

양자화학적 계산에 의한 살리실산유도체의 정량적 구조-활성 상관관계

이 종 달
영남대학교 약학대학 경산 713-800, 한국
(Received January 28, 1988)

Quantitative Structure-Activity Relationships of Salicylic Acid Derivatives by Quantum Chemical Calculations

Jong Dal Rhee

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 713-800, Korea

Abstract—QSAR of Salicylic acid derivatives, as anti-inflammatory agent, classified into Group I (not-having-5-phenyl ones) and Group II (having-5-phenyl ones) were investigated by quantum chemical calculations. The results are below: not significant statistically for both of Group I and Group II, but significant for each Group.

potency = $-8.46X_5 + 1.639$ $n=5$ $r=0.77$ $se=0.31$ for Group I.
(± 4.05) (± 0.5)

where X_5 means charge of carbon atom bonded to hydroxyl radical.

potency = $0.16X_{10} + 7427.38HO - 6629.85X_{15} + 4977.40X_{10} + 351.51X_5 + 3378.84$
(± 0.17) (± 10.18) (± 11.70) (± 33.78) (± 4.41) (± 13.13)

$n=7$ $r=0.99$ $se=0.019$ for Group II.

where X_{10} and X_{15} stand for charges of the para carbon and the first carbon atoms in phenyl radical, respectively and X_{10} , charge of carboxylic carbon atom, HO, HOMO energy. It seems to be possible to qualitatively predict potency of drug by Pearson's HSAB theory. It means that drug should possess low LUMO energy and high HOMO energy.

살리실산유도체는 해열 진통 소염작용 등이 있으며 그 중에서 가장 대표적인 것은 아스피린이며 그래서 이들을 아스피린 유사약물(aspirin-like drugs)이라고 부르기도 한다.¹⁾ 해열진통소염제는 다른 어느 계통의 약물보다도 그 화학구조가 다양한 특징을 가지고 있다. 살리실산유도체는 크게 구조상으로 분류하면 벤젠핵자체의 치환, 카복실기의 수식, 하이드록실기의 수식으로 된 것으로 나눌 수 있다. 이들의 소염작용은 arachidonic acid가 prostaglandin으로 생합성되는 데 관련하는 cyclo-oxygenase를 저해함에 기인한다고 한다.^{2,3)} 그러나 이들은 특정한 효소 또는 다른 생화학계에 경쟁적 또는 다른 복잡한 저해작용을 가지고 있는 점으로 보아 이들 유도체 전부는 물론 단 한 약물에 대해서도 그 약리

작용을 잘 설명할 수 없다고 한다.^{4,5)} 이들 약물에 대한 해열진통제로서의 정량적인 약효에 관한 데이터는 거의 없고 다만 소염제로서의 약효에 대한 정량적 데이터가 최근에 잘 정리되어 있다.⁶⁾ 이들 약물에 관한 QSAR연구방법중 가장 고전적인 Hansch법에 의한 것이 몇 편 있으나 분배계수를 생리적 pH에서 구하지 않고 pH 1.1에서 구하여 데이터를 통계처리하고 해석했다는 데 문제가 있다고 한다.⁶⁾ 그래서 이들 약물의 구조-활성상관관계를 보다 체계적으로 연구하기 위한 첫 시도로 살리실산의 벤젠핵치환체에 대해 소염제로서의 QSAR을 양자화학적 방법으로 행하였다.

양자화학적 계산에서 얻을 수 있는 parameter와 약물의 작용(Activity)과에 관계식을 간단히

소개하면 다음과 같다.⁷⁾ 약물의 작용 A 가 약물-수용체 착물을 형성하는데 필요한 자유에너지와 관련된다고 가정하면 다음과 같은 식을 쓸 수 있다.

$$A = -\frac{1}{RT} \Delta G + d' \quad (1)$$

한 계열의 약물과 수용체간의 상호작용에 대한 엔트로피의 변화 (ΔS)가 일정하다고 가정하면 (1)식은 다음과 같이 쓸 수 있을 것이다.

$$A = -\frac{1}{RT} \Delta E + d \quad (2)$$

여기서 ΔE 를 전자에너지변화 (ΔE^e), 용매화에너지변화 (ΔE^d), 입체장애에너지변화 (ΔE^s), 형태 (conformation) 에너지변화 (ΔE^p)의 합이라 하면 (2)식은 (3)식이 된다

$$A = -\frac{1}{RT} (\Delta E^e + \Delta E^d + \Delta E^s + \Delta E^p) + d \quad (3)$$

일반적으로 수용체의 구조가 밝혀져 있지 않고 알려져 있다 하더라도 거대분자이므로 현재 양자화학적 계산방법으로 계산이 불가능하다. (3)식을 약물만의 정보로 근사식을 만들 수 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 단 ΔE^s 와 ΔE^p 는 아직 적당히 대처할 만한 식이 없으므로 일정하다고 가정하면

$$A = -\frac{1}{RT} \Sigma (a_i C_{i_s} - a_s C_{h_s} + \lambda_s Q_s \pm \lambda_s' Q_s^2) + \text{constant} \quad (4)$$

여기서 C_i 와 C_h 는 각각 약물의 최저공분자궤도 함수(LUMO)와 최고피점분자궤도 함수(HOMO)의 원자궤도 함수(AO)의 계수이다. Q_s 는 S 원자의 전하이다. 약물의 작용이 (4)식에 따르면 frontier-controlled라고 한다.

또는

$$A = -\frac{1}{RT} \Sigma (a_s Q_s + b_s S_s^N + b_s' S_s^P) + \text{constant} \quad (5)$$

여기서, S^N 과 S^P 는 Fukui의 delocalizability index 이다.^{16,17)} (5)식에 따르면 charge-controlled라고 한다. 이상에서 나온 가정을 고려하여 통계학적으로 취급할 수 있는 일반식을 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$A = \Sigma a_n X_n \quad (6)$$

여기서 X_n 는 parameter이고 a_n 는 그 계수이다.

계산방법 및 좌표

Gaussian-82(Vax 780 version) program을 이용하여 전자밀도 mulliken population, HOMO, LUMO 에너지등을 얻었고 이때 사용한 basis function 은 STO-3G이었고 이들 약물의 좌표는 살리실산은 결정구조¹¹⁾에서 기타 약물의 좌표 계산에 필요한 결합길이, 결합각은 문헌치¹²⁾를 이용하였다. 통계처리에 필요한 프로그램은 SPSS-PC version package를 이용하였다. 이들 약물은 편의상 Fig. 1에서 A와 B로 각 원자에 번호를 매겼다. 여기서 수소원자 대신으로 다른 원자 또는 기를 치환하면 그대로 그 번호를 가진다.

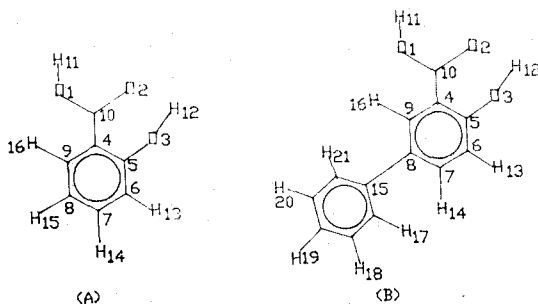


Fig. 1—Numbering of atoms in salicylic acid derivatives.

결 과

Table I에 Gaussian-82프로그램에서 얻은 약물의 전하, HOMO, LUMO에너지와 약효를 적어 두었다. Group I은 phenyl기 없는 약물들이고 Group II는 phenyl기가 있는 것이다. 이 Group I과 Group II전체에 대한 회귀분석결과는 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \text{potency} = & 92.73X_{20} + 47.47X_{19} + 617.04X_3 \\ & (\pm 240.73) (\pm 39.85) (\pm 399.84) \\ & - 82.97X_5 - 19.61X_{18} + 83.99HO \\ & (\pm 13.46) (\pm 33.53) (\pm 155.29) \\ & + 219.53 \quad n=12 \quad r=0.76 \quad S_B=5.75 \end{aligned}$$

Group I과 Group II (7)

여기서 X_i 는 Fig. 1에 표시한 번호 i 원자의 전하, HO 는 HOMO에너지를 뜻한다. 각 계수의

Table I—Charges and potencies of salicylic acid derivatives.

A

NO	NAME	a ¹	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Group I											
1	4-Trifluoromethylsalicylic acid	-.2940	-.3082	-.2960	-.0553	0.1607	-.0517	-.0858	-.0749	-.0483	0.3310
2	6-Fluorosalicic acid	-.3045	-.3263	-.2989	-.1472	0.1789	-.1519	-.0140	-.2151	0.3916	0.3249
3	3-Fluorosalicic acid	-.2937	-.3150	-.3133	-.0535	0.0878	0.3318	-.1240	-.1113	-.0876	0.3292
4	5-Fluorosalicic acid	-.2958	-.3118	-.3130	-.0449	0.1156	-.0881	-.1388	0.4317	-.1655	0.3268
5	Salicylic acid	-.2958	-.3165	-.3003	-.0716	0.1617	-.1162	-.0344	-.1341	-.0489	0.3296
Group II											
6	5-(2,4-Difluorophenyl)-salicylic acid	-.2979	-.3159	-.2974	-.0739	0.1662	-.1259	-.0537	-.1315	0.0099	0.3270
7	5-(3-Fluorophenyl)-salicylic acid	-.2967	-.3139	-.2932	-.0702	0.1663	-.1150	0.0143	-.1245	0.0127	0.3290
8	5-(2-Methyl-4-fluorophenyl)-salicylic acid	-.2971	-.3146	-.2967	-.0684	0.1586	-.1133	0.0046	-.1189	0.0021	0.3282
9	5-(2-Fluorophenyl)-salicylic acid	-.2976	-.3166	-.2943	-.0755	0.1683	-.1276	-.0504	-.1335	0.0142	0.3281
10	5-(4-Fluorophenyl)-salicylic acid	-.2972	-.3141	-.2965	-.0678	0.1586	-.1127	0.0043	-.1185	0.0013	0.3282
11	3-Methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	-.2964	-.3167	-.3117	-.0617	0.1676	-.0467	0.0102	-.1143	-.0118	0.3270
12	5-Phenylsalicylic acid	-.2969	-.3149	-.2959	-.0696	0.1611	-.1145	0.0080	-.1208	0.0059	0.3283

B

NO	NAME	POTENCY ^{b)}	HOMO ^{c)}	LUMO ^{d)}	15	17	18	19	20	21
GROUP I										
1	4-Trifluoromethylsalicylic acid	0.0	-0.26586	0.15491	0.0 ^{e)}	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	6-Fluorosalicic acid	0.0	-0.23620	0.21574	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	3-Fluorosalicic acid	0.9	-0.21568	0.20560	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	5-Fluorosalicic acid	0.6	-0.19378	0.20434	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	Salicylic acid	0.7	-0.25196	0.20116	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Group II										
6	5-(2,4-Difluorophenyl)-salicylic acid	13.0	-0.15032	0.14470	-.0888	0.1540	-.0917	0.1191	-.0776	-.0296
7	5-(3-Fluorophenyl)-salicylic acid	3.0	-0.15744	0.13747	-.0778	-.0577	0.1409	-.1034	-.0496	-.0418
8	5-(2-Methyl-4-fluorophenyl)-salicylic acid	0.0	-0.14621	0.14349	-.0910	-.0261	-.0016	0.1150	-.0793	-.0268
9	5-(2-Fluorophenyl)-salicylic acid	1.7	-0.15199	0.14739	-.0843	0.1434	-.0683	-.0814	-.0655	-.0399
10	5-(4-Fluorophenyl)-salicylic acid	18.4	-0.14828	0.14196	-.0914	-.0192	-.0811	0.1236	-.0810	-.0221
11	3-Methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	1.3	-0.14411	0.14660	-.0939	-.0156	-.0835	0.1256	-.0835	-.0187
12	5-Phenylsalicylic acid	1.1	-0.15003	0.14450	-.0866	-.0291	-.0582	-.0767	-.0684	-.0324

a: see Fig. 1. b: relative values to aspirin potency 1 (mg/kg) (ref. 6). c: energy of HOMO (a.u) d: energy of LUMO (a.u) e: charge Os are dummy variables.

표준오차가 그 계수보다 크므로 통계학적으로 이 식은 유의성이 없다.

$$\begin{aligned} \text{potency} &= -8.46X_5 + 1.63 \\ &(\pm 4.05) (0.597) \\ &(n=5 \quad r=0.77 \quad se=0.31) \end{aligned} \quad (8-1)$$

Group I

$$\begin{aligned} \text{potency} &= -12.60X_5 + 9.87HL - 2.02 \\ &(\pm 5.19) (\pm 8.40) (\pm 3.16) \end{aligned} \quad (8-2)$$

$$\begin{aligned} \text{potency} &= -14.27X_5 + 22.14HL \\ &(\pm 4.83) (\pm 12.48) \\ &+ 1.14X_8 - 7.03 \\ &(\pm 0.93) (\pm 4.95) \end{aligned} \quad (8-3)$$

여기서 HL은 LUMO에너지에서 HOMO에너지를 뺀 것이다. (8-1), (8-2), (8-3)식은 Group I 약물에 대한 회귀분석결과이다. (8-1)식은 통계학적으로 유의성이 있으며 약효는 X_5 즉 5번 위치의 전하에 반비례함을 나타내고 있다. 이것은 하이드록실기에 소수성이 큰 기로 치환하면 약효가 개선되고 친수성기는 그 역의 효과를 나타낸다는 사실과 부합한다.^{13,14)} (8-2)와 (8-3)식은 각 계수의 표준오차계수보다 크므로 유의성이 없다. 그러나 식에 나오는 각 parameter는 Fig. 2, Fig. 3, 그리고 Fig. 4의 결과를 종합하여 판단할 때 그 의의가 있는 것으로 생각된다.

$$\begin{aligned} \text{potency} &= 0.16X_{19} - 7,247.38HO - 6,629.85X_{15} \\ &(\pm 0.17) (\pm 10.18) (\pm 11.70) \\ &+ 4,977.40X_{10} + 351.51X_5 - 3,378.84 \\ &(\pm 33.78) (\pm 4.41) (\pm 13.13) \\ &(n=7, \quad r=0.999 \quad se=0.019) \end{aligned}$$

Group II (9)

(9)식에 Group II에 대한 통계처리 결과로 유의성이 있음을 알 수 있다. 이들 약물과 수용체와의 반응이 frontier-controlled되는지 charge-controlled되는지는 이상의 결과로 판단할 수는 없다.

Fig. 2에서는 약물의 HOMO에너지와 약효와의 관계를 나타낸 것이다. HOMO에너지는 약효를 평가하는 parameter로 아주 많이 이용되고 있다.¹⁵⁾ Group I약물보다 Group II약물의 HOMO에너지가 큰 것을 알 수 있으며 또 페닐기가 있는 것이 일반적으로 약효가 크다. 약효의 크기와 HOMO에너지와의 정량적인 상관관계는 앞에

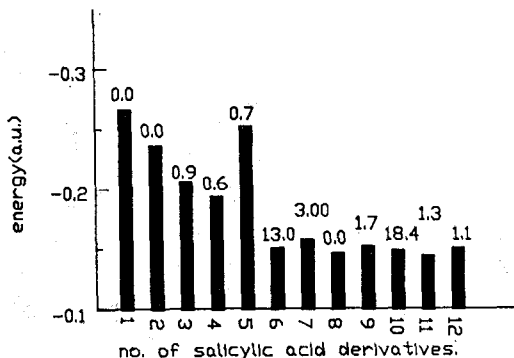


Fig. 2—Energies of HOMOs and activities (above bars) of salicylic acid derivatives indicated by numbers(see table 1).

서 본 바와같이 없지만, 정성적으로 HOMO에너지가 크면 일단 약효가 있을 것이므로 이들 약물의 약효평가의 일차수단으로 사용할 수 있는 가능성을 시사한다고 말할 수 있을 것이다. Group II에 속하는 8번 약물 5-(2-methyl-4-fluorophenyl)-salicylic acid가 약효가 없는 것은 페닐기의 2번 위치에 메틸기가 있으므로 두벤젠핵이 서로 자유회전하는 데 입체장애를 일으켜 두 평면이 같은 평면에 있을 수 없기 때문일 것이다.

두 벤젠핵이 서로 어떤 위치에 있는가는 약효를 평가하는 데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 그러므로 conformation parameter를 고려하여야 보다 더 좋은 QSAR을 얻을 수 있을 것이다.

Fig. 3에서는 약물의 친전자반응지표^{16,17)} $f^{(e)} = 2C_2^2$ 가 큰 원자를 표시하고 여기서, 의미가 있는 점은 페닐기가 벤젠핵에 도입되므로 중요한 구전자반응위치가 페닐기의 ortho, para 위치로 옮겨진다는 것이다. 이것은 페닐기가 있으므로 페닐기가 없는 약물보다 약효가 큰 이유는 반응위치가 페닐기에 집중하므로서 기인하는 것이라 생각된다.

본 논문에서는 양자화학적 계산을 한 약물은 모두 중성형 즉 산에 대하여 행하였다. 그런데 생체 pH7.4에서는 이들 약물은 모두 이온형(염기)로 존재할 것이다.* 여기서 두 약물을 이온형으로 계산하지 않고 중성형(산)으로 계산한 근

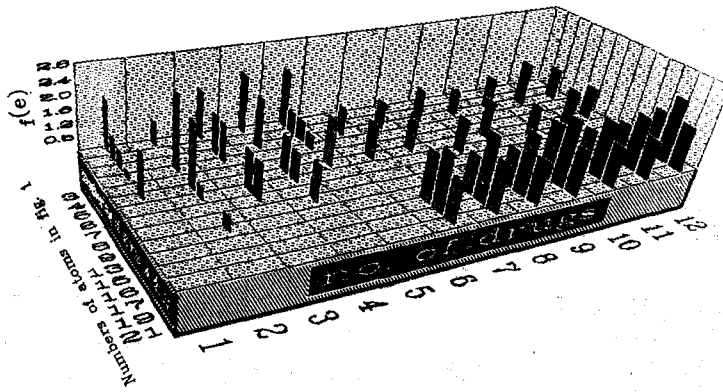


Fig. 3—Frontier electron densities ($f^{(e)}$) of atoms in drugs.

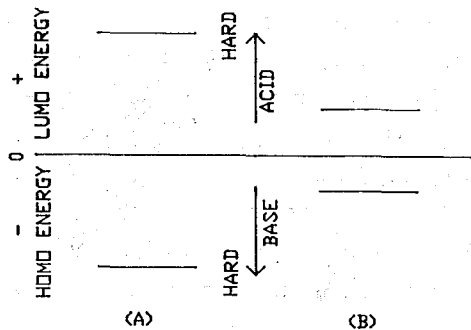


Fig. 4—Relations of energies of HOMO and LUMO and HSAB(hard and soft acids and bases). (A) and (B) represent Group I and Group II.

거는 이온형으로 생체에서 존재할때 수용체의 +전하를 띤 부분에 결합할 것으로 가정함에 있다.¹⁸⁾

* 이들 약물의 pKa는 4 전후이다.

Fig. 4에서는 Pearson의 HSAB^{19,20)} (Hard and Soft Acids and Bases)이론과 Group I과 Group II 약물의 HOMO, LUMO에너지 준위와의 관계를 그린 것이다. 약물을 중성형(산)으로 계산하였으므로 Group II약물이 Group I약물보다 더 soft한 산임을 알 수 있을 것이다. 만약 이온형(염기)으로 계산하였다면 역시 Group II약물이 Group I약물보다 분명히 더 soft한 염기가 될 것이다. HSAB이론에 의하면 soft한 산(여기서는 약물)은 soft한 염기(여기서는 수용체)와 반응이 쉽게 빨리 일어난다고 한다.²⁰⁾ 약효의 이론²¹⁾에

따르면 반응이 빨리 일어나면 약효가 크다고 한다. 그러므로 수용체는 soft한 염기를 띤 부분을 가지고 있음을 시사한다.

결 론

5-페닐기가 있는 살리실산유도체와 5-페닐기가 없는 것을 분리하여 구조-활성관계를 취급하였다. 더 좋은 구조-활성상관관계를 얻기 위하여서는 형태 parameter를 고려에 넣어야 할 것이다. 정성적으로 약효를 판단하는 수단으로 더 soft한 산이 약효가 높을 것이라 생각된다.

알 림

본 논문은 문교부 해외파견교수로 John Hopkins University에서 연구한 결과의 일부입니다.

문 헌

- 1) Gilman, A.G., Goodman, L.S., and Gilman, A.: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th Ed., Macmillan Publishing Co., Inc., N.Y., chap. 29 (1980).
- 2) Vane, J.R.: *Nature New Biology*, **231**, 232 (1971).
- 3) Ferreira, S.H., Moncada, S., Vane, J.R.: *Nature New Biology*, **231**, 237 (1971).
- 4) Scherrer, R.A.: *Chemistry and Pharmacology in*

- Antiinflammatory Agents*, Eds. Scherrer, R.A. and Whitehouse, M.W. Academic Press. N.Y., 1, pp.29-43 (1974).
- 5) Gund, P. and Shen, T.Y.: *J. Med. Chem.*, **20**, 1145 (1977).
 - 6) Rainsford, K.D.: *Aspirin and the Salicylates*, Butterworth, p.80 (1984).
 - 7) Camarata, A.: *Quantum Perturbation Theory and Linear Energy Relationships in the Study of Drug Action in Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology*, Ed. Kier L.B., Springer-Veriag N.Y. Inc., p.156 (1970).
 - 8) Klopman, G., and Hudson, R.F.: *Theoret. Chim. Acta*, **8**, 165 (1967).
 - 9) Klopman, G.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968).
 - 10) Klopman, G.: *Chem. Phys. Letters*, **1**, 5 (1967).
 - 11) Sundaralingan, M. Jensen, L.H.: *Acta. Cryst.* **B18**, 1053 (1965).
 - 12) Pople, J.A. and Beveridge, D.L.: *Approximate Molecular Orbital Theory*.
 - 13) White, M.W.: *Biochem. Pharm.* **13**, 319 (1964).
 - 14) Northover, B.J.: *J. Path. Bact.*, **87**, 395 (1964).
 - 15) Kier, L.B.: *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, Inc., chap. 7 (1971).
 - 16) Fukui, K., Yoneza, T., and Nagata, C.: *Bull. Chem. Soc. Japan*, **27**, 423 (1954).
 - 17) Fukui, K., Yoneza, T., and Nagata, C.: *J. Chem. Phys.*, **27**, 1247 (1957).
 - 18) Weinstein, H., Osman, R., Green, J.K., and Topiol, S.: *Electrostatic Potential as Descriptors of Molecular Reactivity in "Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials"*, Eds. Politzer, P. and Truhlar, D.G., Plenum Press, New York and London p.312 (1981).
 - 19) Pearson, R.G.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968).
 - 20) Fleming, I.: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Ltd., London, p.34 (1976).
 - 21) Paton, W.D.M.: *Proc. Roy. Soc. (London)*, **B154**, 21 (1961).