

N-phenylbenzenesulfonamide 유도체들에 의한 시들음병균 (*Fusarium oxysporum*)의 살균활성에 관한 3D-QSARs 분석

성민규 · 황태연 · 강규영¹ · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹경상대학교 농업생명과학대학 환경생명화학전공

3D-QSARs Analysis on the Fungicidal Activity with N-phenylbenzenesulfonamide Analogues against Fusarium wilt (*Fusarium oxysporum*)

Min-Gyu Soung, Tae-Yeon Hwang, Kyu-Young Kang¹ and Nack-Do Sung*

Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

¹Division of Applied Life Science, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Korea

Received January 8, 2008; Accepted February 3, 2008

3D-QSARs on the fungicidal activity with N-phenylbenzenesulfonamide and N-phenyl-2-thienylsulfonamide analogues (1-34) against Fusarium wilt (*Fusarium oxysporum*) were discussed quantitatively using CoMFA (comparative molecular field analysis) and CoMSIA (comparative molecular similarity indices analysis) methods, respectively. Generally, the CoMFA models have better predictability and fitness than the CoMSIA models. The fungicidal activities, according to the information of the optimized CoMFA 2 model ($r^2_{cv} = 0.523$ & $r^2_{ncv} = 0.956$), were dependent on the electrostatic field of the N-phenylbenzenesulfonamide analogues. Therefore, from the results of graphical analyses on the contour maps with the optimized CoMFA 2 model, it is expected that the characters of R₂-substituents on the N-phenyl ring as steric and positive charge favor will contribute to the fungicidal activity against Fusarium wilt.

Key words: CoMFA, CoMSIA, fungicidal activity, fusarium wilt (*Fusarium oxysporum*), N-phenylbenzenesulfonamide, N-phenyl-2-thienylsulfonamide

서 론

Sulfonamide계 화합물들은 항균성 의약, 염분 배설제, carbonic anhydrase 저해제, 인슐린-방출제, 항갑상선제 및 항종양제 등으로 다양하게 이용되고 있다.¹⁻⁶⁾ 지난 10여년 동안 Trimethoprim과 더불어 이들 화합물은 박테리아 질병에 대하여 주로 저비용, 저독성 그리고 고효성 항박테리아제로 많이 사용되고 있다.⁷⁾

최근에는 sulfonyl기가 구조적으로 ketoamide oxygens의 배열을 모방할 수 있다는 가정에 기초하여 sulfonamides HIV 저해제들이 탐색되었고⁸⁾ Ag(II)와 Zn(II) sulfadiazine 복합체를 이용하여 박테리아의 감염을 예방하는 연구들이 이루어지고 있다.⁹⁾ 또한, 이들 sulfonamide계 화합물들은¹⁰⁾ 다양한 잡초에 대하여

높은 제초활성을 나타낼 뿐 아니라, organotin(IV) 착 화합물과 sulfonamide imine¹¹⁾ 및 xanthotoxin, bergapten 그리고 visnagin를 포함하는 heterocyclic sulfonamide 화합물들의 살균 및 항균활성에 대한 연구도 이루어지고 있다.¹²⁾ 근래, N-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 잣빛곰팡이병균(*Botrytis cineria*)에 대한 살균활성관계(2D-QSAR)가 위상학적 기초 분자설계(TOPS-MODE)¹³⁾ 방법으로 연구되었다. 또한, 저자들은 모잘록병균(*Pythium ultimum*)¹⁴⁾ 및 고추역병균(*Phytophthora capsici*)¹⁵⁾의 살균활성에 관한 구조-활성관계(3D-QSAR)를 보고한 바 있었다.

본 연구에서는 전보에^{14,15)} 이어서 N-phenylbenzenesulfonamide 및 N-phenyl-2-thienylsulfonamide 유도체들의 구조 변화에 따른 작물의 시들음병균(*Fusarium oxysporum*)에 대한 살균활성관계(QSAR)를 비교 분자장 분석(CoMFA)과 비교분자 유사성 지수 분석(CoMSIA) 방법으로¹⁶⁾ 각각 검토하고 살균활성을 개선할 수 있는 구조적 특징에 관하여 논의하였다.

*Corresponding author

Phone: +82-42-821-6737; Fax: +82-42-825-3306

E-mail: ndsung15@hanmail.net

재료 및 방법

기질 분자로서 N-phenylbenzenesulfonamide(1-31) 및 N-phenyl-2-thienylsulfonamide(32-37) 유도체(Fig. 1)들의 S-phenyl 또는 S-thienyl 고리상 R₁-치환기와 N-phenyl 고리상 R₂-R₅-치환기의 변화에 따른 작물의 시들음병균(*Fusarium oxysporum*)에 대한 살균활성(obs.pl₅₀)은 문헌값을 활용하였다.^{17,18)} CoMFA 및 CoMSIA 분석은 Sybyl 분자 모델링¹⁹⁾ 프로그램(Ver 7.3)를 사용하여 전보와 같은 과정으로^{14,15)} 수행하였다. 특정 원자의 부분적인 전하는 Gasteiger-Hückel 전하를 적용하였으며²⁰⁾ 3차원 공간상 분자의 정렬은 atom base fit(AF)²¹⁾과 field fit(FF)²²⁾의 2가지 정렬 방법들을 사용하였다. 모두 37개의 data set 화합물 중, 30개의 training set 화합물을 대상으로 3D-QSARs 모델을 유도하였다. 예측성을 검토하기 위한 test set 화합물은 상관성이 양호한 모델을 유도하기 위하여 적정 CoMFA 2 모델의 상관성에서 벗어나는 7개의 화합물을 선택하였다. PLS법으로²³⁾ 기질분자의 3차원 구조적 특징에 관한 설명인자와 생물 활성간의 상관관계를 분석하여 최적의 3D-QSARs 모델들을 유도하고

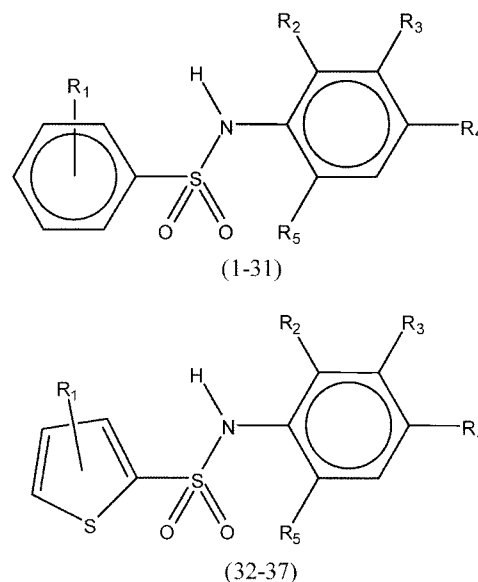


Fig. 1. General structures of N-phenylbenzenesulfonamide and N-phenyl-2-thienylsulfonamide analogues.

Table 1. Observed fungicidal activities (Obs.) of N-phenylbenzenesulfonamides against Fusarium wilt (*Fusarium oxysporum*), predicted activities (Pred.) and deviation (Dev.) by CoMFA model with two alignments

No.	Substituents					Obs.pl ₅₀	CoMFA 1 model		CoMFA 2 model	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	4-Br	Cl	H	NO ₂	H	4.10	4.00	0.10	3.97	0.13
2	4-CH ₃ O	Cl	H	NO ₂	H	3.56	3.61	-0.05	3.54	0.02
3	2-F, 4-Cl	Cl	H	NO ₂	H	3.70	3.78	-0.08	3.85	-0.15
5	3-CF ₃ , 4-Br	Cl	H	NO ₂	H	4.61	4.70	-0.09	4.56	0.05
6	3,5-(CH ₃) ₂	Cl	H	NO ₂	H	4.18	4.09	0.09	4.10	0.08
8	2,3,6-(CH ₃) ₃ , 4-CH ₃ O	Cl	H	NO ₂	H	4.34	4.42	-0.08	4.32	0.02
10	4-COCH ₃	Cl	H	NO ₂	H	3.77	3.78	-0.01	3.63	0.14
11	4-Br, 2-CF ₃ O	Cl	H	NO ₂	H	4.09	4.18	-0.09	4.12	-0.03
14	4-Br	H	H	CF ₃	H	4.44	4.30	0.14	4.35	0.09
15	3-CH ₃ O	H	H	CF ₃	H	3.93	3.85	0.08	3.95	-0.02
17	2-CH ₃ , 4-F	H	H	CF ₃	H	4.26	4.32	-0.06	4.28	-0.02
18	3-CH ₃ , 4-Br	H	H	CF ₃	H	4.40	4.54	-0.14	4.56	-0.16
19	2-F, 4-Cl	H	H	CF ₃	H	4.40	4.29	0.11	4.39	0.01
20	4-COCH ₃	H	H	CF ₃	H	3.88	3.89	-0.01	3.98	-0.10
21	2,5-(CH ₃ O) ₂	H	H	CF ₃	H	3.94	3.86	0.08	3.91	0.03
22	2,5-(CF ₃ O) ₂	Cl	H	CF ₃	Cl	4.77	4.80	-0.03	4.82	-0.05
23	4-CH ₃ O	Cl	H	CF ₃	Cl	4.00	4.04	-0.04	4.04	-0.04
24	3,4-(CH ₃ O) ₂	Cl	H	CF ₃	Cl	3.72	3.75	-0.03	3.75	-0.03
25	4-COCH ₃	Cl	H	CF ₃	Cl	4.19	4.09	0.10	4.19	0.00
26	3-Br, 5-CF ₃	Cl	H	CF ₃	Cl	4.99	4.99	0.00	5.00	-0.01
27	3-CF ₃ , 4-Br	Cl	H	CF ₃	Cl	4.76	4.72	0.04	4.64	0.12
28	2-NO ₂ , 4-CF ₃	Cl	H	CF ₃	Cl	4.49	4.49	0.00	4.43	0.06
29	4-COCH ₃	H	Cl	Cl	H	4.16	4.21	-0.05	4.10	0.06
30	4-Br	H	CF ₃	F	H	4.43	4.51	-0.08	4.49	-0.06
31	4-CH ₃ O	H	CF ₃	F	H	4.15	4.20	-0.05	4.28	-0.13
32	2,5-(Cl) ₂ thien-3-yl	Cl	H	NO ₂	H	4.08	4.31	-0.23	4.32	-0.24
33	2,5-(Cl) ₂ thien-3-yl	H	H	CF ₃	H	4.58	4.60	-0.02	4.59	-0.01
34	2,5-(Cl) ₂ thien-3-yl	Cl	H	CF ₃	Cl	5.65	5.46	0.19	5.54	0.11
36	2-thienyl	H	Cl	Cl	H	4.13	4.04	0.09	4.03	0.10
37	2-thienyl	H	CF ₃	F	H	3.82	3.69	0.13	3.79	0.03

Abbreviation: Alignment; AF, atom based fit., FF, field fit., ^{a)}predicted values by the models, ^{b)}different between observed value and predicted value.

예측성(r^2_{cv} 또는 q^2) 및 상관성(r^2_{ncv}) 등, 통계값들을 얻었다. 유도된 최적 3D-QSARs 모델들의 구조-활성관계에 관련한 정보에 기초한 기질분자의 구조적인 특징들을 시각적으로 분석하기 위하여 CoMFA 및 CoMSIA장의 특성을 3차원 공간상에 등고도로 표현하였다. 여기서 3D-QSAR 장의 favor:disfavor의 비율($steve \cdot coeff$)은 80:20으로 각각 나타내었다.

결과 및 고찰

3D-QSAR 모델. 기질분자(Fig. 1)들의 *S*-phenyl 또는 *S*-thienyl 고리상 R_1 -치환기와 *N*-phenyl 고리상 R_2 - R_5 -치환기 변화에 따라 작물의 시들음병균(*Fusarium oxysporum*)에 대하여 관측된 살균활성($obs.pl_{50}$)과 두 정렬 조건(AF 및 FF)에서^{21,22} 가장 양호한 통계값을 보인 CoMFA 1 및 2 모델로 예측된 활성값($pred.pl_{50}$) 그리고 이들 두값들의 차이값(Dev.)을 Table 1에 정리하였다. 기질 분자중에서 $R_1=2,5$ -dichlorothien-3-yl(**33**: $obs.pl_{50}=5.65$) 치환체가 제일 높은 살균활성을, 그리고 $R_1=4$ -methoxy(**2**: $obs.pl_{50}=3.56$) 치환체가 제일 낮은 살균활성을 나타내었고 그들간 활성의 차이는 $\Delta obs.pl_{50}=2.09$ 이었다. 그리고 CoMFA장과 CoMSIA장의 조합에 따라 유도된 모델들의 통계값을 Table 2에 정리하였다. AF 정렬조건에서 유도된 CoMSIA 1 모델($r^2_{cv}=0.399$ 및 $r^2_{ncv}=0.636$)보다 FF 정렬조건과 수소성장(H)과 수소결합 주계장(HD)이 조합된 조건에서 유도된 CoMSIA 2 모델($r^2_{cv}=0.420$ 및 $r^2_{ncv}=0.730$)의 예측성과 상관성이 양호하였다. 또한, CoMSIA 1 모델은 probe atom과 기질 분자 내 원자들 사이의 거리에 관련한 attenuation factor(α)와 q^2 (또는 r^2_{cv}) 값과의 관계로부터 $\alpha=0.1$ 그리고 CoMSIA 2 모델은 $\alpha=0.3$ 일 때 가장 높은 q^2 값을 나타내었다. 그러나 이들 CoMSIA 1 및 2 모델은 상관성($r^2_{ncv}>0.9$) 및 예측성($r^2_{cv}>0.5$)이 기준값에 미달하므로 최적의 모델로 선택될 수 없었다.

CoMFA 모델의 경우에는 표준장(St), 지시장(I) 및 수소결합

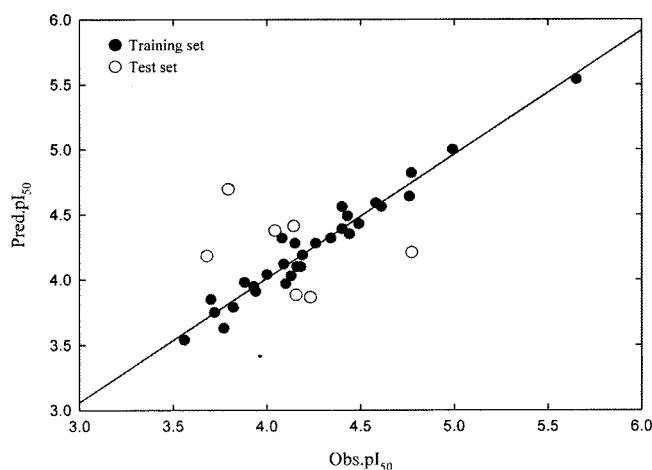


Fig. 2. Relationships between observed fungicidal activities (*Obs.*) and predicted insecticidal activities (*Pred.*) by the optimized CoMFA 2 model. Training set; $Pred.pl_{50}=1.003Obs.pl_{50}-0.014$, $n=30$, $s=0.093$, $F=599.752$, $r^2=0.955$ & $q^2=0.939$.

장(H)이 모두 조합된 AF 정렬조건에서 유도된 CoMFA 1 모델($r^2_{cv}=0.501$ 및 $r^2_{ncv}=0.953$)보다 FF 정렬조건에서 유도된 CoMFA 2 모델($r^2_{cv}=0.523$ 및 $r^2_{ncv}=0.956$)의 통계값들이 양호하였다. 그러므로 두 정렬조건에서 유도된 4개의 적정한 3D-QSAR 모델중에서 가장 양호하게 최적화된 CoMFA 2 모델은 grid 1.5Å에서 성분수는 5이었다. 그리고 Fig. 2에는 CoMFA 2 모델에 의한 예측된 살균활성값($pred.pl_{50}$)과 관측된 살균 활성값($obs.pl_{50}$) 사이의 관계를 나타내었다. 비례관계식(CoMFA 1: $Pred.pl_{50}=1.001Obs.pl_{50}-0.004$, $s=0.096$, $F=562.434$, $r^2=0.953$, $q^2=0.934$ 및 CoMFA 2: $Pred.pl_{50}=1.003Obs.pl_{50}-0.014$, $s=0.093$, $F=599.752$, $r^2=0.955$ 및 $q^2=0.939$)으로부터 CoMFA 2 모델의 예측성과 상관성이 양호함을 잘 설명하고 있다.

Table 2. Summary of statistical parameters of 3D-QSAR models with two alignments

Model No.	Alignments	PLS Analyses					
		Grid (Å)	Components	r^2_{cv} ^{a)}	r^2_{ncv} ^{b)}	SE _{ncv} ^{c)}	F
CoMFA 1	AF	2.5	6	0.501	0.953	0.105	77.749
CoMFA 2 ^{d)}	FF	1.5	5	0.523	0.956	0.100	104.379
CoMSIA 1	AF ($\alpha=0.1$)	3.0	3	0.399	0.636	0.276	15.124
CoMSIA 2	FF ($\alpha=0.3$)	3.0	4	0.419	0.730	0.242	16.936

Abbreviation: F; fraction of explained versus unexplained variance, α = attenuation factor. ^{a)}cross-validated r^2 , ^{b)}non-cross-validated r^2 , ^{c)}standard error estimate, ^{d)}Optimized model.

Table 3. Summary of field contribution ratio (%), Press and AVE. of training set and test set with 3D-QSAR models

Model No.	Field contribution (%)				Training set		Test set	
	S	Hy	E	HD	PRESS	Ave.	PRESS	Ave.
CoMFA 1	38.4	23.0	38.6	-	2.20	0.15	2.15	0.49
CoMFA 2 ^{d)}	20.2	34.6	45.1	-	1.92	0.15	1.79	0.46
CoMSIA 1	-	76.0	-	24.0	2.28	0.19	1.41	0.38
CoMSIA 2	-	74.0	-	26.0	2.04	0.17	1.53	0.37

Abbreviation: S; steric, Hy; hydrophobic, E; electrostatic, HD; H-bond donor field, PRESS; predictive residual sum of squares of the training set., Ave.; average residual of trainingset., ^{d)}Optimized model.

Table 4. Observed activities (Obs.) of N-phenylbenzenesulfonamides and predicted activities (Pred.) by optimized CoMFA models for the test set compounds

No.	Substituents					Obs.pI ₅₀	CoMFA 1 model		CoMFA 2 model	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
4	2-CH ₃ , 4-F	Cl	H	NO ₂	H	4.23	3.97	0.26	3.87	0.36
7	3-CH ₃ , 4-Br	Cl	H	NO ₂	H	4.78	4.27	0.51	4.21	0.57
9	4-C ₆ H ₅	Cl	H	NO ₂	H	4.04	4.51	-0.47	4.38	-0.34
12	3-Br, 5-CF ₃	Cl	H	NO ₂	H	4.15	4.52	-0.37	4.41	-0.26
13	2,5-(CF ₃) ₂	Cl	H	NO ₂	H	3.68	4.27	-0.59	4.18	-0.50
16	4-CH ₃ O	H	H	CF ₃	H	4.16	3.95	0.21	3.88	0.28
35	2-thienyl	Cl	H	CF ₃	Cl	3.79	4.83	-1.04	4.70	-0.91

^{a)}Predicted values by the models. ^{b)}different between observed value and predicted value.

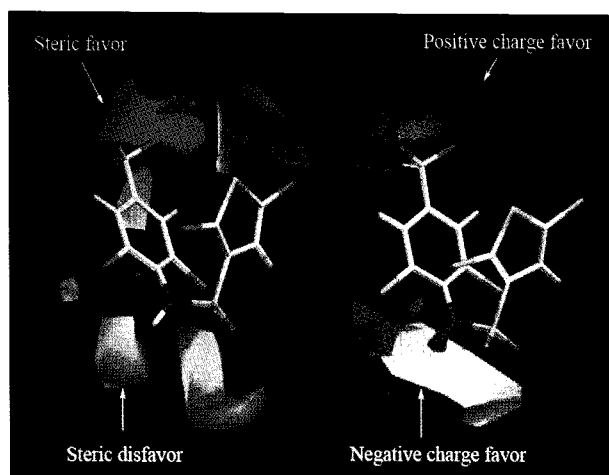


Fig. 3. The contour maps (stdev*coeff) of the optimized CoMFA 2 model for the fungicidal activities. Left: the steric fields & Right: electrostatic field. The highest active compound (34) is shown in capped sticks. (favor: 80 & disfavor: 20).

CoMFA 모델의 예측성. 두 정렬 조건(AF 및 FF)에서^{21,22)} 유도된 3D-QSAR 모델들의 예측성과 특성장의 기여비율(%)을 Table 3에 요약하였다. 또한, Table 4에는 test set 화합물의 시들음병균(*Fusarium oxysporum*)에 대하여 관측된 살균활성값(*obs.pI*₅₀)과 3D-QSAR 모델들에 의하여 예측된 살균활성값(*pred.pI*₅₀) 그리고 이들 두 값의 차이값(Dev.)을 정리하였다. 모델의 예측성을 검토하기 위하여 training set 화합물(Table 1)과 test set 화합물(Table 4)에 대한 관측값과 예측값 사이 제공편차의 합(PRESS)과 관측값과 예측값 사이의 평균 차이값(Ave.)을 각각 정리하였다. 앞서 검토된 바와 같이, 최적화된 CoMFA 2 모델이 가장 작은 PRESS(1.92-1.79)값과 Ave.(0.15-0.46)값을 나타내므로 예측성이 매우 양호함을 잘 설명하고 있다. 특히, Ave.값의 경우, training set보다 test set의 값이 큰 이유는 적정 CoMFA 2 모델의 상관성에서 벗어나는 화합물들을 대상으로 (Fig. 2) test set 화합물들이 선택되었기 때문이다. 또한, CoMFA 2 모델의 기여도는 입체장(S) 20.2%, 정전기장(E) 45.1% 그리고 소수성장(Hy) 34.6%이었다. 따라서 시들음병균에 대한 살균활성에는 기질분자의 정전기장>소수성장>입체장의 순으로 정전기장이 가장 크게 기여하였으며 정전기장과 입체장은 약 2:1의 비율이었다.

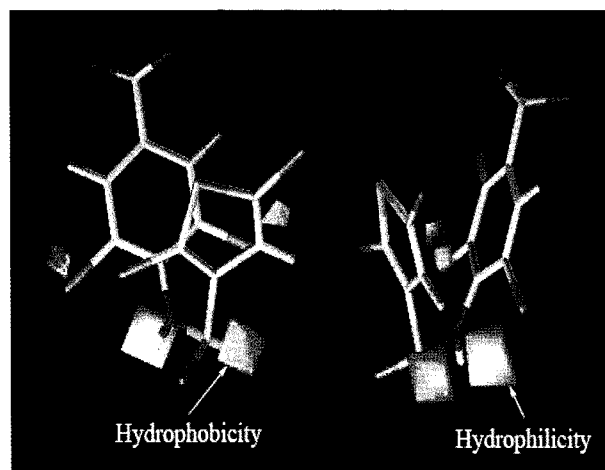


Fig. 4. CoMFA-HINT contour maps (stdev*coeff) for hydrophobic field. Left: front view & Right: side view. The most active compound (34) is shown in capped sticks (hydrophobic favor: 80%, hydrophilic favor: 20%).

CoMFA 등고도. 기질 유도체중에서 가장 큰 살균활성을 나타내는 R₁ = 2,5-dichlorothien-3-yl(**33**: *obs.pI*₅₀ = 5.65) 치환체의 구조상에 최적의 CoMFA 2 모델이 가지는 특성장에 관한 등고도(Fig. 3 및 4)를 나타내었다. 입체장과 정전기장에 관한 등고도(Fig. 3) 중에서 N-phenyl 고리상 R₄-치환기 및 imide와 sulfony기의 중간부분은 입체적으로 크크(green) R₄-치환기의 뒷부분과 imide기 부분 및 S-thienyl 고리상 R₁-치환기에는 입체적으로 작을수록(yellow) 활성이 개선될 것으로 예상되었다. 정전기장에 관한 등고도(오른편)에서 N-phenyl 고리의 R₄-치환기 상 고리에 가까운 부분과 imide와 sulfony기 부분은 음전하(red), R₄-치환기상 고리에 먼 부분과 N-phenyl 고리의 R₂(또는 R₅)-치환기 부분은 양전하(blue)를 띠는 치환기가 도입될수록 살균활성을 증가시킬 것으로 예상되었다. 특히, R₄-치환기 부분은 양전하와 음전하가 중첩되어 나타났다. 또한, R₁ = 2,5-dichlorothien-3-yl(**33**) 치환체의 정면(왼편)과 측면(오른편) 구조상에 소수성(logP)장에 관한 등고도를 Fig. 4에 나타내었다. N-phenyl 고리의 R₂(또는 R₅)-치환기와 sulfonyl-기의 가까운 위치에 소수성(red)이 그리고 S-thienyl 고리상 R₁-치환기 부분과 imino-기 부분에 친수성(cyan)이 큰 치환기가 도입될수록 살균활성이 증가할 것으로 예상되었다. 그러나 이들 등고도는

sulfonyl-기와 imino-기 부분에 서로 상반된 성질의 특성장이 좁은 범위에 걸쳐있는 특징을 보이고 있다.

초 록

시들음병균(*Fusarium oxysporum*)의 살균활성에 관한 *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 3차원적인 정량적 구조-활성관계(3D-QSARs)들을 비교 분자장 분석(CoMFA)과 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 각각 검토하였다. 전반적으로 CoMFA 모델들이 CoMSIA 모델들 보다 좋은 통계값을 나타내었다. 그리고 최적의 CoMFA 2 모델($r^2_{cv} = 0.523$ 및 $r^2_{ncv} = 0.956$)의 정보에 따라 살균활성은 주로 정전기장에 의존적이었다. 또한 최적의 CoMFA 2 모델에 의한 등고도 분석결과로부터 *N*-phenyl 고리상 R4-치환기의 입체성과 양전하를 선호하는 성질이 시들음병균의 살균활성에 기여할 것으로 예상되었다.

Key words: CoMFA 및 CoMSIA 분석, 3D-QSAR, *N*-phenylbenzenesulfonamide 유도체, 살균활성, 시들음병균(*Fusarium oxysporum*).

참고문헌

- Bouissane, L., El Kazzouli, S., Léonce, S., Pfeiffer, B., Rakib, E. M and Khouili, M., (2006) Synthesis and biological evaluation of *N*-(7-indazolyl)benzenesulfonamide derivatives as potent cell cycle inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 1078-88.
- Melagraki, G., Afantitis, A., Sarimveis, H., Igglessi-Markopoulou, O and Supuran, C. T., (2006) QSAR study on para-substituted aromatic sulfonamides as carbonic anhydrase II inhibitors using topological information indices. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 1108-1114.
- Vullo, D., Steffansen, B., Brodin, B., Supuran, C. T., Scozzafava, A and Nielsen, C. U., (2006) Carbonic anhydrase inhibitors: Transepithelial transport of thioureido sulfonamide inhibitors of the cancer-associated isozyme IX is dependent on efflux transporters. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 2418-2427.
- Sherif, A and Rostom, F., (2006) Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea-(thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 6475-6485.
- Santos, M. A., Marques, S. M., Tuccinardi, T., Carelli, P., Panelli, L and Rossello, A., (2006) Design, synthesis and molecular modeling study of iminodiacetyl monohydroxamic acid derivatives as MMP inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 7539-7550.
- Örtqvist, P., Peterson, S. D., Åkerblom, E., Gossas, T., Sabnis, Y. A., Fransson, R., Lindeberg, G., Danielson, U. H., Karlén, A and Sandström, A., (2007) Phenylglycine as a novel P2 scaffold in hepatitis C virus NS3 protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 1448-1474.
- Özbek, N., Katircioglu, H., Karacan, N and Baykal T., (2007) Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 5105-5109.
- Lu, R. J., Tucker, J. A., Zinevitch, T., Kirichenko, O., Konoplev, V., Kuznetsova, S., Sviridov, S., Pickens, J., Tandel, S., Brahmachary, E., Yang, Y., Wang, J., Freel, S., Fisher, S., Sullivan, A., Zhou, J., Stanfield-Oakley, S., Greenberg, M., Bolognesi, D., Bray, B., Koszalka, B., Jeffs, P., Khasanov, A., Ma, Y. A., Jeffries, C., Liu, C., Proskurina, T., Zhu, T., Chucholowski, A., Li, R and Sexton C. (2007) Design and Synthesis of Human Immunodeficiency Virus Entry Inhibitors: Sulfonamide as an Isostere for the α -Ketoamide Group. *J. Med. Chem.* **50**, 6535-6544.
- Chohan, Z. H. and Naseer, M. M. (2007) Metal-based sulfonamides: synthesis, characterization, antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of pyrrolyl- and thienyl-derived compounds. *Appl. Organometal. Chem.* **21**, 728-738.
- Bell, B. M., Fanwick, P. E., Graupner, P. R. and Roth, G. A. (2006) Application of the Tisler Triazolopyrimidine Cyclization to the Synthesis of a Crop Protection Agent and an Intermediate. *Organic Process Research & Development.* **10**, 1167-1171.
- Mukta, J., Sunita, M. and Singh, R. V. (2004) Synthesis, structural studies and some biological aspects, including nematocidal and insecticidal properties, of organotin (IV) complexes formed with biologically active sulfonamide imine ligand. *Appl. Organometal. Chem.* **18**, 471-479.
- El-Sharief, A. M. Sh. and Al-Raqa, S. Y. (2007) New Types of Mono and Bis Sulfonamides, Tosylamino Acids and Thiosulfonic Ester Derived from Xanthotoxin, Bergapten and Visnagin with Biological Interest. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* **182**, 1557-1580.
- Saiz-Urra, L., Gonzalez, M. P., Collado, I. G. and Hernandez-Galan, R. (2007) Quantitative structure-activity relationship studies for the prediction of antifungal activity of *N*-arylbenzenesulfonylamides against *Botrytis cinerea*. *J. Mol. Graphics & Model.* **25**, 680-690.
- Jang, S. C., Kang, K. Y. and Sung, N. D. (2007) CoMFA and CoMSIA analysis on the fungicidal activity against Damping-off (*Pythium ultimum*) with *N*-phenyl-benzenesulfonamide Analogues. *Kor. J. Pesticide Sci.* **11**, 8-17.
- Soung, M. G., Kang, K. Y., Cho, Y. G. and Sung, N. D. (2007) 3D-QSAR analysis the fungicidal activity with *N*-phenylbenzenesulfonamide analogues against phytophthora blight (*Phytophthora capsici*) and prediction of higher active compounds. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **50**, 192-197.
- Akamatsu, M. (2002) Current state and perspectives of 3D-QSAR, *Curr. Topics Med. Chem.* **2**, 1381-1394.
- Kang, J. G., Yang, D. H., Ten, L. N., Park, K. H. and Kang, K. Y. (2003) *N*-2-Chloro-4-nitrophenylbenzenesulfonamide derivative compounds having anti-fungal activities against phytopathogens and method for using thereof., *Kor. patent.* 10-2003-0042320.
- Kang, J. G., Yang, D. H., Ten, L. N., Park, K. H. and Kang, K. Y. (2003) *N*-2,6-dichloro-(4-trifluoromethyl) phenylbenzenesulfonamide derivative compounds having antifungal activities against phytopathogens and method for using thereof., *Kor. patent.* 10-2003-0042321.
- Tripos, S. (2001) Molecular modeling and QSAR software on CD-Rom (Ver. 7.3), *Tripos Associates, Inc.*, 1699 S. Hanley

- Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A.
20. Purcell, W. P. and Singer, J. A. (1967) A brief review and table of semiempirical parameters used in the Hückel molecular orbital method., *J. Chem. Eng. Data.* **122**, 235-246.
 21. Marshall, G. R., Barry, C. D., Bosshard, H. E., Dammkoehler, R. A. and Dunn, D. A. (1979) In *computer-assisted drug design: The conformational parameter in drug design; active analog approach* (ed. Olsen, E. C. and Christoffersen, R. E.), Am. Chem. Soc, Washington, D.C. pp. 205-226.
 22. Clark, M., Cramer III, R. D., Jones, D. M., Patterson, D. E. and Simeroth, P. E. (1990) Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases. *Tetrahedron Comput. Methodol.* **3**, 47-59.
 23. Cramer, R. D., Bunce, J. D. and Patterson, D. E. (1988) Crossvalidation, Bootstrapping and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. Act. Relat.* **7**, 18-25.