

술포닐 우레아 유도체들의 형태분석

강기룡* · 이성희* · 정우태

충북대학교 약학대학 약학과, *청주전문대 환경공학과

(Received September 1, 1992)

Conformational Analysis of Sulfonylureas

Kee Long Kang*, Sung Hee Lee* and Uoo Tae Chung

Department of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 360-763, Korea

*Department of Environmental Industry, Cheongju National Junior College, Cheongju 360-280, Korea

Abstract—To determine the optimal conformation of sulfonylureas, the correlation between conformation and hypoglycemic activity of the two sulfonylureas of tolbutamide and chlorpropamide as hypoglycemic agent was studied using an empirical potential function (ECEPP/2) and the hydration shell model in the unhydrated and hydrated states. The conformational energy was minimized from several starting conformations with possible torsion angles in each molecule. The conformational entropy change of each conformation was computed using a harmonic approximation. To understand the hydration effect on the conformation of the molecules in aqueous solution, the contribution of water-accessible volume of each group or atom in the lowest-free-energy conformation was calculated and compared each other. From comparison of the computed lowest-free-energy conformations of two sulfonylureas, it could be suggested that the hydration of sulfonylurea moiety is related to increase the hypoglycemic activity. From the calculation results, it was known that the conformational entropy is the major contribution to stabilize the low-free-energy conformations of two sulfonylureas in unhydrated state. Whereas, in hydrated state, the hydration free energy largely contributes to the total free energies of low-free-energy conformations of tolbutamide and conformational entropy contributes to stabilize the low-free-energy conformations of chlorpropamide. The torsion angles from phenyl ring to urea moiety of the low-free-energy conformations of the two sulfonylureas were shown the nearly regular trend. On the basis of these results, the conformation exhibiting the optimal hypoglycemic activity of sulfonylureas and the binding direction to pancreatic receptor site A could be predicted. Also, according to the side chain lengthening of urea moiety, tolbutamide showed various conformational change. Therefore, steric effect may be important factor in the interaction between sulfonylureas and the putative pancreatic receptor.

Keywords □ Conformation, hypoglycemic agents, sulfonylureas, tolbutamide, chlorpropamide.

생활수준의 향상에 따라 여러가지 성인병이 한층 증가일로에 있는데 그중 당뇨병은 치료에 있어서는 물론이고 다양한 합병증¹⁾으로 말미암아 많은 문제점을 야기하고 있다.

오래 전부터 혈당강하제에 대하여 치환기의 도입에 따른 분자변화를 함수로 하는 일련의 화합물에 대하여

다양하게 관찰된 생물학적 효과를 통계적인 방법으로 설명하고자 하는 시도^{2,3)}가 있었으며, 아울러 수용체를 약물분자의 구조적인 일련의 계열변화로써 규명하고자 하는 연구가 진행되고 있다. 이러한 분자의 변화에 따라 나타나는 다양한 생물학적인 반응은 약물분자의 구조변화와 생물학적 효능변화 사이에서 정량적인 관계로의 해석을 가능하게 한다.⁴⁾

혈당강하제로서 sulfonylurea 유도체들은 오래 전

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

부터 당뇨병의 치료에 폭넓게 사용되어 왔고^{5,6)} 현재에도 임상에서 많이 사용되고 있다. 이러한 sulfonylurea 유도체들은 췌장의 β -세포를 자극하여 insulin의 분비를 촉진시킨다.^{5,6)} 임상적인 연구로부터 sulfonylurea 유도체들은 췌장에서 insulin을 분비할 능력이 있는 비인슐린 의존적인 당뇨병 환자에만 효과가 있는 것으로 증명되었다.⁵⁻⁷⁾ 이러한 sulfonylurea 유도체들의 효과를 이온운반과 관련⁷⁻¹⁶⁾지어 생각을 하기도 하지만 그들의 구체적인 메카니즘은 알려지지 않고 있다.^{5,6,9,17)}

한편, 혈당강하제의 화학구조와 활성과의 관계에 대한 몇몇 연구가 있다.¹⁸⁻²⁴⁾ Plümpe 등²⁰⁾은 A- \odot -SO₂-NH-CO-NH-B같은 일반적인 구조식에서 구조변화에 따른 혈당강하 효과의 변화에 대해 논의하였다. 즉, A 부위에 할로겐원자나 아실아미노알킬기의 치환시 그리고 B 부위에 비고리나 질소를 포함한 포화된 이중원자고리의 치환시 tolbutamide에 비하여 효과가 증가한다고 하였다. 실제로 A 부위에 chlorine이 치환된 chlorpropamide가 tolbutamide에 비하여 약 4배 정도 활성이 높은 것으로 알려져 있다.⁶⁾

Rufer 등²²⁻²⁴⁾은 혈당강하제의 약리학적인 효과를 비대칭 탄소원자의 배열 및 다른 구조적인 특징과의 관계로 논의하였는데 이 결과로부터 sulfonylurea 유도체들의 혈당강하 효과는 췌장의 추정 수용체부위와의 결합^{13,17,24)}에 의해 insulin의 분비를 촉진함으로써 나타난다고 하였다. 추정 췌장수용체는 A 부위와 B 부위로 나누어지는데, 이 중 A 부위가 insulin의 분비를 직접 자극하는 부분이며 B 부위는 A 부위에 대한 결합을 강하게 해주는 단순한 단백질 결합부위로 알려져 있다. 이 가설^{13,17,24)}로부터 tolbutamide와 chlorpropamide 등의 1세대 sulfonylurea 유도체들은 -SO₂NH-기를 통해 "sulfonamide" 수용체의 A 부위에 결합하고, glibenclamide와 gliflumide 등의 2세대 sulfonylurea 유도체들은 A 부위는 물론 두번째 결합 부위인 B 부위에도 그들의 -CONH- 또는 -NHCO-기가 결합함으로써 효과가 증가한다는 데까지 발전하였다. 이 추정 수용체부위 B에 대한 약물분자의 결합에는 입체화학적 조건을 요구한다.^{13,22-24)}

이 연구에서는 sulfonylurea 유도체 혈당강하제들중 tolbutamide와 chlorpropamide에 대하여 경험적 퍼텐셜함수인 ECEPP/2²⁵⁾와 "Hydration Shell Model" 방법²⁶⁻²⁹⁾을 이용하여 계산한 결과로부터 얻어진 낮은

자유에너지 형태와 활성과의 상관관계 및 수용체와의 결합에 따른 최적의 형태를 규명하고자 하였다.

계산방법

Sulfonylurea 유도체들중 tolbutamide와 chlorpropamide에 대해 수화 및 비수화상태에서 안정한 형태를 결정하기 위하여 경험적 퍼텐셜함수인 ECEPP/2와 hydration shell model을 토대로 만들어진 computer program인 CONBIO³⁰⁾를 이용하여 ELXSI 6400 system에서 모든 계산을 수행하였다.

사용한 분자의 내부의 기하학적 구조는 X-선 회절 결과들³¹⁻³³⁾을 이용하였으며, 분자내 원자들의 카티전 좌표는 Thompson 방법³⁴⁾으로 구하였다. 정전기 상호작용의 계산에 필요한 각 원자의 부분 원자전하는 완전히 늘인 형태에 대하여 반경험 분자궤도 계산방법인 CNDO/2(ON) 방법³⁵⁾을 사용하여 구하였다. 또한, 분자내 상호작용 에너지는 ECEPP/2 potential²⁵⁾을 사용하여 계산하였는데, 이 퍼텐셜의 계수들은 여러 작용기를 갖는 유기분자들의 물리적인 성질과 열역학적 성질들을 재현할 수 있도록 최적화된 것이다.

이 연구에서는 분자내의 결합길이와 결합각은 일정하게 보고 단지 분자의 비틀림각만을 변화시키면서 분자의 형태 에너지를 구하였다. 이러한 "고정된 기하학적 구조"에 대한 가정은 분자가 서로 다르더라도 유사한 결합의 결합길이나 결합각은 거의 일정하다는 X-선 결정구조 결과에 의한 것이다.^{31-33,36)} 이때, 형태에너지(E_{tot})는 정전기 에너지(E_{es}), 비결합에너지(E_{nb})와 비틀림에너지(E_{tor})의 합으로 구해진다.

수화상태에서 분자의 각 형태에 대한 수화자유에너지는 hydration shell model을 사용하여 계산하였는데, 수화자유에너지는 물이 들어갈 수 있는 부피와 편극에 따른 두 가지 요소의 기여의 합으로 구하였다. 각 형태의 상호작용 에너지(E_{tot})는 분자내의 모든 비틀림각들을 변화시키면서 "variable metric" algorithm인 SUMSL³⁷⁾을 사용하여 최소화하였다. 그리고 형태 엔트로피는 각각 최소화된 에너지상태에서 Harmonic method³⁸⁾에 근거하여 수치해석으로 계산된 Hessian matrix의 요소들을 사용하여 구하였다. 이때 선형비킴과 선형요소들은 각각 seven-point식과 five-point식을³⁹⁾ 사용하였고, 각 변수들의 단계 크기는 1°로 하였다. 또한 각 형태들의 정규화된 통계적 비중은

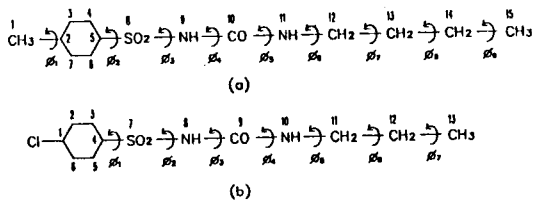


Fig. 1—The chemical structure and torsion angles of tolbutamide (a) and chlorpropamide (b).

Zimmerman 등⁴⁰⁾의 식을 사용하여 계산하였다. 이와 같은 모든 열역학적인 양들은 실온(298 K)에서 계산하였다.

결과 및 고찰

Sulfonylurea 유도체들중 본 연구에 이용한 tolbutamide와 chlorpropamide의 구조와 비틀림각 변수들을 Fig. 1에 나타내었다.

우리가 관심을 가지는 퍼텐셜 함수는 여러개의 변수를 가지고 있으며, 구조분석을 하려는 분자에 대한 각 상호작용 에너지성분들이 전체 에너지에 미치는 기여도는 서로 다르다. 그러나 분자의 구조를 결정하는 것은 전체 에너지이므로 각 변수를 변화시키면서 전체 에너지가 최소로 되는 변수들과 그때의 에너지 값을 구해야 하는데 이 연구에서는 SUMSL³⁷⁾의 algorithm을 이용하여 정의된 비틀림각들을 변화시키면서 비수화상태와 수화상태에서 각 분자의 분자내 상호작용 에너지를 최소화 하였다. 이때 최소화 과정에서 자유에너지를 최소화하지 않고 단지 분자내 상호작용 에너지만을 최소화 하였는데, 그 이유는 자유에너지를 최소화 하기 위해서는 computer 계산에 많은 시간이 요구되고 실제로 여러 생체분자에 대한 계산결과들에서 분자의 구조가 크게 변하지 않는다는 사실에 따른 것이다.⁴¹⁾

모든 가능성 있는 구조에 대한 결과를 얻기 위해서는 최소화하는 과정에서 모든 비틀림각들이 가질 수 있는 가능한 값들을 모두 초기 변수로 사용하여야 한다. 따라서 tolbutamide의 9개의 비틀림각들에 대해서 ϕ_1 , ϕ_7 , ϕ_8 , 그리고 ϕ_9 에는 0° 와 180° 를, 나머지 5개의 비틀림각들에는 $\pm 60^\circ$ 와 180° 를 초기값으로 하였고, chlorpropamide 7개의 비틀림각들에 대해서는 ϕ_1 에서 ϕ_5 까지는 $\pm 60^\circ$ 와 180° 를, ϕ_6 와 ϕ_7 은 0° 와

180° 를 각각 초기값으로 하여 이들의 조합으로 얻은 tolbutamide의 3888개, chlorpropamide 972개의 초기 형태들에 대하여 상호작용 에너지를 최소화 하였다.

이 연구결과로부터 전체 자유에너지가 가장 낮은 형태에 대하여 전체 자유에너지의 상대적인 값이 1 kcal/mol 미만인 것들만을 수록하였는데 그 이유는 이 형태들이 실제로 가장 안정하여 존재할 가능성이 높으므로 이 형태들 중에서 활성을 발휘하는 활성형태가 존재할 것으로 기대되기 때문이다. 따라서 전체 자유에너지가 낮은 형태를 갖는 tolbutamide와 chlorpropamide가 수용체 부위와 상호작용을 할 때의 활성과의 관계를 살펴보았다.

Conformational Analysis

Tolbutamide—비수화상태에서 3888개의 초기 형태들의 상호작용 에너지를 최소화하여 2092개의 각각 다른 형태들을 얻었는데, 이들 중 가장 낮은 전체 자유에너지를 갖는 1번 형태에 대하여 그 상대적인 값(ΔG_{tot})이 1 kcal/mol 미만인 33개의 형태들에 대한 비틀림각들과 각 에너지성분들을 Table I과 II에 각각 나타내었다.

각 형태를 나타낸 형태의 문자코드인 t, g⁺와 g⁻는 각각 *trans* 및 *gauche form*을 나타내며, $120^\circ \leq t \leq 180^\circ$ 또는 $-180^\circ \leq t \leq -120^\circ$, $0^\circ \leq g^+ < 120^\circ$ 그리고 $-120^\circ < g^- < 0^\circ$ 의 범위에 해당하는 비틀림각들을 나타내었다.

Table I을 보면 상호작용 에너지를 최소화하는 동안 ϕ_3 , ϕ_4 와 ϕ_6 는 주어진 초기값에서 많은 변화가 있음을 알 수 있었다. 또한 sulfonylurea 부분에 해당하는 ϕ_2 , ϕ_3 , ϕ_4 와 ϕ_5 는 다른 부분들의 비틀림각들의 변화가 다양하게 나타나고 있음에도 불구하고 거의 일정한 값들을 유지하고 있음이 특징적이다. 즉, ϕ_2 는 약 $\pm 60^\circ$, ϕ_3 는 $\pm 125^\circ$, ϕ_4 와 ϕ_5 는 거의 0° 근처에서 일정한 값을 보이고 있다.

Table II로부터 분자내 상호작용 에너지(ΔE)의 차이는 주로 형태변화에 따른 비결합 에너지(ΔE_{nb})와 비틀림 에너지(ΔE_{tor})에 의한 기여로 나타났으며, 전체 자유에너지(ΔG_{tot})는 주로 형태 엔트로피($-T\Delta S$)의 기여에 따라 차이가 나타났다. 분자내 수소결합은 나타나지 않았다. 이로부터 비수화상태에서 tolbutamide가 낮은 자유에너지 형태를 유지하는데 형태 엔트로피의 기여가 중요한 요인임을 알 수 있었다.

비수화상태에서 얻은 2092개의 형태들을 수화상태에서의 초기 형태로 하여 상호작용 에너지를 최소화한

Table I—Torsion angles of low-free-energy conformations of unhydrated tolbutamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6	ϕ_7	ϕ_8	ϕ_9
1	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	-161	-58	126	-1	-1	-89	64	8	177
2	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	-167	59	-126	1	0	90	-66	11	177
3	t g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	-169	60	-124	-1	-2	-84	62	8	179
4	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ t	14	-58	124	0	-2	-88	-58	-6	-175
5	t g ⁺ t g ⁻ g ⁺ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	-163	60	-124	-1	2	-49	56	16	171
6	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	16	58	-127	1	0	94	-63	14	178
7	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	-173	58	-126	1	0	90	-66	7	178
8	g ⁺ g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ t g ⁺ t	8	-58	126	-3	0	-82	176	1	178
9	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ t	-169	56	-125	0	1	84	-67	-1	-176
10	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	8	59	-127	2	-1	90	-68	17	175
11	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	8	59	-124	0	2	88	58	10	179
12	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	13	59	-126	1	1	88	-65	2	180
13	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	17	-62	123	0	3	89	-64	11	-180
14	t g ⁺ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ t	-161	62	-125	0	-3	-87	65	-6	177
15	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	-167	-60	125	-1	-2	-88	-61	6	176
16	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	20	-58	124	2	3	85	-62	-1	-178
17	t g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	-169	-59	126	0	-1	-90	65	1	-179
18	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	7	-55	121	2	3	90	57	10	179
19	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ t g ⁻ t	15	-16	123	1	2	78	-176	-1	-179
29	g ⁺ g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	13	-59	126	-1	-1	-91	63	2	-178
21	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	8	-59	125	0	0	-87	63	14	-179
22	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	8	-59	125	0	-2	-85	-61	5	180
23	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	11	-61	123	1	2	87	-63	-1	-177
24	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁺ t	-168	-58	124	1	2	87	-63	0	-178
25	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	-168	-59	126	-1	-2	-91	62	12	180
26	g ⁺ g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	16	-60	126	-1	-1	-93	63	1	173
27	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	4	-60	125	0	-1	-89	62	12	178
28	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	-165	60	-127	1	0	89	-70	27	173
29	t g ⁺ t g ⁻ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	-168	59	-123	-2	2	83	58	12	178
30	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	30	59	-125	0	2	87	64	-11	-174
31	t g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ t	-163	59	-124	-1	-3	-87	-59	-4	-179
32	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	13	-59	125	0	-1	-89	62	13	168
33	t g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	-166	-62	124	0	-2	-91	-64	9	-174

^aUnits are in degree. ^bSee Fig. 1 for definition of torsion angles. ^cEach conformation is defined by conformational letters of nine torsion angles defined in Fig. 1, i.e., $0^\circ \leq g^+ < 120^\circ$, $120^\circ \leq t \leq 180^\circ$ or $-180^\circ \leq t \leq -120^\circ$, and $-120^\circ < g^- < 0^\circ$.

결과 상대적인 전체 자유에너지가 1 kcal/mol 미만인 12개의 서로 다른 형태들을 얻었는데 이들의 비틀림 각들과 각 에너지 성분들을 각각 Table III과 IV에 나타내었다.

수화상태에서는 비수화상태에 비해 낮은 자유에너지 형태의 수가 줄었는데 이는 수화상태에서 tolbutamide의 conformation들의 안정화에 수화효과가 중요한 작용을 하고 있음을 시사하는 것이다.

수화상태에서의 비틀림각들은 비수화상태에서와 같이 ϕ_2 , ϕ_3 , ϕ_4 와 ϕ_5 에서 거의 유사한 값을 가지고 있다(Table III).

Table IV에서 분자내 상호작용 에너지(ΔE)의 변화는 주로 비결합 에너지(ΔE_{nb})와 비틀림에너지(ΔE_{tor})에 의하며 1번 형태에 비해 형태 엔트로피($-T\Delta S$)는 큰 값을 가지나 수화 자유에너지($\Delta\Delta G_{hyd}$)가 전체 자유에너지(ΔG_{tot})의 값을 적게 한다. 따라서 수화상태

Table II—Energetics of low-free-energy conformations of unhydrated tolbutamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ΔG^d	ω^e	ΔE^f	$-T\Delta S^g$	ΔE_{es}^h	ΔE_{nb}^i	ΔE_{tor}^j
1	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.00	.053	.00	.00	.00	.00	.00
2	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.33	.030	-.10	.43	.00	-.05	-.05
3	t g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.53	.022	.27	.26	-.02	.59	-.30
4	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ t	.61	.019	.48	.13	.01	.47	.00
5	t g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.63	.018	.70	-.08	.01	1.62	-.93
6	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.63	.018	-.08	.71	-.03	-.03	-.02
7	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.73	.015	-.05	.78	.00	-.08	.03
8	g ⁺ g ⁻ t g ⁻ g ⁺ g ⁻ t g ⁺ t	.73	.015	.90	-.17	.06	1.04	-.20
9	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ t	.74	.015	.08	.66	.00	.14	-.06
10	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	.75	.015	-.16	.91	-.01	.12	-.27
11	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.79	.014	.36	.43	.02	.52	-.18
12	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.80	.014	-.02	.82	-.01	-.05	.04
13	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.84	.013	.15	.69	.02	.23	-.10
14	t g ⁺ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻ t	.85	.013	.27	.58	-.02	.30	-.01
15	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	.86	.012	.43	.43	.02	.45	-.04
16	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	.86	.012	.20	.66	-.04	.33	-.09
17	t g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.86	.012	.01	.85	-.01	-.10	.12
18	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.87	.012	.47	.40	.02	.44	.01
19	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ t g ⁻ t	.87	.012	1.21	-.34	.00	1.60	-.39
29	g ⁺ g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.87	.012	.01	.86	-.01	-.13	.15
21	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	.90	.011	.06	.84	.00	.43	-.37
22	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	.91	.011	.46	.45	.00	.66	-.20
23	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	.91	.011	.20	.71	-.03	.22	.01
24	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.92	.011	.19	.73	-.02	.23	-.02
25	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	.93	.011	.03	.90	.00	.14	-.11
26	g ⁺ g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.93	.011	.04	.89	-.02	-.24	.30
27	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.93	.011	.05	.88	-.02	.29	-.22
28	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.94	.011	-.23	1.17	-.02	.65	-.86
29	t g ⁺ t g ⁻ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.95	.011	.36	.59	.01	.79	-.44
30	g ⁺ g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ t	.96	.010	.39	.57	.02	.54	-.17
31	t g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ t	.97	.010	.57	.40	-.01	.66	-.08
32	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.97	.010	.04	.93	.00	.03	.01
33	t g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ t	.99	.010	.47	.52	.01	.33	.13

^aEnergies are in kcal/mol, and free energies and entropic contributions are calculated at 298 K. ^bOnly the conformations with the relative total free energy to that of the conformation t g⁻t g⁻g⁻g⁻g⁺g⁺t ($\Delta G < 1.0$ kcal/mol) are listed. ^cThe number of each conformation is the same as that of Table I. ^dThe total free energy of each conformation in the unhydrated states; $\Delta G = G - G^0 = \Delta E - T\Delta S$, $G^0 = -1.148$ kcal/mol. ^eNormalized statistical weight. ^fIntramolecular interaction energy change; $\Delta E = E - E^0$; $E^0 = E_{es}^0 + E_{nb}^0 + E_{tor}^0 = -69.511$ kcal/mol. ^gConformational entropic contribution. ^hElectrostatic energy change; $\Delta E_{es} = E_{es} - E_{es}^0$, $E_{es}^0 = -67.985$ kcal/mol. ⁱNonbonded energy change; $\Delta E_{nb} = E_{nb} - E_{nb}^0$, $E_{nb}^0 = -5.053$ kcal/mol. ^jTorsional energy change; $\Delta E_{tor} = E_{tor} - E_{tor}^0$, $E_{tor}^0 = 3.527$ kcal/mol.

에서 tolbutamide의 낮은 자유에너지 형태유지에 수화 자유에너지의 기여가 매우 중요한 요인임을 알 수 있다. Tolbutamide의 비수화와 수화상태에서의 가장 낮은 자유에너지 형태에 대한 입체그림을 Fig. 2에 나타내었다.

Chlorpropamide—비수화상태에서 972개의 초기 형태들에 대하여 상호작용 에너지를 최소화하여 719개의 각각 다른 형태들을 얻었고, 이들중 상대적인 전체 자유에너지가 1 kcal/mol 미만인 8개의 형태들에 대한 비틀림각들과 각 에너지성분들을 각각 Table

Table III—Torsion angles of low-free-energy conformations of hydrated tolbutamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6	ϕ_7	ϕ_8	ϕ_9
1	t g ⁺ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻ t	-161	62	-125	0	-3	-87	65	-6	177
2	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	-167	59	-126	1	0	90	-66	11	177
3	t g ⁺ t g ⁻ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	-168	59	-123	-2	2	83	58	12	178
4	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	9	-62	124	2	2	83	57	12	178
5	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ t	8	-59	125	0	-2	-85	-61	5	180
6	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	-161	-58	126	-1	-1	-89	64	8	177
7	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	-169	56	-125	0	1	84	-67	-1	-176
8	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	-173	58	-126	1	0	90	-66	7	178
9	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	-172	-60	124	0	2	84	57	15	177
10	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	-168	-58	124	1	2	87	-63	0	-178
11	t g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	-163	60	-124	-1	2	-49	56	16	171
12	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	-165	-60	124	1	3	84	56	18	173

^{a-c}See footnotes of Table I.

Table IV—Energetics of low-free-energy conformations of hydrated tolbutamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ΔG_{tot}^d	ω^e	ΔE^f	ΔG^g	$-T\Delta S^h$	$\Delta\Delta G_{hyd}^i$	${}^j\Delta E_{es}$	ΔE_{nb}^k	ΔE_{tor}^l
1	t g ⁺ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻ t	.00	.085	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
2	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.63	.029	-.37	.61	.98	.02	.01	-.34	-.04
3	t g ⁺ t g ⁻ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.70	.026	.09	1.19	1.10	-.49	.04	.48	-.43
4	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.71	.026	.13	1.22	1.09	-.51	-.03	.60	-.44
5	g ⁺ g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁻ t	.75	.024	.19	1.22	1.03	-.47	.02	.35	-.18
6	t g ⁻ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.76	.023	-.27	.82	1.09	-.06	.02	-.30	.01
7	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	.79	.022	-.19	.86	1.05	-.07	.02	-.16	-.05
8	t g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	.88	.019	-.32	.87	1.19	.01	.03	-.39	.04
9	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.88	.019	.11	1.37	1.26	-.49	.02	.59	-.50
10	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ t	.89	.019	-.08	.92	1.00	-.03	.00	-.07	-.01
11	t g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁺ t	.93	.018	.44	1.42	.98	-.49	.03	1.32	-.91
12	t g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ t	.94	.017	.08	1.43	1.35	-.49	.00	.64	-.56

^{a,b,c-h,j-l}See footnotes of Table II. ^cThe number of each conformation is the same as that of Table III. ^dThe total free energy of each conformation in the hydrated states; $\Delta G_{tot} = G_{tot} - G_{tot}^o$, $G_{tot}^o = -1.432$ kcal/mol. ^e $E^o = -69.241$ kcal/mol. ^fHydration free energy of each conformation; $\Delta\Delta G_{hyd} = \Delta G_{hyd} - \Delta G_{hyd}^o$, $\Delta G_{hyd}^o = -35.049$ kcal/mol. ^g $E_{es}^o = -68.008$ kcal/mol. ^h $E_{nb}^o = -4.749$ kcal/mol. ⁱ $E_{tor}^o = 3.515$ kcal/mol.

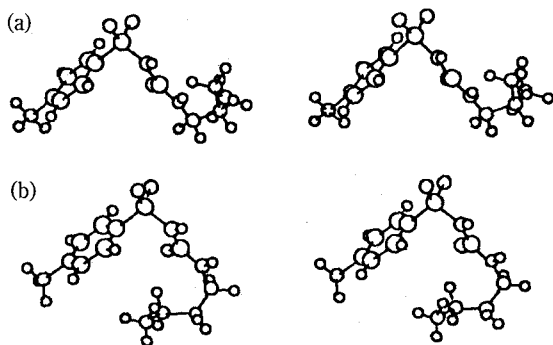


Fig. 2—Stereoview of the lowest-free-energy conformation of tolbutamide in unhydrated (a) and hydrated state (b).

V와 VI에 수록하였다.

Table V에서 ϕ_2 , ϕ_3 와 ϕ_4 는 초기값에서 많이 변화하였음을 볼 수 있으며 ϕ_1 에서 ϕ_4 까지의 비틀림각들은 나머지 비틀림각들의 다양한 변화에도 불구하고 거의 일정한 값을 유지하고 있다. 이값은 tolbutamide에서와 비교하여 ϕ_2 에서만 약간 큰 값을 가지고 있을 뿐 매우 비슷한 값들이다.

Table VI로부터 분자내 상호작용 에너지(ΔE)는 주로 비결합 에너지(ΔE_{nb})에 의하여 변화하며 형태 엔트로피($-T\Delta S$)의 큰 양성적인 기여로 말미암아 전체 자유에너지값이 증가하고 있음을 보인다. 이로부터 비수화상태에서 chlorpropamide의 안정화에 형

Table V—Torsion angles of low-free-energy conformations of unhydrated chlorpropamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6	ϕ_7
1	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻	-62	132	0	1	66	63	-6
2	g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻	-62	131	2	-1	-68	72	-11
3	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺	-60	131	1	0	-62	-64	10
4	g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻ g ⁺	59	-131	-1	0	-63	-63	12
5	g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻	62	-129	-1	-1	-63	67	-12
6	g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺	61	-132	0	1	74	-67	13
7	g ⁺ t g ⁻ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺	59	-133	-1	1	69	56	9
8	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻	-61	131	2	0	-62	-61	-108

^{a,c}See footnotes of Table I. ^bSee Fig. 1 for definition of torsion angles.

Table VI—Energetics of low-free-energy conformations of unhydrated chlorpropamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ΔG^d	ω^e	ΔE^f	$-T\Delta S^g$	ΔE_{es}^h	ΔE_{nb}^i	ΔE_{tor}^j
1	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻	.00	.091	.00	.00	.00	.00	.00
2	g ⁻ t g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻	.71	.028	-.88	1.59	.05	-1.09	.16
3	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁺	.72	.027	-.88	1.60	.08	-.83	-.13
4	g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻ g ⁺	.73	.027	-.88	1.61	.08	-.76	-.20
5	g ⁺ t g ⁻ g ⁻ g ⁻ g ⁺ g ⁻	.83	.022	-.88	1.71	.06	-.82	-.12
6	g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺	.86	.021	-.47	1.33	.08	-.59	.04
7	g ⁺ t g ⁻ g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁺	.89	.020	.10	.79	.01	.11	-.02
8	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻	.92	.019	-.93	1.85	.07	-.75	-.25

^{a-j}See footnotes of Table II. ^cThe number of each conformation is the same as that of Table V. ^d $G^o = -1.184$ kcal/mol. ^e $E^o = -73.669$ kcal/mol. ^f $E_{es}^o = -73.152$ kcal/mol. ^g $E_{nb}^o = -3.219$ kcal/mol. ^h $E_{tor}^o = 2.702$ kcal/mol.

Table VII—Torsion angles of low-free-energy conformations of hydrated chlorpropamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ΔG^d	ω^e	ΔE^f	$-T\Delta S^g$	ΔE_{es}^h	ΔE_{nb}^i	ΔE_{tor}^j
1	g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ t	63	-133	0	0	74	-25	-163
2	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻	-64	128	1	0	-60	-54	-14

^{a-c}See footnotes of Table V.

Table VIII—Energetics of low-free-energy conformations of hydrated chlorpropamide^{a,b}

No.	Conf. ^c	ΔG^{totd}	ω^e	ΔE^f	ΔG^g	$-T\Delta S^h$	$\Delta\Delta G_{hyd}^i$	ΔE_{es}^j	ΔE_{nb}^k	ΔE_{tor}^l
1	g ⁺ t g ⁺ g ⁺ g ⁺ g ⁻ t	.00	.200	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
2	g ⁻ t g ⁺ g ⁺ g ⁻ g ⁻ g ⁻	.63	.070	-1.22	.72	1.94	-.09	.02	-1.22	-.02

^{a,b,d-l}See footnotes of Table II. ^cThe number of each conformation is the same as that of Table VII. ^d $G_{tot}^o = -1.569$ kcal/mol. ^e $E^o = -73.503$ kcal/mol. ^f $\Delta G_{hyd}^o = -38.456$ kcal/mol. ^g $E_{es}^o = -73.057$ kcal/mol. ^h $E_{nb}^o = -2.886$ kcal/mol. ⁱ $E_{tor}^o = 2.441$ kcal/mol.

태 엔트로피(-TΔS)가 주된 기여를 하고 있음을 알 수 있었다.

비수화상태에서 얻은 719개의 형태들을 수화상태에서의 초기 형태로 하여 상호작용 에너지를 최소화한 결과 상대적인 전체 자유에너지가 1 kcal/mol 미만인 2개의 서로 다른 형태를 얻었는데 이것은 수화가 chlorpropamide의 형태 안정화에 영향을 주고 있음을 나타내는 것이다. 이들의 비틀림각들과 각 에너지

성분들을 각각 Table VII와 VIII에 나타내었다. 수화상태에서도 비수화상태에서와 같이 비틀림각들의 변화는 거의 없었다(Table VII).

Table VIII로부터 분자내 상호작용 에너지(ΔE)값은 주로 비결합 에너지(ΔE_{nb})에 의하여 변화하며 형태 엔트로피(-TΔS)가 전체 자유에너지(ΔG_{tot}) 변화에 크게 기여함을 보여 수화상태에서도 형태 엔트로피(-TΔS)가 chlorpropamide의 형태 안정화에 주된

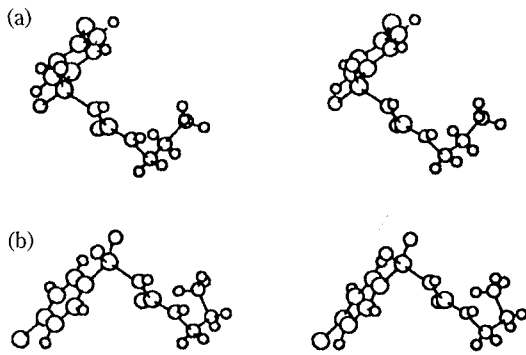
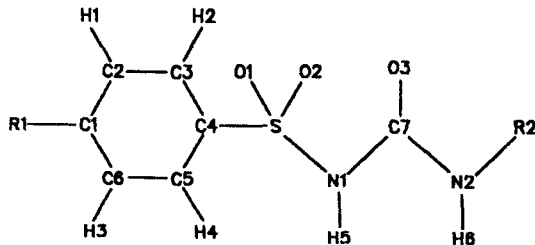


Fig. 3—Stereoview of the lowest-free-energy conformation of chlorpropamide in unhydrated (a) and hydrated state (b).

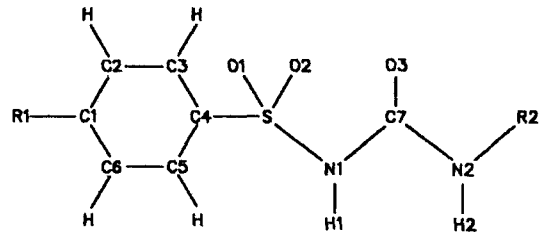
Table IX—The partial atomic charges of the lowest-free-energy conformation of sulfonylureas in hydrated state^a



Atoms	Tolbutamide	Chlorpropamide
C1	.0566	.1020
C2	-.0315	-.0079
C3	.0292	.0131
C4	-.0317	-.0633
C5	.0212	.0287
C6	-.0365	.0055
H1	.0212	.0487
H2	.0235	.0260
H3	.0199	.0286
H4	.0409	.0653
S	1.0382	.9891
O1	-.5406	-.3942
O2	-.4279	-.4932
N1	-.5401	-.5667
H5	.1970	.2153
C7	.5814	.6174
O3	-.4385	-.4126
N2	-.3326	-.3813
H6	.1297	.1649

^aCharges in electron charge units.

Table X—The water-accessible volume for atoms in the lowest-free-energy conformation of sulfonylureas^a



Atoms	Tolbutamide	Chlorpropamide
C1	479.031	487.348
C2	464.778	475.372
C3	435.049	448.687
C4	431.099	436.843
C5	431.953	434.405
C6	460.101	467.639
S	456.035	461.607
O1	358.308	364.799
O2	372.772	372.081
N1	348.128	354.464
H1	183.682	182.712
C7	408.446	423.430
O3	283.750	313.425
N2	356.244	367.160
H2	194.475	192.054

^aUnits in Å³.

기여를 하고 있음을 볼 수 있었다.

Chlorpropamide의 비수화와 수화상태에서의 가장 낮은 자유에너지 형태에 대한 입체그림을 Fig. 3에 나타내었다.

부분 원자전하

구조분석 연구로부터 결정된 tolbutamide와 chlorpropamide의 수화상태에서 가장 낮은 자유에너지 형태의 각 원자의 부분 원자전하를 CNDO/2(ON) 방법³⁵⁾으로 계산하여 그 결과를 Table IX에 나타내었다. 이것을 살펴본 결과 전자효과와 활성과의 관계에 유의성을 부여하기는 곤란하였다.

수화효과

앞의 구조분석 연구에서 수화에 의해 뚜렷한 형태 변화는 없었으나 수화가 활성에 주는 영향을 살펴보기 위해 수화상태에서 가장 낮은 자유에너지를 가지는 형태의 구조내 각 원자들의 물이 들어갈 수 있는 부

피를 계산하여 Table X에 나타내었다. Table X로부터 수용체 결합에 관련된 sulfonylurea 부분만을 살펴보면 chlorpropamide가 tolbutamide보다 약 70\AA^3 정도의 큰 값을 가지고 있다. 이는 물 한분자가 약 30\AA^3 정도의 부피를 가지는 사실⁴²⁾로부터 chlorpropamide가 약 2.3개 정도의 물분자를 더 포함하는 결과이다. 따라서 물이 들어갈 수 있는 부피의 증가, 즉 친수성의 증가가 활성의 증가에 어느 정도 관련된 것으로 생각할 수 있었다.

수용체 결합의 추정

수화상태에서 tolbutamide와 chlorpropamide의 각각 12개와 2개의 낮은 자유에너지 형태들을 보면 페닐고리로부터 urea 부분까지의 형태는 모두 일정하게 나타나고 있는데, 이는 페닐고리로부터 sulfonylurea 부분의 그림과 같은 형태유지가 활성의 발휘에 중요한 조건임을 시사하는 것이다. 또한 urea 부분에 *n*-butyl group이 치환된 tolbutamide 경우에서 butyl group의 형태변화가 다양하게 나타나고 있다. 이에 비해 *n*-propyl group이 치환된 chlorpropamide의 경우는 그 형태가 거의 일정하게 나타나고 있다. 이와 같은 형태의 변화로부터 채장 수용체 부위 A에 대한 sulfonylurea 유도체들의 결합 가능성은 sulfonylurea의 urea 부분에 결합된 결사슬의 길이가 길어진 tolbutamide의 경우 이들의 다양한 형태의 존재가 수용체 부위 A에 대한 결합에 입체장애를 주기 때문에 chlorpropamide에 비해 혈당 강하효과가 낮아지는 것으로 생각된다.

결 론

Sulfonylurea 유도체 혈당강하제인 tolbutamide와 chlorpropamide에 대한 구조분석 결과, 비수화상태와 수화상태 모두에서 tolbutamide와 chlorpropamide는 페닐고리로부터 sulfonylurea 부분까지 거의 일정한 형태를 유지하며 이러한 형태유지가 활성을 발휘하는데 중요한 요인임을 알 수 있었다. Tolbutamide와 chlorpropamide는 비수화상태에서 모두 형태 엔트로피가 낮은 자유에너지 형태를 유지하는데 주된 기여를 하고 있으며, 수화상태에서 tolbutamide는 수화 자유에너지가, chlorpropamide는 형태 엔트로피가 낮은 자유에너지 형태들의 안정화에 주로 기여하며, 물이 들어갈 수 있는 부피와의 관계에서 sulfonylurea 부

분의 친수성의 증가가 혈당 강하효과의 증가와 관련되어 있는 것으로 나타났다. Sulfonylurea 유도체들의 수용체 부위 A에의 결합에 있어서 urea 부분의 치환기들에 의한 입체효과가 혈당 강하효과를 발현함에 있어서 매우 중요한 영향을 미치고 있는 것을 알 수 있었다.

문 헌

- 1) Glew, R. H. and Peters, S. P.: *Clinical Studies in Medical Biochemistry*, Oxford University Press, Inc., New York, pp. 102-117 (1987).
- 2) Smithfield, W. R. and Purcell, W. P.: Application of regression analysis to hypoglycemic activities of 12 piperidinesulfamylsemicarbazides and activity predictions for 12 analogs. *J. Pharm. Sci.*, **56** (5), 577 (1967).
- 3) Seydel, A. J., Ahrens, H. and Losert, W.: Application of regression analysis to the hypoglycemic activities of a series of substituted benzenesulfonamidopyrimidines. *J. Med. Chem.*, **18**(3), 234 (1975).
- 4) Kang, Y. K.: Molecular modeling and drug design. *Korean Biochem. News*, **10**(1), 17 (1990).
- 5) Foye, W. O., Ed.: *Principles of Medicinal Chemistry*, Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 543-548 (1974).
- 6) Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F.: *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Macmillan Publishing Company, New York pp. 1504-1507 (1985).
- 7) Anjaneyulu, R., Anjaneyulu, K., Couturier, E. and Malaisse, W. J.: Opposite effects of hypoglycemic and hyperglycemic sulfonamide upon ionophore-mediated calcium transport. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 1879 (1980).
- 8) Sturgess, N. C., Ashford, M. L. J., Cook, D. L. and Hales, C. L.: The sulfonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *Lancet* **31**, 474 (1985).
- 9) Nelson, T. Y., Gaines, K. L., Rajan, A. S., Berg, M. and Boyd, A. E.: Increased cytosolic calcium. *J. Biol. Chem.*, **262**(6), 2608 (1987).
- 10) Schmid-Antomarchi, H., De Wille, J. R., Fosset, M. and Lazdunski, M.: The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-

- modulated K⁺ channel in insulin-Secreting cells. *J. Biol. Chem.*, **262**(33), 115840 (1987).
- 11) Fosset, M., De Wielle, J. R., Green, R. D., Schmid-Antomarchi, H. and Lazdunski, M.: Antidiabetic sulfonylureas control action potential properties in heart cells via high affinity receptors that are linked to ATP-dependent K⁺ channels. *J. Biol. Chem.*, **263**(17), 7933 (1988).
 - 12) Pace, C. S.: Influence of a tumor-promoting phorbol ester on the electrical response of B-cells to glucose and glyburide. *Molecular Pharmacol.*, **26**, 267 (1984).
 - 13) Henquin, J. C., Garrino, M. G. and Nenquin, M.: Stimulation of insulin release by benzoic acid derivatives related to the non-sulphonylurea moiety of glibenclamide structural requirements and cellular mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.*, **141**, 243 (1987).
 - 14) Brasseur, R. and Deleers, M.: Theoretical study on conformation-related activity of hypoglycemic sulfonylureas. *Pharm. Res. Commun.*, **15**(10), 901 (1983).
 - 15) Deleers, M., Grognet, P., Mahy, M., Brasseur, R. and Malaisse, W. J.: Synergistic effect of hypoglycemic sulfonylureas and negative phospholipids on calcium transport: Ionic acid conformational aspects. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **41**(3), 407 (1983).
 - 16) Deleers, M., Brasseur, R. and Malaisse, W. J.: Stoichiometry of calcium binding by hypoglycemic sulfonylureas. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **42**(2), 181 (1983).
 - 17) Brown, G. R. and Foubister, A. J.: Receptor binding sites of hypoglycemic sulfonylureas and related [(acylamino)alkyl]benzoic acids. *J. Med. Chem.*, **27**, 79 (1984).
 - 18) McManus, J. M., McFarland, J. W., Gerber, C. F., McLamore, W. M. and Laubach, G. D.: sulfamylurea hypoglycemic agents. I. Synthesis and screening. *J. Med. Chem.*, **8**, 766 (1965).
 - 19) Geeisen, V. K., Hübner, M., Hitzel, V., Hrtka, V. E., Pfaff, W., Bosies, E., Regitz, G., Kühnle, H. F., Schmidt, F. H. and Weyer, R.: Acylaminoalkyl-substituierte benzoe- und phenylalkansäuren mit blutglukose-senkender wirkung. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **24**, 1028 (1974).
 - 20) Plümpe, V. H., Horstmann, H. and Plus, W.: Isoxazolcarboxamidoalkylbenzolsulfonyl-harnstoffe, -semicarbazide und-aminopyrimidine sowie damit verwandte verbindungen und ihre blutzuckersenkende wirkung. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **24**, 363 (1974).
 - 21) Gutsche, V. K., Schröder, E., Rufer, C. and Loge, O.: Neue blutzuckersenkende benzolsulfonamidopyrimidine. *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)*, **24**, 1028 (1974).
 - 22) Rufer, C., Biere, H., Ahrens, H., Loge, O. and Schröder, E.: Blood glucose lowering sulfonamides with asymmetric carbon atoms. 1. *J. Med. Chem.*, **17**(7), 708 (1974).
 - 23) Biere, H., Rufer, C., Ahrens, H., Loge, O. and Schröder, E.: Blood glucose lowering sulfonamides with asymmetric carbon atoms. 2. *J. Med. Chem.*, **17**(7), 716 (1974).
 - 24) Rufer, C. and Losert, W.: Blood glucose lowering sulfonamides with asymmetric carbon atoms. 3. Related N-substituted carbamoylbenzoic acids. *J. Med. Chem.*, **22**(6), 750 (1979).
 - 25) Némethy, G., Pottle, M. S. and Scheraga, H. A.: Energy parameters in polypeptides. 9. Updating of geometrical parameters, nonbonded interactions and hydrogen bond interactions for the naturally occurring amino acids. *J. Phys. Chem.*, **87**(11), 1883 (1983).
 - 26) Kang, Y. K., Némethy, G. and Scheraga, H. A.: Free energies of hydration of solute molecules. 1. Improvement of the hydration shell model by exact computations of overlapping volumes. *J. Phys. Chem.*, **91**, 4105 (1987); *erratum, ibid.* **92**, 1382 (1988).
 - 27) Kang, Y. K., Némethy, G. and Scheraga, H. A.: Free energies of hydration of solute molecules. 2. Application of the hydration shell model to nonionic organic molecules. *J. Phys. Chem.*, **91**, 4109 (1987); *erratum, ibid.* **91**, 6568 (1987).
 - 28) Kang, Y. K., Némethy, G. and Scheraga, H. A.: Free energies of hydration of solute molecules. 3. Application of the hydration shell model to cha-

- rged organic molecules. *J. Phys. Chem.*, **91**, 4188 (1987).
- 29) Kang, Y. K., Gibson, K. D., Némethy, G. and Scheraga, H. A.: Free energies of hydration of solute molecules. 4. Revised treatment of the hydration shell model. *J. Phys. Chem.*, **92**, 4739 (1988).
- 30) Kang, Y. K.: *Conformational Analysis Program for Biological Molecules (CONBIO)*, KRICT Research Report (1988).
- 31) Donaldson, J. D., Leary, J. R., Ross, S. D., Thomas, M. J. K. and Smith, C. H.: The structure of orthorhombic form of tolbutamide (1-*n*-Butyl-3-*p*-toluenesulphonylurea). *Acta Cryst.*, **B37**, 2245 (1981).
- 32) Nirmala, K. A. and Gowda, D. S. S.: Structure Determination of Tolbutamide. *Acta Cryst.*, **B37**, 1597 (1981).
- 33) Koo, C. H., Cho, S. I. and Yeon, Y. H.: The crystal and molecular structure of chlorpropamide. *Arch. Pharm. Res.*, **3**(1), 37 (1980).
- 34) Thompson, H. B.: Calculation of cartesian coordinates and their derivatives from internal molecular coordinates. *J. Chem. Phys.*, **47**(9), 3409 (1967).
- 35) Mommany, F. A., McGuire, R. F., Burgess, A. W. and Scheraga, H. A.: Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charge, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids. *J. Phys. Chem.*, **79** (22), 2361 (1975).
- 36) Kang, Y. K.: Conformational analysis of bioactive molecules. *Korean Biochem. News*, **7**(4), 41 (1988).
- 37) Gay, D. M.: An adaptive nonlinear least-squares algorithm. *ACM Trans. Math. Software*, **9**, 503 (1983).
- 38) Go, N. and Scheraga, H. A.: Analysis of the contribution of internal vibrations to the statistical weights of equilibrium conformations of macromolecules. *J. Chem. Phys.*, **51**(11), 4751 (1969): On the use of classical statistical mechanics in the treatment of polymer chain conformation. *Macromolecules* **9**, 535 (1976).
- 39) Abramowitz, M. and Stegun, I. A., Eds.: *Handbook of Mathematical Functions*, Dover, New York, p. 884 (1972).
- 40) Zimmerman, S. S., Pottle, M. S., Némethy, G. and Scheraga, H. A.: Conformational analysis of the twenty naturally occurring amino acid residues using ECEPP. *Macromolecules* **10**, 1 (1977).
- 41) Gibson, K. D. and Scheraga, H. A.: Revised algorithms for the build-up procedure for predicting protein conformations by energy minimization. *J. Comput. Chem.*, **8**, 826 (1987).
- 42) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 67th ed. p. F-10 (1986).