.688	1.326
30	160	-2.204	-2.205	-0.199	-2.366	0.162
31	0.9	0.046	0.088	-0.042	-0.043	0.089
32	300	-2.477	-2.477	0	-2.459	-0.018
33	60	-1.778	-1.772	-0.006	-1.801	0.023
34	22	-1.342	-1.410	0.068	-1.281	-0.061
35	30	-1.477	-1.248	-0.229	-1.279	-0.198
36	110	-2.041	-2.169	0.128	-2.029	-0.012
37*	87	-1.940	-1.307	-0.633	-2.185	0.245
38	1 070	-3.029	-3.081	0.052	-3.091	0.062
39	52	-1.716	-1.739	0.023	-1.724	0.008
40	116	-2.065	-2.078	0.014	-2.108	0.044
41	53	-1.724	-1.840	0.116	-1.595	-0.129

注: \* 为测试集

Note: \* means test set

### 1.5 分子对接

采用“Surflex-dock”功能模块进行联芳基氨基噻嗪类化合物与 BACE1 的分子对接。对接时所用的 BACE1 三维晶体复合物结构来源于 Protein Data Bank (PDB, <http://www.rcsb.org>) 数据库中编号为 5ENK 的化合物。在蛋白质修饰过程中,抽离出原配体 5QV(即表 1 中的

化合物 2),将已抽离配体的蛋白质进行加氢、加载 Gas-teiger-Hückel 电荷、修正错误或不完整残基等操作。以 5QV 的结构作为参照,进行联芳基氨基噻嗪类化合物与 BACE1 的对接,结合部位为 5ENK 中 BACE1 与 5QV 的结合部位,以评分值较高者作为较优分子构象。

## 2 结果与讨论

### 2.1 CoMFA 与 CoMSIA 模型的验证结果

采用 CoMFA 方法得到的最佳 CoMFA 模型线性方程为  $y=1.017 2x-0.046 1$  ( $x$  为实测活性值,  $y$  为预测活性值,下同),  $q^2=0.760$ ,  $r^2=0.972$ ,  $n=3$ ,  $SEE=0.168 072$ ; 采用 CoMSIA 方法得到的最佳 CoMSIA 模型线性方程为  $y=0.912x-0.206 8$ ,  $q^2=0.704$ ,  $r^2=0.981$ ,  $n=4$ ,  $SEE=0.140 596$ 。通常  $q^2>0.5$  时,可认为模型具有较好的预测能力<sup>[27]</sup>。结果表明,所得 CoMFA 模型与 CoMSIA 模型具有可靠的预测能力,可较为准确地预测测试集化合物的活性。化合物活性预测值及其与实测值的相关性见表 1、图 3。

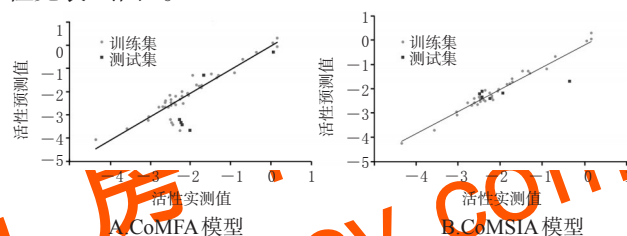


图 3 CoMFA 模型和 CoMSIA 模型实测值与预测值的相关性

Fig 3 Correlation of experimental value and predicted value of CoMFA and CoMSIA model

### 2.2 3D-QSAR 的 CoMFA 建模结果

以化合物 4 为例,其采用 CoMFA 法所建模型的三维等势图(立体场与静电场)见图 4。图 4A 为立体场的三维等势图,绿色表示增大基团会增强化合物活性,黄色表示增大基团会降低化合物活性;4 位与 6 位的绿色等势区域说明在这两处引入体积大的基团有利于增强化合物活性。例如与化合物 4 比较,化合物 2 的 4 位苯环上有噻啉环取代,故化合物 2 的活性更强;与化合物 8 比较,化合物 5 的 6 位有甲基异噻唑环取代,故化合物 5 的活性更强。图 4B 为静电场的三维等势图,蓝色表示在该区域引入带正电荷的取代基有利于增强化合物活性,红色表示引入带负电荷的取代基会增强化合物活性;4 位苯环处与 6 位的红色等势区域说明在这两处引入负电性基团可增加化合物的活性。例如与化合物 20 比较,化合物 21 的 4 位苯环处有氟原子取代,故化合物 21 的活性更强;与化合物 17 比较,化合物 36 的 6 位有羟基取代,故化合物 36 的活性更强。

### 2.3 3D-QSAR 的 CoMSIA 建模结果

以化合物 4 为例,由于 CoMSIA 法所建模型的立体场与静电场等势图与 CoMFA 模型基本一致,故略去,其

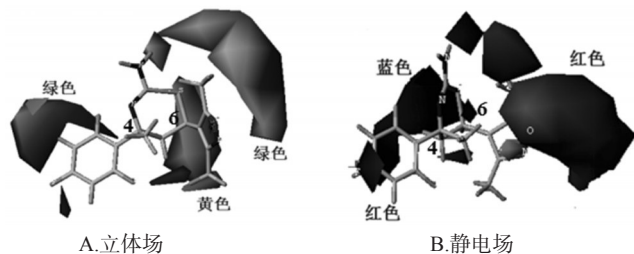


图4 CoMFA模型的三维等势图

Fig 4 Three dimensional contour plots of CoMFA model

氢键受体场、氢键供体场和疏水场的三维等势图见图5。图5A、B为氢键受体场与供体场的三维等势图,紫红色表示增加氢键受体有利于增强化合物活性,红色则与之相反;蓝绿色代表增加氢键供体有利于增强化合物活性,紫色则与之相反;4位取代基处的紫红色与蓝绿色等势区域说明此处引入氢键受体或供体都可增加活性。例如与化合物4比较,化合物31的4位取代基既有氮原子又有氧原子,故化合物31的活性更强。6位取代基上方的蓝绿色等势区域表明此处引入氢键供体有利于增强化合物活性。例如与化合物6比较,化合物18的6位取代基上方有氮原子,故化合物18的活性更强。图5C为疏水场等势图,黄色区域表示引入疏水性基团(如苯环、甲基、乙基、甲氧基等)有利于增强化合物活性,灰色区域表示引入亲水性基团(如羟基、氟原子等)有利于增强化合物活性;4位引入亲水性基团可增强化合物活性。例如与化合物4比较,化合物37的4位取代基引入了氰基,故化合物37的活性更强。6位引入疏水性基团可增强化合物的活性。例如与化合物17比较,化合物13的6位取代基引入了苯基,故化合物13的活性更强。

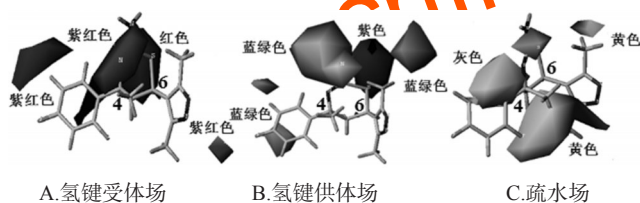


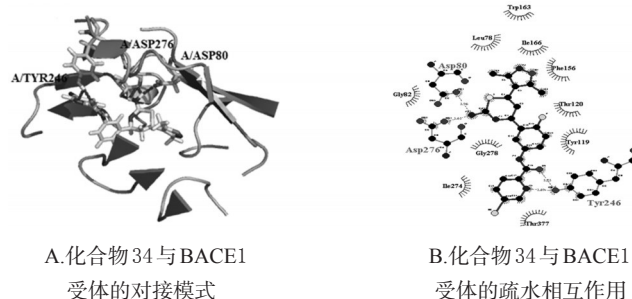
图5 CoMSIA模型的三维等势图

Fig 5 Three dimensional contour plots of CoMSIA model

## 2.4 分子对接结果

分子对接评分最高者为化合物34,其与BACE1受体的对接模式见图6A,与BACE1受体的疏水相互作用见图6B。由图6A可见,化合物34位于BACE1受体的活性口袋内,并与口袋内的分子产生相互作用:氨基噻嗪环中氨基上的一个氢原子与受体蛋白中氨基酸残基ASP276上的两个氧原子分别形成两个氢键,氨基上的另一个氢原子与氨基酸残基ASP80上的一个氧原子和ASP276上的一个氧原子分别形成两个氢键,4位取代基中酰胺键上的氧原子和吡啶环上的氮原子与氨基酸残

基TYR246分别形成两个氢键。图6B中间的深色球棒代表化合物34,两侧的浅色球棒表示与配体分子发生氢键作用的氨基酸残基,半月形虚线表示配体分子与氨基酸残基的疏水相互作用。疏水相互作用是发生在疏水物的疏水基之间的一种重要的弱相互作用,分子间的非极性部分由于疏水性而相互靠拢,疏水作用越强,结合就越牢固。由图6B可见,疏水氨基酸残基ASP80、ASP276在氨基噻嗪母核附近有强的疏水相互作用, TYR246与4位取代基的酰胺吡啶环有疏水相互作用。



A. 化合物34与BACE1受体的对接模式

B. 化合物34与BACE1受体的疏水相互作用

图6 分子对接模式与疏水相互作用图

Fig 6 Diagram of molecular docking mode and hydrophobic interaction

由于化合物34分别与氨基酸残基ASP80、ASP276、TYR246形成氢键,而ASP80和ASP276是PDB数据库中5ENK化合物已经确认的活性功能残基,故推测TYR246可能是联芳基氨基噻嗪类化合物与BACE1结合的潜在活性功能残基。将化合物11、12、15、35与BACE1受体(5ENK)结合,结果上述4个化合物均与氨基酸残基ASP80、ASP276、TYR246形成氢键作用。

## 3 结语

本课题组通过对41个联芳基氨基噻嗪类BACE1抑制剂化合物进行3D-QSAR研究,建立了预测能力较好的CoMFA模型( $q^2=0.760, r^2=0.972$ )与CoMSIA模型( $q^2=0.704, r^2=0.981$ ),根据CoMFA(立体场与静电场)与CoMSIA(立体场、静电场、氢键供体/受体场、疏水性场)的等势图分析,可指导此类化合物的结构优化。通过该类化合物与BACE1受体的分子对接研究发现,其可与ASP80、ASP276和TYR246等氨基酸残基形成氢键作用,其中TYR246可能是联芳基氨基噻嗪类抑制剂化合物分子与BACE1结合的另一潜在活性功能残基。据此,可对该类化合物的取代基进行合理优化,获得对BACE1抑制活性增强的新型联芳基氨基噻嗪类抑制剂。通过3D-QSAR分析结合分子对接,可进行新型高效联芳基氨基噻嗪类BACE1抑制剂的设计合成,进而用于研发新型AD治疗药物。

## 参考文献

- [1] QUERFURTH HW, LAFERLA FM. Alzheimer's disease: mechanism of disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(4): 329-344.

- [ 2 ] PRINCE M, GUERCHET M, PRINA M. The Global impact of dementia: 2013-2050[R]. Health Services & Population Research, 2013.
- [ 3 ] LV ZY, TAN CC, YU JT, et al. Spreading of pathology in Alzheimer's disease[J]. *Neurotox Res*, 2017, 32(4): 707-722.
- [ 4 ] MOORTHI V, PREETHI B. A review on Alzheimer's disease: pathology, molecular conditions, management and causes[J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2017, 10(5): 27.
- [ 5 ] VASSAR R, KOVACS DM, YAN R, et al. The  $\beta$ -secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(41): 12787-12794.
- [ 6 ] HUNT KW, COOK AW, WATTS RJ, et al. Spirocyclic  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) inhibitors: from hit to lowering of cerebrospinal fluid (CSF) amyloid  $\beta$  in a higher species[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(8): 3379-3403.
- [ 7 ] CHEN JJ, LIU Q, YUAN C, et al. Development of 2-aminoxazoline 3-azaxanthenes as orally efficacious  $\beta$ -secretase inhibitors for the potential treatment of Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(4): 767-774.
- [ 8 ] MANDAL M, ZHU Z, CUMMING JN, et al. Design and validation of bicyclic iminopyrimidinones as beta amyloid cleaving enzyme-1 (BACE1) inhibitors: conformational constraint to favor a bioactive conformation[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(21): 9331-9345.
- [ 9 ] MAY PC, DEAN RA, LOWE SL, et al. Robust central reduction of amyloid- $\beta$  in humans with an orally available, non-peptidic  $\beta$ -secretase inhibitor[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(46): 16507-16516.
- [10] WU YJ, JASON G, SHI JL, et al. Discovery of S3-truncated, C-6 heteroaryl substituted aminothiazine  $\beta$ -site APP cleaving enzyme-1 (BACE1) inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(18): 8593-8600.
- [11] LI HN, LI FR, CHENG MS, et al. Advances on non-peptide BACE1 inhibitors[J]. *Chin J Med Chem*, 2016, 26(6): 498-508.
- [12] PUTZ MV, DUDAŞ NA. Variational principles for mechanistic quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies: application on uracil derivatives' anti-HIV action[J]. *Struct Chem*, 2013, 24(6): 1873-1893.
- [13] SAMMI T, SILAKARI O, RAVIKUMAR M. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship modeling of gamma-secretase inhibitors using molecular field analysis[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2008, 71(2): 155-166.
- [14] ENTEZARI HY, SERESHTI H, SABOURY AA, et al. 3D QSAR studies, pharmacophore modeling, and virtual screening of diarylpyrazole-benzenesulfonamide derivatives as a template to obtain new inhibitors, using human carbonic anhydrase II as a model protein[J]. *J Enzym Inhib Med Chem*, 2017, 32(1): 688-700.
- [15] XIE H, CHEN L, ZHANG J, et al. A combined pharmacophore modeling, 3D QSAR and virtual screening studies on imidazopyridines as B-Raf inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6): 12307-12323.
- [16] BORISA A, BHATT H. 3D-QSAR (CoMFA, CoMFA-RG, CoMSIA) and molecular docking study of thienopyrimidine and thienopyridine derivatives to explore structural requirements for aurora-B kinase inhibition[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 79: 1-12.
- [17] CHAUBE U, CHHATBAR D, BHATT H. 3D-QSAR, molecular dynamics simulations and molecular docking studies of benzoxazepine moiety as mTOR inhibitor for the treatment of lung cancer[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(3): 864-874.
- [18] WU YJ, GUERNON J, YANG F, et al. Targeting the BACE1 active site flap leads to a potent inhibitor that elicits robust brain A $\beta$  reduction in rodents[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(3): 271-276.
- [19] WU YJ, GUERNON JM. 4, 6-diarylaminothiazines as BACE1 inhibitors and their use for the reduction of beta-amyloid production. US: 9475784B2[P]. 2016-10-25.
- [20] PRATI F, BOTTEGONI G, BOLOGNESI ML, et al. BACE1 inhibitors: from recent single-target molecules to multitarget compounds for Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2017, 61(3): 619-637.
- [21] ZHENG S, ZHONG Q, XI Y, et al. Modification and biological evaluation of thiazole derivatives as novel inhibitors of metastatic cancer cell migration and invasion[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(15): 6653-6667.
- [22] XIE A, SIVAPRAKASAM P, DOERKSEN RJ. 3D-QSAR analysis of antimalarial farnesyltransferase inhibitors based on a 2, 5-diaminobenzophenone scaffold[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2006, 14(21): 7311-7323.
- [23] BUSH BL, JR RBN. Sample-distance partial least squares: PLS optimized for many variables, with application to CoMFA[J]. *J Comput Aid Mol Des*, 1993, 7(5): 587-619.
- [24] MARELLA A, AKHTER M, SHAQUIQUZZAMAN M, et al. Synthesis, 3D-QSAR and docking studies of pyrimidine nitrile-pyrazoline: a novel class of hybrid antimalarial agents[J]. *Med Chem Res*, 2014, 24(3): 1018-1037.
- [25] ALMERICO AM, TUTONE M, LAURIA A. Receptor-guided 3D-QSAR approach for the discovery of c-kit tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Mol Model*, 2012, 18(7): 2885-2895.
- [26] AKAMATSU M. Current state and perspectives of 3D-QSAR[J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2(12): 1381-1394.
- [27] ZENG GH, FANG DQ, WU WJ, et al. Binding conformations, QSAR, and molecular design of alkene-3-quinoline-carbonitriles as Src inhibitors[J]. *Int J Quantum Chem*, 2013, 113(10): 1467-1478.

(收稿日期: 2017-11-27 修回日期: 2018-03-29)

(编辑: 段思怡)