

## 구조-활성 상관관계. 5-Lipoxygenase의 저해제인 Catechol류에 관한 이론적 연구

朴聖植 · 金相允 · 鄭德泳<sup>†</sup> · 呂壽東<sup>†</sup>

경성대학교 이과대학 화학과

<sup>†</sup>경북대학교 화학교육과

(1995. 6. 9 접수)

## Structure-Activity Relationship. A Theoretical Study of Catechol Derivatives as 5-Lipoxygenase Inhibitor

Seongsik Park, Sang-Yun Kim, Duk-Young Chung<sup>†</sup>, and Soo-Dong Yoh<sup>†</sup>

Department of Chemistry, Kyungsung University, Pusan 608-736, Korea

<sup>†</sup>Department of Chemical Education, Kyungpook National University,

Taegu 702-701, Korea

(Received June 9, 1995)

**요 약.** 5-Lipoxygenase의 저해제인 catechol류에 대한 구조-활성관계를 검토하였다. Catechol 유사체의 활성자리와 수용체가 작용하는 약물-수용체 상호작용 모델을 설정하여 기하학적, 전기적 파라미터를 구하여 생리활성과의 상관관계를 분석, 다중회귀분석을 실시하였다.

**ABSTRACT.** Various catechol derivatives inhibiting 5-lipoxygenase were studied with theoretical calculations and QSAR study. It was hypothesized that receptor site model could accept the active site of the catechol derivatives. The molecular length, molecular surface area,  $C_s$  net charge, HOMO/LUMO energy, van der Waals surface area and volume were used as variables to find the relationships between activity and physicochemical parameters.

### 서 론

Arachidonic acid로부터 생합성되는 것으로 알려져 있는 prostaglandin은 자율신경계에 관련된 근육과 혈압에 강력한 영향을 미치는 polyunsaturated fatty acid로 1935년 스웨덴의 Euler가 천연물에서 발견, 분리하였다.<sup>1</sup> 이후, arachidonic acid로부터 생합성되는 물질과 아데에 관계된 효소에 대한 연구가 이루어지고 있으며,<sup>2,3</sup> 1975년에는 Stockholm에서 Samuelsson group이 prostaglandin보다 더 강력하고 효과적인 지방산인 thromboxane과 prostacyclin을 발견하였고, prostaglandin의 구조에 대하여서도 설명하였다.<sup>4</sup>

Arachidonic acid를 전구체로 하여 생합성되는 leukotriene은 심근경색, 알레르기성 천식, 건선 등에

관여하는 물질로서 prostaglandin, thromboxane, prostacyclin 등이 cyclooxygenase로부터 생합성되는 것과는 달리 5-lipoxygenase라는 효소로부터 생합성되는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup>

5-Lipoxygenase는 leukotriene의 생합성에 있어 중요한 효소이며, 이 효소의 저해제들은 leukotriene과 관련된 질병의 치료에 효과적인 후보약물(candidate drug)로 우선적으로 고려될 수 있을 것이다.<sup>6</sup> Leukotriene의 생합성을 저해하는 후보물질 중에서 catechol 유사체( $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrene)은 5-lipoxygenase를 강력하게 저해하는 것으로 알려져 있으며 Naito group에 의해 저해활성이 친지질도를 나타내는 partition coefficient(P)에 의존하는 것으로 밝혀졌다.<sup>6,7</sup> 이러한 후보약물들에

대한 구조와 활성사이의 상관관계연구는 약물의 생리활성과 구조적, 전기적 파라미터의 상관관계를 밝혀주며 또한 이를 토대로 하여 더욱 강력하고 효과적인 신약의 디자인과 예측에 사용할 수 있다.

이론적 방법에 의해 약물의 구조-활성상관관계를 조사하기 위해서는 대상분자의 전자상태, physico-chemical parameter, 형태분석에 의한 분자내에서의 원자간 거리,<sup>8</sup> 원자의 좌표,<sup>9</sup> 분자간 결합거리,<sup>10</sup> simple shape descriptor로 분자의 부피,<sup>11</sup> 분자의 표면적,<sup>12,13</sup> 그리고 spatial potential surfaces<sup>14,15</sup> 등을 고려하는 방법이 있는데, 조사대상 물질과 상황에 따라 선택적으로 적용할 수 있다.

본 연구에서는  $\beta$ -자리에 친지질성이며 다양한 치환체를 갖고 있는 catechol 유사체를 선정하여 이들의 active site를 수용할 수 있는 receptor site model을 설정하였다. 그래서 기질의 활성자리가 수용체자리와 결합할 때 영향을 미치는 기하학적 파라미터, 분자 표면적과 분자 부피, 그리고 전기적 파라미터로부터 생리활성과의 상관성을 규명하고자 하였다.

### 모델 및 계산

**기질-수용체 상호작용 모델.** 효소나 조직의 일부와 같이 활성자리를 가지고 있으며 생물학적으로 중요한 분자를 강체 또는 반강체로 간주한다.<sup>8,14,15</sup> 그러므로 여기서 사용되는 약물-수용체 상호 작용 모델은 Fig. 1에서와 같이 2개의 hydroxy group, phenyl ring, 그리고 친지질성 사슬부위가 수용체에서의 수용체자리(S1, S2, S3, S4)에 각각 1:1로 대응된다고 가정한다.<sup>6,7,16</sup>

기질의 활성자리가 수용체 자리와 결합할 때 활성기의 공간위치관계는 기질의 에너지가 최소화된 기하구조로 결정된다. 즉 생물학적으로 활성인 기질의 형태는 열역학적으로 최소에너지를 가지는 preferred conformation으로 수용체와 상호작용을 한다.<sup>11,12</sup> 그러므로  $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrene의 활성형태는 열역학적으로 가장 안정한 형태로 선택할 수 있다.

**계산.** Catechol유사체의 5-lipoxygenase에 대한 저해활성에 대한 구조-활성상관관계를 규명하기

위하여 CONFLEX를 이용,<sup>17</sup>  $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrene의 형태분석을 실시하여, MM2(Molecular mechanics II)<sup>18</sup>로 구조최적화를 실시하였다.

약물이 수용체와 상호작용 할 때, 각 활성자리의 공간거리와 활성과의 상관성을 알아보기 위해 구조 최적화된 좌표를 이용하여 공간거리를 계산하였다.<sup>8</sup> 또한 전기적 파라미터도 약물-수용체 상호작용에 영향을 미칠 것으로 기대되는 인자이므로 catechol 유사체의 전기적 파라미터를 구하기 위하여 구조 최적화된 cartesian 좌표를 이용하여 MOPAC6에서 계산하였다.

분자 표면적과 부피는 친지질도를 나타내는 logP와 선형관계가 있으며 logP는 일반적으로 약리활성과 포물선적인 관계를 갖음이 알려져 있다.<sup>19,20</sup> 이러한 측면에서 분자표면적과 부피의 약리활성에 대한 영향을 알아보기 위해 Pearlman에 의해 개발된 SAVOL을 이용하여 분자표면적 및 부피계산을 실시하였다.

### 결과 및 고찰

Catechol유사체의  $\beta$ -자리에 치환된 치환기 종류에 따라 series(1), (2), (3), (4)로 나누고 5-lipoxygenase에 대한 저해농도  $I_{50}$ 을 Table 1에 나타내었다. Catechol 유사체들은 대체로 Table 1에 나타난 것과 같이 친지질성 사슬이 늘어남에 따라 활성이 증가하다가 더욱 늘어나게 되면 활성이 감소하는 공통된 경향을 보이고 있다.

우선, 관심의 대상인 약물이 수용체자리에 결합할 때에는 가장 안정한 상태에서 상호작용하므로 형태 분석 결과에서 얻어진 preferred conformation을 이용하여 여러 사항을 검토하였다.<sup>11,12</sup>

**Geometry 변화에 따른 활성과의 상관관계.** 약물이 여러 작용기를 통하여 수용체와 상호작용을 한다면 이들 작용기간의 공간위치관계에 영향을 미치는 입체적 차이는 약물과 수용체의 상호작용 능력에 영향을 미칠 것으로 기대된다.<sup>8</sup>  $\beta$ -치환기들의 기하구조 차이에 따른 활성과의 상관관계를 알아보기 위해 수용체-기질 상호작용 모델에서 설정한 각 활성부위(Fig. 1)간의 거리를 구하여 Table 2에 나타내었다.

Table 1. Structures and  $I_{50}$  values of  $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrene

Series	Structure	Derivative	R	$I_{50}^a$	$-\log I_{50}$
1		1	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$1.65 \times 10^{-7}$	6.78
		2	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$6.70 \times 10^{-8}$	7.17
		3	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$7.70 \times 10^{-8}$	7.11
		4	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$1.88 \times 10^{-7}$	6.73
2		5	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$1.50 \times 10^{-6}$	5.82
		6	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$7.00 \times 10^{-7}$	6.16
		7	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$1.30 \times 10^{-7}$	6.89
		8	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	$4.20 \times 10^{-8}$	7.38
		9	$(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$4.50 \times 10^{-8}$	7.35
		10	$(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	$6.50 \times 10^{-8}$	7.19
3		11	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$2.75 \times 10^{-7}$	6.56
		12	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$3.50 \times 10^{-8}$	7.46
		13	$(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$5.80 \times 10^{-8}$	6.24
		14	$(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	$5.95 \times 10^{-7}$	6.23
4		15	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$9.50 \times 10^{-8}$	7.02
		16	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$1.20 \times 10^{-8}$	7.92
		17	$(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$1.50 \times 10^{-8}$	7.82

<sup>a</sup>Ref. 6. Concentration for 50% inhibition of 5-lipoxygenase from guinea pig leukocytes.

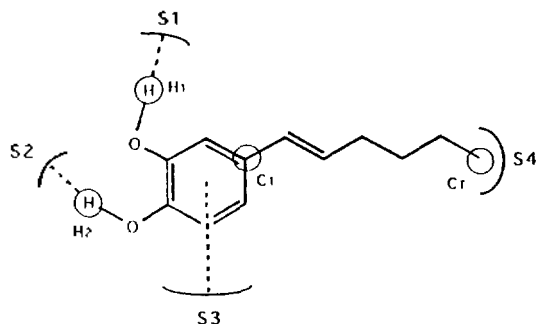


Fig. 1. Substrate-receptor interaction model of derivative (16).

Table 2에서 catechol 부위의  $C_1$  자리와 친지질성 결사슬의 말단탄소( $C_T$ ) 사이의 공간거리를 나타내는  $d_{(C_1-C_T)}$ 는 각각의 series내에서의 알킬 사슬의 변화와 직접적으로 관계가 있다는 것을 알 수 있다. 같은 series 내에서는  $d_{(C_1-C_T)}$ 의 값이 커질수록 점접 활성이 증가하다가 감소함을 볼 수 있다. 즉 series에 따라 공간거리가 증가할수록 활성도 증가하다가 다시 감소하는 포물선적인 관계를 나타낸다.<sup>21</sup>

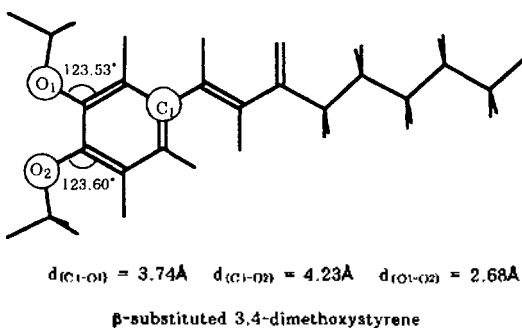
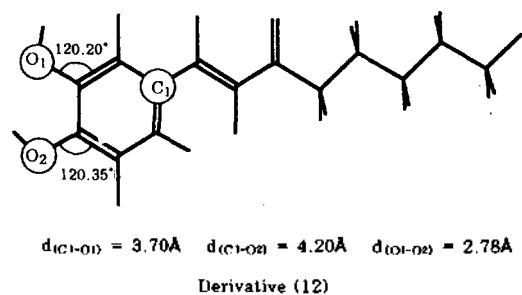
유사체(12)의 hydroxy 그룹 중에서 하나 또는 두 개의 -OH를 methoxy 그룹으로 치환했을 때 활성이

상당히 감소한다는 것은 이웃하여 위치하고 있는 두 개의 hydroxy 그룹이 약물활성에 필수적인 부위 (pharmacophore)라는 것을 의미하며,<sup>7</sup> 또한 생리활성에 있어서 수소결합이 각도나 거리에 민감하다는 사실이 밝혀져 있다.<sup>22</sup> 유사체(12)와 두 개의 -OH 그룹이 methoxy 그룹으로 치환되었을 때의 구조를 Fig. 2에 나타내었다. 유사체(12)에 비하여 methoxy 그룹으로 치환된 유사체의 공간배향이 상대적으로 찌그러져 있음을 볼 수 있다. 그리고 Table 2에서 catechol 유사체의 공간거리,  $d_{(C_1-H_1)}$ ,  $d_{(C_1-H_2)}$ ,  $d_{(H_1-H_2)}$ 가 각각 3.81~3.83 Å, 4.59~4.62 Å, 3.21~3.23 Å로 나타났다는 것은 catechol 유사체가 저해활성을 갖기 위해서는 이러한 값들 사이의 공간거리를 가져야 한다는 것을 의미한다. 즉, 두 개의 hydroxy 그룹의 경우에 활성을 나타내기 위해서는 공간적인 배향이나 형태적 차이가 없이 일정한 범위의 값을 가져야 하는 것으로 추정된다.

**분자 표면적 및 부피와 활성의 상관관계.** 분자 표면적과 부피는 용해도나 친지질도를 나타내는 partition coefficient(P)와 선형관계에 있음이 밝혀져 있으며 약물활성에 영향을 끼칠 것으로 기대되는

Table 2. Spatial distances of  $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrenes (unit: Å)

Series	Derivatives	$d_{(C_1-O_1)}$	$d_{(C_1-H_1)}$	$d_{(C_1-H_2)}$	$d_{(C_1-H_3)}$	$d_{(C_1-H_4)}$	$d_{(H_1-H_2)}$
1	1	7.344	3.825	4.617	10.851	11.866	3.230
	2	9.941	3.826	4.615	13.348	14.486	3.230
	3	11.273	3.826	4.616	14.498	15.869	3.231
	4	16.355	3.826	4.616	19.501	20.955	3.231
2	5	6.996	3.825	4.616	10.215	11.537	3.230
	6	9.342	3.826	4.616	12.319	13.805	3.230
	7	11.765	3.826	4.616	14.563	16.147	3.230
	8	14.238	3.826	4.616	16.895	18.545	3.230
	9	16.714	3.826	4.615	19.186	20.872	3.230
	10	20.098	3.825	4.616	23.663	24.469	3.230
3	11	7.642	3.825	4.615	11.107	12.181	3.229
	12	10.204	3.824	4.613	13.584	14.757	3.228
	13	12.750	3.824	4.611	16.066	17.311	3.228
	14	11.352	3.824	4.614	14.574	15.945	3.229
4	15	4.837	3.823	4.614	8.146	9.356	3.230
	16	7.325	3.823	4.614	10.460	11.754	3.229
	17	9.828	3.811	4.592	13.171	14.309	3.211

Fig. 2. Optimized geometry of derivative (12) and  $\beta$ -substituted 3,4-dimethoxystyrene.

중요한 인자중의 하나이므로<sup>23,24</sup> simple shape descriptor인 accessible surface area와 volume을 구하여

Table 3에 나타내었다.

모든 유사체를 고려할 때 accessible surface area가 280~440 Å<sup>2</sup>의 값을 갖을 때 유사체들의 활성이 상대적으로 높게 나타났으며 280 Å<sup>2</sup> 이하와 440 Å<sup>2</sup> 이상의 값을 가지는 유사체들은 활성이 대체로 낮게 나타남을 보인다. 또한 각각의 series에서는 결사슬의 친지질성 사슬부위의 증감에 따른 표면적과 부피의 변화가 활성과 포물선적 관계에 있다는 사실을 알 수 있다.<sup>24</sup>

비편재화된 결사슬의 두께(thickness)와 활성과의 상관관계. Catechol 유사체에 대한 구조-활성상관관계에서 비편재화된 결사슬부위의 두께(thickness)가 활성과 상관성이 있다는 것을<sup>6</sup> 확인하기 위해 구조최적화된 좌표를 이용하여 Fig. 3에서와 같이 비편재화된 결사슬부위의 두께(thickness),  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ , 및 크기(size)  $T_4$ 를 구하여 Table 4에 나타내었다.  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ 는 각각의 구간에서 z축에 대한 두께이며  $T_4$ 는 catechol 부위와 비편재화된 결사슬부위에서 원점인  $C_1$ 에 대해 x축으로 가장 큰 값을 가지는 원자까지의 크기이다.

Table 4에서와 같이  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ 는 같은 series내에서의 규칙성을 찾아볼 수 없었으며 전체적으로도

Table 3. Molecular surface area and molecular volume of  $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrenes

Series	Derivatives	Surface area ( $\text{\AA}^2$ )		Molecular volume ( $\text{\AA}^3$ )	
		side-chain <sup>a</sup>	total	side-chain <sup>b</sup>	total
1	1	146.456	272.889	131.726	251.060
	2	195.628	322.164	179.140	298.529
	3	220.276	346.833	202.908	322.311
	4	318.810	445.443	297.912	417.301
2	5	148.949	275.378	135.012	254.346
	6	198.327	324.763	182.551	301.887
	7	247.654	374.080	230.052	349.383
	8	296.978	423.404	277.558	396.890
	9	346.527	473.022	325.068	444.429
	10	396.985	523.362	372.792	492.100
3	11	157.596	284.007	144.115	263.433
	12	206.726	333.156	191.522	310.846
	13	255.514	382.136	239.873	358.163
	14	215.514	341.948	199.572	318.899
4	15	108.409	234.900	95.566	214.927
	16	157.800	284.263	143.093	262.433
	17	207.366	368.653	190.082	324.408

<sup>a</sup>The accessible surface area of lipophilic side-chain. <sup>b</sup>The accessible volume of lipophilic side-chain.

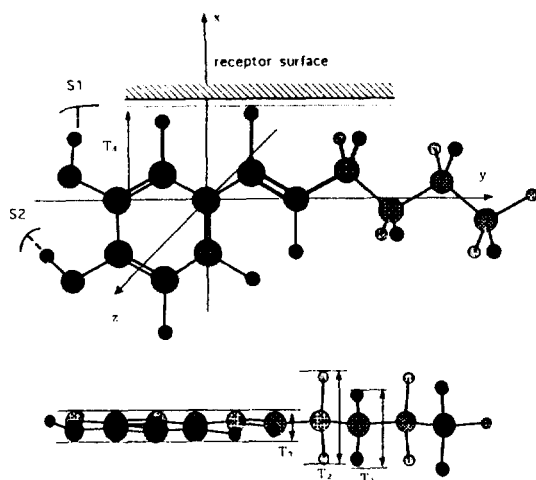


Fig. 3. Thickness and size of  $\beta$ -butyl-3,4-dihydroxystyrene.

활성과 거의 상관성을 나타내지 않는다. 그러나  $T_4$ 의 값은 활성이 상대적으로 큰 series(4)에서는 1.88~

Table 4. Thickness and size of conjugated side-chain of  $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrenes (unit:  $\text{\AA}$ )

Series	Derivatives	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
1	1	0.015	0.015	0.013	2.406
	2	0.017	0.017	0.013	2.484
	3	0.017	0.017	0.013	2.490
	4	0.018	0.018	0.013	2.472
2	5	0.175	0.175	0.175	2.375
	6	0.092	0.092	0.092	2.384
	7	0.160	0.160	0.160	2.378
	8	0.138	0.138	0.138	2.374
	9	0.159	0.159	0.159	2.374
	10	0.013	0.013	0.010	2.377
3	11	—	0.009	0.008	2.399
	12	—	0.013	0.013	2.425
	13	—	0.012	0.012	2.403
4	14	—	0.010	0.009	2.420
	15	—	—	0.016	1.903
	16	—	—	0.818	1.881
	17	—	—	0.818	1.881

1.90  $\text{\AA}$  사이의 값을 나타내며 나머지 series들은 2.37~2.49  $\text{\AA}$ 의 값을 나타내어 상대적으로 활성이 높은 series일수록  $T_4$ 의 값이 작은 것을 알 수 있다. 이것은 Fig. 3에서도 나타낸 바와 같이 series(4)의 경우는 두 개의 hydroxy 그룹이 수용체 자리 S1, S2에 각각 상호작용할 때 작은  $T_4$ 의 크기를 가지므로 윗부분에 위치하는 것으로 가정된 수용체 표면에 약물분자가 효과적인 상호작용을 할 수 있는 배향을 갖는다. 이에 비해 나머지 series들은 큰  $T_4$ 의 크기를 가지므로 수용체 표면에 약물분자의 C=O 부위가 밀리게 되며, 이로 인해 활성부위인 두 개의 hydroxy 그룹이 수용체 자리 S1, S2에 효과적으로 상호작용을 하지 못하고 배향이 뒤떨리게 되므로 활성이 상대적으로 낮은 것으로 추정된다.<sup>22</sup>

**전기적 파라미터의 차이에 따른 활성효과.** 생리활성과 전기적 파라미터와의 상관관계를 알아보기 위하여 MOPAC6를 이용하여 계산된 전기적 파라미터를 Table 5에 나타내었다.

수용체-약물 상호작용의 모델에서 S1, S2와 상호작용하는 것으로 설정된 부위인  $H_1$ ,  $H_2$ 의 알짜전하(net charge)는 수용체와의 상호작용에 있어 중요한

Table 5. Electronic parameters of  $\beta$ -substituted 3,4-dihydroxystyrenes

Series	Derivatives	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	Dipole	Net Charge						
					Ph ring <sup>a</sup>	C <sub>5</sub>	C <sub>r</sub> <sup>b</sup>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>
1	1	-8.942	-0.755	0.277	-0.372	-0.140	-0.219	-0.025	-0.206	0.236	0.242
	2	-8.943	-0.755	0.380	-0.371	-0.140	-0.210	-0.027	-0.204	0.236	0.242
	3	-8.944	-0.758	0.437	-0.371	-0.140	-0.211	-0.027	-0.203	0.236	0.242
	4	-8.944	-0.761	0.477	-0.371	-0.140	-0.211	-0.026	-0.203	0.236	0.242
2	5	-8.867	-0.608	1.264	-0.376	-0.139	-0.241	-0.033	-0.225	0.236	0.242
	6	-8.868	-0.611	1.218	-0.376	-0.139	-0.210	-0.032	-0.225	0.236	0.242
	7	-8.869	-0.613	1.203	-0.376	-0.139	-0.211	-0.032	-0.225	0.236	0.242
	8	-8.870	-0.614	1.200	-0.376	-0.139	-0.211	-0.032	-0.225	0.236	0.242
	9	-8.872	-0.608	1.245	-0.376	-0.139	-0.211	-0.033	-0.225	0.236	0.242
	10	-8.863	-0.605	1.483	-0.376	-0.139	-0.211	-0.032	-0.224	0.236	0.242
3	11	-8.891	-0.714	0.650	-0.376	-0.139	-0.213	-0.031	-0.248	0.236	0.242
	12	-8.890	-0.715	0.605	-0.376	-0.139	-0.211	-0.031	-0.248	0.236	0.242
	13	-8.889	-0.718	0.579	-0.377	-0.140	-0.211	-0.030	-0.248	0.236	0.242
	14	-8.907	-0.737	2.107	-0.376	-0.140	-0.336 <sup>c</sup>	-0.030	-0.248	0.236	0.242
4	15	-8.530	-0.090	2.352	-0.381	-0.133	-0.209	-0.134	-0.149	0.233	0.239
	16	-8.530	-0.095	2.360	-0.381	-0.133	-0.211	-0.132	-0.150	0.233	0.239
	17	-8.565	-0.070	2.407	-0.386	-0.133	-0.211	-0.133	-0.151	0.232	0.238

<sup>a</sup>The sum of net charge of the phenyl ring carbon containing the catechol group. <sup>b</sup>The net charge of terminal carbon in the lipophilic side-chain. <sup>c</sup>The net charge of terminal oxygen in the lipophilic side-chain.

인자일 것으로 기대된다. Table 5에서 catechol 유사체의 두개의 hydroxy 그룹에서 H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> 자리의 알짜전하는 0.233~0.236, 0.239~0.242의 값을 나타내며 H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>의 알짜전하가 이러한 범위의 값들을 가지는 경우에는 활성을 나타낼 것으로 기대된다. Catechol 부위 중의 phenyl ring에서 탄소원자의 알짜전하의 합이 큰 음의 값을 가질수록 활성이 커진다는 것을 알 수 있다. 즉 활성이 가장 큰 series(4)의 경우에 알짜전하는 -0.381~-0.386의 값을 가지는데 비해 상대적으로 활성이 낮은 series(1), (2), (3)의 경우는 -0.371~-0.377의 값을 가진다. 또한 catechol 부위 중에서 C<sub>5</sub>자리의 알짜전하는 작은 음의 값(-0.133<)을 가질수록 활성이 증가하는 현상을 보인다.

친지질성 사슬 부위의 말단 탄소의 알짜전하들은 거의 일정한 값을 갖는 것으로 나타났다. 그러나 유사체(1), (5), (14)는 상대적으로 높은 전자밀도를 갖는 것으로 나타나는데, 이것은 유사체(1)과 (5)의 경우는 알킬사슬이 2개로 짧으며 인접한 에스테르와

아미드 그룹의 전자밀도가 높은 것에 관계되는 것으로 추정되며, 유사체(14)의 경우는 말단에 methyl 그룹이 아닌 hydroxy 그룹이 치환되었기 때문이다. 이와 같은 경우에는 활성이 상대적으로 낮게 나타났다. 이것은 Cashman이 밝힌 5-lipoxygenase의 친지질성 사슬부위와 catechol 유사체들의 친지질성 사슬부위가 소수성 상호작용을 할 것이라는 추측을 가능하게 한다.<sup>16</sup>

HOMO와 LUMO 에너지는 활성이 증가하는 계열에서 공통적으로 에너지도 증가하는 경향을 보이고 있다. 즉, 상대적으로 활성이 큰 series(4)에서 HOMO 에너지는 -8.565 eV 이상, LUMO 에너지는 -0.095 eV 이상의 값을 갖는 것으로 나타났다.

**다중회귀분석.** Hansch analysis에 근거한 다중회귀분석은 약물의 생리활성에 영향을 미치는 것으로 보이는 여러 인자들을 동시에 분석하고 그들의 관계를 추적할 수 있다는 장점을 갖고 있다.<sup>25</sup> 지금까지의 결과로 미루어 볼 때 구조적 파라미터와 전기적 파라미터들은 대체로 상호보완적 관계에 있다

Table 6. Regression equations of catechol derivatives

Eqn. No.	Regression equation
1	$-\log I_{50} = 24.99 + 2.04(E_{\text{HOMO}})$ r=0.49 F=4.85 s=0.53 p=0.044
2	$-\log I_{50} = 24.78 + 129.16(C_s)$ r=0.54 F=6.81 s=0.51 p=0.020
3	$-\log I_{50} = 10.22 - 1.42(T_d)$ r=0.50 F=5.03 s=0.53 p=0.040
4	$-\log I_{50} = 3.68 + 1.28(\log S^a)$ r=0.20 F=0.64 s=0.60 p=0.436
5	$-\log I_{50} = -176.79 + 3.28(\log S) - 9.33(E_{\text{HOMO}})$ (0.02) (0.01) (0.04) + 12.85(1/C <sub>s</sub> <sup>b</sup> ) (0.01) r=0.81 F=8.50 s=0.38 p=0.002

<sup>a</sup>Surface area (Å<sup>2</sup>), <sup>b</sup>Square of net charge (C<sub>s</sub>).

는 사실을 추정할 수 있다. 이러한 사실에 근거하여 보완적인 의미가 있다고 여겨지는 모든 파라미터들을 변수로 하여 다중선형회귀분석을 실시하였으며 결과는 Table 6에 나타났다. 회귀식(5)은 상관계수가 0.81로서 좋은 상관성을 보여주고 있으며 회귀모형에 대한 p값은 유의수준 0.05에서 이 회귀식이 통계학적인 의미에서 타당함을 나타내고 있다. 각각의 변수들에 대한 p값들도 유의수준 0.05에서 모두 5% 미만의 값을 갖는 것으로 나타나서 logS, HOMO 에너지, 그리고 C<sub>s</sub>자리의 알짜전하가 의미있는 변수들임을 나타내고 있다. 회귀식(5)에서 나타난 변수들로서 logS, HOMO에너지, C<sub>s</sub>자리의 알짜전하는 catechol 유사체들의 친지질성 결사술의 구조적인 변화에 따라 활성에 영향을 미치는 인자들인 것으로 생각된다.

## 결 론

5-Lipoxygenase를 저해하는 catechol 유사체의 구조-활성상관관계를 규명하기 위해서 약물-수용체 상호작용 모델을 설정하고 형태분석을 실시하였다. 또한 MM2, MOPOAC6, 그리고 SAVOL을 이용하여 기하학적, 전기적 파라미터, 그리고 분자표면적과 부피를 구하여 생리활성과의 상관관계를 분석하고 다중회귀분석을 실시하였으며 상관계수는 0.81로 좋은 상관성을 보였다.

$$-\log I_{50} = -176.64 + 3.28(\log S) + 12.85(1/C_s^b) - 9.33(E_{\text{HOMO}})$$

$$r=0.81 \quad F=8.45 \quad s=0.38 \quad p=0.002$$

구조적 파라미터인 surface area(logS)는 series 중에서 알킬사슬의 변화에 의존하며 분자의 크기(T<sub>d</sub>: 1.9 Å 이상)은 약물분자와 수용체자리의 상호작용에서 배향을 뒤틀리게 하여 활성을 낮게하는 경향이 있다.

전기적 파라미터도 각 series에 따라 활성과 규칙적인 상관성을 보인다. 특히 5번자리 탄소의 알짜전하(-0.134<)와 HOMO 에너지(-8.565 eV<)들은 각각의 조건에서 좋은 활성을 보였으므로 중요한 전기적 파라미터인 것으로 생각된다.

## 인 용 문 헌

1. Nogrady, T. *Medicinal chemistry*; Oxford Univ. Press: New York, U. S. A., 1988.
2. Gorman, R. R. *Int. Rev. Biochem.*; University Park Press: Baltimore, U. S. A., 1978; Vol. 20, p 81.
3. Gleason, J. G.; Perchonock, C. D.; Torphy, T. J. *Annu. Rep. Med. Chem.* 1986, 21, 73.
4. Samuelsson, B.; Ramwell, P. W.; Paoletti, R. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*; Raven Press: New York, U. S. A., 1976; Vol. 18.
5. Kreutner, W.; Siegel, M. I. *Annu. Rep. Med. Chem.* 1984, 19, 241.
6. Naito, Y.; Sugiura, M.; Yamaura, Y.; Fukaya, C.; Yokoyama, K.; Nakagawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 1736.
7. Okamoto, H. *J. Pharm. Sci.* 1988, 77, 418.
8. (a) Foye, W. O. *Principle of Medicinal Chemistry*; Lea & Febiger: Philadelphia, U. S. A., 1981. (b) Galabov, A. S.; Galabov, B. S.; Nsykova, N. A. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1048.
9. Van de Waterbeem, H.; Testa, B. *J. Med. Chem.* 1983, 26, 203.
10. Froimowitz, M. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1234.
11. Kunstmann, R.; Fischer, G. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1312.
12. Froimowitz, M.; Neumeyer, J. L.; Baldessarini, R. *J. J. Med. Chem.* 1986, 29, 1570.
13. Naruto, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5262.
14. Allinger, N. L.; Sparague, J. T. *Tetrahedron* 1975, 31, 21.

15. Winkler, F. K.; Dunitz, J. D. *J. Mol. Biol.* **1971**, *59*, 169.
16. Cashman, J. R. *Pharm. Res.* **1985**, 253.
17. Goto, H.; Osawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8950.
18. Allinger, N. L.; Yuh, Y. H. *Quant. Chem. Prog. Exch.*, 13, Program No. 395; Program MMPMI, Serena software Bloomington, IN 47402-3076, 1980.
19. Hansch, C.; Muir, R. M.; Metzberg Jr. R. L. *Plant Physiol.* **1951**, *26*, 812.
20. Pearlman, R. S.; Yalkowsky, S. H.; Banerjee, S. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1984**, *13*, 555.
21. Collander, R. *Physiol. Plant* **1954**, *7*, 420.
22. Ramos, M. N.; Pereira, S. R. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, *II*, 131.
23. Pearlman, R. S. *Quantum Chem. Prog. Exch. Bull.* **1981**, *1*, 15.
24. Pearlman, R. S. *Physical Chemical Properties of Drugs*; Marcel Dekker: New York, 1980.
25. Hansch, C.; Muir, R. M. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.