

Hansch와 Free-Wilson 방법에 의한 헤테로 고리 치환 chalcone 유도체들의 farnesyl protein transferase 저해활성에 대한 정량적 구조 활성 관계(QSAR)의 분석

심낙도* · 유성재 · 명평근¹ · 권병목²

충남대학교 농과대학 응용생물화학부, ¹충남대학교 약학부, ²생명공학 연구소, 단백질 조절 연구부

초 록 : 일련의 헤테로 고리 치환(X) chalcone 유도체들에 의한 farnesyl protein transferase(FPTase) 저해활성을 측정하여 분자내 styryl group의 치환기(Y) 변화에 따른 정량적인 구조와 FPTase 저해 활성과의 관계(QSARs)를 modified Free-Wilson(F-W)방법 및 Hansch 방법으로 분석 검토하였다. F-W 분석에 따르면 (X)-치환기는 FPTase 저해 활성에 기여하지 않았다. 그러나 (Y)-치환기들은 *ortho*>*meta*>*para* 치환체의 순서로 *ortho*-치환체와 α -탄소의 알짜 전하(C_{α})가 활성에 기여하였다. 모든 헤테로 고리 치환체에 대한 Hansch 분석에 의하면 전자 밀계($R<0$)의 폭(B_1)이 작은 *ortho*-치환체로서 적정값, $(R)_{opt} = -0.35$ 를 갖는 공명상수가 저해활성에 영향을 미친다는 사실을 알 수 있었다. 그리고 헤테로 치환체들 사이의 FPTase 저해활성은 모두 비례관계를 보임으로써 같은 경향으로 저해 활성이 발현되었으며 비(H)치환체 45가 제일 높은 FPTase 저해활성($pI_{50} = 4.30$)을 보였다. (1999년 12월 24일 접수, 2000년 5월 29일 수리)

서 론

비스 방향족 α, β -불포화 케톤 유도체 중에서 특히, 비 치환된 phenyl-치환체의 살균활성이 비교적 양호^{1,2)}할 뿐만아니라, 몇몇 이들 치환체가 인체 종양세포주에 대하여 유의할 만한 세포독성이 알려짐³⁾에 따라 또다른 생물활성 탐색 차원에서 헤테로 치환체 별로 FPTase 저해활성을 알아보았다.

근래 이와 관련된 연구에 따르면 세포내의 성장 조절인자에 의한 신호전달 과정⁴⁾에서 ras단백질 변형의 첫 단계로 일어나는 FPTase에 의한 farnesylation이 인체의 악성종양과 밀접한 관계가 있음⁵⁾이 밝혀졌다. 이에 관여하는 FPTase의 약물학적인 저해는 정상세포에 큰 독성이 없이 종양의 성장을 억제할 수 있으므로 이들 FPTase 저해제의 탐색이 새로운 항암제 개발 수단으로 이용 되고있다.

최근에는 계피껍질(*Cinnamomum cassia* Blume) 추출물로부터 분리된 2-hydroxy cinnamaldehyde⁶⁾가 FPTase를 비교적 양호하게 저해하였으며 pyridyl 고리 화합물들에 대한 FPTase 저해작용⁷⁾도 알려진 바 있다.

본 연구에서는 비 치환 chalcone 유도체들에 대한 앞서의 결과에 근거⁸⁾하여 2-thienyl과 2-pyridyl 및 2-furyl group 등, 헤테로 고리 치환(X) chalcone 유도체별로 styryl group의 phenyl 치환기(Y) 변화에 따르는 정량적인 구조와 FPTase 저해 활성과의 관계(QSARs)를 Free-Wilson 방법⁹⁾과 Hansch 방법¹⁰⁾으로 각각 분석 검토하였다.

재료 및 방법

생물활성 검정

기질(S) 물질로는 앞서 다룬 헤테로 치환된 chalcone 유도체들^{1,2)}을 사용하였으며 FPTase 저해활성 실험은 Pharmacia Biotech사의 Q-sepharose와 Amersham사의 Farnesyl transferase [³H]SPA enzyme assay kit를 사용하였다.

FPTase 활성의 측정¹¹⁾은 Amersham의 SPA(Scintillation Proximity Assay) 방법에 따라 Primary FPT저해 시험을 실시하였다.

SAR식의 유도

기질 물질이 FPTase저해 활성에 미치는 헤테로 고리 치환체(X) 별로 styryl group상에 결합된 치환기(Y)들의 영향을 검토하기 위하여 SAS프로그램(SAS Software Ver. 6.12)을 이용하여 Free-Wilson 방법⁹⁾으로 matrix를 작성(Table 1)하고 통계 처리하였다. 그리고 관측된 활성값(Obs. pI_{50})과 다양한 물리-화학적 파라미터¹²⁾들을 QSAR-PC: PAR 프로그램¹³⁾에 적용하여 정량적 구조활성 관계(QSAR)식을 유도하였다.

치환기(Y)의 물리-화학적 파라미터로서 carbonyl기에 인접한 α 및 β -탄소의 하전은 Hyper Chem PM3 프로그램(Ver. 4.0)으로 최적화한 후에 계산하고 입체 파라미터로써 지시변수(I_p , I_m 및 I_p) 등, SAR식의 유도에 이용된 물리-화학 파라미터들을 Table 2에 정리하였다.

결과 및 고찰

Free-Wilson 분석

헤테로 고리 치환 chalcone 유도체들이 식물성 병원균을 방

찾는말 : 헤테로 고리 치환 chalcone, QSAR, FPTase 저해활성, Hansch와 Free-Wilson법

*연락처 : Tel : 82-2-821-6737, Fax : 82-2-825-3306

E-mail : ndsung@hanbat.chungnam.ac.kr

Table 1. Free-Wilson matrix used for calculation of groupa contributions

No.	Y	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	4-CN	1								1					1
2	4-Cl		1							1					1
3	4-NO ₂			1						1					1
4	4-Br				1					1					1
5	3-NO ₂			1						1			1		
6	4-OCH ₃					1				1					1
7	4-CH ₃						1			1					1
8	H									1					
9	4-OCH ₂ ph							1		1					1
10	4-F								1	1					1
11	4-CN	1									1				1
12	4-Cl		1								1				1
13	4-NO ₂			1							1				1
14	4-Br				1						1				1
15	3-NO ₂			1							1		1		
16	4-OCH ₃					1					1				1
17	4-CH ₃						1				1				1
18	H										1				
19	4-OCH ₂ ph							1			1				1
20	2-Cl	1									1		1		
21	4-F								1		1				1
22	2,6-Cl ₂		2								1		1		
23	2,6-F ₂									2	1		1		
24	2-CH ₃						1				1		1		
25	2-Br				1						1		1		
26	2-F								1		1		1		
27	2-OCH ₃					1					1		1		
28	4-NO ₂			1								1			1
29	H											1			
30	4-CN	1										1			1
31	4-CH ₃						1					1			1
32	4-Cl		1									1			1
33	4-OCH ₂ ph								1			1			1
34	4-Br				1							1			1
35	3-NO ₂			1								1		1	
36	4-OCH ₃					1						1			1
37	4-F									1		1			1
38	2-F										1		1		
39	2,6-F ₂										2		1	1	
40	2,6-Cl ₂												1	1	
41	2-Cl		1										1	1	
42	2-Br				1								1	1	
43	2-OCH ₃					1							1	1	
44	2-CH ₃						1						1	1	
45	H														

^a(X)C(=O)C_αH=C_βHPh(Y), X: 2-thienyl; **1**~**10**, 2-furyl; **11**~**27**, 2-pyridyl; **28**~**44** & phenyl(X=Y=H); **45**, A: CN, B: Cl, C: NO₂, D: Br, E: OCH₃, F: CH₃, G: OCH₂Ph, H: F, I: thienyl, J: furyl, K: pyridyl, L: I_o, M: I_m & N: I_p.

제하기 위한 농업용 살균제^{1,2)}로서 뿐만 아니라, 앞서 연구⁸⁾에 따라 FPTase 저해활성이 알려짐에 따라 대부분의 암 발병이 ras oncogene의 변형에 관여하는 FPTase에 의한 farnesylation⁹⁾으로 이들 FPTase 저해제가 항종양제로 이용될 수 있을 것이라는 판

Table 2. Physicochemical parameters of 1-hetero ring substituted chalcone derivatives

Comp. No.	Sub(Y)	R ^a	B ₁ ^b	C _α ^c	C _β ^c	I _O ^d	I _P ^d
1	4-CN	0.19	1.60	-0.230	-0.007	0	1
2	4-Cl	-0.15	1.80	-0.245	0.007	0	1
3	4-NO ₂	0.16	1.70	-0.212	-0.024	0	1
4	4-Br	-0.17	1.95	-0.241	0.002	0	1
5	3-NO ₂	0.16	1.70	-0.239	0.002	0	0
6	4-OCH ₃	-0.51	1.35	-0.259	0.020	0	1
7	4-CH ₃	-0.13	1.52	-0.252	0.013	0	1
8	H	0.00	1.00	-0.250	0.010	0	0
9	4-OCH ₂ ph	-	1.35	-0.259	0.020	0	1
10	4-F	-0.34	1.35	-0.244	0.007	0	1
11	4-CN	0.19	1.60	-0.221	-0.010	0	1
12	4-Cl	-0.15	1.80	-0.235	0.002	0	1
13	4-NO ₂	0.16	1.70	-0.202	-0.028	0	1
14	4-Br	-0.17	1.95	-0.231	-0.002	0	1
15	3-NO ₂	0.16	1.70	-0.202	-0.028	0	0
16	4-OCH ₃	-0.51	1.35	-0.251	0.018	0	1
17	4-CH ₃	-0.13	1.52	-0.251	0.014	0	1
18	H	0.00	1.00	-0.240	0.007	0	0
19	4-OCH ₂ ph	-	1.35	-0.248	0.016	0	1
20	2-Cl	-0.15	1.80	-0.229	-0.006	1	0
21	4-F	-0.34	1.35	-0.234	0.003	0	1
22	2,6-Cl ₂	-0.30	3.60	-0.210	-0.027	1	0
23	2,6-F ₂	-0.68	2.70	-0.232	-0.011	1	0
24	2-CH ₃	-0.13	1.52	-0.241	0.003	1	0
25	2-Br	-0.17	1.95	-0.227	-0.004	1	0
26	2-F	-0.34	1.35	-0.232	0.004	1	0
27	2-OCH ₃	-0.51	1.35	-0.255	-0.025	1	0
28	4-NO ₂	0.16	1.70	-0.220	-0.028	0	1
29	H	0.00	1.00	-0.232	-0.002	0	0
30	4-CN	0.19	1.60	-0.212	-0.020	0	1
31	4-CH ₃	-0.13	1.52	-0.234	0.001	0	1
32	4-Cl	-0.15	1.80	-0.225	-0.007	0	1
33	4-OCH ₂ ph	-	1.35	-0.241	0.008	0	1
34	4-Br	-0.17	1.95	-0.222	-0.011	0	1
35	3-NO ₂	0.16	1.70	-0.211	-0.019	0	0
36	4-OCH ₃	-0.51	1.35	-0.241	0.009	0	1
37	4-F	-0.34	1.35	-0.225	-0.007	0	1
38	2-F	-0.34	1.35	-0.249	0.006	1	0
39	2,6-F ₂	-0.68	2.70	-0.221	-0.022	1	0
40	2,6-Cl ₂	-0.30	3.60	-0.211	-0.036	1	0
41	2-Cl	-0.15	1.80	-0.222	-0.016	1	0
42	2-Br	-0.17	1.95	-0.219	-0.013	1	0
43	2-OCH ₃	-0.51	1.35	-0.246	0.016	1	0
44	2-CH ₃	-0.13	1.52	-0.232	-0.006	1	0
45	H	0.00	1.00	-0.251	0.007	0	0

^aResonance parameter, ^bSTERIMOL parameter, width(Å), ^cNet charge of α & β-carbon ^dIndicate variable.

단으로 FPTase 저해활성에 대한 기여도를 검토하였다. 모두 비 치환 phenyl group인 **45**을 기본 모체로 각각의 헤테로 고리 별로 styryl group상의 Y-치환기들에 따라 작성된 matrix(Table 1)을 근거로 modified Free-Wilson(F-W)방법⁹⁾으로 선형 피리미터 α탄소와 β탄소의 알짜 전하(C_α 및 C_β)를 추가하여 상관성이 향

Table 3. Melting points and FPTase inhibition activities(pI₅₀) in vitro of 1-hetero ring substituted chalcone derivatives

Com No.	M.P.(°C)	Obs.	F-W		Hansch	
			Calc. ^a	Dev.	Calc. ^b	Dev.
1	186~188	3.06	3.02	0.03	3.09	-0.03
2	129~130	3.14	3.18	-0.04	3.16	-0.02
3	216~218	2.67	3.05	-0.38	3.02	-0.35
4	130~131	3.11	3.22	-0.11	2.98	0.13
5	139~141	3.39	3.28	0.10	3.02	0.37
6	98~99	3.42	3.31	0.10	3.40	0.02
7	78~79	3.32	3.28	0.03	3.47	-0.15
8 ^c	69~70	4.11	3.86	0.24	4.01	0.09
9	72~73	3.08	3.27	-0.19	-	-
10	118~119	3.56	3.34	0.21	3.59	-0.03
11	188~189	2.76	2.96	-0.20	2.87	-0.11
12 ^c	126~127	2.85	3.13	-0.28	3.18	-0.33
13	222~223	3.15	3.01	0.13	2.91	0.24
14	120~122	3.20	3.16	0.03	3.19	0.01
15	177~178	3.32	3.40	-0.08	3.40	-0.08
16	71~73	3.26	3.25	-0.01	3.22	0.04
17	104~105	3.17	3.18	-0.01	3.17	0.00
18	78~80	3.64	3.80	-0.16	3.56	0.08
19	105~106	3.39	3.21	0.17	-	-
20	72~73	3.76	3.73	0.02	3.75	0.01
21	104~105	3.41	3.30	0.10	3.24	0.17
22 ^c	84~86	3.80	3.50	0.29	3.80	0.00
23	93~95	3.63	3.63	0	3.69	-0.06
24	65~67	3.75	3.77	-0.02	3.74	0.01
25	59~60	3.74	3.70	0.04	3.76	-0.02
26	41~43	3.85	3.83	0.01	3.80	0.05
27	liquid	3.77	3.82	-0.05	3.78	-0.01
28	144~145	3.05	2.79	0.25	2.96	0.09
29	60~62	3.65	3.72	-0.07	3.66	-0.01
30	116~117	3.07	2.89	0.17	3.07	0.00
31	72~73	3.14	3.14	0.00	3.18	-0.04
32 ^c	82~84	2.85	3.06	-0.21	3.12	-0.27
33	104~106	3.16	3.13	0.02	-	-
34	91~93	3.00	3.08	-0.08	3.11	-0.11
35	168~170	3.19	3.21	-0.02	3.44	-0.25
36	70~72	3.16	3.17	-0.01	3.17	-0.01
37	77~79	3.45	3.18	0.26	3.11	0.34
38	75~76	3.59	3.60	-0.01	3.58	0.01
39	99~101	3.26	3.55	-0.29	3.27	-0.01
40	92~94	3.38	3.38	0	3.31	0.07
41	94~96	3.58	3.65	-0.07	3.59	-0.01
42	106~107	3.75	3.62	0.12	3.58	0.17
43	98~99	3.61	3.65	-0.04	3.64	-0.03
44	72~73	3.71	3.70	0.01	3.66	0.05
45 ^c	50~52	4.30	4.30	0.00	4.02	0.28

The values were calculated according to the ^aeq. (1), & ^beq. (2)~(4), ^cExcluded compound in eq. (5).

상된 (1)식을 유도하였다.

$$pI_{50} = -0.614(\pm 0.22)[CN] - 0.345(\pm 0.16)[Cl] - 0.684(\pm 0.28)[NO_2] - 0.361(\pm 0.21)[Br] - 0.157(\pm 0.18)[OCH_3] - 0.243(\pm 0.19)[CH_3] - 0.193(\pm 0.19)[OCH_2ph] - 0.223(\pm 0.14)$$

$$[F] - 0.434(\pm 0.22)[thienyl] - 0.535(\pm 0.23)[furyl] - 0.670(\pm 0.23)[pyridyl] + 0.197(\pm 0.22)[I_o] - 0.049(\pm 0.26)[I_m] - 0.338(\pm 0.20)[I_p] + 4.143(\pm 4.52)C_\alpha - 1.647(\pm 3.78)C_\beta + 5.352(\pm 1.14)$$

(n = 45, s = 0.187, F = 7.89 및 r = 0.905) (1)

(1)식에 따라 Y-치환기들의 기여도는 공통적으로 음(-)의 계수값을 가지므로 비 치환기, 45에 비하여 낮은 기여도를 나타내고 있으며 헤테로 고리의 기여도 역시 낮은 경향을 보였다. 그러나 α탄소의 알짜 전하(C_α)는 활성에 기여하고 있다. 따라서 헤테로(X) 고리보다는 phenyl 고리가 그리고 Y-phenyl 고리에 치환된 화합물보다는 비 치환(H)된 phenyl 치환체, 45이어야 FPTase 저해활성을 더욱 향상시킬 것임을 시사해주고 있다. Table 3에는 (1)식에 따라 계산된 치환체 별로 저해활성(Calc. pI₅₀)값과 그 차(Dev.)를 각각 정리하였다.

지시변수의 도입에 따라 Y-치환기는 ortho->meta->>para-치환체의 순으로 ortho-위치가 활성에 높은 기여도를 나타내고 있으므로 여기에서 다루지 않은 다른 치환기들을 ortho-위치에 도입하여 활성을 검토하는 것이 바람직할 것으로 믿어진다.

Hansch 분석

헤테로 고리 치환체 (X)별로 Y-phenyl 치환기가 변화함에 따르는 FPTase저해 활성 관계를 이해하기 위하여 Hansch 방법¹⁰⁾으로 SAR식을 유도한 바, thienyl 치환체(r = 0.870)를 제외하고 상관성이 양호한(r > 0.90) 식 (3)~(4)를 각각 유도한 후, 이 식들에 의하여 계산된 저해 활성값들을 Table 3에 정리하였다.

먼저, (2)식에 따라 thienyl 치환체의 활성은 87%(100r²)가 적정값, ((R)_{opt} = -0.163)의 공명(R)효과와 치환기의 폭(B₁)에 의존적이었다. 특히, 적정값의 R값을 가질 때 가장 큰 활성을, 그리고 치환기로서 그 폭이 작을수록 활성이 증가할 것임을 나타내고 있는데, 이 식은 P = 0.05 수준에서는 유의성이 없는 것으로 설명된다.

Thienyl 치환체 (1~10);

$$pI_{50} = -2.304(R+0.163)^2 - 1.148(\pm 0.32)B_1 + 5.226(\pm 0.52)$$

(n = 9, s = 0.248, F = 5.122 및 r = 0.869) (2)

여기서 B₁상수는 STERIMOL 파라미터로서 벤젠핵에 결합된 치환기의 결합축(L)에 치환기의 모양을 L축에 수직인 평면에 투영하여 서로 직각인 4방향의 폭을 작은 것부터 차례(B₁~B₄)로 정하였을 때 가장 작은 폭(B₁)에 해당하는 값이다. 치환기의 비 대칭성은 L/B₁과 B₄/B₁에 의하여 정하여 지는데¹⁴⁾ 여기서는 B₁과 L에 대한 상관성이 없었다. 그러므로 이들 상수는 활성에 미치는 치환기의 입체효과를 치환기의 폭과 길이의 효과로 나누어 분석할 수 있으므로 입체효과의 내용을 정확하게 인식할 수 있다.

Furyl 치환체의 경우에는 (3)식에 따라 공명(R)효과가 제일 큰 영향을 미치며 치환기의 위치는 para-보다는 ortho-치환체여야 하고(I_o>I_p) 전자 밀계(R<0)로서 공명효과의 적정값(R_{opt} = -0.37)을 가져야 함을 시사(87% · 100r²)하고 있다. 여기에서 R값은 분자간 인력에 관한 파라미터(molar attraction constants)인 F값과 para-위치의 치환기 상수(σ_p)값으로부터 정(R = σ_p-

α F)하여지는데 ($\alpha=0.921$) 이는 치환기에 의한 전자 전달효과가 결합을 통한 공명(R)효과와 공간을 통한 장(F)효과로 구성되어 있다는 사실¹⁵⁾에 근거한다.

Furyl 치환체 (11~27);
 $pI_{50} = -1.176(R+0.369)^2 + 0.077(\pm 0.14)I_0 - 0.438$
 $(\pm 0.12)I_p + 3.565(\pm 0.11)$
 (n = 16, s = 0.145, F = 19.28 및 r = 0.935) (3)

pyridyl 치환체의 경우에는 (4)식에 따라 그 경향이 (3)식과 같이 ortho-치환체로서 ($I_0 > 0$) 공명효과의 적정값($R_{opt} = -0.228$)을 갖는 치환기로서 (2)식에서 처럼 치환기의 가장 작은 폭(B_1)이 작을수록 활성이 증가할 것으로 활성의 81%가 해석되었다.

Pyridyl 치환체 (28~44);
 $pI_{50} = -0.903(R+0.228)^2 - 0.192(\pm 0.07)B_1 + 0.217$
 $(\pm 0.16)I_0 - 0.302(\pm 0.13)I_p + 3.565(\pm 0.14)$
 (n = 16, s = 0.151, F = 8.67 및 r = 0.901) (4)

(3)과 (4)식에서 Y-치환기에 의한 공명(R)효과는 (1)식에 따라 α, β 탄소-탄소 불포화 이중결합 중 α 탄소의 하전(C_α)에 영향을 미쳤다는 것을 시사¹⁶⁾하므로 결국 vinyl기는 수용체와 이온-이온(또는 쌍극성) 상호작용으로 FPTase 저해활성을 나타내는 것으로 믿어진다. 이들 식들이 소수성($\pi_x = \log P_x - \log P_H$)에 의존적이지 않은 이유는 첫째로 공명효과는 logP에 영향을 미치지 않으며¹⁴⁾, 둘째로 기질 물질이 충분한 소수성(logP: 30; 2.104~9: 5.30)을 이미 가지고 있을 뿐만 아니라¹⁷⁾, 셋째로는 전자 밀계($R < 0$)들이 치환기의 소수성을 증가시키지 않기¹⁸⁾때문으로 설명된다.

Hetero 고리 치환체들을 모두 포함하는 Hansch식을 유도한 식, ($pI_{50} = -1.332(R+0.34)2 - 0.166(\pm 0.06)B_1 - 0.066(\pm 0.12)I_0 - 0.577$
 $(\pm 0.09)I_p + 4.402(\pm 0.11)$, n = 42, s = 0.202, F = 18.721 및 r = 0.850)으로 계산한 값과 관측값(obs. pI_{50})을 비교하였다. 그 결과, 편차를 나타낸 5개 화합물(Table 3)을 제외하고 계산한 바, 상관성이 향상($\Delta r = 0.053$)되어 활성을 82%(100r²) 설명하는 (5)식을 유도 하였다. (5)식으로부터 치환기의 위치는 F-W식, (1)에서와 같은 ortho-치환체로서 적정값, ($R_{opt} = -0.35$)의 공명상수가 FPTase 저해활성에 기여하였다.

전 Hetero 치환체 (1~45);
 $pI_{50} = -1.176(R+0.346)^2 - 0.188(\pm 0.05)B_1 + 0.107(\pm 0.09)$
 $I_0 - 0.357(\pm 0.07)I_p + 3.945(\pm 0.10)$
 (n = 37, s = 0.135, F = 28.581 및 r = 0.906) (5)

1-(4-pyridylacetyl)-4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)piperidine 유도체들의 경우⁶⁾에는 S가 R 입체 이성체보다 그리고 할로젠 치환체가 비 할로젠 치환체보다 FPTase저해 활성을 높게 나타내었다. 그러나 여기에서는 할로젠 치환체(22 및 26, $pI_{50} = 3.80\sim 3.85$)들보다 비(H) 치환체인 화합물, 45 ($pI_{50} = 4.30$)가 제일 높은 활성을 나타내었다.

Phenyl 치환 chalcone의 구조 변화에 따른 farnesyl transferase 저해활성과의 관계⁷⁾와 (1) 및 (5)식에 기초하여 (Y)는 전

자를 미는 ($R < 0$) ortho-치환체로서 α 탄소의 하전 (C_α)과 공명효과의 적정값($R_{opt} = -0.37$)이 요구되므로 α, β 불포화 탄소원자에는 수용체(FPTase)¹⁹⁾와의 ion-ion 또는 ion-dipole 상호작용 등이 예상된다.

हे테로 고리 치환체(X)들 사이의 활성은 모두 비례관계($pI_{50}(ph) = 0.90(\pm 0.11)(Thi) + 0.42(\pm 0.39)$, n = 10, r = 0.94., $pI_{50}(ph) = 1.47(\pm 0.22)(Pyr) - 1.29(\pm 0.72)$, n = 10, r = 0.91., $pI_{50}(Thi) = 1.38(\pm 0.33)(Pyr) - 1.12(\pm 1.05)$, n = 10, r = 0.83., 등)를 보였으며 특히, thienyl과 phenyl 그리고 pyridyl과 phenyl-치환체 간에는 매우 높은 상관성($r > 0.91$)을 나타내므로 FPTase 저해활성이 같은 경향으로 발현됨을 잘 설명하였다.

이상과 같은 결과에 근거하여 chalcone 유도체들이 나타내는 식물병원성 곰팡이균에 대한 살균활성¹²⁾과 FPTase 저해활성⁷⁾은 모두 비 치환된 chalcone이 가장 양호한 활성을 보였으나 인체 종양 세포주에 대한 세포독성은 다양한 치환체가 유의할 만한 영향을 미치고 있음을 알았다.

참고문헌

- Sung, N. D., Yu, S. J., Kim, T. Y. and Ok, W. S. (1998) Influence of substituted phenyl backbone on the fungicidal activity of 2-thenyl and 2-furyl substituents in bis-aromatic α, β -unsaturated ketone derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* **2**, 22-27.
- Sung, N. D., Yu, S. J., Choi, K. S. and Kim, H. J. (1998) Influence of substituted phenyl backbone on the fungicidal activity of phenyl or 2-pyridyl substituents in bis-aromatic α, β -unsaturated ketone derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* **2**, 45-51.
- Sung, N. D., Yu, S. J., Kwon, B. M., Lee, C. O. and Choi, S. U. (1999) The cytotoxicity of 1,3-diphenylpropanone derivatives. *Agr. Chem. Biotech.* **42**, 68-72.
- Buss, J. E. and Marsters, J. C. Jr. (1995) Farnesyl transferase inhibitors: The successes and surprises of a new class of potential cancer chemotherapeutics. *Chemistry & Biology* **2**, 787-791.
- Gibbs, J. B., Pompliano, D. L., Mosser, S. D., Rands, E., Lingham, R. B., Singh, S. B., Scolnick, E. M., Kohl, N. E. and Oliff, A. (1993) Selection inhibition of farnesyl-protein blocks ras processing *in vitro*. *J. Biol. Chem.* **268**, 7617-7620.
- Sung, N. D., Kwon, B. M., Lim, C. H. and Cho, Y. K. (1998) Inhibition of farnesyl protein transferase by ortho-substituted cinamaldehyde derivatives. *Agric. Chem. Biotechnol.* **41**, 218-221.
- Kaminski, J. J., Rane, D. F., Mark, E. S., Weber, L., Rothofsky, M. L., Anderson, S. D. and Lim, S. L. (1997) Identification of novel farnesyl protein transferase inhibitors using three dimensional database searching methods. *J. Med. Chem.* **40**, 4103-4112.
- Sung, N. D., Yu, S. J., Myung, P. K., Kwon, B. M. and Lee, S. H. (1999) The farnesyl protein transferase inhibition activity of chalcone derivatives. *Agric. Chem. Biotechnol.* **42**, 252~255
- Kubinyi, H. and Kehrhahn, O. H. (1976) Quantitative structure activity relationship. 1. The modified Free-Wilson approach. *J. Med. Chem.* **19**, 579-586.
- Kubinyi, H. (1976) Quantitative structure-activity relationship 2.

- A mixed approach, based on Hansch and Free-Wilson analysis. *J. Med. Chem.* **19**, 587-600.
11. Reiss, Y., Goldstein, J. L., Seabra, M. C., Casey, P. J. and Browni, M. S. (1990) Inhibition of purified p21^{ras} farnesyl: Protein transferase by cys-AAX tetrapeptides. *Cell* **62**, 81-88.
 12. Hansch, C., and Leo, A. (1979) In 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology,' John Wiley & Sons, New York.
 13. Coburn, R. A. (1987) QSAR-PC PAR. Biosoft cambridge, U. K.
 14. Fujita, T. (1979) In 'Structure Activity Relationship. Quantitative Approaches,' Ch. 2, pp. 139-141 & 192, Nankodo. Tokyo.
 15. Swain, C. G. and Lupton, E. C. Jr. (1968) Field and resonance components of substituent effects. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4328-4338.
 16. Solaniová, E., Toma, S. and Gronowitz, S. (1976) Investigation of substituent effects of chalcones by ¹³C n.m.r. spectroscopy. *Org. Magn. Reson.* **8**, 439-449.
 17. Hansch, C., and Steward, A. R. (1964) The use of substituent constant in the analysis of the structure activity relationship in penicillin derivatives. *J. Med. Chem.* **1**, 691-694.
 18. Fujita, T., Iwasa, J. and Hansch, C. (1964) A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5175-5182.
 19. Park, H. W., Bodulari, S. R., Moomaw, J. F., Casey, R. J. and Bess, L. S. (1997) Crystal structure of protein farnesyl transferase at 2.25 angstrom resolution. *Science* **275**, 1800-1804.

Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Analyses on the Farnesyl Protein Transferase Inhibition Activity of Hetero Ring Substituted Chalcone Derivatives by the Hansch and Free-Wilson Method

Nack-Do Sung*, Seong-Jae Yu, Pyung-Keun Myung¹ and Byung-Mok Kwon²(Division of Applied Biology & Chemistry, ¹Division of Pharmacy, Chung-namNational University, Taejon 305-764, Korea; ²Protein Regulator R.U., Korea Research Institute Bioscience and Biotechnology, Yusong, Taejon 305-600, Korea)

Abstract : A series of hetero ring (X) substituted chalcone derivatives with farnesyl protein transferase (FPTase) inhibition activities (pI₅₀) values determined *in vitro* is analyzed by modified Free-Wilson (F-W) and Hansch method for quantitative structure activity relationship (QSARs). On the basis of F-W analysis on the FPTase inhibitory activity of a training set of the compounds, none of the (X)-substituents were not contribute the activity. But the net charge of α carbon atom is contribute the activity than that of β carbon atom. And the relative orders of the (Y)-substituents on the activity are ortho>meta>para-substituents. According to Hansch approach, the activities would depend largely on the optimal, (R_{opt} = -0.35) resonance effect with ortho substituted (I_o>0) electron donating group (R<0) and STERIMOL parameter, B₁ constant. The inhibition activity between hetero ring substituents have been a proportioned with each others and none substituent(H), **45** showed the highest FPTase inhibition (pI₅₀ = 4.30) activity.

Key words : Hetero ring sub. chalcones, QSAR, FPTase inhibition activity, Free-Wilson & Hansch method.

*Corresponding author