

## 고추역병균 (*Phytophthora capsici*)에 대한 N-Phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 살균활성에 관한 3D-QSAR 분석과 고효성 화합물의 예측

성민규<sup>1</sup> · 강규영<sup>1</sup> · 조윤기<sup>2</sup> · 성낙도<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, <sup>2</sup>경상대학교 농업생명과학대학 환경생명화학전공

### 3D-QSAR Analysis on the Fungicidal Activity with N-Phenylbenzenesulfonamide Analogues against *Phytophthora* blight (*Phytophthora capsici*) and Prediction of Higher Active Compounds

Min-Gyu Soung<sup>1</sup>, Kyu-Young Kang<sup>2</sup>, Yun-gi Cho<sup>1</sup> and Nack-Do Sung<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Applied Biologies and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-784, Korea

<sup>2</sup>Division of Applied Life Science, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Korea

Received July 23, 2007; Accepted August 30, 2007

3D-QSARs on the fungicidal activity of N-phenylbenzenesulfonamide and N-phenyl-2-thienylsulfonamide analogues (1-37) against *Phytophthora* blight (*Phytophthora capsici*) were studied quantitatively using CoMFA and CoMSIA methods. The statistical results of the optimized CoMFA (2) model ( $r^2_{cv}(q^2) = 0.692$  &  $r^2_{ncv} = 0.965$ ) show better predictability and fitness than CoMSIA (2) model ( $r^2_{cv}(q^2) = 0.796$  &  $r^2_{ncv} = 0.958$ ). The fungicidal activities according to the information of the optimized CoMFA (2) model were dependent upon the steric and electrostatic fields of the molecules. Therefore, from the contribution contour maps of CoMFA (2) model, it is expected that 63% contribution was caused by the steric bulk of meta-substituent ( $R_1$ ) on the S-phenyl ring. Also, the other contribution level of 32.9% was represented by the positive charged  $R_4$ -group ( $R_1$ ) on the N-phenyl ring and para-substituent ( $R_1$ ) on the S-phenyl ring. A series of higher active compounds,  $R_1 = 3$ -decyl substituent ( $pred.pI_{50} = 5.88$ ) etc. were predicted based on the findings.

**Key words:** CoMFA, CoMSIA, 3D-QSAR, fungicidal activity, N-phenylbenzenesulfonamides, N-phenyl-2-thienylsulfonamides, *Phytophthora* blight (*Phytophthora capsici*)

## 서 론

대부분의 sulfonamide 유도체는 benzenesulfonyl chloride와 amine 류의 반응으로부터 용이하게 합성되는 화합물로 sulfonamide group은 화학요법적인 항박테리아 활성(antibacterial)을 가지고 있는 것으로 잘 알려져있으며 인슈린 방출자극 및 carbonic anhydrase 저해활성<sup>1</sup>과 세포주기 저해제<sup>2</sup> 등, 다양한 약리학적 활성을 나타낸다. 또한, 이들 화합물은 농업용 약제중<sup>3</sup> 식물병원성 살균제 및 살충제 뿐 아니라, 특히, 제초제로서도<sup>4</sup> 그 용도가 잘 알려져있다. 농업용 살균제로서 sulfonamide계 화합물들은 p-aminobenzoic acid와 pteridien 그리고 glutamic acid

로부터 dihydrofolic acid를 생합성하는 과정중 p-aminobenzoic acid에 대한 경쟁적 길항작용에 의해서 dihydrofolic acid의 생성을 저해함으로써 몇 가지 세균들에 대하여 살균활성<sup>5,7</sup>을 나타낸다고 보고되었다.<sup>8</sup>

최근에는 acetolactate synthase(ALS) 저해작용에 의한 새로운 제초제로서 sulfonamide계 화합물인 Penoxsulam(상표명; Granite)<sup>9</sup>을 생물학적인 표적에 적용하기 위하여 결합에너지와 분자인지도 향상에 기여할 구조-기반설계(SBD: structure-based design)<sup>10</sup>에 기초한 형태효과(conformational effect)<sup>11</sup>에 대하여 연구되고있다. 뿐만 아니라, sulfonamide 유도체들의 잣빛곰팡이병균(*Botrytis cineria*)에 대한 살균활성에 관한 위상학적인 하부구조적 분자설계(TOPS-MODE: topological sub-structural molecular design)에 적용한 정량적인 구조와 활성관계(QSAR)에서 전자끌개인 nitro-치환체가 생물활성에 가장 큰 기여를 나타내었으나, amide와의 ortho-effect가 존재할 경우에는 낮은 활

\*Corresponding author  
Phone: +82-42-821-6737; Fax: +82-32-825-3306  
E-mail: ndsung15@hanmail.net

성을 보이는 것으로 보고되기도 하였다.<sup>12)</sup>

저자들은<sup>13)</sup> 모잘록병균(*Pythium ultimum*)에 대한 N-phenylbenzenesulfonamide 유도체들의 살균활성에 관한 3차원적인 구조와 활성관계(3D-QSAR)<sup>14)</sup>를 검토한 결과, N-phenyl 고리상 R<sub>4</sub>-치환기의 친수성과 수소결합 받게로서의 성질이 살균활성에 기여할 것으로 보고한 바 있다. 본 연구에서는 전보에 이어서<sup>13)</sup> 고추역병균(*Phytophthora capsici*)의 살균활성에 관한 3D-QSAR을 검토하고 살균활성을 개선할 수 있는 구조적 특징에 관하여 논의하였다.

## 재료 및 방법

**3D-QSAR/PLS 계산.** 기질 분자로서 N-phenylbenzenesulfonamide(1-30) 및 N-phenyl-2-thienylsulfonamide(31-37) 유도체(Fig. 1)들의 S-phenyl 또는 S-thienyl 고리상 R<sub>1</sub>-치환기와 N-phenyl 고리상 R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> 치환기 변화에 따른 고추역병균(*Phytophthora capsici*)에 대한 살균활성(*obs.pl*<sub>50</sub>)은 문헌<sup>15,16)</sup>과 저자(Kang)의 일부 자료를 활용하였다. 한편, 3D-QSAR 분석(CoMFA 및 CoMSIA)은 Sybyl 분자 모델링(Tripos) 소프트웨어(Ver. 7.3)를 사용하여 전보와 같은 조건과 과정으로<sup>13)</sup> 수행하였다. 원자의 부분적인 전하는 Gasteiger-Hückel charge를 적용하였으며<sup>17)</sup> 분자의 정렬은 atom based fit(AF)<sup>18)</sup>과 field fit(FF)<sup>19)</sup>의 2가지 정렬 방법들을 사용하였다. 모두 37개의 data set 화합물 중, training set 화합물 30개를 대상으로 3D-QSAR 모델을 유도하였으며 무작위로 추출된 7개의 화합물을 test set으로 설정하였다. 3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 3D 구조적 특징에 관한 설명인자와 생물 활성간의 상관관계를 부분최소자승(PLS)법<sup>20)</sup>으로 분석하여 최적의 CoMFA 및 CoMSIA 모델들을 유도하고 통계값을 얻었다. 그리고 Optimizing QSAR 방법(cycle; 600 및 Hit: 400)으로 최적 모델의 정보에 기초하여 높은 저해활성 화합물을 예측하였다.

## 결과 및 고찰

기질 분자(Fig. 1)들의 S-phenyl 또는 S-thienyl 고리상 R<sub>1</sub>-치환기와 N-phenyl 고리상 R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> 치환기 변화에 따른 작물의 고추역병균(*Phytophthora capsici*)에 대한 살균활성(*obs.pl*<sub>50</sub>)과 두 정렬 조건에서 가장 양호한 통계값을 보인 CoMFA(2) 및 CoMSIA(2) 모델로 예측된 활성값(*pred.pl*<sub>50</sub>) 그리고 관측값과 예측값의 편차(Dev.) 및 통계값(Ave. 및 PRESS)을 Table 1에 정리하였다. 다루어진 화합물 중에서 4가 제일 높은 살균활성(*obs.pl*<sub>50</sub> = 5.63)을, 그리고 화합물, 28이 제일 낮은 살균활성(*obs.pl*<sub>50</sub> = 3.61)을 나타내었다. 또한 정렬 조건과 grid의 범위(1.0~3.0Å) 그리고 CoMFA 장과 CoMSIA 장의 조합에 따라 유도된 모델의 통계값을 Table 2에 정리하였다.

**CoMSIA 모델.** CoMSIA 모델들의 AF정렬 조건에서 예측성(*r*<sup>2</sup><sub>cv</sub> 또는 *q*<sup>2</sup>)은 0.725~0.757, 상관성(*r*<sup>2</sup><sub>ncv</sub>)은 0.913~0.953 그리고 FF정렬 조건에서 CoMFA 모델들의 예측성(*r*<sup>2</sup><sub>cv</sub> 또는 *q*<sup>2</sup>)은 0.774~0.797, 상관성(*r*<sup>2</sup><sub>ncv</sub>)은 0.931~0.958로 양호하였다. 이 중에서 통계적으로 가장 양호한 모델은 CoMSIA (1-2) 모델이었으

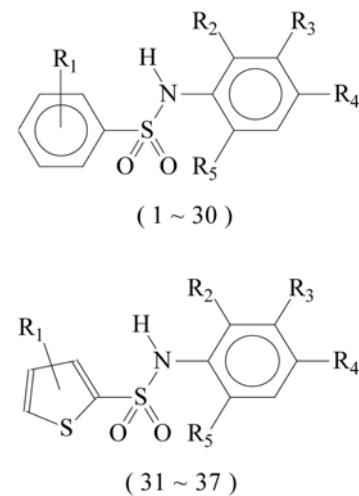


Fig. 1. General structures of N-phenylbenzenesulfonamide and N-phenyl-2-thienylsulfonamide analogues (R<sub>1</sub>~R<sub>5</sub>).

며 특히, CoMSIA (2) 모델은 FF 정렬에서 입체장(S), 소수성장(H), 정전기장(E) 및 수소결합 주계장(H)이 조합된 조건에서 유도된 모델로 AF 정렬조건에서 유도된 CoMSIA 1 모델보다 양호하였다. 최적의 CoMSIA (2) 모델은 grid 3.0Å에서 성분수는 5이고, 예측성과 상관성은 각각 *r*<sup>2</sup><sub>cv</sub>(*q*<sup>2</sup>) = 0.796 및 *r*<sup>2</sup><sub>ncv</sub> = 0.958이었다. 특성장에 따른 기여도(Table 3)는 소수성장 50.1%, 정전기장 23.7%, 입체장 13.9%, 수소결합 주계장이 12.2%이었다. 따라서 살균활성에는 기질분자의 소수성장 >> 정전기장 > 입체장 ≥ 수소결합 주계장의 순으로 소수성장이 가장 큰 기여비율(소수성장 : 정전기장 = 2 : 1 비율)을 나타내었다. 관측된 살균 활성값(*obs.pl*<sub>50</sub>)과 CoMSIA (2) 모델에 의한 예측된 살균 활성값(*pred.pl*<sub>50</sub>) 사이의 비례관계식(*pred.pl*<sub>50</sub> = 0.769*obs.pl*<sub>50</sub> + 1.013, n = 30, s = 0.264, F = 45.542 및 *r*<sup>2</sup> = 0.620)으로부터 상관성이 CoMFA (2) 모델보다 낮은 경향을 보였다.

**CoMFA 모델.** Table 2에는 정렬조건과 특성장의 조합에 따라 유도된 3D-QSAR 모델들 중에서 통계적으로 가장 양호한 모델들의 통계값들을 정리하였다. 먼저, CoMFA 모델을 유도하기 위하여 AF정렬 조건에서 CoMFA 모델들의 예측성(*r*<sup>2</sup><sub>cv</sub> 또는 *q*<sup>2</sup>)은 0.517~0.692, 상관성(*r*<sup>2</sup><sub>ncv</sub>)은 0.912~0.965 그리고 FF정렬 조건에서 CoMFA 모델들의 예측성(*r*<sup>2</sup><sub>cv</sub> 또는 *q*<sup>2</sup>)은 0.672~0.737, 상관성(*r*<sup>2</sup><sub>ncv</sub>)은 0.921~0.958로 매우 양호하였다. 이 중에서 통계적으로 가장 양호한 모델은 CoMFA (1-3) 모델이었으며 특히, AF정렬에 따라 표준장(St), 지시장(I) 및 수소결합장(H)이 모두 조합된 CoMFA (2) 모델이 FF 정렬 조건에서 유도된 모델보다 양호하였다. CoMFA (2) 모델은 grid 2.5Å에서 최적의 성분수는 5이었으며 예측성과 상관성은 각각 *r*<sup>2</sup><sub>cv</sub>(*q*<sup>2</sup>) = 0.737 및 *r*<sup>2</sup><sub>ncv</sub> = 0.958이었다. 그리고 기여도(Table 3)는 입체장 63.0%, 정전기장 32.9%, 소수성장이 4.1%였다. 따라서 고추역병균의 살균활성에는 기질 분자의 입체장 >> 정전기장 > 소수성장의 순으로 입체장이 가장 크게 기여하였으며 입체장과 정전기장은 2 : 1의 비율이었다. Fig. 2에는 관측된 살균 활성값(*obs.pl*<sub>50</sub>)과 CoMFA (2) 모델에 의한 예측된 살균 활성값(*pred.pl*<sub>50</sub>) 사이의 관계를 나타내었으며 비례관계식(*pred.pl*<sub>50</sub> =

**Table 1. Observed fungicidal activity (*obs.pl*<sub>50</sub>) against *Phytophthora* blight and predicted fungicidal activity (*pred.pl*<sub>50</sub>) by the optimized CoMFA models using two alignments**

No.	Substituents					<i>Obs.pl</i> <sub>50</sub>	CoMFA		CoMSIA	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>	Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>
1	4-Br	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.99	4.94	0.05	4.90	0.09
2	4-CH <sub>3</sub> O	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.49	4.68	-0.19	4.54	-0.05
4	2-F, 4-Cl	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.63	5.52	0.11	5.44	0.19
5	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.08	4.13	-0.05	4.16	-0.08
6	4-COCH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	4.38	4.43	-0.05	4.78	-0.40
7	2-CH <sub>3</sub> , 4-F	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.82	4.82	0.00	4.77	0.05
9	3-CH <sub>3</sub> , 4-Br	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	5.05	5.00	0.05	5.14	-0.09
10	4-COCH <sub>3</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.78	4.70	0.08	4.78	0.00
12	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	H	3.85	3.85	0.00	4.86	-1.01
13	2-NO <sub>2</sub> , 4-CF <sub>3</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.26	4.32	-0.06	4.20	0.06
16	4-Br	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.46	4.45	0.01	4.37	0.09
17	3-CH <sub>3</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.16	4.14	0.02	4.25	-0.09
18	4-CH <sub>3</sub> O	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.31	4.30	0.01	4.22	0.09
19	2-CH <sub>3</sub> , 4-F	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.15	4.12	0.03	4.20	-0.05
20	3-CH <sub>3</sub> , 4-Br	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.31	4.50	-0.19	4.51	-0.20
21	2-F, 4-Cl	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.57	4.72	-0.15	4.73	-0.16
22	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	3.92	3.73	0.19	3.88	0.04
23	4-COCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.05	4.11	-0.06	4.02	0.03
24	4-Br	H	CF <sub>3</sub>	F	H	4.57	4.51	0.06	4.31	0.26
25	2,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	3.93	3.95	-0.02	3.97	-0.04
26	2,5-(CF <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	3.90	3.86	0.04	3.91	-0.01
27	4-CH <sub>3</sub> O	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	3.79	3.79	0.00	3.76	0.03
28	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	3.61	3.63	-0.02	3.59	0.02
30	4-CH <sub>3</sub> O	H	CF <sub>3</sub>	F	H	4.41	4.39	0.02	4.26	0.15
31	2,5-(Cl) <sub>2</sub> thien-3-yl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.58	4.50	0.08	4.50	0.08
33	2-thienyl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.20	4.23	-0.03	4.36	-0.16
34	2-thienyl	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.71	4.67	0.04	3.87	0.84
35	2,5-(Cl) <sub>2</sub> thien-3-yl	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.78	4.77	0.01	4.59	0.19
36	2,5-(Cl) <sub>2</sub> thien-3-yl	H	H	CF <sub>3</sub>	H	4.43	4.40	0.03	4.27	0.16
37	2-thienyl	H	CF <sub>3</sub>	F	H	4.38	4.39	-0.01	4.42	-0.04
Ave. <sup>d)</sup> (PRESS) <sup>c)</sup>							0.055(0.184)		0.158(2.236)	

<sup>a)</sup>predicted values by the CoMFA(2) and CoMSIA (2) model <sup>b)</sup>difference between observed (*obs.pl*<sub>50</sub>) values and predicted (*pred.pl*<sub>50</sub>) values, <sup>c)</sup>average residual of training set, <sup>d)</sup>Predictive residual sum of squares of the training set.

0.963*obs.pl*<sub>50</sub>+0.162, n=30, s=0.080, F=786.431 및 r<sup>2</sup>=0.966) 으로부터 CoMFA 2 모델의 상관성이 양호함을 잘 설명하고 있다.

**CoMFA/CoMSIA 등고도.** 고추역병균에 대한 살균활성을 가장 잘 설명하는 CoMFA(2) 모델의 특성장에 관한 등고도를 Fig. 3에 나타내었다. 왼쪽은 입체장과 정전기장에 관한 등고도로서 녹색(green)은 입체적으로 큰 치환기가 도입 될수록 활성이 증가함을 의미하고 노란색(yellow)은 입체적으로 작은 치환기가 도입 될수록 활성이 증가함을 의미한다. 또한, 파란색(blue) 부분은 양전하를 그리고 붉은색(red)은 음전하를 띠는 치환기가 도입 될수록 활성이 증가함을 나타낸다. 따라서 기질 분자내 N-phenyl 고리의 R<sub>4</sub>-치환기와 S-phenyl 고리의 para-위치 R<sub>1</sub>-치환기가 양하전, S-phenyl 고리의 meta-위치에 R<sub>1</sub>-치환기가 입체적으로 클수록 살균 활성을 증가시킬 것으로 판단되었다. 오른쪽의 소수성(logP)장에 관한 등고도에서 N-phenyl 고리의 청록색(cyan)을 띠는 R<sub>4</sub>-치환기는 친수성을 그리고 S-phenyl의 para-위치에 붉은색(red)은 소수성을 선호하는 R<sub>1</sub>-치환기가 도입 될수록 살균활성이 증가할 것을 의미한다.

한편, CoMSIA (2) 모델의 특성장에 따른 등고도를 Fig. 4에 나타내었다. 왼쪽은 입체장과 정전기장에 관한 등고도로서 복잡한 양상을 나타내고 있다. 기질분자의 S-phenyl 고리의 R<sub>1</sub>-치환기로서 meta-위치에는 입체적으로 큰 치환기, meta- 및 para-위치 사이에는 양하전 그리고 넓게 분포되어있는 N-phenyl 및 S-phenyl 고리의 ortho- 및 para-위치에는 음하전을 띠는 치환기가 도입 될수록 활성이 증가할 것이라고 예상된다. 또한, 오른쪽의 소수성과 수소결합 주계장의 정보에 관한 등고도에 따르면 S-phenyl 고리의 meta-위치에 R<sub>1</sub>-치환기는 소수성(orange) 치환기가 그리고 N-phenyl 고리의 R<sub>2</sub>-치환기는 수소결합 주계(cyan)가 치환될수록 기질분자의 살균활성이 개선될 것이라고 판단된다. 그러나 모잘록병균(*Pythium ultimum*)의 경우에는<sup>13)</sup> N-phenyl 고리상 R<sub>4</sub>-치환기의 친수성과 수소결합 받게로서의 성질이 살균활성에 기여할 것으로 보고한 바 있다.

**고활성 화합물의 예측.** 3D-QSAR 모델들의 예측성을 검토하기 위하여 Table 1에 관련자료를 요약하였다. 즉, 정리된 평균 오차(Ave.: CoMFA = 0.055 및 CoMSIA = 0.158)는 화합물 별,

Table 2. Summary of statistical parameters from the best 3D-QSAR models with alignments

Models	No.	Fields	Alignments				PLS Analyses			
			AF	FF	Grid (Å)	NC	$r^2_{cv. a)}$	$r^2_{nev. b)}$	$SE_{nev. c)}$	$F^d)$
CoMFA	1	StH	√		2.5	5	0.698	0.963	0.091	124.697
CoMFA	2 <sup>e)</sup>	StIH	√		2.5	5	0.692	0.965	0.088	133.918
CoMFA	3	StIH		√	3.0	5	0.737	0.958	0.096	110.406
CoMSIA	1	SHyED	√		1.5	5	0.725	0.953	0.103	96.310
CoMSIA	2	SHyED		√	3.0	5	0.796	0.958	0.096	110.609

Abbreviations: St: standard field, I: indicator field, H: H-bond field, S: steric field, E: electrostatic field, Hy: hydrophobic field, D: H-bond donor, NC: number of component <sup>a)</sup>cross-validated  $r^2$ , <sup>b)</sup>non-cross-validated  $r^2$ , <sup>c)</sup>standard error estimate, <sup>d)</sup>fraction of explained versus unexplained variance., <sup>e)</sup>the most optimized model.

Table 3. Contributions ratio (%) of the optimized 3D-QSAR models

Contributions	CoMFA (2) <sup>a)</sup>	CoMSIA (2)
Steric	63.0	13.9
Electrostatic	32.9	23.7
Hydrophobic	4.1	50.1
H-bond donor	-	12.2

<sup>a)</sup>The most optimized model.

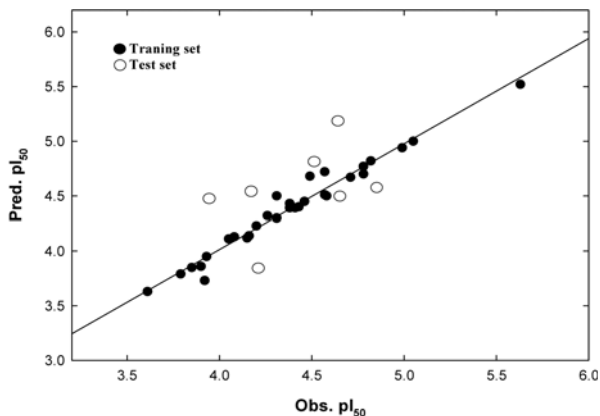


Fig. 2. Relationships between observed inhibition activity ( $obs.pl_{50}$ ) against *Phytophthora blight* and predicted inhibition activity ( $pred.pl_{50}$ ) by the optimized CoMFA (2) model (For training set;  $pred.pl_{50} = 0.963obs.pl_{50} + 0.162$ ,  $n = 30$ ,  $s = 0.080$ ,  $F = 786.431$ ,  $r^2 = 0.966$  &  $q^2 = 0.958$ ).

관측된 살균 활성값( $obs.pl_{50}$ )의 10% 이내의 수치를 나타내었을 뿐 아니라, PRESS 값을 비교한 바, Ave.값의 경우와 같이 CoMFA(2)모델이 작은 값을(PRESS: CoMFA(2)=0.184 및 CoMSIA(2)=2.236) 나타내므로 CoMFA(2) 모델이 양호한 모델이었다. Table 4에는 두 정렬조건에서 최적 모델의 유도시에 제외되었던 test set 화합물들의 관측값( $obs.pl_{50}$ )과 최적 모델에 적용한 예측값( $pred.pl_{50}$ ) 그리고 이들 두값의 편차(Dev.)을 정리하였다. 평균편차(Ave. = CoMFA(2) < CoMSIA(2))값으로부터 CoMFA(2) 모델이 CoMSIA(2) 모델보다 예측성이 우수함을 잘 설명하고 있다.

한편, 최적의 CoMFA(2) 모델에 기초하여 Optimizing QSAR 분석으로 가장 높은 살균활성이 설계된 5개 화합물(P1-P5)과 그들의 살균 활성값 그리고 기존의 고추역병균 방제에 사용되고 있는 Metalaxyl과의 상대적인 살균활성값의 비율을 Table 5

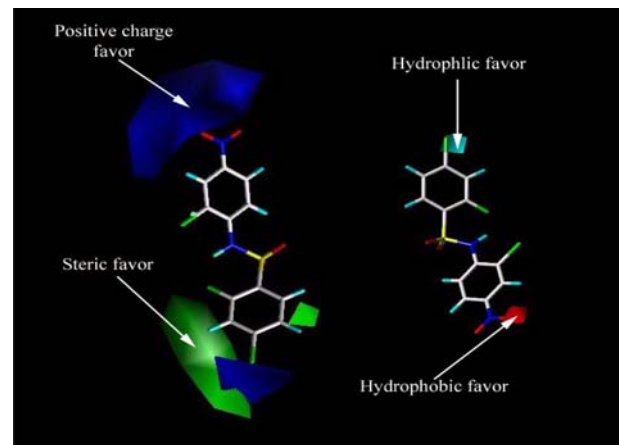


Fig. 3. The contour maps of the CoMFA (2) model for the standard, indicator (Left) and CoMFA-HINT (Right) for hydrophobic field ( $stdev \cdot coeff$ ). The most active compound (4) is shown in capped sticks.

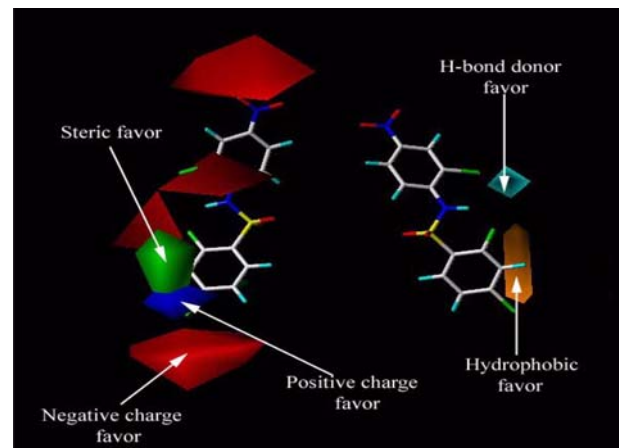


Fig. 4. The contour maps of the CoMSIA (2) model for steric, electrostatic, hydrophobicity and H-bond donor field ( $stdev \cdot coeff$ ). The most active compound (4) is shown in capped sticks.

에 요약하였다. 여기에서 예측된 화합물과 Metalaxyl의 살균<sup>15)</sup> 활성값이 서로 다른 조건에서 얻어진 값이므로 수평비교가 무리이나 정성적인 경향을 알아보려고 시도한 것이다. 특히, P1의 경우에는 training set 화합물 중에서 제일 높은 살균활성을 나타낸  $R_1 = 2-F$ , 4-Cl 치환체, 4( $obs.pl_{50} = 5.63$  및  $IC_{50} = 2.344 \times 10^{-6} M$ )보다 약 1.78배 그리고 Metalaxyl의 살균 활성값보다는

**Table 4. Observed fungicidal activity (*obs.pl<sub>50</sub>*) against *Phytophthora* blight and predicted fungicidal activity (*pred.pl<sub>50</sub>*) by the optimized models for the test set**

No.	Substituents					<i>pl<sub>50</sub></i>	CoMFA (2)		CoMSIA (2)	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>	Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>
3	3-CH <sub>3</sub> O	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.50	4.80	-0.30	4.72	-0.22
8	3-CF <sub>3</sub> , 4-Br	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.68	5.13	-0.45	5.40	-0.72
11	4-Br, 2-CF <sub>3</sub> O	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	3.98	4.48	-0.50	4.90	-0.92
14	3-Br, 5-CF <sub>3</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.62	4.52	0.10	4.92	-0.30
15	2,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	4.16	4.51	-0.35	5.11	-0.95
29	4-COCH <sub>3</sub>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	Cl	4.19	3.70	0.49	3.69	0.50
32	2-thienyl	H	Cl	Cl	H	4.85	4.45	0.40	4.36	0.49
	Ave. <sup>c)</sup>							0.370		0.586

<sup>a)</sup>The values were calculated according to the optimized models in Table 2., <sup>b)</sup>difference between observed (*obs.pl<sub>50</sub>*) values and predicted (*pred.pl<sub>50</sub>*) values.

**Table 5. Predicted fungicidal activities (*pred.pl<sub>50</sub>*) of designed compounds by the optimized CoMFA (2) model**

No.	R <sub>1</sub> <sup>a)</sup>	Pred.	IC <sub>50</sub> <sup>b)</sup>	Rel. <sup>c)</sup>
P1	3-Decyl	5.88	1.318	6.74
P2	2-Dodecyl	5.82	1.513	5.87
P3	3-PMe <sub>2</sub>	5.80	1.513	5.87
P4	3-NHSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5.80	1.584	5.60
P5	3-n-Octyl	5.79	1.621	5.48
	Metalaxyl	5.05 <sup>d)</sup>	8.878	1.00

<sup>a)</sup>R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H, <sup>b)</sup>× 10<sup>-6</sup> M, <sup>c)</sup>relative ratio to the fungicidal activity of metalaxyl, <sup>d)</sup>observed fungicidal activity.<sup>15)</sup>

약 6.74배 높은 경향을 나타내었다. 이 같은 결과는 최적의 CoMFA(2) 모델에 관한 정보에 기초하여 살균활성의 63%가 입체적으로 큰 *S*-phenyl 고리의 *meta*-치환기(R<sub>1</sub>)에 의하여 그리고 나머지 살균활성의 32.9%가 양하전을 띄는 *N*-phenyl 고리의 R<sub>4</sub>-치환기와 *S*-phenyl 고리의 *para*-치환기(R<sub>1</sub>)에 기인한 것으로 설명된다. 이와같이 예측된 화합물들이 개발대상 후보수준의 화합물로 인정받으려면 독성측면에 관련한 부분에 대하여 객관성이 검증되어야한다. 그러나 개발의 첫 단계는 가장 높은 활성 화합물을 탐색하는 일이다.

## 초 록

고추역병균(*Phytophthora capsici*)에 대한 *N*-phenylbenzenesulfonamide 및 *N*-phenyl-2-thienylsulfonamide 유도체(1-37)들의 살균활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계(3D-QSARs)들을 비교 분자장 분석(CoMFA)과 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 각각 검토하였다. CoMFA(2) 모델 ( $r_{cv}^2(q^2) = 0.692$  및  $r_{ncv}^2 = 0.965$ )이 CoMSIA(2) 모델 ( $r_{cv}^2(q^2) = 0.796$  및  $r_{ncv}^2 = 0.958$ )보다 상관성과 예측성이 양호하였다. 최적의 CoMFA(2) 모델에 따른 살균활성은 분자의 입체장과 정전 기장에 의존적이었다. 또한, CoMFA(2) 모델의 등고도 분석 결과로부터 살균활성의 63%가 입체적으로 큰 *S*-phenyl 고리의 *meta*-치환기(R<sub>1</sub>) 그리고 나머지 살균활성의 32.9%가 양하전을 띄는 *N*-phenyl 고리의 R<sub>4</sub>-치환기와 *S*-phenyl 고리의 *para*-치환기(R<sub>1</sub>)에 기인하는것으로 예측되었으며 이같은 사실에 기초하

여 일련의 고효성 화합물, R<sub>1</sub> = 3-decyl 치환체 (*pred.pl<sub>50</sub>* = 5.88) 등이 예측되었다.

**Key words:** 3D-QSAR, CoMFA, CoMSIA, *N*-phenylbenzenesulfonamide 및 *N*-phenyl-2-thienylsulfonamide 유도체, 살균활성, 고추역병균(*Phytophthora capsici*)

## 참고문헌

- Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. and Supuran, C. T. (2003) Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr. Med. Chem.* **10**, 925-953.
- Bouissane, L., Kazzouli, E. S., Le'once, S., Pfeiffer, B., Rakib, E. M., Khoulil, M. and Guillaumeta, G. (2006) Synthesis and biological evaluation of *N*-(7-inda-zoly)benzenesulfonamide derivatives as potent cell cycle inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 1078-1088.
- Tomlow, C. D. S. (2006) In *The Pesticide Manual* (14th ed.), British Crop Production Council (BCPC) Publication, Hampshire, UK.
- Andrea, T. A., Artz, S. P., Ray, T. B. and Pasteris, R. J. (2000) In *Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals; Structure-Activity Relationships of Sulfonylurea Herbicides*. (Draber, W. and Fujita, T. eds.), CRC Press, London, Ch. 15, pp. 373-395.
- De Benedetti, P. G. (1991) In *Progress in drug research* (ed. Jucker), pp. 361-417, E., Birkhäuser Verlag, Basel.
- Zani, F. and Vicini, P. (1998) Antimicrobial activity of some 1,2-benzisothiazoles having a benzenesulfonamide moiety. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **331**, 219-223.
- Mandell, G. L. and Petri Jr., W. A. (1995) In *The pharmacological basis of therapeutics., Antimicrobial agents: sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxa zole, quinolones and agents for urinary tract infections*. 9th ed., Hardman, J. G., New York, Mcgraw-Hill, pp. 716-722.
- Eliopoulos, G. M., and Moellering Jr., R. C. (1991) In *Laboratory medicine; Antibiotics*. (3th ed. Lorian, V., Williams & Willkins, Batimore, Ch. 13.
- Roberts, D. W., Knuteson, J. A. and Jackson, R. (2003) In *The dissipation of penoxsulam in flooded rice fields. Pesticides in*

- air, plant, soil & water systems; XII Symposium pesticide chemistry*; Piacenza, Italy, pp. 349-357.
10. Hubbard, R. E. (2006) In *Structure-Based Drug Discovery; An Over View*. RSC, Cambridge.
  11. Senger, S., Chan, C., Convery, M. A., Hubbard, J. A., Shah, G. P., Watson, N. S. and Young, R. J. (2007) Sulfonamide-related conformational effects and their importance in structure-based design. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**, 2931-2934.
  12. Saiza-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*-arylbenzenesulfonamides against *Botrytis cineria*. *J. Mol. Graphics Modelling* **25**, 680-690.
  13. 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*-phenylbenzenesulfonamide Analogues. *Kor. J. Pesticide Sci.* **11**, 8-17.
  14. Akamatsu, M. (2002) Current State and Perspectives of 3D-QSAR, *Curr. Topics Med. Chem.* **2**, 1381-1394.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.), American Chemical Society, Washington, D.C., pp. 205-226.
  19. 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.
  20. Cramer, R. D., Bunce, J. D. and Patterson, D. E. (1988) Cross-validation, Bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. Act. Relat.* **7**, 18-25.