약학회지 제33권 제2호 87~100 (1989)
Yakhak Hoeji Vol. 33, No. 2

소염제로서의 살리씰산유도체의 구조-활성 상관관계에 관한 양자화학적 해석

이종달·구본기
영남대학교 약학대학

(Received January 19, 1989)

Quantum Chemical Analysis of Structure-Activity Relationships in Salicylic Acids as Anti-inflammatory Drugs

Jong Dal Rhee and Bon-Ki Koo
College of Pharmacy Yeungnam University Gyongsan 713-800, Korea

Abstract—Salicylic acids as anti-inflammatory agents were analyzed by *ab initio*, quantum chemical methods to study the possible modes of binding to the receptor. As the result of multiple regression analysis of reactivity indices and interpretation of normalized frontier orbital charges of drugs, potency seems to be related to energy of HOMO and LUMO at the 5 position of benzene ring, and in the 5-phenyl substituted case, the para position of substituting ring is important. The binding occurs first at the positive site of its receptor. The charge density exhibited by the frontier orbitals suggests that charge moves from receptor site to carboxyl group. The electrostatic orientation effect makes an important contribution to the binding of the active molecules to their receptors. Also the electrostatic potential model may be able to rationalize the source of activity or inactivity of the drugs under investigation.

Keywords □ Salicylic acid, anti-inflammatory, *ab initio*, Quantum chemical method electrostatic potential model

살리씰산 유도체는 해열, 진통, 소염작용을 가진 약물로서[1] 다른 어느 계통의 약물보다도 그 화학적 구조가 복잡한 특징을 가지고 있다. 이들 약물을 크게 구조상으로 분류하면 carboxyl기 및 hydroxyl기의 수식과 benzene핵에 치환된 것으로 나눌 수 있다.

이들 salicylic acid 유도체들은 arachidonic acid가 prostaglandin으로 생합성되는데 관하여는 cyclo-oxygenase의 작용을 억제함으로써 소염작용을 나타내며,[2,3] 그 억제작용은 1) 가역적 경쟁, 2) 비가역적 경쟁, 3) 가역적 비경쟁의 형태로 나타난다고 보고되었다.[4,5]

최근에는 그 경쟁적 결합의 binding site가 2개 있다고 알려져 있지만[6-8] 살리씰산 유도체에 대하여 획일적으로 약리작용을 잘 설명하는데는 어려움이 있다.[9,10]

Salicylic acid 유도체의 해열, 진통작용에 관한 정량적인 데이타는 거의 없으며 소염제로서의 약효에 관한 정량적인 데이타는 보고되고 있다.[11] Mehler *et al*은 약물분자의 HOMO energy와 약효간의 상관관계를 발표하였으며[12] frontier orbital charge의 회귀분석으로 two-way charge transfer model을 제시하고, 활성 및 불활성 동종 약물의 ESP(electrostatic potential)을 분석하여 전자배향이 활성분자가 수용체와 결합하는데 중요한 기여를 하고 있다는 것을 보고하였다.[13]

또한 Rhee 등이 수용체와 약물간의 반응을 HSAB(Hard and Soft Acids & Bases) 이론[14,15]을 이용하여 salicylic acid를 benzene 핵과 carboxyl기의 두 부분으로 나누어 설명하였다.[16,17] Mehler *et al*은 살리씰산의 benzene 핵과 간단히 치환기를 붙인 유도체에 대해서만 데이타를 분석하였을 뿐[12,13] phenyl기가 치환된 유도체에 대한 분석은 하지 않았다.

본 논문에서는 살리실산의 carboxyl기 수식은 물론 benzene 핵에 phenyl기가 치환된 유도체에 대해서도 데이타를 얻어 net charge, frontier electron density, HOMO energy 및 LUMO energy 등과 potency와의 상관관계를 究明하고 ESP map을 이용하여 potency의 유무를 밝혀보고자 한다.

計算方法 및 座標決定

GAUSSIAN-86(VAX 8500, 8700) program을 이용하여 HOMO energy, LUMO energy, net charge, frontier electron density 및 ESP data 등을 얻었다. 사용한 basis function은 STO-3G이었으며, 약물의 좌표계에 필요한 결합길이, 결합각, 이면각은 아래와 같은 방법으로 정하였다. Fig. 1은 살리실산 유도체를 phenyl기가 있는 것과 없는 것의 대표적인 구조를 나타낸 것으로 각 원자에 편의상 번호를 붙였다.

결합길이, 결합각—Benzene을 문헌상의 값을[18] 이용하여 최적화하고 이 값을 문헌상의 값과 비교, 거의 같음을 확인하였다. 또한 carboxyl기는 HCOOH dimer의 좌표[19]를 사용하였으며 hydroxyl기는 문헌상의 값을 이용하여 salicylic acid의 좌표를 정하였다. 여기서 Fig. 1-A의 C_2-O_{10}, O_{10}-H_{12}, C_1-C_7, $\angle C_7C_1C_6$, $\angle H_{12}O_{10}C_2$에 대해서 최적화하여 최종적인 salicylic acid의 좌표로 사용하였다.

이면각—Salicylic acid의 가장 안정한 형태는 carboxyl기와 benzene 핵이 동일 평면상에 있을 때라고 보고되어 있는데,[20,21] 몇개의 약물구조에 대

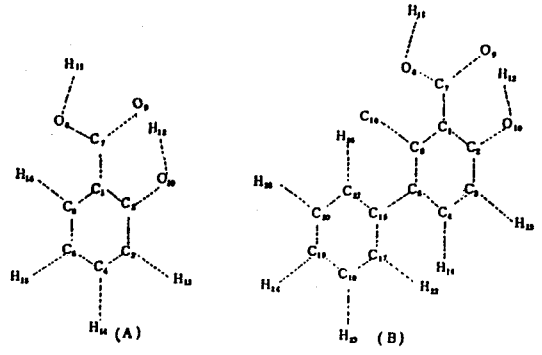


Fig. 1—Numbering of atoms in salicylic acid and its phenyl derivatives.

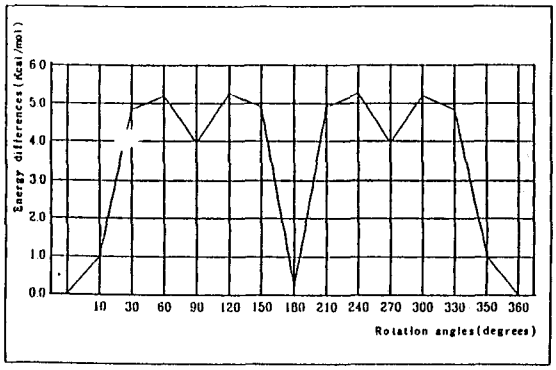


Fig. 2—Energy differences of 5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid conformers.

해 최적화해본 결과 carboxyl기와 benzene 핵이 같은 평면상에 있을 때(Fig. 1-A에서 $\angle O_9C_7C_1C_2=0$) 최소에너지를 가지게 됨을 알게 되어 이를 확인하였다. Benzene 핵에 phenyl기가 치환된 약물의 구조(Fig. 1-B)는, 최적화한 결과 phenyl기가 salicylic acid의 평면구조와 30°-60° 회전된 상태에서 최소에너지를 갖게 됨을 보여주고 있으나(Fig. 1), GAUSSIAN Program의 CPU time 과대소요 및 최대에너지 차이가 5 Kcal/mol 전후이고 약물이 생체내에서 자유회전하기에 평면상의 구조로 계산하였다.

통계처리에 필요한 program은 SPSSPC+(PC version) package를 이용하였고, ESP map은 상업용 software를 이용하여 처리하였다.

結果 및 考察

Table I, II, III에는 양자화학적 계산에 의해 얻은 salicylic acid 유도체 각 원자의 net charge, F(E), F(N), potency, HOMO energy 및 LUMO energy를 나타냈다. F(E), F(N)은 normalized frontier orbital charge이며, f(E)는 구전자적 frontier electron density, f(N)은 구핵적 frontier electron density를 의미하여 각각 $F(E)=f(E)/|E_{HOMO}|$, $F(N)=f(N)/|E_{LUMO}|$로 표시된다.

계산한 약물의 수는 26개이며 이들을 phenyl기가 없는 약물은 Group 1로 phenyl기가 있는 약물은 Group 2로 나누었다. Group 1에서 2, 3, 4, 5, 10

Table I—Net charges, potencies, HOMO and LUMO of salicylic acid derivatives.

NO.	DRUG	[a)]1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	GROUP 1														
1.	Salicylic acid	[e)]-6.96	13.66	-8.75	-4.26	-8.09	-4.07	34.98	-31.01	-30.94	-30.84	23.43	24.25	0.00	0.00
2.	Salicylaldehyde	-6.87	13.81	-8.62	-4.23	-7.95	-4.36	14.53	-23.49	-30.60	0.00	6.12	24.21	0.00	0.00
3.	Salicylaldoxime	-4.51	13.53	-8.58	-4.66	-7.94	-4.62	4.82	-17.39	-30.72	8.21	-20.48	24.63	0.00	0.00
4.	Salicylic acid methyl ester	-6.80	13.88	-8.76	-4.14	-8.10	-3.91	32.23	-24.65	-29.57	-31.13	-7.49	24.58	0.00	0.00
5.	Salicylic acid ethyl ester	-6.81	13.58	-8.78	-4.36	-8.14	-4.09	34.97	-27.26	-31.42	-30.97	2.18	24.27	0.00	0.00
6.	5-bromosalicylic acid	-6.44	13.77	-8.19	-4.10	-7.18	-3.91	35.20	-30.91	-30.58	-30.57	23.69	24.44	0.00	0.00
7.	2,2'-dithiosalicylic acid	-5.82	13.55	-8.78	-5.23	-8.09	-4.95	-16.57	16.09	1.73	-31.60	-1.38	22.25	0.00	0.00
8.	5-chlorosalicylic acid	-6.30	14.26	-8.04	-3.46	2.61	-3.23	35.38	-30.84	-30.38	-30.27	23.87	24.65	0.00	0.00
9.	3,5-dichlorosalicylic acid	-5.69	15.05	2.28	-2.80	2.99	-2.79	35.70	-30.74	-29.81	-28.97	24.26	25.24	-12.13	0.00
10.	5-chlorosalicylic acid methyl ester	-6.14	14.46	-8.05	-3.36	2.59	-3.08	32.58	-24.48	-29.02	-30.57	-7.48	24.96	0.00	0.00
11.	3-fluorosalicylic acid	-6.20	11.60	11.54	-6.70	-7.21	-4.76	35.16	-30.16	-30.91	-30.60	-30.35	23.61	-12.48	0.00
12.	4-fluorosalicylic acid	-7.58	14.52	-11.19	16.02	-10.40	-3.19	35.05	-31.05	-30.99	-30.52	23.51	24.55	0.00	-12.59
13.	5-fluorosalicylic acid	-6.10	13.07	-7.83	-6.56	11.94	-6.46	35.17	-30.92	-30.58	-30.79	23.62	24.25	0.00	0.00
14.	6-fluorosalicylic acid	-9.18	14.48	-9.43	-3.47	-10.45	16.47	35.29	-30.50	-30.97	-30.44	23.50	24.53	0.00	0.00
	GROUP 2														
1.	3-phenylsalicylic acid	-6.57	13.13	-1.84	-4.71	-7.68	-4.41	35.06	-30.91	-30.96	-30.59	23.52	24.63	-0.24	0.00
2.	4-phenylsalicylic acid	-7.20	13.75	-9.19	2.19	-8.46	-3.96	34.93	-31.06	-31.06	-30.90	23.38	24.25	0.00	0.78
3.	6-phenylsalicylic acid	-6.81	13.55	-8.59	-5.52	-1.53	-4.32	34.99	-31.04	-30.88	-30.80	23.45	24.27	0.00	0.00
4.	3-fluoro-5-phenylsalicylic acid	-6.05	11.44	11.71	-7.04	-0.67	-5.06	35.16	-30.94	-30.55	-30.34	23.62	24.52	-12.50	0.00
5.	5-(2-fluorophenyl)-salicylic acid	-7.01	13.57	-8.89	-6.33	-1.79	-4.32	34.95	-31.10	-30.94	-30.83	23.40	24.20	0.00	0.00
6.	5-(3-fluorophenyl)-salicylic acid	-6.79	13.69	-8.56	-4.39	-1.56	-4.17	35.02	-31.04	-30.81	-30.71	23.50	24.33	0.00	0.00
7.	5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	-6.75	13.54	-8.53	-4.59	-1.46	-4.39	35.00	-31.05	-30.83	-30.77	23.48	24.28	0.00	0.00
8.	5-(4-chlorophenyl)-salicylic acid	-6.72	13.76	-8.49	-4.40	-1.61	-4.17	35.05	-31.05	-30.72	-30.63	23.57	24.39	0.00	0.00
9.	5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid	-6.95	13.55	-8.83	-6.39	-1.72	-4.40	34.96	-31.11	-30.89	-30.81	23.42	24.21	7.19	10.28
10.	3-methyl-5-phenylsalicylic acid	-6.95	13.55	-8.83	-6.39	-1.72	-4.40	34.96	-31.11	-30.89	-30.81	23.42	24.21	7.19	10.28
11.	3-methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylicacid	-6.62	12.64	-0.70	-5.45	-1.34	-4.84	34.95	-31.01	-30.95	-31.18	23.40	24.27	-18.70	0.00
12.	5-(2-methy-4-fluorophenyl)-salicylic acid	-6.69	13.36	-8.50	-5.22	-1.91	-4.42	34.98	-31.04	-30.81	-30.87	23.47	24.19	0.00	0.00

a: see fig. 1 *b* relative values to aspirin potency 1 (mmol/kg) *c*: energy of HOMO (a,u) *d*: energy of LUMO(a,u) e: charge ‡100 f: charge Os are dunay variables.

NO.	DRUG	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26[b]	POTENCY[c]	HOMO[d]	LUMO
	GROUP 1															
1.	Salicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.7	−0.24703	0.21443
2.	Salicylaldehyde	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.7	−0.24979	0.19586
3.	Salicylaldoxime	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.8	−0.23837	0.20620
4.	Salicylic acid methyl ester	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.7	−0.24753	0.20532
5.	Salicylic acid ethyl ester	−0.09	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.8	−0.24430	0.21931
6.	5-bromosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.8	−0.24060	0.20262
7.	2,2′-dithiosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	−0.23592	0.16527
8.	5-chlorosalicylic acid	−15.54	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.7	−0.26021	0.1948
9.	3,5-dichlorosalicylic acid	−13.88	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.1	−0.27368	0.17674
10.	5-chlorosalicylic acid methyl ester	−15.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.9	−0.26043	0.18678
11.	3-fluorosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.9	−0.24553	0.20678
12.	4-fluorosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.2	−0.25540	0.21139
13.	5-fluorosalicylic acid	−13.48	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.6	−0.24063	0.20488
14.	6-fluorosalicylic acid	0.00	−11.70	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	−0.25098	0.20978
	GROUP 2															
1.	3-phenylsalicylic acid	0.00	0.00	−8.87	−6.87	−6.50	−6.72	−6.78	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.8	−0.22333	0.20288
2.	4-phenylsalicylic acid	0.00	0.00	−6.17	−6.10	−6.14	−6.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.7	−0.23834	0.19232
3.	6-phenylsalicylic acid	0.41	0.00	−6.74	−6.02	−6.52	−6.03	−6.76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.0	−0.22048	0.21060
4.	3-fluoro-5-phenylsalicylic acid	0.40	0.00	−6.60	−5.98	−6.38	−6.01	−6.62	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.1	−0.22306	0.20250
5.	5-(2-fluorophenyl)-salicylic acid	−1.67	0.00	13.91	−8.36	−5.69	−6.63	−5.96	−13.25	0.00	0.00	0.00	0.00	1.7	−0.21976	0.21332
6.	5-(3-fluorophenyl)-salicylic acid	1.35	0.00	−9.34	14.83	−9.09	−5.10	−7.57	0.00	−13.50	0.00	0.00	0.00	3.0	−0.22502	0.20685
7.	5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	−0.32	0.00	−5.80	−8.53	14.35	−8.53	0.00	0.00	0.00	−13.53	0.00	0.00	18.4	−0.21807	0.20873
8.	5-(4-chlorophenyl)-salicylic acid	0.92	0.00	−6.17	−5.04	2.17	−5.05	−6.18	0.00	0.00	−12.63	0.00	0.00	5.3	−0.22851	0.2007
9.	5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid	−2.44	8.00	15.07	−10.95	15.41	−9.16	−5.02	−12.81	0.00	−13.07	0.00	0.00	13.0	−0.21808	0.21164
10.	3-methyl-5-phenylsalicylic acid	0.39	0.00	−6.75	−6.05	−6.54	−6.06	−6.75	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.9	−0.21734	0.21188
11.	3-methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	−0.34	0.00	−5.80	−8.56	14.33	−8.56	−5.80	0.00	0.00	−13.56	0.00	0.00	2.1	−0.21525	0.21005
12.	5-(2-methy-4-fluorophenyl)-salicylic acid	−1.85	0.00	1.55	−9.41	14.53	−9.11	−5.55	−19.57	0.00	−13.60	0.00	0.00	1.6	−0.21583	0.20919

Table II—Normalized frontier electron density F(E).

NO.	DRUG	[a]1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	GROUP 1													
1.	Salicylic acid	[b]72.47	123.19	110.44	12.75	189.70	49.96	0.01	0.43	11.56	199.31	0.00	0.00	0.00
2.	Salicylaldehyde	82.55	123.19	98.05	16.43	184.43	40.58	0.08	20.55	197.41	0.00	0.00	0.00	0.00
3.	Salicylaldoxime	121.44	130.72	58.69	40.09	169.38	11.42	11.72	0.00	54.64	188.44	28.92	0.00	0.00
4.	Salicylic acid methyl ester	73.32	119.91	110.03	12.21	187.92	49.37	0.00	0.52	13.90	202.20	0.00	0.00	0.00
5.	Salicylic acid ethyl ester	75.09	124.85	110.13	13.67	191.63	48.40	0.00	0.63	11.59	202.86	0.00	0.00	0.00
6.	5-bromosalicylic acid	58.29	107.97	72.82	24.98	158.30	55.32	0.04	0.40	9.00	146.43	0.00	0.00	0.00
7.	2,2'-dithiosalicylic acid	103.79	99.16	40.83	34.67	129.50	5.29	17.89	50.47	236.37	146.48	0.00	0.00	0.00
8.	5-chlorosalicylic acid	66.68	107.07	89.36	15.18	170.08	44.86	0.00	0.38	10.56	171.95	0.00	0.00	0.00
9.	3,5-dichlorosalicylic acid	45.36	100.40	98.78	6.46	145.09	51.50	0.00	0.22	7.19	159.02	0.00	0.00	58.98
10.	5-chlorosalicylic acid methyl ester	67.65	104.50	89.24	14.65	168.89	44.34	0.04	0.46	12.74	174.79	0.01	0.00	0.00
11.	3-fluorosalicylic acid	28.43	129.58	142.72	0.26	148.70	88.71	0.03	0.15	4.42	185.14	0.00	0.00	69.79
12.	4-fluorosalicylic acid	112.32	108.87	59.54	27.32	202.21	24.93	0.00	0.64	18.36	181.53	0.00	0.00	0.00
13.	5-fluorosalicylic acid	69.96	128.53	88.73	27.42	170.45	63.66	0.04	0.47	10.87	180.23	0.00	0.00	0.00
14.	6-fluorosalicylic acid	22.19	105.11	160.11	1.57	195.59	71.11	0.01	0.22	3.27	167.19	0.00	0.00	0.00
	GROUP 2													
1.	3-phenylsalicylic acid	0.77	86.92	119.48	22.18	54.94	90.91	0.02	0.00	0.14	71.59	0.00	0.00	114.58
2.	4-phenylsalicylic acid	147.77	62.79	0.63	64.68	165.28	2.82	0.00	1.09	23.48	88.74	0.00	0.00	0.00
3.	6-phenylsalicylic acid	49.43	104.57	60.07	31.53	149.64	61.23	0.08	0.39	7.53	122.88	0.00	0.00	0.00
4.	3-fluoro-5-phenylsalicylic acid	32.62	118.18	75.03	11.99	135.07	83.80	0.08	0.24	4.96	131.62	0.00	0.00	31.06
5.	5-(2-fluorophenyl)-salicylic acid	53.48	106.40	62.23	30.16	154.92	61.24	0.99	0.42	8.01	127.35	0.00	0.00	0.00
6.	5-(3-fluorophenyl)-salicylic acid	48.53	100.70	60.67	28.57	147.01	57.82	0.07	0.38	7.41	121.80	0.00	0.00	0.00
7.	5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	43.94	96.11	52.10	32.03	134.32	59.19	0.09	0.36	6.67	108.78	0.00	0.00	0.00
8.	5-(4-chlorophenyl)-salicylic acid	48.17	97.83	58.53	28.09	143.16	55.73	0.66	0.37	7.35	119.09	0.00	0.00	0.00
9.	5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid	48.27	100.36	55.78	31.03	143.28	60.07	0.09	0.39	7.35	116.37	0.00	0.00	0.00
10.	3-methyl-5-phenylsalicylic acid	42.70	115.98	73.28	21.68	149.31	74.19	0.09	0.33	6.51	129.56	0.00	0.00	1.17
11.	3-methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	38.98	107.32	63.39	23.35	135.46	70.86	0.09	0.31	5.93	115.75	0.00	0.00	0.96
12.	5-(2-methy-4-fluorophenyl)-salicylic acid	40.50	95.66	53.85	31.21	128.82	61.20	0.09	0.33	6.14	106.86	0.00	0.00	0.00

[a]: see fig. 1 [b]: electron density ‡100 [c]: charges Os are duary variables.

NO.	DRUG	[a]14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	GROUP 1													
1.	Salicylic acid	0.00	0.00	0.00	[c]0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.	Salicylaldehyde	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3.	Salicylaldoxime	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4.	Salicylic acid methyl ester	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5.	Salicylic acid ethyl ester	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6.	5-bromosalicylic acid	0.00	238.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7.	2,2'-dithiosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8.	5-chlorosalicylic acid	0.00	99.88	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9.	3,5-dichlorosalicylic acid	0.00	87.68	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10.	5-chlorosalicylic acid methyl ester	0.00	98.61	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11.	3-fluorosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12.	4-fluorosalicylic acid	14.84	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13.	5-fluorosalicylic acid	0.00	80.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14.	6-fluorosalicylic acid	0.00	0.00	37.39	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	GROUP 2													
1.	3-phenylsalicylic acid	0.00	0.00	0.00	61.54	15.05	120.49	23.60	52.67	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.	4-phenylsalicylic acid	67.42	0.00	0.00	30.85	13.25	70.82	9.65	35.68	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3.	5-phenylsalicylic acid	0.00	72.64	0.00	48.16	11.55	87.12	11.06	48.82	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4.	3-fluoro-5-phenylsalicylic acid	0.00	64.38	0.00	41.79	10.63	76.61	9.42	43.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5.	5-(2-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	72.01	0.00	56.70	2.45	73.95	18.69	32.76	20.64	0.00	0.00	0.00	0.00
6.	5-(3-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	66.33	0.00	29.73	16.54	92.42	4.60	64.97	0.00	7.77	0.00	0.00	0.00
7.	5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	89.50	0.00	46.78	22.19	89.32	21.64	47.23	0.00	0.00	41.04	0.00	0.00
8.	5-(4-chlorophenyl)-salicylic acid	0.00	64.51	0.00	43.81	11.89	81.68	12.14	44.28	0.00	0.00	43.88	0.00	0.00
9.	5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid	0.00	86.85	0.00	55.39	8.77	74.90	28.30	33.95	18.41	0.00	33.38	0.00	0.00
10.	3-methyl-5-phenylsalicylic acid	0.00	67.22	0.00	45.85	10.75	81.76	9.85	47.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11.	3-methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	83.76	0.00	45.11	20.75	84.62	19.75	45.91	0.00	0.00	38.37	0.00	0.00
12.	5-(2-methy-4-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	100.52	0.00	54.04	16.95	89.81	29.25	41.17	0.70	0.00	41.52	0.00	0.00

Table III—Normalized frontier electron density F(N).

NO.	DRUG	[a)]1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	GROUP 1													
1.	Salicylic acid [b)]	182.57	77.01	83.48	256.52	9.39	176.00	167.19	37.96	164.45	14.15	0.00	0.00	0.00
2.	Salicylaldehyde	140.26	88.61	62.37	228.60	6.90	165.38	246.90	279.94	17.63	0.00	0.00	0.00	0.00
3.	Salicylaldoxime	143.12	82.07	58.52	217.37	9.14	148.31	206.43	0.00	297.89	16.60	25.87	0.00	0.00
4.	Salicylic acid methyl ester	159.03	83.17	72.47	242.25	7.69	172.18	213.23	41.03	196.80	16.13	0.24	0.00	0.00
5.	Salicylic acid ethyl ester	187.54	73.35	86.63	257.72	9.84	174.71	149.96	37.83	150.51	13.37	0.14	0.00	0.00
6.	5-bromosalicylic acid	202.58	77.83	98.22	276.56	10.10	187.86	164.23	38.27	166.39	14.55	0.00	0.00	0.00
7.	2,2'-dithiosalicylic acid	62.65	92.04	3.15	166.01	1.69	139.66	482.15	20.20	459.97	23.71	0.00	0.00	0.00
8.	5-chlorosalicylic acid	214.91	83.11	104.81	294.66	11.27	193.30	513.10	38.62	167.90	15.48	0.00	0.00	0.00
9.	3,5-dichlorosalicylic acid	247.61	75.44	131.81	343.88	14.20	224.42	156.77	378.02	169.66	14.44	0.00	0.00	9.23
10.	5-chlorosalicylic acid methyl ester	191.09	88.55	93.33	280.37	9.25	191.29	209.01	42.12	201.78	17.58	0.21	0.00	0.00
11.	3-fluorosalicylic acid	199.69	101.22	76.00	262.23	18.03	156.02	169.57	39.27	170.01	18.39	0.00	0.00	8.42
12.	4-fluorosalicylic acid	179.70	70.53	83.24	262.10	4.87	194.01	166.91	37.74	163.52	12.84	0.00	0.00	0.00
13.	5-fluorosalicylic acid	200.91	68.87	103.26	264.48	7.43	197.02	163.78	38.04	165.92	12.92	0.00	0.00	0.00
14.	6-fluorosalicylic acid	182.79	98.78	69.94	278.83	19.82	161.40	161.62	38.08	159.53	17.96	0.00	0.00	0.00
	GROUP 2													
1.	3-phenylsalicylic acid	155.20	15.77	116.45	258.95	0.98	230.44	118.62	27.58	121.54	2.66	0.00	0.00	37.75
2.	4-phenylsalicylic acid	167.01	59.07	98.05	219.51	34.70	103.40	90.00	22.65	100.62	11.76	0.00	0.00	0.00
3.	5-phenylsalicylic acid	157.67	152.70	38.77	290.71	45.98	26.28	130.59	30.61	130.88	27.53	0.00	0.00	0.00
4.	3-fluoro-5-phenylsalicylic acid	165.70	179.85	30.73	290.24	64.10	40.38	124.55	29.94	127.95	32.29	0.00	0.00	3.44
5.	5-(2-fluorophenyl)-salicylic acid	116.27	183.01	14.03	261.78	64.05	13.64	98.52	23.20	97.92	32.55	0.00	0.00	0.00
6.	5-(3-fluorophenyl)-salicylic acid	143.16	173.17	27.46	289.89	59.72	30.51	112.61	26.81	114.09	31.23	0.00	0.00	0.00
7.	5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	160.02	152.11	40.27	293.01	45.91	57.89	130.98	30.76	131.71	27.47	0.00	0.00	0.00
8.	5-(4-chlorophenyl)-salicylic acid	103.78	195.39	9.59	250.55	83.10	2.22	70.14	18.14	76.30	35.26	0.00	0.00	0.00
9.	5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid	120.02	181.35	15.71	265.39	63.04	16.00	101.04	23.80	100.67	32.31	0.00	0.00	0.00
10.	3-methyl-5-phenylsalicylic acid	154.71	154.75	35.97	284.29	48.66	50.66	128.28	30.11	128.37	27.57	0.00	0.00	0.28
11.	3-methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	156.84	154.44	37.24	286.31	48.74	51.86	128.55	30.23	129.06	27.57	0.00	0.00	0.28
12.	5-(2-methy-4-fluorophenyl)-salicylic acid	169.16	138.27	49.97	292.74	39.01	76.62	139.73	32.67	140.38	25.11	0.00	0.00	0.00

a: see fig. 1 *b*: electron density ‡100 *c*: charges Os are duary variables.

NO.	DRUG	[a]14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	GROUP 1													
1.	Salicylic acid	0.00	0.00	0.00	[c]0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.	Salicylaldehyde	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3.	Salicylaldoxime	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4.	Salicylic acid methyl ester	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5.	Salicylic acid ethyl ester	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6.	5-bromosalicylic acid	0.00	0.81	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7.	2,2'-dithiosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8.	5-chlorosalicylic acid	0.00	0.72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9.	3,5-dichlorosalicylic acid	0.00	0.93	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10.	5-chlorosalicylic acid methyl ester	0.00	0.60	0.00	0.00	1.39	1.39	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11.	3-fluorosalicylic acid	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12.	4-fluorosalicylic acid	29.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13.	5-fluorosalicylic acid	0.00	0.79	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14.	6-fluorosalicylic acid	0.00	0.00	18.51	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	GROUP 2													
1.	3-phenylsalicylic acid	0.00	0.00	0.00	26.00	10.60	52.36	2.62	38.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.	4-phenylsalicylic acid	37.05	0.00	0.00	67.63	13.04	114.02	14.09	65.54	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3.	5-phenylsalicylic acid	0.00	34.29	0.00	26.18	2.34	38.61	10.41	13.96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4.	3-fluoro-5-phenylsalicylic acid	0.00	39.43	0.00	30.81	3.11	46.02	10.63	18.97	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5.	5-(2-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	73.83	0.00	36.40	5.47	86.45	12.84	40.53	5.12	0.00	0.00	0.00	0.00
6.	5-(3-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	57.41	0.00	41.82	3.64	59.08	19.20	18.63	0.00	0.45	0.00	0.00	0.00
7.	5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	33.45	0.00	28.71	1.38	39.53	10.06	13.17	0.00	0.00	4.76	0.00	0.00
8.	5-(4-chlorophenyl)-salicylic acid	0.00	112.72	0.00	59.44	16.76	125.78	30.89	41.56	0.00	0.00	11.56	0.00	0.00
9.	5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid	0.00	69.87	0.00	36.51	12.90	86.19	10.38	40.91	5.16	0.00	10.31	0.00	0.00
10.	3-methyl-5-phenylsalicylic acid	0.00	36.59	0.00	27.51	2.65	41.23	10.89	15.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11.	3-methyl-5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	35.84	0.00	30.20	1.62	42.38	10.51	14.34	0.00	0.00	5.09	0.00	0.00
12.	5-(2-methy-4-fluorophenyl)-salicylic acid	0.00	22.00	0.00	1.42	28.52	5.75	10.97	0.03	0.70	3.46	41.42	0.00	0.00

번 약물은 carboxyl기가 없거나 또는 ester화된 것들이다.

Table I의 net charge data에서 Group 1, 2 전체에 대한 다중회귀 분석의 결과를 식으로 나타내면 다음과 같다.

$$\text{Potency} = 0.17\text{HO} + 27.46$$
$$n=26 \quad r=0.42 \quad F=5.12 \qquad (1\text{-}1)$$

위 식은 상관계수가 낮게 나타났지만 HOMO energy에 따라 potency가 증가함을 보여주고 있다. 복잡한 생체반응에서 단순한 한개의 parameter로서는 potency에 관한 좋은 상관관계를 얻을 수 없다고 생각하여, 다른 parameter를 사용해 보았지만 그 결과에 대한 상관계수가 더 개선되지 않았었다.

*Group 1*에 대한 결과를 보면

$$\text{Potency} = -0.05\,X8 + 0.24\,X1 - 0.4\,\text{HL} + 11.09$$
$$n=14 \quad r=0.76 \quad F=0.49 \qquad (1\text{-}2)$$

로 나타났다. 여기서 Xi는 i번째 원자의 전하에 100을 곱한 값이며 HL은 $(E_{HOMO}-E_{LUMO})*627.609$한 Kcal단위의 값이다. Group 2에서는 X1, X8, X10 등과 상관관계를 보였으며 상관계수는 0.62로 낮았다. 그 이유로는 7, 9번 약물의 potency가 매우 커서 이들이 outlayer에 속하기 때문이라 생각된다.

F(E)에 대한 Group 1, 2를 회귀분석한 결과는

$$\text{Potency} = 0.17\text{HO} + 27.54$$
$$n=26 \quad r=0.42 \quad F=5.20 \qquad (2\text{-}1)$$

로 net charge에 대한 회귀분석 결과와 비슷한 경향을 보이고 있다.

Group 1에 대한 결과를 보면

$$\text{Potency} = -0.03\,E8 - 0.01\,E5 + 3.34$$
$$n=14 \quad r=0.65 \quad F=4.04 \qquad (2\text{-}2)$$

로 나타나고 Ei는 i번째 원자의 F(E)값에 100을 곱한 값이다.

Table II를 보면 C_7, O_8의 값이 아주 적게 나타남으로 통계처리의 의의가 없다고 생각된다. 또한 Group 2에 대해서도 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났다.

F(N)에 대한 Group 1, 2를 회귀분석하면

$$\text{Potency} = -0.03\,N6 + 5.70$$
$$n=26 \quad r=0.47 \quad F=6.92 \qquad (3\text{-}1)$$

로서 Ni는 i번째 원자의 F(N)값에 100을 곱한 값이다. 식으로 나타내지 않았지만 Group 1에서는 potency가 N3, N6와 상관관계를 보였으며, Group 2에서는 n=12로 했을 때는 통계처리할 의의가 없었고 potency가 매우 큰 7, 9번 약물을 제외한 n=10으로 했을 때는

$$\text{Potency} = 0.30\,N20 - 0.03\,N17 - 0.03\,N17 - 0.03\,N5 + 0.11\text{HO} + 16.54$$
$$n=10 \quad r=0.99 \quad F=74.11 \qquad (3\text{-}2)$$

로 나타났다. 분석각도를 조금 달리하여 상관계수가 0.4 이상되는 parameter 모두에 대해 회귀분석을 해보았으나 유의성있는 결과를 얻을 수 없었다.

Fig. 3에서는 살리씰산 유도체의 몇가지 약물에 대한 HOMO energy와 LUMO energy의 frontier orbital charge를 도식화한 것인데 charge가 큰 값만 표시하였다.

이 그림을 보면 carboxyl기 부분의 charge가 HOMO에서는 거의 없고 LUMO에서는 많다는 것을 알 수 있는데, phenyl기가 치환되지 않은 유도체의 경우 HOMO와 LUMO에서의 전하배열 형태가 각 약물마다 거의 같음을 보여주고 있다(Fig. 3-1, 2, 3, 4). 이는 이들 약물의 potency의 크기가 발표된 논문에 따라 5-F치환>3-F치환>4-F치환, 또는 3-F치환>5-F치환>4-F치환의 순으로 보고되고 있다는 사실과 연관시킬 수 있다.

Phenyl기가 치환된 유도체의 HOMO와 LUMO에서는 phenyl기가 치환됨으로 인하여 charge가 phenyl기로 shift되었음을 보여주고 있다(Fig. 3-5, 6, 7, 8). Fig. 3-5, 6에 비해 Fig. 3-7의 약물은 potency가 적은데, (5-a)(6-a)에서는 2, 3번과 5, 6번 원자들의 charge가 큰 반면 (7-a)에서는 1, 2번과 4, 5번 원자들의 charge가 크게 나고 또한 3, 6번 원자들의 charge가 거의 없음을 알 수 있다.

또한 (5-a)(6-a)(8-a)는 서로 같은 형태의 charge 분포를 나타내고 (7-a)경우는 charge의 크기가 (5-a)(6-a)보다 적은 특징을 가지고 있다. 위 두 사실로서, 2, 3번과 5, 6번 원자들이 receptor와 잘 반응할 수 있는 부분이라 유추되어진다. 따라서

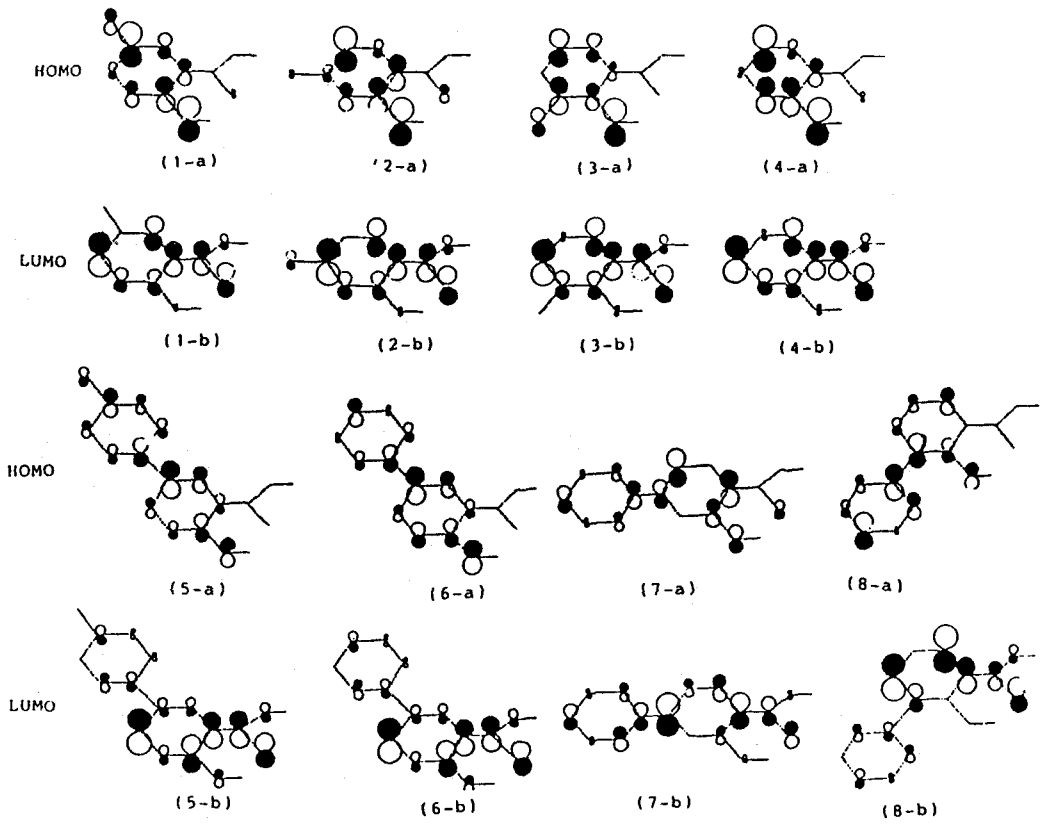


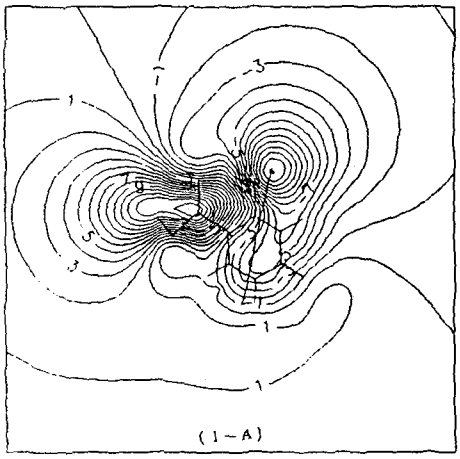
Fig. 3—Frontier orbital charges of HOMO and LUMO.
(1-a,b); 5-fluorosalicylic acid, (2-a,b); 4-fluorosalicylic acid, (3-a,b); 3-fluorosalicylic acid, (4-a,b); salicylic acid, (5-a,b); 5-(4-fluorophenyl)-salicylic acid, (6-a,b); 5-phenylsalicylic acid, (7-a,b); 4-phenylsalicylic acid, (8-a,b); 3-phenylsalicylic acid.

약물의 HOMO에서 receptor의 LUMO쪽으로 charge transfer가 일어날 수 있다고 생각되며, 통계처리한 결과 HOMO와 관련 있다는 사실과 일치된다.

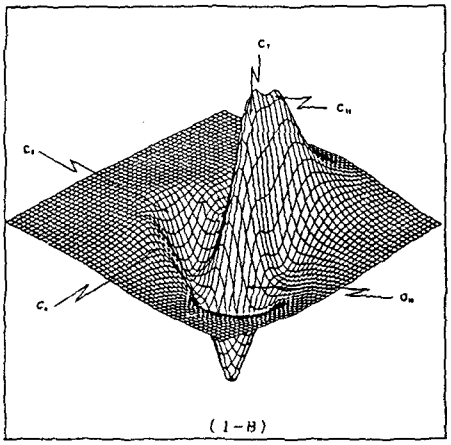
LUMO의 경우를 보면, 치환 phenyl기의 charge가 benzene 핵 부분보다 적게 나타나고 또한 carboxyl기 부분에는 크게 나타난 것으로 보아, receptor쪽에서는 carboxyl기 부분으로 charge transfer가 일어난다고 생각할 수 있다. 이와같은 해석은 Mehler *et al*이 제안한 two-way charge transfer model-약물의 carboxyl기의 HOMO에서 수용체의 LUMO쪽으로 또는 수용체의 HOMO에서 약물의 LUMO쪽으로 charge transfer가 일어난다는 사실과는 상반된다.

Fig. 4의 A, B는 몇가지 약물의 분자 평면위 2.0Å상의 ESP map을 2차원과 3차원으로 각각 도식한 것이다. Salicylic acid의 경우(Fig. 4-1-A, B). 극소값을 가지는 두 부분을 연결한 선을 배향벡터(orientation vector)라고 정의하고[13] 이것을 potency 평가의 지표로 이용하였다. 이것을 three dimension으로 보면 potential이 극소화되는 부분이 음푹 패인 형태로 보이고 있다. O_{10}근처에서 극소값을 나타내며 benzene 핵내 C_4, C_5부근에서 또 다른 극소값을 보여주고 있다.

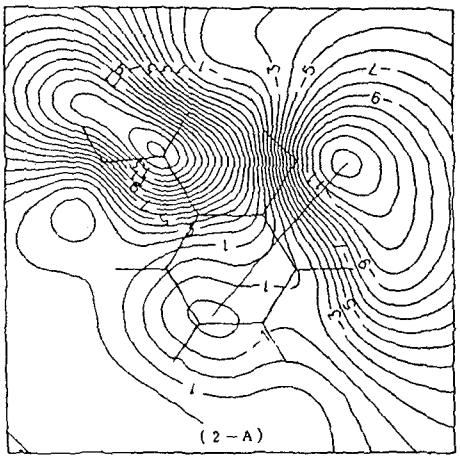
3-fluorosalicylic acid의 경우 O_{10}부근의 극소값의 범위가 불소원자쪽으로 shift되어 있으며 배향벡터는 salicylic acid와 비슷한 방향으로 나타내고 있다(Fig. 4-2-A, B). Potency가 다소 적은 4-fluorosalicylic acid의 경우에는 배향벡터의 방향이 salicylic acid와는 다르게 나타나고 있다(Fig. 4-3-A, B). 5-fluorosalicylic acid는 salicylic aicd와 비슷한 potency를 가지고 있는데 그 배향벡



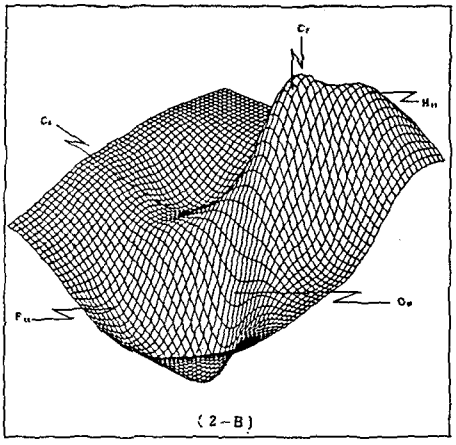
(1-A)



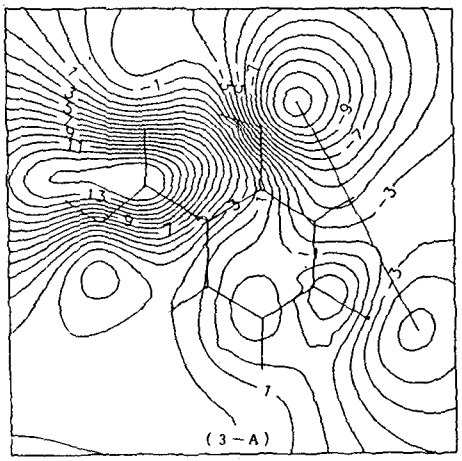
(1-B)



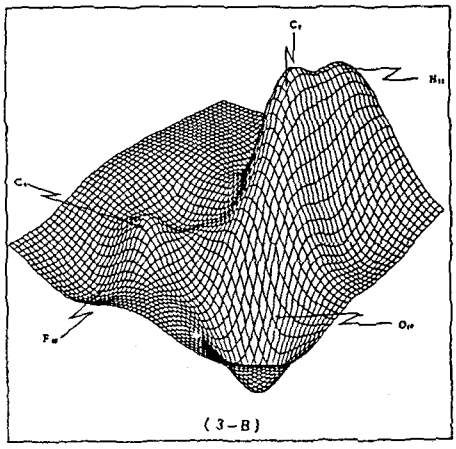
(2-A)



(2-B)



(3-A)



(3-B)

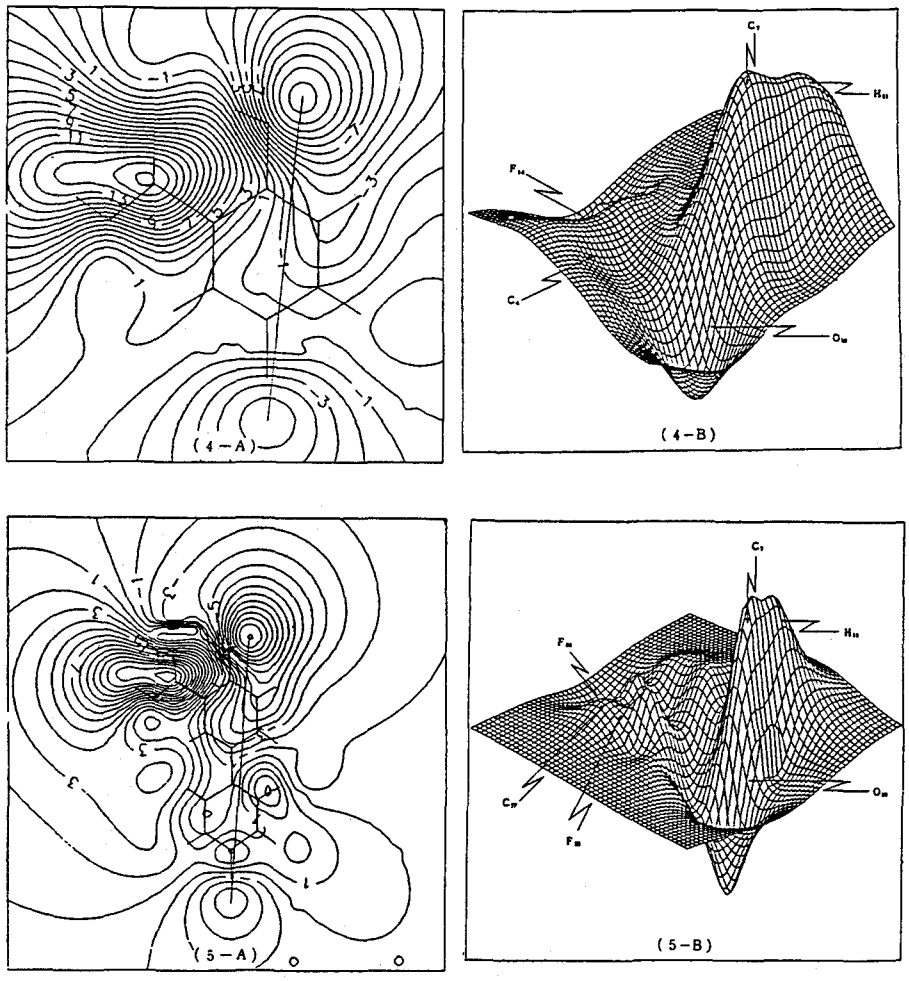


Fig. 4—Two dimension (A) and three dimensions(B) ESP maps of salicylic acid and its derivatives 2.0 A above the plane.
(1-A,B); salicylic acid, (2-A,B); 3-fluorosalicylic acid, (3-A,B); 4-fluorosalicylic acid, (4-A,B); 5-fluorosalicylic acid, (5-A,B); 5-(2,4-difluorophenyl)-salicylic acid.

터도 비슷하게 나타내고 있다(Fig. 4-4-A, B). 약효가 상당히 큰 5-(2, 4-difluorophenyl) salicylic acid의 경우 배향벡터의 방향은 salicylic acid와 같으나 극소값의 하나가 치환된 phenyl기쪽으로 shift됨을 보여주고 있다. O_{10}으로 표시된 부분과 F_{24}로 표시된 부분을 연결하는 길게 패인 골이 배향벡터이다(Fig. 4-5-A, B).

이상의 결과를 종합해보면, 통계처리의 결과로 potency가 HOMO energy 및 LUMO energy와 상관관계를 나타내고 있음을 정성적으로 보여주고 있으며, phenyl기가 있는 약물에서는 phenyl기의 2번, 4번, 5번 치환체가 중요할 것으로 생각된다. 특히 para 위치에 있을 때는 Fig. 4-5-A에서 보는 바와 같이 배향벡터가 salicylic acid의 배향벡터 연장선상에서 불소원자쪽으로 향하고 있다. HOMO energy와 LUMO energy의 차이가 Group 1에서 보다 Group 2에서 더 적게 나타나는데 이는 Rhee 등이[16] 발표한 것처럼 salicylic acid 유도체가 더 soft한 acid 또는 더 soft한 base로 작용할 수 있음을 시사하고 있다.

약효가 큰 5-(2, 4-difluorophenyl) salicylic acid와 5-(4-fluorophenyl) salicylic acid의 경우 carboxyl기의 C_7에서 phenyl기의 F_{24}까지의 거리는 arachidonic acid의 C_1과 C_8까지의 거리와 거

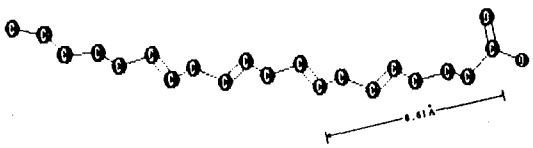


Fig. 5—Arachidonic acid, ignored hydrogen atoms.

의 같음을 나타냈는데(Fig. 5 참조) 이 사실은 phenyl기가 치환된 유도체의 potency가 크다는 점과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각되며 앞으로 더 연구해 보아야 할 점이라 여겨진다.

結 論

이상과 같은 결과로서 potency는 1) HOMO energy, LUMO energy, 그리고 치환 phenyl기와 상관관계를 나타내고, 2) frontier orbital charge의 위치에 따라 차이가 있을 것으로 생각된다. 약물과 수용체와의 반응을 보면, 생체내의 pH가 7이고 약물의 pKa가 4라고 가정할 때 중성형인 이들 약물은 생체내에서 1,000배 정도의 이온형으로 존재할 것이다. 따라서 1) 약물은 수용체의 positive region과 먼저 결합하고, 2) 약물과 수용체간의 정전기적인 상호작용에 따라 배열되어, 3) 약물의 benzene 핵의 HOMO에서 수용체의 LUMO쪽으로 또는 수용체의 HOMO에서 약물의 carboxyl기의 LUMO쪽으로 charge transfer가 일어날 것으로 생각된다.

앞으로 arachidonic acid의 conformation에 관한 연구와 생체내에서의 entropy parameter를 보완하여 계산하면 더 좋은 결과를 얻을 수 있으리라 사료된다.

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) Ferreia, S.H., Moncada, S., Vane, J.R.: *Nature New Biology* **231,** 237 (1971).
4) Lands, W.E.M.: Actions of Anti-inflammatory Drugs Trends, *Pharmaco. Sci.* **2,** 78 (1981).
5) Roth, G.J., Machuga, E.T., and Ozols, J.: Isolation and Covalent Structure of the Aspirin-modified, Active-site Region of Prostaglandin Synthase, *Biochemistry,* **22,** 4672 (1983).
6) Humes, J.L., Winter, C.A., Sadowski, S.J., and Kuehl. Jr. F.A.: Multiple Sites on Prostaglandin Cyclo-oxygenase are Determinants in the Action of Non-steroidal Anti-inflammatory Agents, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **78,** 2053 (1981).
7) Cerletti, C., Livio, M., DeGaetanto, M.G.: Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Reacts with Sites on Platelet Cyclo-oxygenase, *Biochim. Biophys. Acta* **714,** 122 (1981).
8) Cerletti, C., Livio, M., Doni, M.G., and DeGaetano, G.: Salicylate Fails to Prevent the Inhibitory Effect of 5,8,11,14-eicosatetraynoic Acid on Human Platelet Cyclo-oxygenase and Lipoxygennase Activities, *Biochim. Biophys. Acta* **759,** 125 (1983).
9) Scherrer, R.A.: Chemistry and Pharmacology in Anti-inflammatory Agents, Eds. Scherrer, R.A., and Whitehouse, M.W., *Academic Press. N.Y.,* 1, p. 29 (1974).
10) Gund, P. and Shen, T.Y.: *J. Med. Chem.* **20,** 1145 (1977).
11) Rainsford, K.D.: *Aspirin and the Salicylates,* Butterworth, p. 80 (1984).
12) Mehler, E.L., Habicht, J., and Brune, K.: Quantum Chemical Analysis of Structure-Activity Relationships in Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, *Mol. Pharmacol.* **22,** 525 (1982).
13) Mehler, E.L. and Gerhards, J.: Electronic Determinants of the Anti-inflammatory Action of Benzoic and Salicylic Acids, *Mol. Pharmacol.* **31,** 284 (1986).
14) Ralph G. Pearson: *J. Amer. Sco.* **90,** 223 (1968).
15) Fleming, I.: *Frontier Orbitals and Organic Chemistry Reactions,* John Wiely & Sons, Ltd., London, p.34 (1976).
16) Rhee *et al.*: *Journal of Resource Development,* **4,** 187 (1985).
17) Rhee, J.D.: Qualitative Structure-Activity Relationships of Salicylic Acid Derivatives by Quantum Chemical Calculation, *Yakhak Hoiji* **32,** 80 (1988).
18) Pople, J.A. and Beveridge, D.L.: *Approximate Molecular Orbital Theory*

19) Chang, Y.T. *et al.*: *J. Amer. Chem. Soc.* **109,** 7245 (1987).
20) Sundaralingam, M., and Jensen, L.H.: Refinement of Structure of Salicylic Acid, *Acta. Crystallogra.* **18,** 1053 (1965).
21) Catalan, J., and Fernandez-Alonso, J.J.: Study of the Conformers of Ortho- and Diorthohydroxybenzoic Acid, *Chem. Phys. Lett.* **18,** 37 (1973).