

Sulfonylurea 유도체들의 구조분석 : Acetohexamide와 Tolazamide

정우태[‡] · 강기룡 · 이성희*

충북대학교 약학대학, *청주전문대학 환경공학과

(Received May 3, 1995)

Conformational Analysis of Sulfonylureas : Acetohexamide and Tolazamide

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

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

[‡]Department of Environmental Industry, Cheongju National Junior College, Cheongju 360-280, Korea

Abstract --- Conformational free energy calculations using an empirical potential function and a hydration shell model(program CONBIO) were carried out on hypoglycemic agent acetohexamide and tolazamide in the unhydrated and hydrated states. The initial geometry of sulfonylureas was obtained from X-ray crystallographical data and homologous molecular fragments. In both states, the feasible conformations were obtained from the calculations of conformational energy, conformational entropy, and hydration free energy by varying all the torsion angles of the molecules. From the calculation results, it is known that the conformational entropy is the major contribution to stabilize the low-free-energy conformations of two sulfonylureas in both states. But, in hydrated state, the hydration does not directly affect each conformations. The intramolecular hydrogen bonding of sulfonylurea hydrogen and 7-membered nitrogen appeared to the conformations of tolazamide in both states. It is thought that the hydrogen bonding decrease steric hindrance on the receptor binding direction. The substitution of alicyclic or N-heterocyclic ring than that of carbons chain of urea moiety may be properly interaction between sulfonylureas and the putative pancreatic receptor.

Keywords □ Conformation, Hydration, Acetohexamide, Tolazamide, Hydrogen-bonding

분자설계(Molecular modeling)는 분자의 3차구조 및 그와 관련된 생리화학적 성질들을 분석, 예측하는 방법을 말한다.¹⁻³⁾ 이 분자설계의 궁극적인 목표는 분자의 구조와 성질에 대한 연관분석 뿐만 아니라 새로운 활성을 가질 수 있는 분자구조를 제시하여 이들 분자들을 합성하는데 도움을 주는 것이다. 따라서 이러한 연구를 통해 활성을 갖는 분자들의 3차 구조를 제시해 줄 수 있으며 분자내의 "pharmacophore"를 규명해 줄 수 있다. "직접(direct)" 방법과 "간접(indirect)" 방법의 분자설계가 현재 널리 사용되고 있는 주된 방법으로,^{2,4)} 전자는 약물과 작용하는 수용체 부위가 잘 알려진 경우에 직

접적으로 수용체 부위와 약물분자간의 상호작용을 살펴봄으로써 약물분자를 설계하는 방법이다. 후자는 수용체 부위가 잘 알려지지 않은 경우에 활성을 갖는 분자들과 활성이 없는 분자들의 구조를 상비교하여 수용체 부위 모형을 가정하고 활성을 갖는 약물분자를 설계하는 방법이다. 실제 분자설계에서 이 두가지 방법이 모두 사용될 수 있으나, 대개 수용체 부위가 잘 알려져 있지 않으므로 간접적 방법이 널리 사용되고 있다.

Sulfonylurea 유도체들은 오래 전부터 당뇨병의 치료에 널리 사용되어 왔으며 현재에도 임상에서 많이 사용되고 있다.^{5,6)} 이 sulfonylurea 유도체들은 췌장의 β -세포를 자극하여 insulin의 분비를 촉진시킴으로써 효과를 발휘한다.^{5,6)} 그러나 이 약물들의 분자적 수준에

[‡] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

서의 작용기전은 아직 알려지지 않았으며,⁵⁻⁸⁾ 한편으로 이러한 약물들의 혈당강하 능력과 화학구조와의 상호관계로부터 수용체 결합에 대한 정보를 얻고자 하는 노력들이 있어 왔다.⁸⁻¹²⁾ Plümpe 등⁹⁾은 A-Ar-SO₂-NH-CO-NH-B의 일반적인 구조에서 A, B위치의 구조를 다양하게 변화시켜 가며 혈당강하 효과를 살펴본 것이다. Rufer 등¹⁰⁻¹²⁾의 연구에 의하면 sulfonylurea계 약물들과의 결합에 관여하는 췌장 수용체의 결합부위는 A부위와 B부위의 두 부위가 있으며, 이중 A부위가 insulin의 분비를 직접 자극하는 부분이고 B부위는 A부위에 대한 결합을 강하게 유지해 주는 단순한 단백결합부위라 하였다. 이 수용체에 대한 결합양식에 따라 sulfonylurea 유도체 약물들을 분류하고 있으며, 또한 이 수용체의 B부위에 대한 약물분자의 결합에는 입체화학적 조건을 반드시 고려하여야 한다.^{12,13)}

앞의 연구에서는 sulfonylurea부분에 연결된 사슬이 길어짐에 따라 수용체와의 상호작용에 있어서 중요한 장애요소가 될 수 있다는 것을 알았다.¹⁴⁾ 이 연구에서는 sulfonylurea의 말단질소에 사슬대신 포화된 탄소고리(acetohexamide)나 질소를 포함한 포화된 고리(tolazamide)가 결합되었을 때 수용체와의 상호작용에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

계산방법

Acetohexamide와 tolazamide의 화학구조 및 비틀림각에 대한 정의를 Fig. 1과 Table I 및 Table II에 각각 나타내었으며, 분자내 상호작용에너지 계산을 위한 이 분자들의 결합길이와 결합각은 동족분자들의 X-ray 회절결과를¹⁵⁻¹⁷⁾ 이용하여 취하였다.

이렇게 얻은 기하구조로부터 정전기적 상호작용에너지의 계산에 필요한 각 원자의 부분 원자전하는 CNDO/2(ON) 방법¹⁸⁾으로 구하였고, 분자내 상호작용에너지는 ECEPP/2 potentials을¹⁹⁾ 사용하여 계산하였다.

이 연구에서는 분자내의 결합길이와 결합각은 일정하게 두고 단지 분자내 회전에 따른 비틀림각들의 변화만을 변수로 하여 구조에너지를 구하였다. 이때 전체 구조에너지(E_{tot})는 정전기에너지(E_{es}), 비결합에너지(E_{nb})와 비틀림에너지(E_{tor})의 합으로 구하였으며, 수소결합에너지(E_{hb})는 비결합에너지(E_{nb})에 포함시켰다.

수화상태에서 각각의 conformation들에 대한 수화자유에너지는 hydration shell model²⁰⁻²³⁾을 사용하여

구하였는데, 이때 수화자유에너지는 water accessible volume과 편극(polarization)에 의한 두가지 요소들의 기여의 합으로 얻는다.

각 conformation들의 구조엔트로피는 각각 비수화 및 수화상태에서 최소화된 에너지를 Harmonic method²⁴⁾에 근거하여 수치해석으로 계산된 Hessian matrix의 요소들을 사용하여 구하였다. 이때 선형비곱

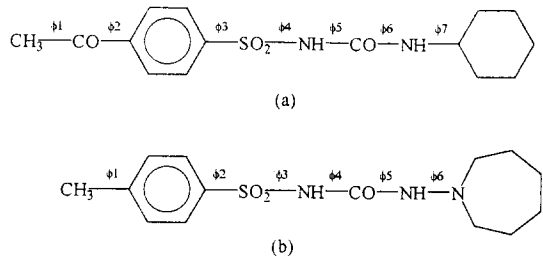


Fig. 1 — The chemical structure and torsion angles of acetohexamide(a) and tolazamide(b).

Table I — Definition of Torsion Angles of Acetohexamide

Torsion Angle	Sequence of Atoms
$\phi 1$	H -C1 -C2 -O2
$\phi 2$	O2 -C2 -C3 -C4
$\phi 3$	C7 -C8 -S9 -N10
$\phi 4$	C8 -S9 -N10 -H10
$\phi 5$	S9 -N10 -C11 -O11
$\phi 6$	N10 -C11 -N12 -H12
$\phi 7$	H12 -N12 -C13 -C15

Table II — Definition of Torsion Angles of Tolazamide

Torsion Angle	Sequence of Atoms
$\phi 1$	H -C1 -C2 -C3
$\phi 2$	C6 -C7 -S8 -N9
$\phi 3$	C7 -S8 -N9 -H9
$\phi 4$	S8 -N9 -C10 -O10
$\phi 5$	N9 -C10 -N11 -H11
$\phi 6$	H11 -N11 -N12 -C14

과 선형요소들은 각각 seven-point식과 five-point식²⁵⁾을 사용하였고, 각 변수들의 단계크기는 1°로 하였다. 상대적 구조에너지는 $\Delta E = E - E^0$ 로 주어지고 E^0 는 가장 낮은 자유에너지를 갖는 conformation의 구조에너지이다. 상대적 자유에너지(ΔG)에 대한 상대적 엔트로피의 기여도는 298 K에서 $-T\Delta S$ 로 주어지고, 수화상태에서 상대적 전체 자유에너지(ΔG_{tot})는 ΔG 와 $\Delta\Delta G_{hyd}$ 의 합으로 나타내는데, 이때 $\Delta\Delta G_{hyd}$ 는 자유에너지가 가장 낮을 때의 수화자유에너지이다. 각 conformation의 상호작용에너지(E_{int}) 및 자유에너지(G_{tot})는 각각 정의된 비틀림각들만을 변화시키면서 비수화 및 수화상태에서 quasi-Newton algorithm인 SUMSL²⁶⁾을 사용하여 최소화 하였다. 또한 각 conformation들의 정규화된 통계적 비중은 Zimmerman 등²⁷⁾의 식을 사용하여 계산하였으며 이와 같은 모든 열역학적인 양들은 298 K에서 계산하였다.

두 sulfonylurea의 비수화 및 수화상태에서 안정한 conformation을 결정하기 위하여 앞에서 설명한 이론을 토대로 만들어진 컴퓨터 프로그램인 CONBIO²⁸⁾를 이용하여 모든 계산을 수행하였다.

결과 및 고찰

모든 가능성 있는 구조에 대한 결과를 얻기 위해 Fig. 1, Table I 및 Table II에 정의된 acetohexamide와 tolazamide의 각각 7개, 6개의 비틀림각들중 $-CH_3$ 가 결합한 비틀림각들만을 0°와 180°를 초기 값으로 주고 나머지 비틀림각들에 대해서는 $\pm 60^\circ$, 180°를 초기 값으로 하였다. 이들의 조합으로 얻어진 acetohexamide의 1458개, tolazamide의 486개의 초기 conformation들에 대하여 비수화 및 수화상태에서 상호작용에너지를 최소화하였다. 두 sulfonylurea의 비수화 및 수화상태에서 낮은 자유에너지를 갖는(ΔG 또는 ΔG_{tot} (1 kcal/mol) conformation들에 대한 비틀림각들과 에너지값들을 Table III, Table IV, Table V 및 Table VI에 각각 나타내었다. 각 conformation들의 Table에 있어서 각 항목들은 (i) conformation의 문자 코드, (ii) 상대적 자유에너지(ΔG 및 ΔG_{tot}), (iii) 정규화된 통계적 비중 (ω), (iv) 상대적 구조에너지(ΔE), (v) 구조 자유에너지에 기여하는 상대적 엔트로피 ($-T\Delta S$), (vi) ΔE 의 각각의 상대적 에너지성분 ΔE_{es} , ΔE_{nb} , ΔE_{br} , (vii) 상대적 자유에너지 ($\Delta\Delta G_{hyd}$),

(viii) 수소결합쌍(HB)을 나타낸다. 각 conformation에 대한 conformation의 문자코드는 Fig. 1, Table I 및 Table II에 정의된 acetohexamide와 tolazamide에 대한 각각의 비틀림각들을 나타낸다.

Conformational Analysis

Acetohexamide - 비수화상태의 1458개의 초기 conformation들의 상호작용에너지를 최소화하여 이들 중 가장 낮은 전체자유에너지를 갖는 conformation에 대하여 그 상대적인 값이 10 kcal/mol 이하인 475개의 서로 다른 conformation을 얻었다. 그중 1 kcal/mol 미만인 18개 conformation들의 비틀림각들과 각각의 에너지성분들을 Table III에 나타내었다. 이 Table을 살펴보면 구조엔트로피가 전체 자유에너지에 주로 영향을 미쳐 conformation의 안정화에 기여하고 있음을 알 수 있다. 즉, 2,4,6,8,9,13,18번 conformation들은 1번 conformation보다 낮은 구조에너지를 갖지만 1번 conformation은 전체 자유에너지에 대한 구조엔트로피의 기여가 다른 것들보다 더 음의 값을 갖게 되어 conformation 1의 전체 자유에너지가 더 낮은 음의 값을 가지게 된다. 이 구조엔트로피의 증가는 다른 conformation에 비하여 1번 conformation의 낮은 에너지 주변에는 더 깊은 potential surface가 있음을 의미한다. 또한 phenyl ring으로 부터 urea 잔기까지의 비틀림각들은 앞의 연구결과와 같은 경향을 보이고 있다.¹⁴⁾

비수화상태에서 상호작용에너지를 최소화하여 얻은 1182개 conformation들을 수화상태의 초기 conformation으로 이용하여 상호작용에너지를 최소화한 결과 상대적인 전체 자유에너지가 10 kcal/mol미만인 420개의 낮은 자유에너지 conformation을 얻었다. 이들 중 상대적인 전체 자유에너지가 1 kcal/mol미만인 4개의 conformation들의 비틀림각들과 각각의 에너지성분들을 Table IV에 나타내었다. 이 결과를 살펴보면 수화자유에너지보다는 구조엔트로피가 전체 자유에너지에 크게 기여하고 있음을 알 수 있다. 그러나 수화각각각의 conformation의 변화에 직접적인 영향은 주고 있지는 않지만 각각의 낮은 자유에너지의 potential surface의 변화에 기여할 것으로 생각된다. 특징적으로 비수화상태에서의 conformation들에 비하여 수화상태에서의 conformation들은 더 큰 통계적 비중을 가지며 또한 sulfonylurea부분의 비틀림각들은 비수화상태에

서와 같은 경향을 보이고 있다. 비수화 및 수화상태에서의 가장 낮은 자유에너지 conformation의 입체구조를 Fig. 2에 나타내었다.

Tolazamide - 비수화상태에서 tolazamide의 초기 486개 conformation들의 상호작용에너지를 최소화하여 가장 낮은 자유에너지를 가지는 conformation에 대하여 상대적 자유에너지가 10 kcal/mol 이하인 69개의 서로 다른 conformation을 얻었다. 이들 중 상대적 자유에너지가 1 kcal/mol미만인 8개 conformation들의 비틀림각들과 각각의 에너지성분들을 Table V에 나타내었다. 이 결과를 살펴보면 conformation의 전체 자유에너지에 대하여 구조엔트로피가 주로 영향을 주며

비틀림에너지는 conformation의 변화에 거의 영향을 주지 않고 있음을 볼 수 있다. 또한 1,2,4,5번 conformation은 H₉와 N₁₂사이에 수소결합(HB)이 나타났는데 (R(H₉··N₁₂)=2.202 Å), 이 수소결합이 구조에너지를 다소 감소시키기는 하지만 전체 자유에너지에 대해 구조엔트로피가 음의 값을 가지므로 결국은 전체 자유에너지는 증가하게 된다. 한편 ϕ_5 를 제외한 sulfonylurea부분의 비틀림각들은 acetohexamide와 비슷한 경향을 가지는데 수소결합의 존재유무에 따라 ϕ_5 는 *trans* 또는 *eclipse*형태를 보이고 있다.

비수화상태에서 상호작용에너지를 최소화하여 얻은 310개의 conformation들을 수화상태에서의 초기

Table III — Torsion Angles and Energetics of Low Free Energy Conformations of Unhydrated Acetohexamide^a

No.	Conf ^b	ΔG^c	ω^d	ΔE_{tot}^e	-TAS ^f	ΔE_{es}^g	ΔE_{nb}^h	ΔE_{tor}^i	Torsion angles ^j						
									ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6	ϕ_7
1	<i>tg-gtg-gg-</i>	.00	.082	.00	.00	.00	.00	.00	170	-85	62	-131	-2	1	-57
2	<i>g-g-gtg-gg-</i>	.01	.081	-.03	.04	.02	-.02	-.03	-106	-96	60	-131	-1	0	-59
3	<i>tg-g-tgg-g-</i>	.07	.073	.16	-.09	.12	.03	.01	-142	-103	-61	131	2	-1	-65
4	<i>g-ggtg-gg-</i>	.10	.069	-.04	.14	.01	-.11	.06	-4	83	61	-130	-1	1	-51
5	<i>g-ggtg-gg-</i>	.24	.055	.04	.20	.04	.02	-.02	-7	72	61	-129	-1	0	-57
6	<i>tggtg-gg-</i>	.47	.037	-.03	.50	.03	-.26	.20	-163	88	61	-130	-1	1	-46
7	<i>tggtg-gg-</i>	.52	.034	.08	.44	.06	.04	-.02	-176	69	61	-130	-1	0	-57
8	<i>gggtg-gg-</i>	.57	.031	-.08	.65	-.01	-.24	.17	11	102	61	-130	-1	2	-47
9	<i>tg-gtggg-</i>	.58	.031	-.03	.61	.03	-.06	-.01	-149	-106	60	-131	0	1	-55
10	<i>gg-g-tggg-</i>	.61	.029	.11	.50	.07	-.10	.14	2	-86	-63	131	1	2	-49
11	<i>tggtg-gg-</i>	.69	.025	.02	.67	.03	-.01	.00	-173	81	62	-130	-1	1	-56
12	<i>tg-gtg-gg-</i>	.72	.024	.02	.70	.01	.02	-.01	175	-74	60	-131	-1	0	-56
13	<i>gggtg-gg-</i>	.75	.023	-.06	.81	-.03	-.23	.20	0	94	63	-131	-1	1	-47
14	<i>g-ggtg-g-g-</i>	.86	.019	.17	.69	-.10	.18	.09	-27	93	55	-135	-3	-2	-67
15	<i>tgg-tggg-</i>	.91	.018	.06	.85	.06	-.10	.10	-168	93	-60	132	1	2	-50
16	<i>tg-g-tggg-</i>	.92	.018	.13	.79	.12	-.12	.13	168	-91	-61	131	2	2	-49
17	<i>gg-g-tggg-</i>	.93	.017	.17	.76	.11	.08	-.02	1	-76	-60	131	1	1	-57
18	<i>tg-gtg-gg-</i>	.96	.016	-.05	1.01	.00	-.25	.20	170	-85	60	-131	-1	1	-46

^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., conformation 1 ($\Delta G < 1$ kcal/mol) are listed. ^bEach conformation is defined by conformational letter codes of seven torsion angles defined in Table I, i.e., $0^\circ \leq g < 120^\circ$, $120^\circ \leq t \leq 180^\circ$ or $-180^\circ \leq t \leq -120^\circ$, and $-120^\circ < g < 0^\circ$. ^cThe total free energy of each conformation. ^dNormalized statistical weight. ^eIntermolecular interaction energy change. ^fConformational entropic contribution. ^gElectrostatic energy change. ^hNonbonded energy change. ⁱTorsional energy change. ^jSee Table I for the definition.

Table IV — Torsion Angles and Energetics of Low Free Energy Conformations of Hydrated Acetohexamide^a

No.	Conf ^b	ΔG_{tot}	ω	ΔE_{tot}	ΔG	-TAS	$\Delta \Delta G_{hyd}^h$	ΔE_{es}	ΔE_{nb}	ΔE_{tor}	Torsion angles						
											ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6	ϕ_7
1	<i>g-g-gtg-gg-</i>	.00	.322	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	-106	-96	60	-131	-1	0	-59
2	<i>tgggtg-g-g-</i>	.47	.145	.11	.48	.37	-.01	.01	-.09	.19	-172	84	61	-131	-1	-2	-72
3	<i>tgggtg-gg-</i>	.57	.123	.00	.55	.55	.02	.01	-.24	.23	-163	88	61	-130	-1	1	-46
4	<i>tg-gtg-g-</i>	.59	.119	.04	.59	.55	.00	-.01	-.04	.09	168	-92	59	-130	-2	-3	-65

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

conformation으로 하여 상대적 자유에너지가 10 kcal/mol미만인 58개의 서로 다른 낮은 자유에너지 conformation을 얻었다. 이들 중 상대적 자유에너지가 1 kcal/mol이하인 5개의 conformation에 대하여 여러 에너지성분들과 비틀림각들을 Table VI에 나타내었다. 이 결과를 살펴보면 구조엔트로피가 conformation의 안정화에 주로 기여하고 있으며, 1,4,5번 conformation은 H₉와 N₁₂사이의 분자내 수소결합(R(N₉...H₁₂) = 2.202Å)이 나타났다. 수화상태에서 낮은 자유에너지를 갖는 각각의 conformation들을 비수화상태에서의 conformation과 비교해 볼 때 비틀림각들은 비슷한 경향을 보이고 있다. 비수화 및 수화상태에서 가장 낮은 자유에너지를 갖는 conformation의 입체구조를 Fig. 3에 나타내었다.

이상의 구조분석 결과들로부터 sulfonylurea 부분의 일정한 conformation 유지가 수용체와의 상호작용에

중요한 요소가 됨을 알 수 있다. 또한 tolazamide의 경우에는 비수화 및 수화상태 모두에서 분자내 수소결합이 conformation유지에 매우 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다.

Partial Atomic Charges

두 sulfonylurea의 가장 낮은 자유에너지 conformation의 net atomic charge를 CNDO/2(ON) 방법¹⁸⁾으로 계산하여 그 결과를 Table VII에 나타내었다. 이 결과를 살펴보면 이들 sulfonylurea와 수용체의 상호작용에 있어서 정전기적 효과의 차이로 활성에 대하여 직접적인 관계를 부여하기는 곤란하였다.

Hydration Effect

앞의 구조분석연구에서 수화가 conformation의 변화에 대하여 뚜렷이 영향을 주지는 않았다. 그러나, 수

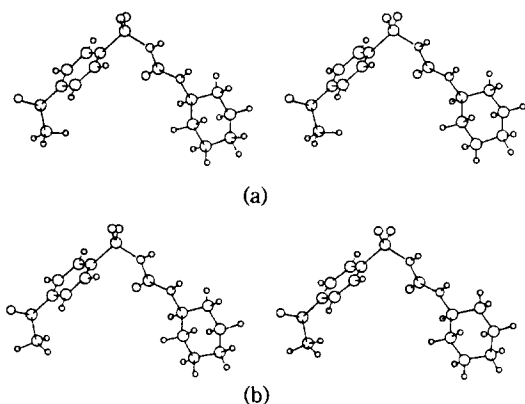


Fig. 2 — Stereoview of the lowest-free-energy conformation of acetoheaxamide in unhydrated(a) and hydrated state(b).

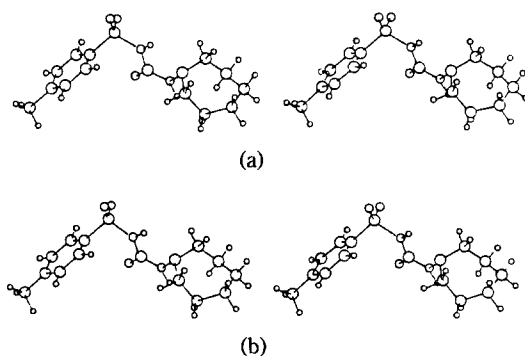


Fig. 3 — Stereoview of the lowest-free-energy conformation of tolazamide in unhydrated(a) and hydrated state(b).

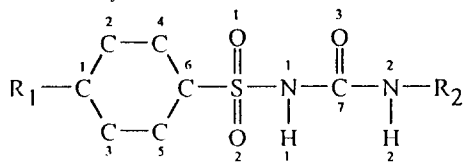
Table V — Torsion Angles and Energetics of Low Free Energy Conformations of Unhydrated Tolazamide^a

No.	Conf ^c	ΔG^c	ω^d	HB ^e	ΔE_{int}^f	-TAS ^g	ΔE_{es}^h	ΔE_{nb}^i	ΔE_{nr}^i	Torsion angles ^j					
										$\phi 1$	$\phi 2$	$\phi 3$	$\phi 4$	$\phi 5$	$\phi 6$
1	ggtg-tg	.00	.197	9-12	.00	.00	.00	.00	.00	0	60	-128	-1	180	72
2	gg-tgtg	.04	.183	9-12	.00	.04	.05	-.05	.00	2	-60	130	0	179	73
3	ggtg-g	.45	.092		.73	-.28	.39	.34	.00	0	60	-130	0	-1	78
4	tgtgtg	.46	.091	9-12	.10	.36	.00	.10	.00	180	60	-129	0	180	72
5	tg-tgtg	.52	.082	9-12	.10	.42	.05	.05	.00	179	-60	130	0	179	73
6	ggtg-gg	.62	.069		.85	-.23	.33	.52	.00	0	61	-132	1	1	66
7	gg-tggg	.76	.055		1.00	-.24	.58	.42	.00	3	-61	131	1	0	77
8	tgtg-g-g	.91	.042		.83	.08	.39	.44	.00	180	60	-130	-1	-1	78

^a, ^d, ^f, ^g See footnotes of Table III. ^b Each conformation is defined by conformational letter codes of six torsion angles defined in Table II. ^c Hydrogen bond pair(atom number 9 and 12 denote hydrogen of urea moiety and nitrogen of N-heterocyclic ring in Table II, respectively).

Table VI—Torsion Angles and Energetics of Low Free Energy Conformations of Hydrated Tolazamide^a

No.	Conf.	ΔG_{tot}	ω	HB	ΔE_{tot}	ΔG	$-\Delta S$	$\Delta \Delta G_{hyd}$	ΔE_s	ΔE_{nb}	ΔE_{tor}	Torsion Angles					
												ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6
1	ggtg-tg	.00	.288	9-12	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	5	61	-129	-2	180	73
2	gg-tggg	.13	.229		1.01	.04	-.97	.09	.55	.45	.01	10	-62	132	2	0	74
3	gg-tggg	.16	.219		1.01	.06	-.95	.10	.59	.42	.00	0	-62	131	1	0	74
4	tgtg-tg	.73	.084	9-12	.10	.73	.63	.00	.01	.10	-.01	180	61	-129	-1	180	71
5	tg-tggg	.81	.074	9-12	.10	.71	.61	.10	.05	.05	.00	180	-60	131	0	179	74

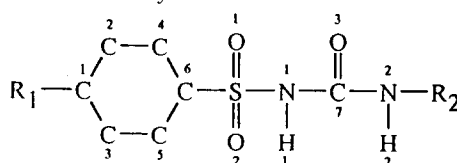
^aSee footnotes of Table III and Table V.**Table VII**—The partial atomic charges of the lowest-free-energy conformation of sulfonylureas in hydrated state^a

Atoms	Acetohexamide	Tolazamide
C ₁	.0024	.0576
C ₂	-.0055	-.0213
C ₃	-.0089	-.0223
C ₄	.0101	.0120
C ₅	.0510	.0457
C ₆	-.0185	-.0224
S	1.0292	.9984
O ₁	-.4320	-.5374
O ₂	-.5332	-.4108
N ₁	-.5164	-.4938
H ₁	.1786	.1847
C ₇	.6014	.6059
O ₃	-.4336	-.4374
N ₂	-.3748	-.2998
H ₂	.1527	.1533

^aCharges in electron charge units.

화상태에서 수화가 각 conformation에 미치는 영향을 자세히 살펴보기 위하여 두 sulfonylurea의 원자 및 각 그룹의 water-accessible volume을 계산하여 그 결과를 Table VIII에 나타내었다. 이들의 sulfonylurea 부분의 water-accessible volume은 tolbutamide나 chlorpropamide에 비하여 크게 감소되어 나타났는데¹⁴⁾ 이것은 urea부분에 고리가 치환됨으로서 소수성이 증가한 결과⁵⁾에 의한 것으로 보인다. 따라서 수화는 전체 conformation의 안정화에 중요한 역할을 하고 있지만 수용체와의 상호작용에 직접적인 영향을 주지는 않는 것으로 보인다.

결 론

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

Atoms	Acetohexamide	Tolazamide
C ₁	457.537	480.638
C ₂	446.784	468.755
C ₃	435.228	458.384
C ₄	433.222	447.674
C ₅	412.375	428.804
C ₆	425.887	430.629
S	458.506	444.631
O ₁	363.425	356.571
O ₂	352.546	358.959
N ₁	346.172	321.579
H ₁	182.948	150.180
C ₇	400.750	391.808
O ₃	289.951	308.722
N ₂	331.284	314.040
H ₂	171.998	152.082

^aUnits in Å³.

일반적으로 약물의 입체효과가 수용체와의 결합에 있어서 중요한 역할을 하고 있음은 잘 알려져 있다. 이 상에서 기술한 구조분석 결과와 앞의 연구결과를 살펴 보면 sulfonylurea의 말단 질소에 탄소사슬보다는 고리로 치환되어 있을 경우 활성부위로 알려진 sulfonylurea 부분의 conformation 유지에 이점이 있었다. 특히 tolazamide는 비수화 및 수화상태 모두 대부분의 conformation에서 분자내 수소결합을 통해 conformation을 일정하게 유지하였다. 이 분자내 수소결합의 존재로 tolazamide는 수용체와의 상호작용에 따른 입체적 장애를 감소시킬 것으로 생각되며, 그로 인해 tolazamide의 혈당강하효과가 acetohexamide에 비해 큰 것⁵⁾으로 생각된다.

다양한 sulfonylurea 유도체들에 대한 계속적인 구조분석 연구를 통해 이들 약물들의 수용체와의 상호작용에 따른 작용기전 및 새로운 sulfonylurea 유도체 혈당강하 약물의 설계에 보다 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각한다.

문 헌

- Hopfinger, A. J.: Computer-assisted drug design, *J. Med. Chem.* **28**(9), 1133 (1985).
- Cohen, N. C., Blaney, J. M., Humblet, C., Gund, P. and Barry, D. C.: Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry, *J. Med. Chem.* **33**(3), 883 (1990).
- Kang, Y. K.: Molecular modeling and drug design, *Korean Biochem. News* **10**(1), 17 (1990).
- Loew, G. H., Villar, H. O. and Alkorta, I.: Strategies for indirect computeraided drug design, *Pharmaceutical Research* **10**(4), 475 (1993).
- Foye, W. O., Ed.: *Principles of Medicinal Chemistry*, Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 543-548 (1974).
- 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).
- 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).
- 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).
- Plümpe, V. H., Horstmann, H. and Plus, W.: Isoxazolcarboxamidoalkylbenzolsulfonylharnstoffe, -semicarbazide und -aminopyrimidine sowie damit verwandte verbindungen und ihre blutzuckersenkende wirkung, *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)* **24**, 363 (1974).
- 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).
- 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).
- 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).
- Henquin, J. C., Garrino, M. G. and Nenquin, M.: Stimulation of insulin release by benzoic acid derivatives related to the nonsulfonylurea moiety of glibenclamide structural requirements and cellular mechanisms, *Eur. J. Pharmacol.* **141**, 243 (1987).
- Kang, K. L., Lee, S. H. and Chung, U. T.: Conformational analysis of sulfonylureas, *Yakhak Hoeji* **36**(6), 518 (1992).
- Shutton, L. E., Ed.: *Table of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions*, The Chemical Society, Special Publication No. 11 (1958) and 18, London (1965).
- Byrn, S. R., Mckenzie, A. T., Hassan, M. M. A. and Al-Badr, A. A.: Conformation of glyburide in the solid state and in solution, *J. Pharm. Sci.* **75**(6), 596 (1986).
- Koo, C. H., Suh, J. S., Yeon, Y. H., and Watanabe, J.: The crystal and molecular structure of 1-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-3-(p-tolylsulfonyl)urea : Tolazamide, *Arch. Pharm. Res.* **11**(1), 74 (1988).
- 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**(22), 2361 (1975).
- Némethy, G., Pottle, M. S. and Scheraga, H. A.: Energy parameters in polypeptides. 9. Updating of geometrical parameters, non-bonded interactions and hydrogen bond interactions for the naturally occurring amino acids, *J. Phys. Chem.* **87**(11), 1883 (1983).
- 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).
- 21) 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).
- 22) 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).
- 23) 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).
- 24) Gó, 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).
- 25) Abramowitz, M. and Stegun, I. A., Eds. : *Handbook of Mathematical Functions*, Dover, New York, p. 884 (1972)
- 26) Gay, D. M. : An adaptive nonlinear least-squares algorithm, *ACM Trans. Math. Software* **9**, 503 (1983).
- 27) 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).
- 28) Kang, Y. K.: *Conformational Analysis Program for Biological Molecules (CONBIO)*, KRICT Research Report (1988).