

소염진통성 페나메이트 유도체들의 형태분석

정우태[#] · 강기룡 · 이성희^{*}

충북대학교 약학대학, *청주전문대학 환경공업과

(Received July 31, 1996)

Conformation of Antiinflammatory Fenamates

Uoo Tae Chung[#], Kee Long Kang and Sung Hee Lee^{*}

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

[#]Department of Environmental Industry, Cheongju National Junior College, Cheongju 361-280, Korea

Abstract—Most stable conformers of some antiinflammatory fenamates were obtained by conformational free energy change calculations. Conformational energies for the molecules as unhydrated state were estimated first, and those as hydrated state were calculated then to simulate the molecules in aqueous solution using a hydration shell model. The initial geometries of the molecules were obtained either from X-ray crystallographic data or from homologous molecular fragments. The bond lengths and angles were not varied, but all the torsion angles were varied step by step during the conformational free energy surface searching. The results show that there are several feasible conformations for a compound. And the molecules are somewhat stabilized by hydration ($-\Delta G_{hyd} \cong 13$ to 16 kcal/mole), but the conformations were not changed significantly by the hydration itself. There seems to be a strong tendency of intramolecular hydrogen bonding between imino hydrogen and carboxyl oxygen of the compounds. As a result, the carboxyl group cannot be rotated freely, and the rotation of the second aromatic ring is the main reason for the conformational variations of the compounds. The ECEPP force fields *via* the program CONBIO were used throughout this study.

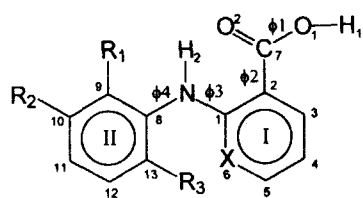
Keywords □ Fenamates, Conformation, Hydrogen bond, Hydration.

수많은 비스테로이드성 소염진통제가 오래전부터 염증성질환의 치료에 사용되어 왔다.¹⁻²⁾ 이 약물들의 대부분은 산성약물로 2, 3개의 방향족고리나 이중원자방향족고리가 융합 또는 선형으로 연결된 구조를 가지고 있으며³⁾ 이들의 효과는 prostaglandin(PG)류의 생합성에 관여하는 cyclooxygenase를 억제함으로써 나타나는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 오래전부터 비스테로이드성 소염진통제의 화학구조와 이들의 생리활성과의 상관관계를 밝히고자 하는 연구가 다양하게 진행되어 왔다.⁵⁻⁸⁾ 일반적으로 비스테로이드성 소염진통제는 cyclooxygenase에 대하여 기질인 arachidonic acid와 동일한 결합부위에 경쟁적으로 결합하는 것으로 알려져 있으며^{4,9)}

cyclooxygenase는 이 약물들의 거울상이성질체에 대해 입체적 특이성을 가지고 있는데 (S)-이성질체가 (R)-이성질체보다 일반적으로 효과가 더 좋다.³⁾ Cyclooxygenase의 isoenzyme중의 하나인 PGHS-1의 X-ray구조가 최근 밝혀졌으나¹⁰⁾ 그 해상도가 좋지 못하여(3.5Å resolution) 소염진통제의 상호작용양식은 아직 명확하지 않다.

비스테로이드성 소염진통제들과 cyclooxygenase와의 상호작용을 이해하기 위해서는 이 약물들의 3차원적 구조를 반드시 고려하여야 한다. 이 연구에서는 수용체에 대한 비스테로이드성 소염진통제들의 작용양식을 살펴보기 위한 첫단계로 비스테로이드성 소염진통제들 중 유용한 소염진통제로 입장에서 사용되고 있는 fenamate유도체 약물들(Fig. 1)에 대하여 비수화 및 수화상태에서 conformation을 분석하였다. Fenamate

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0431-61-2816 (팩스) 0431-68-2732



Compound	X	R ₁	R ₂	R ₃
Mefenamic acid	C	CH ₃	CH ₃	H
Meclofenamic acid	C	Cl	CH ₃	Cl
Flufenamic acid	C	H	CF ₃	H
Niflumic acid	N	H	CF ₃	H

Torsion angle	Sequence of atoms
ϕ_1	C2-C7-O1-H1
ϕ_2	C1-C2-C7-O2
ϕ_3	C2-C1-N-C8
ϕ_4	C1-N-C8-C9

Fig. 1—The chemical structure and definition of torsion angles of fenamates.

유도체는 niflumic acid를 제외하고 모두 anthranilic acid를 공통적으로 가지고 있으며 다양하게 치환된 방향족고리(고리 II)가 imino group을 통해 연결되어 있다. 따라서 고리I에 대한 carboxyl group의 공간적인 배향 및 다양한 치환기를 가지는 고리II의 배향을 살펴봄이 중요하다고 사료된다. 또한, 고리I이 이중원자로 치환되었을 경우 나타나는 결과도 함께 살펴볼 수 있을 것이며, 이 결과들로부터 수용체와의 상호작용에 따른 특징을 살펴보고자 한다.

계산방법

Fenamate유도체들의 화학구조와 비틀림각들에 대한 정의를 Fig. 1에 나타내었다. 분자내 conformation 에너지 계산을 위한 각 분자들의 결합길이와 결합각은 각 분자의 X-ray회절결과¹¹⁻¹³와 동족분자들의 값¹⁴을 이용하여 취하였다. 이 연구에서는 분자내의 결합길이와 결합각은 일정하게 두고 단지 분자내 회전에 따른 비틀림각들의 변화만을 변수로 하여 conformation에너지를 구하였다.

전체 conformation에너지(E_{tot})는 정전기에너지, 비결합에너지, 비틀림에너지의 합으로 구하였고, 수소결합 에너지는 비결합에너지에 포함시켰다. 정전기적 상호작용 에너지를 계산하기 위한 각 분자의 부분 원자전하는 PEOE(partial equalization of orbital electrone-

gativity)방법¹⁵⁻¹⁷으로 구하였고, 분자내 상호작용에너지는 ECEPP/3 potentials¹⁸을 사용하여 계산하였다. 수화상태에서 각각의 conformation들에 대한 수화자유 에너지는 hydration shell model¹⁹⁻²²을 사용하여 구하였는데, 이때 수화자유에너지는 water accessible volume과 편극에 의한 두 요소들의 기여의 합으로 얻었다. 각 conformation의 conformation에너지(E_{tot}) 및 자유에너지(G_{tot})는 각각 정의된 비틀림각들만을 변화시키면서 비수화 및 수화상태에서 quasi-Newton algorithm인 SUMSL²³을 사용하여 최소화 하였다.

Fenamate유도체들의 모든 가능성 있는 구조에 대한 결과를 얻기 위하여 Fig. 1에 정의된 각각의 비틀림각들중 -CH₃ 및 -CF₃가 결합된 비틀림각들은 180°를 초기값으로 하고 나머지 비틀림각들은 ±60°와 180°를 초기값으로 하여, 이들의 조합으로 얻어진 각각 81개의 초기 conformation들에 대하여 비수화상태에서 conformation에너지를 최소화 하였다. 이때 최소화된 conformation을 수화상태의 초기 conformation으로 하여 conformation에너지와 수화자유에너지를 최소화 하였다.

각 conformation들의 구조엔트로피는 각각 비수화 및 수화상태에서 최소화된 에너지를 Harmonic method²⁴에 근거하여 수치해석으로 계산된 Hessian matrix의 요소들을 사용하여 계산하였다. 상대적 conformation에너지(ΔE)는 $\Delta E = \Delta E^o - \Delta E_1^o$ 로 주어지는데 ΔE_1^o 는 가장 낮은 자유에너지를 갖는 conformer의 conformation 에너지이다. 상대적 자유에너지(ΔG)에 대한 상대적 엔트로피의 기여는 298 K에서 $-T\Delta S$ 로 주어진다. 수화상태에서 상대적 전체자유에너지(ΔG_{tot})는 ΔG 와 상대적 수화자유에너지 $\Delta\Delta G_{hyd}$ 의 합으로 나타낸다. 또한, 각 conformation들의 정규화된 통계적 비중은 Zimmerman등²⁵의 식을 사용하여 계산하였으며, 이상의 모든 열역학적인 양들은 298 K에서 계산하였다.

Fenamate유도체들의 비수화 및 수화상태에서 안정한 conformation을 결정하기 위하여 앞에서 설명한 이론을 토대로 만들어진 프로그램인 CONBIO^{26, 27}를 사용하여 PC에서 모든 계산을 수행하였다.

결과 및 고찰

Fenamate유도체들의 비수화 및 수화상태에서 낮은

Table I—Torsion angles and energies of low free energy conformations of unhydrated fenamates^a

No.	ΔG^b	ω^c	HB ^d	ΔE_e	$-T\Delta S^f$	Torsion angles ^g			
						ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4
Mefenamic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -16.449$ kcal/mol, $-TS = -10.275$ kcal/mol)									
1	.00	.318	O1-H2	.00	.00	-177	155	-99	-125
2	.06	.289	O1-H2	.68	-.63	175	-145	-145	-115
3	.18	.236	O1-H2	.52	-.35	169	-164	-109	-128
4	.56	.123	O2-H2	1.48	-.91	178	-12	-99	-127
Meclofenamic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -23.070$ kcal/mol, $-TS = -8.896$ kcal/mol)									
1	.00	.245	O1-H2	.00	.00	171	-155	-142	-114
2	.03	.233	O2-H2	1.71	-1.68	179	5	-143	-113
3	.24	.163	O1-H2	.14	.10	-175	161	-130	-113
4	.52	.102	O2-H2	1.71	-1.19	180	-5	-139	-114
5	.60	.088	O1-H2	.92	-.32	172	-157	-145	75
6	.80	.063	O2-H2	2.63	-1.82	180	2	-143	75
7	.81	.062	O1-H2	1.32	-.51	-174	166	-137	61
Flufenamic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -15.148$ kcal/mol, $-TS = -8.721$ kcal/mol)									
1	.00	.153	O1-H2	.00	.00	-176	155	-94	-132
2	.04	.143	O1-H2	.35	-.31	-178	158	-89	-4
3	.21	.108	O1-H2	.38	-.18	-178	-159	-158	-118
4	.26	.100		1.82	-1.57	-180	-6	117	108
5	.34	.086	O1-H2	.25	.09	-180	157	-88	142
6	.41	.077	O2-H2	1.21	-.80	-179	-13	-84	-3
7	.60	.056		2.79	-2.20	-179	22	118	159
8	.74	.044		2.40	-1.65	178	-6	110	-16
9	.81	.039		1.28	-.47	179	-17	-84	141
10	.89	.034	O1-H2	1.12	-.23	-180	-159	-158	87
11	.90	.034	O2-H2	1.66	-.77	178	-15	-85	-173
12	.97	.030	O2-H2	1.66	-.69	179	14	-161	-117
Niflumic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -19.152$ kcal/mol, $-TS = -10.576$ kcal/mol)									
1	.00	.198	N6-H2	.00	.00	179	-3	106	6
2	.05	.182		-.38	.43	-180	-1	114	117
3	.46	.091	O1-H2	-.98	1.44	-180	160	-87	5
4	.53	.081	N6-H2	-.14	.67	179	7	111	-113
5	.70	.061	O1-H2	-.79	1.49	-177	156	-90	-8
6	.92	.042	O2-H2	.02	.90	-178	-14	-81	4
7	.94	.040	O1-H2	-.92	1.86	-178	156	-88	132
8	.98	.038		.35	.64	-179	-157	114	115
9	.99	.037	O1-H2	-.57	1.56	-178	-161	-160	-119

^aEnergies are in kcal/mol, and free energies and entropic contributions are calculated at 298 K. Only the conformations with the relative total free energy to that of the lowest free energy, *i.e.*, conformer 1 ($\Delta G < 1$ kcal/mol) are listed. ^bThe total free energy of each conformation. ^cNormalized statistical weight. ^dHydrogen bond pair. See Figure 1. ^eIntramolecular interaction energy change. ^fConformational entropic contribution. ^gSee Figure 1 for the definition.

자유에너지 값을 갖는(ΔG 또는 $G_{tot} < 1$ kcal/mol) conformation들의 비틀림각과 에너지값들을 Table I과 Table II에 각각 나타내었다. 각각의 conformation들에 대하여 Table들은 (i) conformation의 문자코드, (ii) 상대적 자유에너지(ΔG 및 G_{tot}), (iii) 정규화된 통계적 비중(ω), (iv) 상대적 conformation 에너지(ΔE), (v) conformation자유에너지에 기여하는 상대적 엔트로피($-T\Delta S$), (vi) 상대적 수화자유에너지($\Delta\Delta G_{hyd}$), (vii)

수소결합쌍(HB)을 나타낸다. 각 conformation에 대한 conformation문자코드는 Fig. 1에 정의된 각각의 비틀림각들을 나타낸다.

Conformation 분석

비수화 및 수화상태에서 fenamate유도체 각각의 81개 초기 conformation들의 conformation에너지와 수화자유에너지를 최소화하여 이들중 가장 낮은 자유에

Table II—Torsion angles and energies of low free energy conformations of hydrated fenamates^a

No.	ΔG_{tot}	ω	HB	ΔE	$-T\Delta S$	$\Delta\Delta G_{hyd}^b$	Torsion Angles			
							ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4
Mefenamic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -16.440$ kcal/mol, $TS = -9.598$ kcal/mol, $\Delta G_{hyd}^\circ = -13.683$ kcal/mol)										
1	.00	.362	O1-H2	.00	.00	.00	-176	155	-101	-125
2	.07	.322	O1-H2	.68	-.31	-.29	175	-156	-145	-115
3	.22	.248	O2-H2	1.48	-1.16	-.10	178	-9	-100	-126
Meclofenamic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -22.897$ kcal/mol, $TS = -8.642$ kcal/mol, $\Delta G_{hyd}^\circ = -16.218$ kcal/mol)										
1	.00	.331	O1-H2	.00	.00	.00	-173	165	-135	-114
2	.22	.230	O1-H2	.75	-.41	-.12	175	-158	-146	76
3	.40	.168	O2-H2	2.45	-1.74	-.31	179	8	-145	75
4	.43	.160	O1-H2	-.16	.69	-.11	173	-157	-144	-113
5	.88	.075	O1-H2	.83	.00	.05	-177	161	-129	74
Flufenamic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -14.762$ kcal/mol, $TS = -8.705$ kcal/mol, $\Delta G_{hyd}^\circ = -13.577$ kcal/mol)										
1	.00	.199	O1-H2	.00	.00	.00	-178	-159	-157	-118
2	.03	.188	O1-H2	-.05	-.38	.46	-179	158	-90	4
3	.21	.140	O1-H2	-.38	.24	.35	-176	154	-95	-131
4	.47	.090	O2-H2	.84	-.80	.43	-180	-15	-86	0
5	.61	.071		2.25	-2.06	.43	-178	-152	122	111
6	.67	.064	O1-H2	-.12	.16	.63	179	157	-89	143
7	.70	.061	O2-H2	1.28	-.55	-.02	179	16	-160	-117
8	.90	.044	O2-H2	.91	-.33	.32	178	-15	-93	-137
Niflumic acid (conformer 1: $\Delta E^\circ = -19.150$ kcal/mol, $TS = -10.599$ kcal/mol, $\Delta G_{hyd}^\circ = -16.492$ kcal/mol)										
1	.00	.239	N6-H2	.00	.00	.00	179	-2	104	6
2	.06	.217		-.38	-.02	-.02	-179	3	113	117
3	.24	.160	O1-H2	-.97	.22	.22	-180	159	-88	5
4	.36	.130	O2-H2	.03	.10	.10	-180	-15	-81	5
5	.61	.085	N6-H2	-.14	.77	-.02	179	10	111	-113

^aSee footnotes of Table I. ^bRelative hydration free energy.

너지를 가지는 conformation에 대하여 그 상대적인 값이 1 kcal/mol 이하인 서로 다른 conformation들의 비틀림각과 에너지 성분들을 Table I과 Table II에 각각 나타내었다. 두 상태에서 모두 conformation에너지와 구조엔트로피가 conformation의 안정화에 주로 기여하고 있으며, 각 상태에서 최소화된 conformation의 비틀림각들은 수화에 의해서 큰 변화를 보이지는 않았다. 그러나, 수화상태에서 수화자유에너지가 비수화상태의 비슷한 conformation에 비하여 약 -13~-16 kcal/mol로 계산되는 것으로 보아 수화가 conformation의 안정화에 의미있는 역할을 하고 있음을 알 수 있다.

각 fenamate들의 최소화된 비틀림각들을 살펴보면 conformation의 변화가 그다지 심하지 않음을 볼 수 있다. Fenamate들의 비틀림각 ϕ_2 를 살펴보면 두 상태에서 모두 카르복실기는 고리 I에 대하여 약간 기울어진 배향을 하고 있다. 두 상태에서 모두 fenamate들 대부분의 conformation은 두 고리를 연결하고 있는 im-

ino기의 H와 카르복실기의 O사이에 분자내 수소결합을 형성하고 있으며, 예외적으로 niflumic acid의 경우는 카르복실기 대신에 고리 I의 구성성분인 N이 수소결합에 종종 참여하고 있다. 이러한 분자내 수소결합을 통해 fenamate들은 카르복실기로부터 imino기까지 대체로 동일한 평면에 놓이게 되며, 카르복실기와 imino기의 수소결합으로 형성된 가상의 평면은 고리 I의 평면으로부터 위 또는 아래로 기울어져 있다. 반면에 고리 II의 배향은 상대적으로 자유로와 이로 인해 fenamate들의 conformation 변화를 다양하게 만들고 있는데 주로 고리II의 ortho위치 치환기의 종류에 따라 그 배향이 결정된다. 즉, mefenamic acid와 meclofenamic acid의 경우처럼 고리II의 ortho 위치(R_1 또는 R_3)에 큰 치환기가 치환되면 고리I의 X_6 의 H와 입체적 장애를 줄이기 위해 대체로 엇갈려 있게 되며, flufenamic acid는 $-CH_3$ 이나 Cl보다 작은 H가 치환되어 있으므로 ϕ_4 값이 보다 다양하다. Niflumic acid의 경우는 이상의 세 fenamate보다 더욱 자유롭다. 이상에서 살펴본 fe-

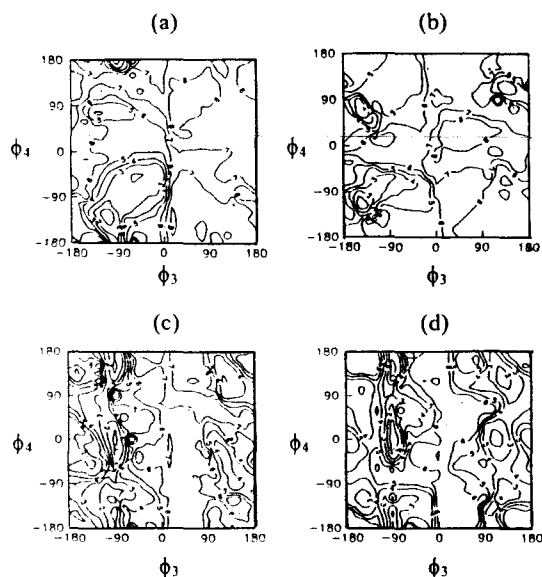


Fig. 2—Potential energy contour maps of hydrated fenamates as a function of torsion angles ϕ_3 and ϕ_4 , with other torsion angles fixed at each lowest conformational energy minimum. Contours are drawn at intervals of 1 kcal/mol: (a) mefenamic acid, (b) meclofenamic acid (c) flufenamic acid, and (d) niflumic acid.

namate들의 ϕ_3 와 ϕ_4 의 변화에 따른 수화상태의 에너지 contour map을 Fig. 2에 나타내었다. 이때 나머지 비틀림각들은 가장 낮은 conformation에너지(ΔE)를 가지는 conformation의 비틀림각으로 값을 고정하고 ϕ_3 와 ϕ_4 를 5°간격으로 변화시키며 계산하였다. Contour는 가장 낮은 conformation에너지를 가지는 conformation에 대하여 상대적 conformation에너지를 1 kcal/mol 간격으로하여 그렸다. 앞에서 설명한대로 고리 II의 치환기 종류에 따라 ϕ_4 만이 서로 변화를 보이고 있으며, niflumic acid에서 가장 넓은 에너지 minimum을 보이고 있다. 수화상태에서 가장 낮은 자유에너지를 가지는 각 fenamate들의 입체구조를 Fig. 3에 나타내었다.

이상의 conformation분석 결과를 요약하면 fenamate들은 분자내 수소결합을 통해 대체로 anthranilic acid와 고리II의 두개의 평면으로 conformation을 유지하고 있으며, 이들의 conformation의 변화는 주로 고리II의 ortho위치의 치환기 종류에 의해 나타남을 알 수 있다. 이것은 많은 비스테로이드성 소염진통제에서 나타나는 입체구조와 거의 유사한 결과

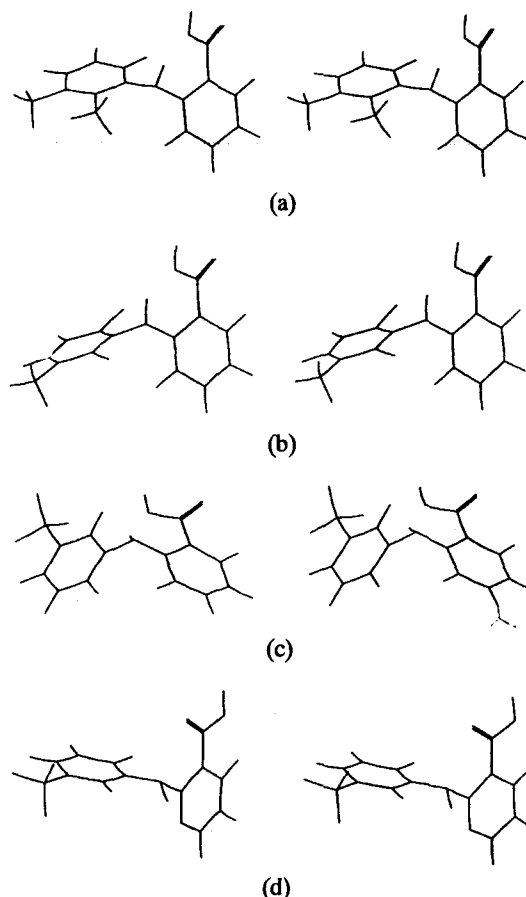


Fig. 3—Stereoviews of the lowest-free-energy conformations of hydrated fenamates: (a) mefenamic acid, (b) meclofenamic acid, (c) flufenamic acid, and (d) niflumic acid.

이며³⁾, fenamate들의 두 방향족고리의 배열은 서로 다른 평면에 놓일때 수용체와의 상호작용에 유리할 것으로 보인다.

부분 원자전하

Fenamate들은 비교적 극성이 큰 카르복실기 및 imino기가 있으며 Andrews등²⁸⁾이 보고한 바대로 이들 관능기가 수용체와의 상호작용에 주로 기여할 것으로 기대된다. 이들의 전자효과를 살펴보기 위하여 각 fenamate에 대하여 수화상태에서 가장 낮은 자유에너지 conformation의 부분 원자전하를 CNDO/2(ON) 방법²⁹⁾으로 구하여 Table III에 나타내었다. 카르복실기와 imino기가 다른 원자들에 비하여 상대적으로 높은 값을 가지고 있다. 따라서, 비스테로이드성 소염진통제

Table III—The partial atomic charges of the lowest-free-energy conformer of fenamates in hydrated state^a

Atom ^b	Mefenamic acid	Meclofenamic acid	Flufenamic acid	Niflumic acid
H1	.2040	.2050	.2080	.2048
O1	-.3919	-.3906	-.3931	-.3765
O2	-.3748	-.3720	-.3744	-.3812
C7	.5136	.5145	.4948	.4989
C1	.1795	.1863	.1810	.3081
C2	-.0920	-.0870	-.0908	-.1134
C3	.0361	.0388	.0331	.0539
C4	-.0289	-.0292	-.0380	-.0675
C5	.0043	.0088	.0268	.1387
X6	-.0529	-.0543	-.0668	-.2527
N	-.3111	-.2956	-.3055	-.2990
H2	.1455	.1629	.1583	.1252
C8	.1512	.1837	.1573	.1730
C9	-.0021	.0286	-.0175	-.0331
C10	.0285	.0600	-.0328	-.0299
C11	-.0096	-.0186	.0032	.0031
C12	.0012	.0206	.0075	.0039
C13	-.0509	.0298	-.0388	-.0349

^aCharges in electron charge units. ^bSee structure of Figure 1.

에서 산성기의 존재가 항염효과의 발현에 필수적인 요소는 아니라해도³⁾ 카르복실기는 fenamate유도체들의 수용체와의 상호작용에 있어서 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

결 론

일반적으로 약물의 입체효과는 수용체와의 상호작용에 있어서 중요한 요소가 된다. 이상에서 살펴본 것처럼 fenamate들은 분자내 수소결합을 통하여 anthranilic acid를 대체로 동일한 평면에 위치시키고 있으며, 고리II가 치환기의 종류에 따라 anthranilic acid가 구성하는 평면에 대하여 다양한 배향을 하게 된다. 따라서 fenamate유도체들에 대한 수용체의 결합 부위는 고리II가 접근하는 방향에는 다소 회전이 가능한 공간이 있을 것으로 보인다. 또한, carboxyl기는 수용체와 상호작용을 강하게 유지하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 좀더 많은 비스테로이드성 소염진통체들에 대한 conformation 연구를 통해 수용체의 결합부위에 대한 구체적인 정보와 새로운 약물의 설계에 유용한 정보를 줄 수 있을 것이다.

감사의 말씀

이 논문은 1994년 충북대학교 학술연구재단 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F. : *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. Macmillan Publishing Company, New York, p. 674 (1985).
- 2) Korolkovas, A. : *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, p.251 (1988).
- 3) Wolff, M. E. : *Burger's Medicinal Chemistry. Part III*, 4th ed., John Wiley & Sons, New York, p. 1205 (1984).
- 4) Flower, R. J. : Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.* **26**, 33 (1974).
- 5) Terada, H., Muraoka, S. and Fujita, T. : Structure-activity relationships of fenamic acids. *J. Med. Chem.* **17**, 330 (1974).
- 6) Lombardino, J. G., Otterness, I. G. and Wiseman, E. H. : Acidic antiinflammatory agents—correlations of some physical, pharmacological and clinical data. *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)* **25**, Nr. 10, 1629 (1975).
- 7) Dhanaraj, V. and Vijayan, M. : Structural studies of analgesics & their interactions. XII. Structure and interactions of antiinflammatory fenamates. A concerted crystallographic and theoretical conformational study. *Acta Cryst.* **B** **44**, 406 (1988).

- 8) Smeyers, Y. G., Cuéllare-Rodríguez, S., Galvez-Ruano, E. and Arias-Pérez, M. S. : Conformational analysis of some α -phenylpropionic acids with anti-inflammatory activity. *J. Pharm. Sci.* **74**, 47 (1985).
- 9) Gund, P. and Shen, T. Y. : A model for the prostaglandin synthetase cyclooxygenation site and its inhibition by antiinflammatory arylacetic acids. *J. Med. Chem.* **20**, 1146 (1977).
- 10) Picot, D., Loll, P. J. and Gravito, R. M. : The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature* **367**, 243 (1994).
- 11) Krishna Murthy, H. M., Bhat, T. N. and Vijayan, M. : Structure of new crystal form of 2-[(3-(Trifluoromethyl)phenyl)amino]benzoic acid (Flufenamic acid). *Acta Cryst.* **B38**, 315 (1982).
- 12) Krishna Murthy, H. M. and Vijayan, M. : 2-[(3-(Trifluoromethyl)phenyl)amino]-3-pyridinecarboxylic acid(Niflumic acid). *Acta Cryst.* **B35**, 262 (1979).
- 13) Krishna Murthy, H. M. and Vijayan, M. : Structural studies of analgesics and their interactions. VIII. Rotational isomerism and disorder in the crystal structure of meclofenamic acid. *Acta Cryst.* **B37**, 1102 (1981).
- 14) Shutton, L. E. : *Table of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions*. The Chemical Society, Special Publication No.11 (1958) and 18, London (1965).
- 15) No, K. T., Grant, J. A. and Scheraga, H. A. : Determination of net atomic charges using a modified partial equalization of orbital electronegativity method. 1. Application to neutral molecules as models for polypeptides. *J. Phys. Chem.* **94**, 4732 (1990).
- 16) No, K. T., Grant, J. A., John, M. S. and Scheraga, H. A. : Determination of net atomic charges using a modified partial equalization of orbital electronegativity method. 2. Application to ionic and aromatic molecules as models for polypeptides. *J. Phys. Chem.* **94**, 4740 (1990).
- 17) Park, J. M., No, K. T., John, M. S. and Scheraga, H. A. : Determination of net atomic charges using a modified partial equalization of orbital electronegativity method. III. Application to halogenated and aromatic molecules. *J. Comput. Chem.* **14**, 1482 (1993).
- 18) Némethy, G., Gibson, K. D., Palmer, K. A., Yoon, C. N., Paterlini, G., Zagari, A., Rumsey, S. and Scheraga, H. A. : Energy parameters in polypeptide. 10. Improved geometrical parameters and nonbonded interactions for use in the ECEPP/3 algorithm, with application to proline-containing peptides. *J. Phys. Chem.* **96**, 6472 (1992).
- 19) 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).
- 20) 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).
- 21) Kang, Y. K., Némethy, G. and Scheraga, H. A. : Free energies of hydration of solute molecules. 3. Application of the hydration shell model to charged organic molecules. *J. Phys. Chem.* **91**, 4188 (1987).
- 22) 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).
- 23) Gay, D. M. : An adaptive nonlinear least-squares algorithm. *ACM Trans. Math. Software* **9**, 503 (1983).
- 24) Abramowitz, M. and Stegun, I. A. : *Handbook of Mathematical Functions*. Dover, New York, p. 884 (1972).
- 25) 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).
- 26) Kang, Y. K. : *Conformational Analysis Program for Biological Molecules (CONBIO)*. KRICT Research Report (1988).

- 27) Kim, B. S., Lee, S. H., Chung, U. T. and Kang, Y. K. : Conformation and antibacterial activity on *Staphylococcus aureus* of some benzenesulfonyl analogues. *Yakhak Hoeji* **33**, 350 (1989).
- 28) Andrews, P. R., Craik, D. J. and Martin, J. L. : Functional group contributions to drug-receptor interactions. *J. Med. Chem.* **27**, 1648 (1984).
- 29) Momany, 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**, 2361 (1975).