

# 새로운 3-Benzylidenemyosmine 유도체와 Nicotin Acetylcholine 수용체 사이의 결합 친화력 상수에 관한 HQSAR 분석과 분자설계

장석찬 · 성낙도\*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

## Molecular Holographic QSAR Analysis on the Bonding Affinity Constants between Nicotin Acetylcholine Receptors and New 3-Benzylidenemyosmine Analogues and Molecular Design

Seok-Chan Jang and Nack-Do Sung\*

Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-784, Korea

Received February 7, 2007; Accepted April 6, 2007

The molecular design and holographic (H) quantitative structure-activity relationships (HQSARs) on the binding affinity constants between new 3-benzylidenemyosmine analogues and nicotin acetylcholine receptors (nAChRs) of American cockroach (*Periplaneta americana* L.) were studied quantitatively. The optimized HQSAR model (IV-2) for the binding affinity constants was derived from fragment distinction of hydrogen atoms in fragment size, 5~8 bin. The statistical results of the HQSAR model (IVI-2) exhibited the best predictability and fitness for the binding affinity constants based on the cross-validated value ( $q^2=0.507$ ) and non cross-validated value ( $r^2_{ncv}=0.944$ ). From the graphical analyses of atomic contribution maps, it was revealed that the binding affinity constants depends upon the anabaseine ring in molecule and the most active compounds were designed by optimized HQSAR model (VI-2).

**Key words:** 3-benzylidenemyosmine analogues, nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), HQSAR model, affinity constant, molecular design

### 서 론

신경 단위중 nicotin acetylcholine 수용체(nAChRs)는 새로운 약제들의 표적과 질병과의 관계에서 중요한 역할을 하고있으며 이들은 Alzheimer, Parkinson병, 정신 분열병, Tourette 증후군과도 관련되어 있다.<sup>1)</sup> 포유류에서 nAChR에 대한 경쟁 작용은 다양한 기억 기관의 수행능력을 향상시키지만 길항작용은 기억기관의 손실을 가져오는 것으로 알려졌다. 그러나 곤충에 있어서는 많은 살충제들의 선택적이고도 유효한 반응점으로 인식되어 있다. 또한, 여기에서 다루어진 화합물의 기본 구조인 myosmine 은 구조적으로 anabaseine과 관련되어 있으며 3-benzylidene-anabaseine 유도체들은 해양생물의 독물중 하나인 anabaseine으로부터 유래되었다.<sup>2)</sup>

근래, 저자와 공동 연구자들<sup>3)</sup>은 fenoxaprop-ethyl계 화합물인

2-(4-(6-chloro-2-benzoxa-zolyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide 유도체 내, N-phenyl 치환체들의 제초활성에 미치는 분자 홀로그래프(H) QSAR<sup>4)</sup>에 관한 연구에서 6-chloro-2-benzoxazolyloxy 부분이 제초활성에 기여하지 않는다는 사실과 그 대안에 관하여 보고한 바 있다. 또한, 곤충 신경계의 nAChR에 대한 선택적인 agonist로서 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-2-nitro-iminoimidazolidine(관용명: Imidacloprid) 유도체들의 pyridyl 고리내 C<sub>5</sub> 원자상 치환기 변화에 따른 신경차단 활성에 관한 CoMFA 및 CoMSIA 분석결과에 대하여 논의한 바 있다.<sup>5)</sup> 뿐만 아니라, 전이상태를 모방한 약품설계를 위하여 pH변화에 따른 imidacloprid의 가수분해반응 메카니즘을 제안하기도 하였으며<sup>6)</sup> 그 유도체들의 살충활성에 미치는 3-N-치환기(R)의 영향에 관한 2D-QSAR에 대하여 보고하였다.<sup>7)</sup>

본 연구에서는 3-benzylidenemyosmine 유도체(Fig. 1)들의 치환기(R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub>) 변화에 따른 미국 바퀴벌레(*Periplaneta americana* L.)의 nicotin acetylcholine 수용체 (nAChRs) 사이의 정량적인 구조와 결합 친화력성과의 관계를 HQSAR 방법<sup>8)</sup>으로 검토하고 높은 결합 친화력성 분자를 설계하였다.

\*Corresponding author  
Phone: 82-42-821-6737, Fax.: 82-42-825-3306  
E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

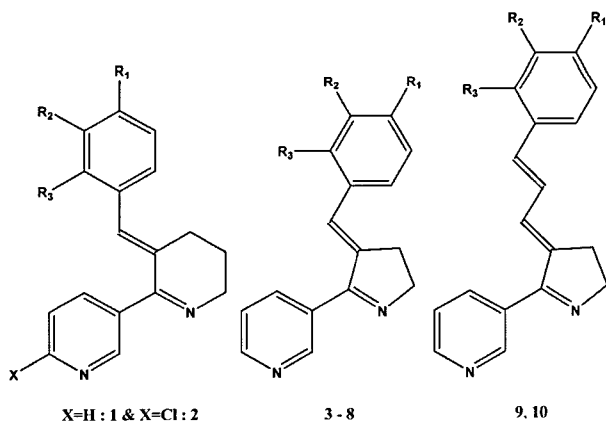


Fig 1. General structures of 3-benzylideneanabaseine (1), 6'-chloro-3-benzylideneanabaseine (2), 3-benzylidenemyosmine (3-8) 및 3-cinnamylidenemyosmine (9-10) analogues as nAChRs agonists.

## 재료 및 방법

**HQSAR 설명인자의 계산.** 기질분자로 3-benzylideneanabaseine (1), 6'-chloro-3-benzylideneanabaseine (2), 3-benzylidenemyosmine (3-8) 및 3-cinnamylidenemyosmine (9-10) 유도체(Fig. 1)들의 치환기 변화( $R_1$ - $R_3$ )에 따른 미국 바퀴벌레(*Periplaneta americana* L.)의 nicotin acetylcholine 수용체(nAChRs)에 대한 결합 친화력 상수는 문헌값<sup>9</sup>을 이용하였다. 결합 친화력에 관한  $IC_{50}$ ( $\mu$ M) 값에 역의 대수(-log)를 취하여  $pIC_{50}$ 값으로 환산하여 사용하였다. 분자 모델링은 Sybyl(Ver. 7.2) 소프트웨어(Tripos)를 사용하였다. 통계적으로 상관성이 큰 최적모델을 얻는것이 선결과제이므로 test set을 설정하지않고 training set( $n=10$ )에 대하여 HQSAR 모델을 유도하였다. 또한, 분자조각 크기와 결합 친화력 상수와 관계의 관계를 알아보기 위하여 atoms, bonds 및 connections 파라미터를 기본적으로 선택한 다음에 분자 조각의 수를 2~10 bin 크기로 생성시키고 분자의 홀로그램<sup>10</sup>길이를 선택한 후, 계산을 실행하였다. 적절한 홀로그램 길이를 고정하고 다양한 분자조각 특징(atoms, bonds, connections, hydrogens 및 chirality)들의 조합으로 HQSAR 모델들을 유도하였다.

**부분 최소자승의 계산.** 부분최소자승(PLS) 분석<sup>11</sup>)은 Sybyl (Ver. 7.2) 프로그램(Tripos)를 사용하였다.<sup>12</sup>) QSAR 모델들의 예측력( $q^2$ )은 leave-one out (LOO) cross validation 과정에 의하여 결정되며 적절한 주성분의 수를 사용하여 cross-validation을 하지 않고 유도되는 모델에 대하여 최종 PLS 분석을 실행한다. 그리고 각 분자조각 중에 포함된 정보는 기본적으로 H원자, 수소결합 주개와 받개(donor 및 acceptor) 및 키랄성(chirality)이 제외된 채로 atoms, bonds 및 connections들이 홀로그램을 생성하는데 사용되었다. 그러므로 양호한 모델의 예측성은  $q^2$ 값( $r_{cv}^2$ )=0.50 이상 그리고 상관성은  $r_{ncv}^2$ =0.90 이상이어야 하며 HQSAR 결과는 PLS 분석에 의하여 색깔로 암호화 된 기여도로 출력되므로서 결합 친화력에 기여하는 분자들의 구조적인 특징을 시각적으로 비교 분석하였다.

**고 활성 분자의 예측과 설계.** 다루어진 화합물 중에서 가장 높은 결합 친화력 상수를 나타낸 6'-chloro-3-benzylideneanabaseine (2)을 기준으로 Optimizing QSAR tool(Sybyl; Ver.

Table 1. Observed binding affinity constants (obs. $pIC_{50}$ ) against nAChRs and predicted binding affinity (pred. $pIC_{50}$ ) by the optimized HQSAR model and their deviation (Dev.)

No.	Substituents			$pIC_{50}$	Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>
	$R_1$	$R_2$	$R_3$			
1 <sup>c)</sup>	H	H	H	1.46	1.53	-0.07
2 <sup>d)</sup>	H	H	H	1.67	1.57	0.10
3	OH	H	OH	0.92	0.68	0.24
4	OH	H	H	0.51	0.50	0.01
5	H	H	OH	-0.84	-0.59	-0.25
6	OCH <sub>3</sub>	H	OH	-0.59	-0.39	-0.20
7	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-0.66	-1.15	0.49
8	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-0.74	-0.69	-0.05
9 <sup>e)</sup>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-0.32	-0.28	-0.04
10 <sup>e)</sup>	H	H	H	-0.55	-0.32	-0.23
AVE. <sup>b)</sup> (PRESS <sup>b)</sup> )					0.17(0.47)	

$pIC_{50}$ :  $-\log Obs. IC_{50}$ , <sup>a)</sup>Predicted values by the optimized HQSAR model (IV-2), <sup>b)</sup>difference between observed ( $pIC_{50}$ ) values and predicted (pred. $pIC_{50}$ ) values, <sup>c)</sup>3-benzylideneanabaseine, <sup>d)</sup>6'-chloro-3-benzylideneanabaseine, <sup>e)</sup>3-cinnamylidenemyosmine, <sup>f)</sup>average residual of training set, <sup>g)</sup>predictive residual sum of squares of the training set.

7.2)을 적용하여 X 및  $R_1$ - $R_3$  위치에 다양한 치환기를 갖는 309 개의 화합물을 예측하였다. 이 중에서 가장 높은 결합 친화력을 나타는 화합물(P1~P10)을 설계하여 Table 4에 정리하였다. 여기에서 설계된 화합물들의 예측된 결합 친화력 상수의 계산은 다음의 순서에 따랐다. 즉, 다양한 치환기들이 도입되어 높은 친화력이 예측된 화합물들을 기준 10개의 data set 화합물들이 들어있는 data base에 넣고 PLS Table로 삽입한 후, 모델(IV-2)이 갖는 분자의 특징에 관련된 선택된 조건(Table 3)에서 PLS 분석을 실시하였다. 그 결과로부터 새로운 화합물들의 예측된 결합 친화력성을 계산하고 그에 따른 기여도를 분석하여 결합 친화력성에 기여하는 구조상 골격에 관한 정보에 기초하여 고 활성 분자를 설계하였다.

## 결과 및 고찰

**치환기 변화와 결합 친화력 상수.** 치환기( $R_1$ - $R_3$ )가 변화함에 따른 nAChRs에 대한 결합 친화력 상수를 Table 1에 정리하였다. 결합 친화력 상수의 크기는  $2 > 1 > 3$ 의 순서이었다. 2( $pIC_{50}=1.67$ )는 3-benzylideneanabaseine 분자 내, pyridine 고리의 6번 탄소원자에 chloro-기가 도입된 화합물로 제일 높은 결합 친화력 상수를 그리고 5( $pIC_{50}=-0.84$ )는 가장 낮은 결합 친화력 상수를 나타내는 화합물이었다. 특히, 3-benzylidenemyosmine (3-8) 유도체에서 전자 밀게인 hydroxyl-기(OH:  $\sigma_p=-0.36$ )가  $R_1$ -위치에서  $R_3$ -위치로 변화함에 따라 결합 친화력 상수가 감소하였다. 그러나 주로  $R_1$ -치환기가 전자 밀게( $\sigma < 0$ )로서의 크기가 클수록 결합 친화력 상수가 증가하는 경향이었고 입체적인 크기가 클수록 그리고 전자 밀게의 세기가 작아질수록 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>:  $\sigma_m=-0.21$  및 OCH<sub>3</sub>:  $\sigma_p=-0.12$ ) 친화력 상수가 뚜렷하게 감소하는 경향을 나타내었다. 특히, 3, 4 두 화합물에서 ortho-위치에  $R_1$ =hydroxyl-기가 공통으로 고정되어있는 경우에는  $R_3$ -치환기의 영향이 일정하여 Hammett<sup>13</sup>) 법칙이 성립하기 때문에 전자 밀게로

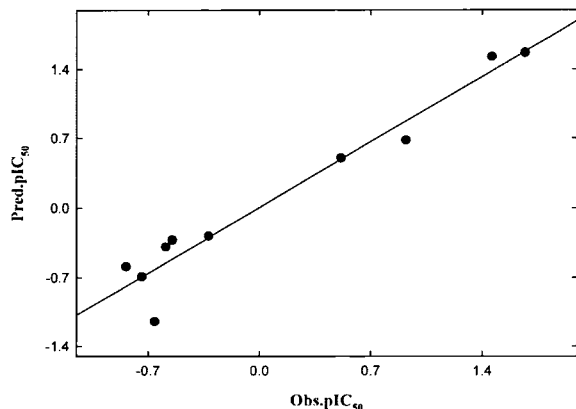


Fig. 2. Relationships between observed binding affinity constants ( $obs.pIC_{50}$ ) and predicted values ( $pred.pIC_{50}$ ) by the optimized HQSAR model (IV-2). Data set:  $Pred.pIC_{50} = 0.944Obs.pIC_{50} + 0.005$  ( $n = 10$ ,  $s = 0.236$ ,  $F = 134.225$ ,  $q^2 = 0.923$  &  $r^2 = 0.944$ ).

서  $R_1$ -치환기의 세기가 클수록 결합 친화력 상수가 증가하였다.

**분자 조각과 특징의 영향.** Table 1에는 부분 최소자승(PLS) 법으로 계산된 HQSAR 모델(IV-2)에 의하여 예측된 결합 친화력 상수와 선택된 모델에 의하여 예측된 결합 친화력 상수 ( $pred.pIC_{50}$ ) 및 이들 두 값의 차이값( $Dev.$ )을 각각 정리하였다. 모델의 유도에 사용한 training set의 평균편차가 비교적 낮은 편이어서 선택된 HQSAR 모델(IV-2)이 양호한 예측성을 나타내는 모델이었다. HQSAR 모델(IV-2)이 유도되는 과정을 설명하기 위하여 Table 2에는 결합 친화력 상수에 대한 분자조각 크기의 영향을 조사하여 정리하였다. HQSAR(IV) 모델은 분자 조각의 크기가 5~8 bin이고 best length가 71일 경우에 주 성분 분수가 4이었으며 예측성값은  $r_{cv}^2$  즉,  $q^2 = 0.468$  그리고 상관성 값이  $r_{ncv}^2 = 0.995$ 로 매우 양호한 예측성과 상관성을 나타내었다.

한편, 적절한 분자 조각의 크기 조건인 5~8 bin에서 조각의 특징을 탐색하여 Table 3에 정리하였다. 그 결과, HQSAR(IV) 모델 조건에서 분자조각 특징으로 atom & bonds 및 connections을 감안하였을 경우에는 상관성,  $r_{ncv}^2 = 0.961$ 을 유지 하였으나 예측성이  $r_{cv}^2(q^2) = 0.50$  이하를 나타내므로서 적절한 모델이 될 수 없었다. 그러나 hydrogen atoms를 분자 조각의 특징으로 감안하였을 경우(on)에는 가장 높은 예측성( $r_{cv}^2(q^2) = 0.507$ )과 상관성( $r_{ncv}^2 = 0.944$ )을 나타내는 HQSAR 모델(IV-2)을 얻었다. 그러므로 HQSAR (IV) 모델보다 선정된 HQSAR

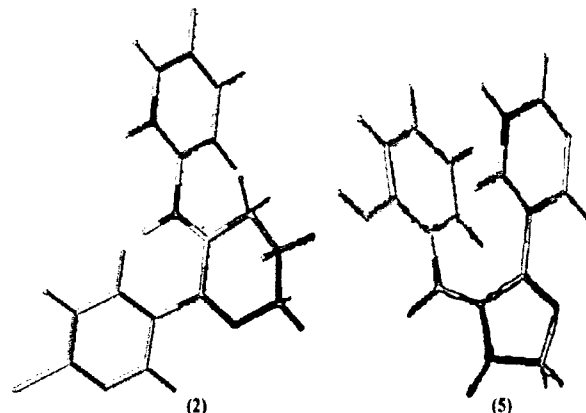


Fig. 3. Atomic contributions maps to binding affinity constants ( $obs.pIC_{50}$ ) between nAChRs and 3-benzylidenemyosmine analogues (2; 1.67 & 5; -0.84): Green color denotes the greatest contribution to affinity while red color denotes the lowest contribution to affinity while gray color signifies average contribution.

모델(IV-2)이 상관성은 감소되었으나 예측성이 증가되어 적절한 모델로서의 요건을 갖게 되었으므로 HQSAR 모델(IV-2)을 가장 양호한 모델로 선택하였다. 그리고 Fig. 2에는 관측된 결합 친화력 상수( $Obs.pIC_{50}$ )와 유도된 모델(IV-2)에 의하여 계산된 예측된 결합 친화력 상수( $Pred.pIC_{50}$ )와의 비례관계를 나타내었다. 매우 양호한 직선관계를 보이므로 예측성이 좋은 모델임을 알 수 있었다. 따라서 유도된 HQSAR 모델(IV-2) 뿐만 아니라, 이 직선 관계식( $Pred.pIC_{50} = 0.944Obs.pIC_{50} + 0.005$  ( $n = 10$ ,  $s = 0.236$ ,  $F = 134.225$ ,  $q^2 = 0.923$  및  $r^2 = 0.944$ )으로부터 결합 친화력 상수를 예측할 수 있다.

**분자내 원자들의 기여도.** HQSAR 모델(IV-2)의 결합 친화력 상수에 관한 기여도를 비교 분석하기 위하여 Fig. 3에는 가장 큰 결합 친화력 상수를 보인 화합물(2:  $obs.pIC_{50} = 1.67$ )과 가장 낮은 화합물(5:  $obs.pIC_{50} = -0.84$ )의 기여도를 나타내었다. 분자내 초록색은 활성에 기여하는 부분이고 붉은색은 활성에 기여하지 않는 부분이며 회색은 중간정도의 활성을 나타낸다. 기여도에서 6'-chloro-3-benzylidenemyosmine의 구조내의 1,4,5,6-tetrahydropyridine 고리의 대부분이 녹색과 노란색으로 나타난 반면에 3-cinnamylidenemyosmine의 pyrrole의 구조가 주황색 및 붉은색으로 나타난 것으로 보아 pyrrole 구조가 친화력 상수에 기여하지 않음을 알 수 있었다. 그러므로 결합 친화력 상

Table 2. The HQSAR analyses for the influence of various fragment sizes on the key statistical parameters using the best fragment distinction (atoms, bonds & connections)

Model No.	Fragment size	Best Length	Statistical parameters <sup>a)</sup>				
			$r_{cv}^2(q^2)$	$SE_{cv}$ <sup>b)</sup>	$r_{ncv}^2$	$SE_{ncv}$ <sup>c)</sup>	NC <sup>d)</sup>
I	2~5	59	0.167	1.183	0.856	0.491	4
II	3~6	61	0.249	1.123	0.917	0.374	4
III	4~7	71	0.273	1.105	0.920	0.366	4
IV <sup>e)</sup>	5~8	71	0.468	0.945	0.961	0.256	4
V	6~9	353	0.284	1.096	0.959	0.262	4
VI	7~10	71	0.417	0.989	0.957	0.269	4

<sup>a)</sup>Training set,  $n = 10$ , <sup>b)</sup>standard error estimate in case of cross-validated (cv), <sup>c)</sup>standard error estimate in case of non-cross-validated (ncv), <sup>d)</sup>optimum number of component, <sup>e)</sup>the best of fragment size (bin).

Table 3. The HQSAR analyses for various fragment distinction on the key statistical parameters using fragment size default (5~8)

Model No.	Fragment distinctions	Best Length	Statistical parameters				
			$r^2_{cv}(q^2)$	$SE_{cv.}^{a)}$	$r^2_{ncv.}$	$SE_{ncv.}^{b)}$	$NC^{c)}$
IV-1	Atoms & bonds <sup>c)</sup>	307	0.081	1.080	0.961	0.256	4
IV	Connections	71	0.468	0.945	0.961	0.256	4
IV-2 <sup>d)</sup>	Hydrogen Atoms	83	0.507	0.909	0.944	0.306	4
IV-3	Donor & Acceptor	307	0.393	1.010	0.928	0.348	4
IV-4	Chirality <sup>g)</sup>	61	0.489	0.926	0.934	0.334	4

<sup>a)</sup>Standard error estimate: in case of cross-validated (cv), <sup>b)</sup>standard error estimate: in case of non-cross-validated (ncv), <sup>c)</sup>optimum number of component, <sup>d)</sup>the optimized model, <sup>e)</sup>the atoms and bonds flags are turned on, <sup>f)</sup>this option is used by combining with all fragment distinction.

Table 4. Predicted binding affinity constants (pred.pIC<sub>50</sub>) of designed 6'-chloroanabaseine and 6'-chloromyosmine analogues by the optimized HQSAR model (IV-2)

6'-chloroanabaseine					6'-chloromyosmine				
No.	Position	Substituent	Pred.pIC <sub>50</sub>	ClogP	No.	Position	Substituent	Pred.pIC <sub>50</sub>	ClogP
A1	C <sub>6</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	9.62	-1.64	M1	C <sub>5</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	7.89	-2.20
A2	C <sub>6</sub>	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	7.57	-1.54	M2	C <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	7.00	-2.10
A3	C <sub>4</sub> <sup>a)</sup>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	6.07	-1.96	M3	C <sub>4</sub>	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	6.43	-4.08

수는 6'-chloro-3-benzylideneanabaseine (2) 분자내 1,4,5,6-tetrahydropyridine 고리에 의존적이었다. 또한 치환체 별 기여도를 분석한 결과, 1, 2 분자내 1,4,5,6-tetrahydropyridine 고리가 3-benzylidenemyosmine (3-8) 분자내 1-pyrroline 고리보다 결합 친화력에 기여하였다. 그리고 치환기 변화와 결합 친화력 상수에서 언급된바와 같이 3-8 화합물 내, benzyl 고리상 전자 밀계의 세기가 증가할수록 benzyl 고리가 중간 정도의 결합 친화력에 기여함을 나타내었다.

**높은 친화력성 분자의 예측과 설계.** 기여도를 근거로 높은 결합 친화력 상수를 나타내는 화합물을 탐색하고 예측하기 위하여 optimizing QSAR tool을 적용하였다. 가장 큰 결합 친화력 상수를 나타낸 분자(2)에서 6'-chloropyridyl 고리를 삭제하였을 경우, 나머지 3-benzylidene-1,4,5,6-tetrahydropyridine의 예측된 결합 친화력 상수는 pred.pIC<sub>50</sub>=1.30이었다. 그리고 benzylidene 고리를 삭제하였을 경우, 6'-chloroanabaseine 고리는 pred.pIC<sub>50</sub>=2.56을 나타내었다. 이같은 결과로부터 anabaseine 고리 부분이 nAChRs에 대하여 친화력을 나타내는 주요 골격임을 알 수 있었다. 이에 기초하여 6'-chloroanabaseine과 6'-chloromyosmine, 두 분자내 pyridine 고리를 위시하여 1,4,5,6-tetrahydropyridyl과 1-pyrrolidine 고리의 C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> 및 C<sub>6</sub> 위치에 다양한 치환기가 도입되어 높은 결합 친화력 상수를 나타내는 화합물을 Table 4에 정리하였다. 여기에는 anabaseine 유도체(A; 1-3) 및 myosmine 유도체(M; 1-3) 6개 화합물들이 설계되었다. 특히, 1,4,5,6-tetrahydropyridyl 고리의 C<sub>5</sub> 원자 위치에 양하전을 띄는 trimethylamino기가 도입된 A-1 화합물이 가장 높은 친화력 상수(Pred.pIC<sub>50</sub>=9.62)를 나타낼 것으로 예측되었다. 따라서

nicotinoid와 유사 구조인 imidacprid의 살충활성은 nAChR의  $\alpha$ -bungarotoxin 반응점에 대한 결합 친화력으로 설명되고 있으므로<sup>14)</sup> 가장 양호한 최적화 된 HQSAR 모델(IV-2)로 설계된 trimethylamino 치환체들은 nChAR의 anionic site와 상호작용으로 비교적 높은 결합 친화력성을 발현할것으로 예상된다.<sup>7)</sup> 또한, 이들 화합물들은 IRAC<sup>15)</sup> 기준의 1-3 group에 속하는 화합물들이다. 살충제로서의 적정성을 검토하기 위하여 설계된 분자들의 물리-화학적 파라미터들을 계산하여 이미 보고된 기준에 적용하였다.<sup>16)</sup> 그 결과, 살충제의 생체내 흡수와 이행에 관련하여 가장 중요한 요소인 소수성(A1-A3: ClogP=-1.54~-1.96)은 물론, 그 이외 몇 가지 기준값과도 비슷한 수치를 나타내므로 이들 화합물들은 살충제로서 잠재력이 예상된다.

## 초 록

일련의 새로운 3-benzylidenemyosmine 유도체들의 구조 변화와 미국 바퀴벌레(*Periplaneta americana* L.)의 nicotin acetylcholine 수용체 (nAChRs) 사이의 결합 친화력 상수에 관한 정량적인 구조와 활성과의 관계를 분자 홀로그램(H) QSAR 방법으로 검토하였다. 친화력 상수에 관하여 가장 양호한 HQSAR 모델은 분자조각 크기 5~8 bin 조건에서 유도된 모델(IV-2)이었다. HQSAR 모델(IV-2)은 높은 예측성( $q^2=0.507$ )과 상관성( $r^2_{ncv.}=0.944$ )에 근거하여 양호한 통계값들을 나타내었다. 그리고 HQSAR 기여도로부터 결합 친화력 상수는 분자내 anabaseine 고리에 의존적이었으며 결합 친화력성이 높은 화합물들이 최적화된 모델(IV-2)에 의하여 설계되었다.

**Key words:** 3-benzylidenemyosmine 유도체, nicotinic acetylcholine 수용체(nAChRs), HQSAR 모델, 결합 친화력 상수, 분자설계

### 감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로(No. R11-2002-100-03005) 수행되었음.

### 참고문헌

1. Levin, E. D. and Simon, B. B. (1998) Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals, *Psychopharmacology* (Berlin). **138**, 217-230.
2. Kem, W. R., Mahnir, V. M., Papke, R. L. and Lingle, C. J. (1997) Anabasine is a potent agonist on muscle and neuronal alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **283**, 979-992.
3. Sung, N. D., Kim, D. W. and Jung, H. S. (2005) Molecular holographic QSAR model on the herbicidal activities of new 2-(4-(6-chloro-2-benzoxazoloyloxy)phenoxy)-N-phenylpropionamide derivatives and prediction of higher activity compounds. *Korean J. pesticide Sci.*, **9**, 279-286.
4. Kubinyi, H. (1993) 3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications, ESCOM. Leiden.
5. Sung, N. D., Jang, S. C. and Choi, K. S. (2006) CoMFA and CoMSIA on the neuroblocking activity of 1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-2-nitroiminoimidazolidine analogues. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **27**, 1741-1746.
6. Sung, N. D., Yu, S. J. and Kang, M. S. (1997) Kinetics and mechanism of hydrolysis insecticidal imidacloprid. *Agri. Chem. & Biotech.*, **40**, 53-57.
7. Sung, N. D., Kang, M. S., Jang, H. S. and Kim, D. W. (1996) Influence of 3-N-substituents (R) on the insecticidal activities of imidacloprid and its analogues. *Agric. Chem. & Biotechnol.*, **39**, 140-146.
8. Lowis, D. R. (1997) HQSAR. A new, highly prediction QSAR technique. Tripos Technical Notes, Vol. 1., No. 5.
9. Ikeda, I., Utsunomiya, T., Sadamitsu, M., Ozoe, Y. and Mochida, K. (2006) Affinity of 3-benzylidene- and 3-cinnamylidene-myosmine analogues for *periplaneta americana* nicotinic acetylcholine receptors. *J. Pestic Sci.* **31**, 417-419.
10. Heritage, T. W. and Lowis, D. R. (1999) Molecular Hologram QSAR. Ch. 4., *In Rational Drug Design; Novel Methodology and Practical Applications* (ed. Parrill, A. L. and M. R. Reddy), ACS Symposium Series 719, American Chemical Society, Washington, DC.
11. Stahle, L. and S. Wold (1988) Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research, *Progr. Med. Chem.* **25**, 292-334.
12. Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, USA.
13. Chapman, N. B. and Shorter, J. (1978) Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances. Plenum Press. New York and London.
14. Tomizawa, M. and Yamamoto, I. (1993) Structure activity relationships of nicotinoids and imidacloprid analogues. *J. Pesticide Sci.*, **18**, 91-98.
15. RAC: IRAC (2002) Mode of action classification, Insecticide resistance action committee, Plantprotection. Org. IRAC.
16. Sung, N. D. and Song, S. S. (2003) The range of physico-chemical parameters for the active ingredients of fungicides and insecticides as crop protection agents. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **46**, 280-284.