

## *para*-Chloroamphetamine에 유도된 흥분작용에 대한 항우울 약물 Tricyclic Isoxazole 유도체들의 3D-QSAR 분석

최민성 · 성낙도 · 명평근\*<sup>#,</sup>

(주) 스카이 솔루션, \*충남대학교 약학대학

(Received August 6, 2010; Revised April 6, 2011; Accepted April 8, 2011)

### 3D-QSAR Analysis of Antidepressant, Tricyclic Isoxazole Analogues against *para*-Chloroamphetamine-induced Excitation

Min-Sung Choi, Nack-Do Sung and Pyung-Keun Myung\*<sup>#,</sup>

Sky Solution Inc., Business Incubation Center, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

\*College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

**Abstract** — To search a new anti-depressant agents against *para*-chloroamphetamine-induced excitation, three dimensional quantitative-structure relationships (3D-QSAR) models between structure of 3a,4-dihydro-3H-[1]-benzopyrnona[4,3]isoxazoles (**1-30**) and their inhibitory activity against *para*-chloroamphetamine-induced excitation were performed and discussed quantitatively using comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) methods. From these basis on the findings, the optimized CoMSIA-2F model ( $q^2=0.793$  and  $r^2=0.952$ ) showed the best statistical results. And also, it is found that the *para*-chloroamphetamine inhibitory activity from the optimized CoMSIA-2F model was dependent on steric field (35.2%) and electrostatic field (64.8%) of tricyclic isoxazoles. Particularly, it is predicted that the inhibitory activity against *para*-chloroamphetamine-induced excitation will be able to increase by the designed compounds from the CoMSIA-2F model.

**Keywords** □ *para*-chloroamphetamine-induced excitation, tricyclic isoxazoles, new anti-depressant agents, 3D-QSAR

우울증은 정동(情動)장애(Affective disorders)의 일종으로서 기분의 교란과 더불어 생물학적 증상에 해당하는 행동, 에너지, 식욕 및 수면의 변동이 동반되는 상태를 의미하며, 고혈압, 당뇨병이나 요통 등과 같은 만성질환들과 마찬가지로 사회적, 신체적 장애를 일으키는 질환으로 그 진단은 the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder(DSM-IV-TR)에 기반을 둔 근거에 의거한다.<sup>1)</sup> 우울증을 앓는 사람 중 10~15%가 결국 자살에 이른다고 알려져 있으며,<sup>2)</sup> 장기결근, 생산성 손실, 자살로 인한 조기사망 등으로 인한 사회적 손실 비용도 막대하다.<sup>3)</sup> 세계 보건기구(WHO)에 따르면, 1990년도 기준으로 우울증으로 인한 사회경제적 부담은 계속 늘어서 2020년에는 모든 질병 중 2위를 차지할 것으로 전망했다.<sup>4)</sup> 정신질환 실태 역학조사에 따르면 2006년 우리나라의 우울증 평생 유병률은 6.1%(주요 우울

장애 5.6%, 기분부전장애 0.5%)이며, 2001년 5.2%에 비해 증가한 것으로 나타났다.<sup>5)</sup> 현재, 우울증의 원인에 대한 정확한 결론은 내려지지 않은 상태이며 유전적,<sup>6)</sup> 환경적 및 신경화학적 영향<sup>7,8)</sup> 모두가 관여하는 것으로 알려져 있을 뿐이다. 그러나, 대부분의 약물치료 방법은 우울증의 원인에 대한 여러 학설들 중 모노아민 가설(monoaminergic hypothesis of depression)에 근거하여 수립되었다고 볼 수 있다. 모노아민 가설에서는 우울증이 모노아민, 즉 Norepinephrine(NE), Noradrenaline(NA), Serotonin(5-HT, SER) 및 Dopamine(DA) 등 아민계 신경전달물질의 기능이 결여에 의해 발생한다고 보고 있다.<sup>9)</sup> 이 가설에 기초하여 현재 대부분의 경우, 일반적으로 사용되는 우울증에 대한 약물 치료는 시냅스로부터 serotonin을 제거하는 것을 억제해 시냅스 후 뉴런에서 serotonin 관련 활성이 증가하도록 하는, 선택적인 serotonin reuptake inhibitors(SSRIs-fluoxetine, fluvoxetine, paroxetine, and sertraline)가 사용되고 있다.<sup>10,11)</sup> 그러나, 대부분 amine의 양적 증가는 빠르나 치료효과는 지속적 amine 증가 후, 수용체 하향조절 또는 자연성 적응과정에 따라 약물 투여 1~

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 042-821-5929 (팩스) 042-823-6566  
(E-mail) pyung@cnu.ac.kr

2주 후에 delayed therapeutic effect가 발현되며 또한, NE, 5-HT의 작용 증가에 따른 다양한 부작용이 유발되는 것으로 알려져 있다.<sup>12)</sup>

Amphetamine 유도체들은 p-chloroamphetamine(PCA), methamphetamine (MMA), 및 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) 등이 대표적이며 이러한 화합물군은 설치류에 있어서 이상 고열(hyperthermic) 반응을 유도하며,<sup>13)</sup> 흥분 반응, 상동적 행동, 정신분열증 유사반응 등을 유도한다고 알려져 있다. 특히, PCA는 5-HT와 5-hydroxy-indoleacetic acid(5-HIAA)를 장기적으로 감소시키는 serotonergic neurotoxin으로써,<sup>14)</sup> 5-HT transporter를 통하여 5-HT 신경말단으로 uptake된 후, 5-HT nerve terminal에서 5-HT의 방출(release)을 일으킴으로써 고유의 약리작용을 발현한다. 따라서, 특정 신약후보 물질이 투여된 후, PCA 투여 시, PCA에 의해 나타나는 흥분작용을 억제한다면, 이는 그 신약후보 물질이 5-HT transporter를 억제함을 의미한다. 따라서 이러한 PCA 투여 모델에서의 특정 신약후보 물질의 약리작용은 5-HT transporter 억제에 의한 5-HT의 방출 증가작용 즉, 기존의 약물인 SSRI의 작용과 동일한 약리작용으로 해석될 수 있다.

약물분자구조의 요소는 전통적으로 receptor에 대한 active 화합물의 공통적인 원자나 functional group, 혹은 화합물의 활성에 필수적인 원자나 functional group으로 정의된다. 이러한 약물분자구조적 mapping은 새로운 화학적 구조를 알아내는데 그 가치가 있는데, lead structure를 최적화하기 위해서는 정량적 활성 data와 구조적 속성에 관한 정보는 필수적이라 할 수 있다.<sup>15)</sup> 따라서 본 연구에서는 특이적으로 5-HT의 재흡수를 억제하면서 동시에 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenergic autoreceptors의 기능을 차단하는 것으로 보고된 tricyclic isoxazole 유도체<sup>16-19)</sup>를 대상으로 한 동물 실험결과로부터 어떤 화합물이 항우울 약물로서 최적의 조건을 보유하고 있는지를 검증하여 최종적으로 최적의 항우울 신약 후보물질을 동정하고자 하였다. 따라서 새로운 항우울 신약후보 약물인 tricyclic isoxazole 유도체들의 치환기( $R_1 \sim R_5$ ) 변화에 따라 PCA에 의하여 유도되는 행동 약리학적 특성에 대한 저해활성( $p[CAI]_{50}$ )과 3차원적인 정량적 구조와 생물활성 관계(3D-QSAR)인 비교 분자장 분석(CoMFA) 및 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA)을 통하여 3a,4-dihydro-3H-[1]-benzopyrro[4,3]-isoxazole 유도체(이하 tricyclic isoxazole로 약함) (1-30)들이 항우울 신약후보 약물로써 갖추어야 할 최소한의 구조적 요건들에 대하여 검토하였다.

## 실험방법

### 분자 모델링

Serotonin(5-HT)의 흡수 저해와  $\alpha_2$ -adrenoceptor 차단이 이

중성 효과를 가지는 기질 분자로서 tricyclic isoxazole 유도체들 (1~30)의 *in vivo*에서 활성값( $p[CAI]_{50}$ )은 문헌값<sup>16-19)</sup>을 활용하였다. 3D-QSARs에 대한 비교분자장분석(CoMFA) 및 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA)은 Sybyl(Ver. 8.1) 프로그램(Tripos Inc.)을 사용하였다.<sup>20)</sup> 3D-QSAR 분석을 실행하기 위하여 기질 분자의 공통부분( $R=H$ )을 분자틀로 정하였다. 3차원 공간상의 정렬을 위하여 위치 에너지가 가장 낮은 안정한 분자를 simulated annealing 방법<sup>21)</sup>으로 탐색하였다. 공통적으로 정렬조건, Grid(Å), 주성분수(1-5) 그리고 특성장(CoMFA: 입체장, 정전기장, 소수성장 및 CoMSIA: 입체장, 정전기장, 소수성장, H-결합주계장 및 H-결합받계장)의 조합조건에서 가장 양호한 통계값을 나타내는 최적화된 모델을 전보<sup>22)</sup>의 조건과 방법으로 유도하였다. 가장 안정한 형태에서 수소를 제외한 분자를 분자틀로 정하여 모든 유도체들의 위치 에너지가 최소화된 가장 안정한 형태를 3차원 공간상에 atom based fit(AF) 방법과 field fit(FF) 등, 2가지 방법<sup>23,24)</sup>으로 정렬하였다.

### 부분 최소자승(PLS) 계산

3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 3차원적인 구조적 특성과 생물활성 간의 상관성을 부분 최소자승(PLS)법<sup>25)</sup>으로 계산하였다. 최적의 모델은 training set( $n=25$ ) 화합물을 대상으로(Table I) 유도되었으며 test set( $n=5$ )로부터(Table II) 모델의 예측성을 검토하였다. 이때 상관성이 좋은 모델을 유도하기 위하여 상관성에서 벗어나는 화합물을 test set 화합물로 선택하였다. 그러므로 유도된 모델의 예측성은 대체로 낮은 경향을 나타낼 것으로 예상된다. 제한된 규모의 data set을 대상으로 정량적인 구조-활성관계를 검토하여야 하므로 예측성보다 상관성이 큰 모델을 유도하기 위하여 상관성에서 벗어나는 화합물들을 test set 화합물로 선택하였다. 한편, 모델들의 유도되는 PLS계산과정에서 화합물이 하나씩 data set에서 제거되는 leave-one-out(LOO)방법으로 예측성 값인 cross-validated  $r^2(r^2_{cv})$  값 또는  $q^2$ 과 최적의 잠재적인 변수에 해당하는 주성분 수를 탐색하고 이를 바탕으로 상관성 값인 non-cross-validated  $r^2(r^2_{ncv})$  값을 얻었다. 이 같은 과정을 거쳐서 적합성이  $r^2_{ncv} \geq 0.90$  이상이고 예측성이  $r^2_{cv}(q^2) \geq 0.50$  이상의 값을 가지는 최적화된 모델이 안정성과 예측성을 갖는다고 판단한다.<sup>26)</sup>

## 실험결과 및 고찰

### PCA저해활성

Tricyclic isoxazole 분자(Fig. 1)와 저해활성과의 관계를 이해하기 위하여, 관측된 PCA 저해활성값( $Obs.\Delta pI_{50}$ )<sup>16-19)</sup>과 CoMFA 및 CoMSIA 모델 중에서 양호한 CoMFA-2F 및 CoMSIA-2F 모

**Table I** – Observed inhibition activity (Obs.p[CAI]<sub>50</sub>) of tricyclic isoxazoles against PCA-induced excitation and predicted activity (Pred.p[CAI]<sub>50</sub>) by the 3D-QSAR models for training set

































No.	Atom (X) & Substituents (R)						Obs.	CoMFA-2F		CoMSIA-2F	
	X	1	2	3	4	5		Pred. <sup>a)</sup>	$\Delta^{(c)}$	Pred. <sup>b)</sup>	$\Delta^{(c)}$
1	O	MeO-	MeO-	H	H		6.67	6.50	0.17	6.66	0.01
2	O	OMe-	MeO-	H	Me-		6.50	6.27	0.23	6.35	0.15
3	O	MeO-	MeO-	Me-	H		6.48	6.44	0.04	6.42	0.06
4	O	MeO-	MeO-	H	Me-		5.85	6.02	-0.17	- <sup>d)</sup>	-
5	O	MeO-	MeO-	Me-	H		6.37	6.57	-0.20	6.32	0.05
6	O	MeO-	MeO-	H	H		6.19	6.13	0.06	6.05	0.14
7	N	MeO-	MeO-	H	H		5.85	- <sup>d)</sup>	-	5.85	0.00
8	O	MeO-	MeO-	H	Me-		5.87	6.03	-0.16	5.98	-0.11
9	O	MeO-	MeO-	H	Me-		5.78	- <sup>d)</sup>	-	- <sup>d)</sup>	-
10	O	MeO-	MeO-	Me-	H		5.79	5.73	0.06	- <sup>d)</sup>	-
11	O	H		H	H		5.57	5.66	-0.09	5.51	0.06
12	O	H		Me-	H		5.61	5.55	0.06	5.65	-0.04
13	O	MeO-	MeO-	H	Me-		5.56	5.27	0.29	5.21	0.35
14	O	MeO-	MeO-	H	H		5.57	5.48	0.09	- <sup>d)</sup>	-
15	O	H		Me-	H		5.58	5.47	0.11	5.61	-0.03
16	O	H		Me-	H		5.52	5.46	0.06	5.48	0.04
17	O	MeO-	MeO-	Me-	H		5.48	5.39	0.09	5.35	0.13
18	N	MeO-	MeO-	Me-	H		5.32	- <sup>d)</sup>	-	5.16	0.16
19	O	MeO-	MeO-	H	H		5.29	5.43	-0.14	5.41	-0.12
20	O	MeO-	MeO-	Me-	H		5.25	5.49	-0.24	5.35	-0.10
21	O	MeO-	MeO-	Me-	H		5.16	5.23	-0.07	5.28	-0.12
22	O	H	H	H	H		4.89	4.89	0.00	4.94	-0.05
23	O	MeO-	MeO-	Me-	H		4.97	5.03	-0.06	5.07	-0.10
24	O	MeO-	MeO-	Me-	H		4.96	4.96	0.00	4.91	0.05
25	O	H		Me-	H		4.82	4.80	0.02	4.82	0.00
26	O	MeO-	MeO-	Me-	H		6.68	6.63	0.05	6.82	-0.14
27	O	MeO-	MeO-	H	H		5.78	5.92	-0.14	5.97	-0.19

Table I – Continued

No.	Atom (X) & Substituents (R)						Obs.	CoMFA-2F		CoMSIA-2F	
	X	1	2	3	4	5		Pred. <sup>a)</sup>	$\Delta$ <sup>c)</sup>	Pred. <sup>b)</sup>	$\Delta$ <sup>c)</sup>
28	O	MeO-	MeO-	Me-	H		5.60	- <sup>d)</sup>	-	- <sup>d)</sup>	-
29	O	H		Me-	H		5.42	5.49	-0.07	5.42	0.00
30	N	MeO-	MeO-	H	Me-		4.77	- <sup>d)</sup>	-	4.99	-0.22

<sup>a),b)</sup> Predicted values by the optimized model; CoMFA-2F and CoMSIA-2F, <sup>c)</sup> different between observed and predicted value, <sup>d)</sup> test set compound.

Table II – Observed inhibition activity (Obs.p[CA]I<sub>50</sub>) of tricyclic isoxazoles against PCA-induced excitation and predicted activity (Pred.p[CA]I<sub>50</sub>) by the 3D-QSAR models for test set

No.	CoMFA-2F			No.	CoMSIA-2F		
	Obs.	Pred. <sup>a)</sup>	$\Delta$ <sup>c)</sup>		Obs.	Pred. <sup>b)</sup>	$\Delta$ <sup>c)</sup>
7	5.85	6.32	-0.47	4	5.85	6.34	-0.49
9	5.78	6.21	-0.43	9	5.78	6.36	-0.58
18	5.32	5.35	-0.03	10	5.79	6.33	-0.54
28	5.60	6.59	-0.99	14	5.57	5.16	0.41
30	4.77	5.19	-0.42	28	5.60	6.22	-0.62

<sup>a),b)</sup> predicted values by the CoMFA-2F and CoMSIA-2F model, <sup>c)</sup> different between observed and predicted value.

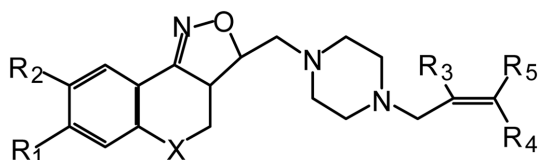


Fig. 1 – General structure of 3a,4-dihydro-3H-[1]-benzopyrono[4,3]-isoxazole analogues (1~30).

델에 의하여 예측된 PCA 저해활성값(Pred. $\Delta$ pI<sub>50</sub>) 그리고 관측값과 예측값의 차이값( $\Delta$ )을 training set인 Table I에 각각 정리하였다. Tricyclic isoxazole 유도체들은 Andres *et al.*<sup>16-19)</sup>에 의해 발견된, 5-HT uptake inhibition과  $\alpha_2$ -adrenoceptor 저해

효과가 결합되어 나타나는 compound로써 이러한 dual effect는 좀 더 빠르고 증진된 antidepressant effect를 나타낼 수 있을 것이라 예상되고 있다.<sup>27,28)</sup> 이 중에서 화합물, **26**이 가장 높은 저해 활성값(pI<sub>50</sub>=6.68)을, 그리고 화합물, **30**이 제일 낮은 저해활성값(pI<sub>50</sub>=4.77)을 나타내었으며 저해 활성값의 차이는 비교적 큰 값( $\Delta$ pI<sub>50</sub>=2.05)이었다. 그러므로 치환기(R) 변화에 따른 저해활성 에 관한 치환기들의 효과를 잘 설명할 수 있을 것으로 예상된다. Table II에는 test set 화합물들의 관측된 PCA 저해활성값(Obs.p[CA]I<sub>50</sub>)과 두 모델에 의하여 예측된 저해활성값(Pred.p[CA]I<sub>50</sub>) 및 이들 두 값의 차이( $\Delta$ )를 정리하였다.

### CoMSIA 모델

PCA-induced excitation에 대하여 높은 저해활성을 나타내는 화합물의 구조적인 특성을 탐색하기 위하여 tricyclic isoxazole 유도체들(**1-30**)의 분자내 치환기(R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>) 변화에 따른 3D-QSAR (CoMFA 및 CoMSIA) 모델을 유도하였다. 즉, AF 및 FF 정렬조건과 grid(1.5~3.0 Å) 및 특성장(입체장, 정전기장, 소수성장, H-결합 주계장 및 H-결합 받게장)의 조합 조건들에서 유도된 수십 개의 모델중에서 가장 양호한 통계값을 나타낸 4개의 3D-QSAR 모델들을 Table III에 정리하였다. 전체적으로 AF보다 FF 정렬조건에서, 그리고 CoMFA보다 CoMSIA 모델들이 통계적으로 양호한 모델이었다. 특히, attenuation factor,  $\alpha$ =0.4 일때 FF 정렬조건 및 grid 3.0 Å 조건에서 통계적으로 가장 양호한( $q^2$ =0.793

Table III – Summary of the statistical results for 3D-QSAR models with two alignments

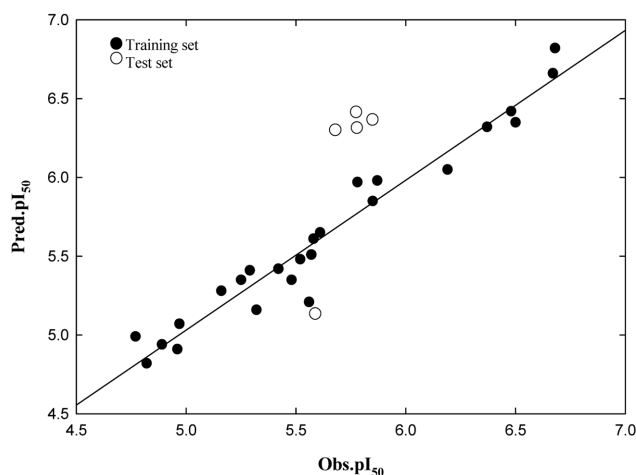
Model No.	Alignments	PLS Analyses						
		Grid (Å)	$\alpha$ <sup>a)</sup>	NC	$r^2_{cv}$ <sup>b)</sup>	$r^2_{ncv}$ <sup>c)</sup>	SE <sub>ncv</sub> <sup>d)</sup>	F <sup>e)</sup>
CoMFA-1A	AF	3.0	-	4	0.504	0.851	0.227	39.998
CoMFA-2F	FF	2.5	-	4	0.519	0.942	0.149	61.606
CoMSIA-1A	AF	3.0	0.2	4	0.632	0.753	0.280	70.092
CoMSIA-2F <sup>f)</sup>	FF	2.5	0.4	4	0.793	0.952	0.140	98.352

Notes: AF; atom based fit, FF; field fit, NC; number of component, <sup>a)</sup>attenuation factor, <sup>b)</sup>cross-validated  $r^2(q^2)$ , <sup>c)</sup>non-cross-validated  $r^2$ , <sup>d)</sup>standard error estimate., <sup>e)</sup>fraction of versus unexplained variance., <sup>f)</sup>optimized model (training set; n=25 & test set; n=5).

**Table IV** – Summary of field contribution ratio (%), PRESS and AVE. of training set and test set with 3D-QSAR models

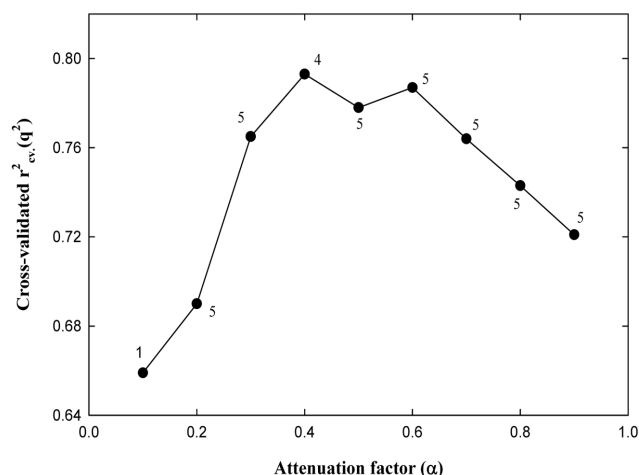
Model No	Field contribution (%)				Training set		Test set	
	S	H	E	HD	PRESS <sup>a)</sup>	Ave. <sup>b)</sup>	PRESS <sup>a)</sup>	Ave. <sup>c)</sup>
CoMFA-1A	69.0	3.6	27.4	-	1.08	0.18	2.18	0.56
CoMFA-2F	61.1	0.5	38.4	-	0.43	0.17	1.56	0.47
CoMSIA-1A	18.4	-	77.5	4.0	0.66	0.13	3.49	0.67
CoMSIA-2F <sup>d)</sup>	35.2	-	64.8	-	0.39	0.10	1.42	0.53

Notes: S; steric, H; hydrophobic, E; electrostatic, HD; hydrogen-bond donor, <sup>a)</sup>predictive residual sum of squares of the training set, <sup>b)</sup>average residual of training set, <sup>c)</sup>average residual of test set.



**Fig. 2** – Relationships between observed inhibition activity ( $Obs.pIC_{50}$ ) of tricyclic isoxazoles against PCA-induced excitation and predicted inhibition activity ( $Pred.pIC_{50}$ ) by CoMSIA-2F model (For training set;  $Pred.pIC_{50}=0.951 Obs.pIC_{50}+0.277$ ,  $n=25$ ,  $s=0.127$ ,  $F=456.247$ ,  $r^2=0.952$  &  $q^2=0.793$ ).

및  $r^2=0.952$ ) 최적화된 CoMSIA-2F모형을 유도하였다. 이 경우, 분자내 원자들과 probe atom들 사이의 거리에 의존적인 a값과 예측성( $r^2_{cv}$  값 또는  $q^2$ )의 관계로부터(Fig. 3) 조성수가 4이고  $a=0.4$ 일 때 가장 높은  $r^2_{cv}(q^2)$ 을 나타낸다는 사실을 알았다. 또한, Table IV에는 각 모델들의 특성장에 대한 기여비율(%)과 오차(Ave. 및 PRESS)를 정리하였다. CoMSIA-2F 모델은 Ave.=0.53 및 PRESS=1.42으로 training set 화합물에 비하여 낮은값을 보였다. 또한, PCA저해활성에 대한 CoMSIA-2모델의 기여비율(%)은 입체장 35.2% 및 정전기장 64.8%로 정전기장이 입체장보다 약 2 : 1의 비율로 크게 기여함을 알 수 있었다. Fig. 2는 관측값( $Obs.pIC_{50}$ )과CoMSIA 2모델에 의한 예측값( $Pred.pIC_{50}$ ) 사이의 관계( $Pred. pIC_{50}=0.951Obs.pIC_{50}+0.277$ ,  $r^2=0.952$  및  $q^2=0.793$ )를 나타낸 것이다. 모델을 유도하기 위하여 사용된 training set 화합물들이 직선상에 근접하는 것으로 보아 상관성이 매우 양호하였으나 test set 화합물들의 경우, 직선에서 벗어나는 것으로 보아 CoMSIA-2F모델의 예측성이 낮은 편임을 잘 설명하고 있다.



**Fig. 3** – Variation of  $q^2$  upon changing the attenuation factor, ( $\alpha$ ) used in the distance dependence between the probe atom and the atoms of the molecules in CoMSIA-2F model (The number on top & bottom of the point indicates the optimum number of components).

### CoMSIA 등고도

최적화된 CoMSIA-2F모델이 가지고 있는 기질 분자들의 PCA 저해활성에 관한 정보들을 시각적으로 분석하기 위하여 가장 저해활성이 높은 26번 화합물의 구조상에 입체장과 정전기장에 관한 등고도를 Fig. 4에 나타내었다. 이 등고도는 특성장에 관한 favor : disfavor의 비율을 80 : 20%로 각각 나타낸 것이다. 이에 따르면, 전체적으로 모든 치환기( $R_1$ - $R_5$ )는 넓은 영역에서 입체성이 작은(yellow) 치환기가 그리고 특히,  $R_5$ -치환기의 benzyl 고리내  $C_4$  및  $C_5$  원자위치 역시, 입체성이 작아야 하며  $R_1$ -치환기 및  $C_1$  원자 위치의 작은 영역에서는 입체성이 큰(green) 치환체가 도입되었을 때 저해활성이 증가될 것으로 예측되었다. 반면에,  $R_2$ -치환기 부근의 매우 작은 영역에는 음하전이 큰(red) 치환체가 올수록 저해활성이 증가하게 될 것으로 예상되었다. 그러므로 여기에서는 모델의 예측성보다 상관성이 높았기 때문에 등고도 분석 결과로부터 PCA-induced excitation에 대하여 높은 저해활성을 나타내는 신약후보 약물로써 갖추어야 할 tricyclic isoxazole유도체들의 개선된 구조적 요건들에 대한 검토들이 의미가 있다고 판단된다.

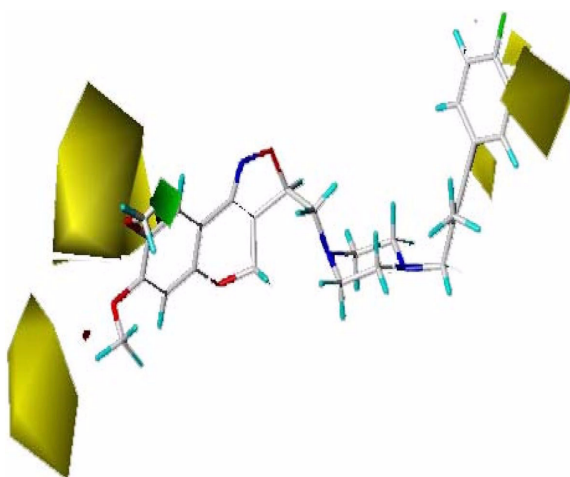


Fig. 4 – The CoMSIA contour plot of the steric and electrostatic fields (stdev\*coeff) for inhibition activity against PCA with CoMSIA-2F model. The most active compound (26) is shown in capped sticks. Green color denotes the contribution to steric favor while yellow color denotes the contribution to steric disfavor and red color denotes the contribution to negative charge.

## 결 론

Tricyclic isoxazole 유도체들(1-30)의 정량적 구조와 PCA저해 활성 관계에 관한 3D-QSAR 모델을 CoMFA 및 CoMSIA 방법을 이용하여 유도하고 정량적으로 검토하였다. 그 결과, 3D-QSAR 모델 중, 통계적으로 가장 양호한 최적화된 모델은 CoMSIA-2F 모델( $q^2=0.793$  및  $r^2=0.952$ )이었다. PCA저해활성은 Tricyclic isoxazole 유도체들의 정전기장(64.8%)과 입체장(35.2%)에 2:1의 비율로 큰 의존성을 나타내었다. 전체적으로 모든 치환기( $R_1-C_5$ )는 넓은 영역에서 입체성이 작은 치환기가 그리고  $R_2$ -치환기의 매우 작은 영역에는 음하전이 큰 치환체가 저해활성을 증가시킬 것으로 예측되었다. 그러므로 이 같은 특성장을 만족하는 화합물들이 PCA저해활성에 기여하는 요소로 작용할 것으로 기대된다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국 연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2010-0001351)

## 참고문헌

- 1) The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington, DC (2000).
- 2) Guze, S. and Robins, E. : Suicide and primary affective disorders. *Br. J. Psychiatry* **117**, 437 (1970).
- 3) Murray, C. J. and Lopez, A. D. : Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* **349**, 1498 (1997).
- 4) Murthy, R., Bertolote, J., Epping-Jordan, J., Funk, M., Prentice, T., Saraceno, B. and Saxena, S. : *The World Health report: 2001: Mental health: new understanding, new hope*. World Health Organization, Geneva, Switzerland (2001).
- 5) 이충경, 박장규, 조맹제, 정은기, 김장규, 김선옥 : 2006 정신질환실태 역학조사. 서울: 보건복지부 (2008).
- 6) Sanders, A., Detera-Wadleigh, S. and Gershon, E. : *Molecular genetics of mood disorders. Neurobiology of Mental Illness*. New York, Oxford, 299 (1999).
- 7) Akiskal, H. : *Mood disorders: introduction and overview. Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins, 1284 (2000).
- 8) Fava, M. and Kendler, K. S. : Major depressive disorder. *Neuron* **28**, 335 (2000).
- 9) Hindmarch, I. : Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum. Psychopharmacol.* **16**, 203 (2001).
- 10) Edwards, J. : Selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. Med. J.* **304**, 1644 (1992).
- 11) Rang, H., Dale, M., Ritter, J. and Moore, P. : *Pharmacology*. 5<sup>th</sup> Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone. *for Noradrenalin system*, p. 186 (2003).
- 12) Gumnick, J. F. and Nemeroff, C. B. : Problems with currently available antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* **61 Suppl 10**, 5 (2000).
- 13) Maze, M. and Tranquilli, W. : Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* **74**, 581 (1991).
- 14) Sherman, A., Gal, E. M., Fuller, R. W. and Molloy, B. B. : Effects of intraventricular p-chloroamphetamine and its analogues on cerebral 5-HT. *Neuropharmacology* **14**, 733 (1975).
- 15) Krogsgaard-Larsen, P., Liljefors, T. and Madsen, U. : *Textbook of drug design and discovery*. Taylor & Francis, London (2002).
- 16) Andres, J. I., Alcazar, J., Alonso, J. M., Alvarez, R. M., Bakker, M. H., Biesmans, I., Cid, J. M., De Lucas, A. I., Fernandez, J., Font, L. M., Hens, K. A., Iturrino, L., Lenaerts, I., Martinez, S., Megens, A. A., Pastor, J., Vermote, P. C. and Steckler, T. : Discovery of a new series of centrally active tricyclic isoxazoles combining serotonin (5-HT) reuptake inhibition with alpha2-adrenoceptor blocking activity. *J. Med. Chem.* **48**, 2054 (2005).
- 17) Andres, J. I., Alcazar, J., Alonso, J. M., Alvarez, R. M., Cid, J. M., De Lucas, A. I., Fernandez, J., Martinez, S., Nieto, C., Pastor, J., Bakker, M. H., Biesmans, I., Heylen, L. I. and

- Megens, A. A. : Synthesis of 3a,4-dihydro-3H-[1]benzopyrano [4,3-c]isoxazoles, displaying combined 5-HT uptake inhibiting and alpha(2)-adrenoceptor antagonistic activities: a novel series of potential antidepressants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 2719 (2003).
- 18) Andres, J. I., Alcazar, J., Alonso, J. M., De Lucas, A. I., Iturrino, L., Biesmans, I. and Megens, A. A. : Synthesis of 7-amino-3a,4-dihydro-3H-[1]benzopyrano[4,3-c]isoxazole derivatives displaying combined alpha2-adrenoceptor antagonistic and 5-HT reuptake inhibiting activities. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 4361 (2006).
- 19) Pastor, J., Alcazar, J., Alvarez, R. M., Andres, J. I. Cid, J. M., De Lucas, A. I., Diaz, A., Fernandez, J., Font, L. M., Iturrino, L., Lafuente, C., Martinez, S., Bakker, M. H., Biesmans, I., Heylen, L. I. and Megens, A. A. : Synthesis of 3a,4-dihydro-3H-[1]benzopyrano[4,3-c]isoxazoles, displaying combined 5-HT uptake inhibiting and alpha2-adrenoceptor antagonistic activities. Part 2: Further exploration on the cinnamyl moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 2917 (2004).
- 20) Tripos, S. : Molecular modeling and QSAR software on CD-Rom (Ver. 7.3), Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite **303**, 63144 (2001).
- 21) Vasan, A. and Raju, K. : Comparative analysis of Simulated Annealing, Simulated Quenching and Genetic Algorithms for optimal reservoir operation. *Applied. Soft. Computing* **9**, 274 (2009).
- 22) Soung, M., Lee, Y. and Sung, N. : 3D-QSARs of Herbicidal 2-N-Phenylisindolin-1-one Analogues as a New Class of Potent Inhibitors of Protox. *Bull. Kor. Che. Soc.* **30**, 613 (2009).
- 23) Clark, M. and Cramer, R. : Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases. *Tetrahedron Computer Methodology* **3**, 47 (1990).
- 24) Marshall, G., Barry, C., Bosshard, H., Dammkoehler, R. and Dunn, D. : The conformational parameter in drug design: the active analog approach. *In Computer-assisted Drug Design* **112**, 205 (1979).
- 25) Cramer III, R., Bunce, J., Patterson, D. and Frank, I. : Crossvalidation, bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **7**, 18 (1988).
- 26) Lindberg, W., Persson, J. and Wold, S. : Partial least-squares method for spectrofluorimetric analysis of mixtures of humic acid and lignin sulfonate. *Analytical Chemistry* **55**, 643 (1983).
- 27) Beyer, C. E., Lin, Q., Rosenzweig-Lipson, S. and Schechter, L. E. : Alpha 2A-adrenoceptors enhance the serotonergic effects of fluoxetine. *Eur. J. Pharmacol.* **539**, 164 (2006).
- 28) Blier, P. : Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J. Clin. Psychiatry* **62 Suppl 15**, 12 (2001).