

피나스테라이드의 특성에 대한 이론적 연구 Theoretical Study for the Characteristics of Finasteride

이철재¹, 정맹준², 김동엽^{3*}
Chul-Jae Lee¹, Maeng-Joon Jung², Dong-Yeub Kim^{3*}

<Abstract>

Finasteride, (5 α , 17 β)-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide), is a 5 α -reductase enzyme inhibitor. This enzyme converts testosterone to the more potent androgen, α -dihydrotestosterone. This molecule is a logical medical treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH), as it induced a reduction in serum dihydrotestosterone and prostatic specific antigen levels with a concomitant increase in blood testosterone concentration. Despite its widespread use, little has been published concerning its molecular properties. Therefore, in this study, in order to explain characteristics of finasteride, total energy, net charge, vibrational mode of melatonin are calculated by PM3 methods of HyperCam 8.0.

Keywords : HyperChem, PM3, finasteride, Vibrational mode

1. 서론

피나스테리드, (5 α , 17 β)-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide)은 미국의 머크 제약회사가 개발하였다. 이 성분은 원래 양성 전립선비대증을 치료하기 위해 개발되었으나, 연구 과정에서 모발의 성장을 촉진시킬 수 있다는 점이 밝혀지면서 탈모 치료제로 쓰이게 되었다. 5 α 리덕타제효소가 테스토스테론과 만나면 탈모를 일으키는 디히드로테스토스테론(DHT)으로 변하는데, 이 약은 5 α 리덕타제효소를 억제하여 DHT의 농도를 감소시킴으로써 탈모를 억제하는 것으로 보고 되고 있다.^{1,2)}

피나스테리드의 약효와 임상실험에 대한 연

구논문은 매우 많이 보고되고 있으나 화학적 분석과 관련된 논문은 많이 보고되어 있지 않다. 정량분석과 관련하여 HPLC³⁻⁶⁾, LC-MS-MS⁷⁾, isotope dilution mass-spectrometric methods⁸⁾ 등의 연구논문이 보고되어 있다.

최근 정보화 사회의 발전으로 인하여 인간의 생활환경이 점차 빨라지고 다양화 되면서 인간에게 많은 피로, 긴장 그리고 스트레스로 인한 남성의 탈모환자의 수가 점차 증가하고 있는 추세이다. 따라서 탈모방지를 위한 여러 가지 방법들이 나오며 구강투여제로 피나스테리드라는 약물에 대한 관심이 매우 높아지고 있다. 따라서 피나스테리드의 특성에 관한 연구는 매우 중요하다고 할 수 있다. 또한 피나스테리드의

¹정회원, 영남이공대학 화장품·화학부 교수, 理博

²정회원, 경북대학교 나노소재공학부 교수, 理博

³정회원, 교신저자, 영남이공대학 화장품·화학부 교수, 理博

E-mail : cjlee@ync.ac.kr

¹School of Chemical Industry, Yeungnam College of Science & Technology, Prof., Ph. D.

²Department of Chemical Engineering, Kyungpook

National University, Prof., Ph. D.

³Corresponding author, School of Chemical Industry, Yeungnam College of Science & Technology, Prof., Ph. D.

분자적 관점에서의 연구는 그동안 많이 보고되지 않고 있다.

일반적으로 분자단위의 구조 및 물리적 화학적 특성에 관한 이론적인 연구는 양자역학적인 방법의 직접적 도입이 어려우므로 고전 역학적 방법으로 컴퓨터를 이용한 분자역학(Molecular Mechanics, MM)⁹⁾ 방법을 이용하고 있다.

이러한 분자역학 방법은 안정한 상태나 평형상태에서 많이 벗어나지 않는 계들에 대한 실험적 자료들을 변수로 택하여 이용하며, 실험적 도입이 어려운 변수들은 양자화학적 방법을 이용하여 간단한 모델 분자를 계산한 다음 실제 분자 등 큰 분자의 계산에 필요한 변수로 채택될 수 있다. 이러한 분자역학 방법은 일반적으로 계산 량이 양자역학적 방법보다 월등히 작아서 대부분의 분자설계 시스템은 분자역학에 그 기초를 두고 있으며 부분적으로 양자역학적 방법을 접속시키고 있다.

유기, 무기, 생화학, 또는 고분자 물질에 이르기까지 거의 모든 화합물을 그 대상으로 하며, 현재는 주로 구조적인 문제에 상당한 관심을 집중하고 있다. 물론 이러한 구조적인 문제는 구조-반응성 관계(Structure-Reactivity Relationship)라는 화학 본질의 문제에 접근하게 해준다. 따라서 반응물간의 착물 또는 거대분자의 구조를 제안하는 도킹(Docking)¹⁰⁾ 기술을 개발하고 이들의 상호작용 에너지를 계산하여야 한다.

최종적으로는 반응의 각 단계별 자유에너지는 MM2, MNDO, PM3 및 *ab initio* 등에 의해 많이 이루어지고 있다.¹¹⁻¹⁴⁾

따라서 본 연구에서는 이러한 피나스테리드 분자의 구조적인 특성과 전기적특성에 대하여 알아보고 최종적으로 분광학적 특성에 관한 내용을 HyperChem 프로그램의 PM3의 반경험적 방법을 이용하여 이론적으로 고찰해 보고 피나스테리드 분자의 반응 활성 사이트를 알아보고 이 물질의 생물화학적 응용에 도움을 주고자 한다.

2. 계산 방법

본 연구에서 자유 리간드인 6원 고리구조와 5원 헤테로 고리를 주 골격으로 하는 피나스테리드의 이론적인 계산은 MM+법과 PM3법을 이용하여 계산하였다. 피나스테리드의 안정적인 구조와 이 때 나타나는 양자역학적 에너지 값에 대해서는 우선 분자역학(MM+)법¹⁶⁾으로 최적화시키고, 최적화된 피나스테리드의 구조에 대해서 PM3 법으로 다시 최적화시킨 후 single point 계산을 실행하였다.

PM3는 반경험적인 SCF-MO법으로 AM1방법과 동일한 연산방식을 사용하지만 AM1방법에서 사용하는 변수를 재변수화한 방법으로 AM1법과 함께 다소 정확한 계산 방법 중의 하나로 알려져 있다.

PM3 계산은 Hyperchem package(V 8.0)을 이용하여 계산하였고, 최적화 조건의 연산은 Polak-Ribiere법을 이용하여 RMS gradient를 0.001 kcal/Å·mol로 하여 계산하였다.

2.1. 피나스테라이드의 구조 및 에너지 특성

Fig. 1과 Fig. 2는 2차원 형태의 피나스테리드의 분자구조와 HyperChem의 PM3 방법을 이용하여 계산된 가장 안정한 3차원 ball-cylinder 구조의 피나스테라이드를 각각 나타내었다.

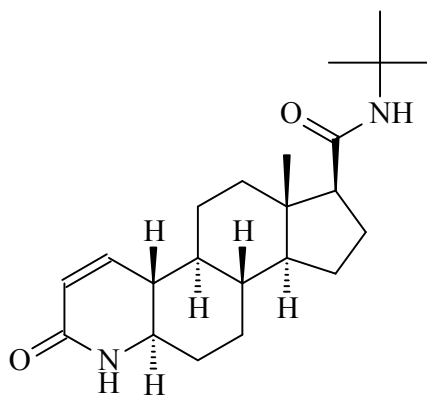


Fig. 1. The general structure of the melatonin molecule.

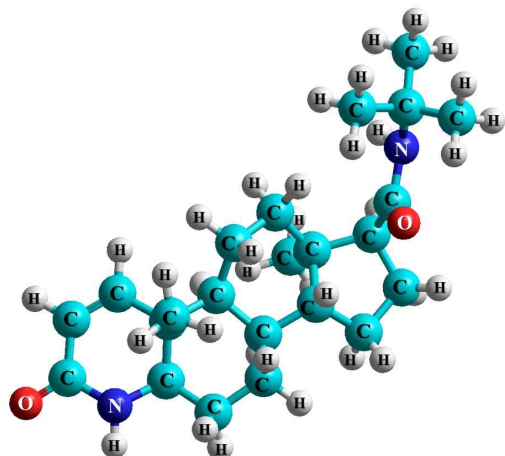


Fig. 2. The three dimensional structure of the Finasteride molecule calculated by HyperChem PM3 methods.

Fig. 1과 Fig. 2에 나타난 바와 같이 피나스테라이드 분자의 경우 각각 1개의 5원, 6원 헤테로 고리와 카르보닐 그룹이 주골격 구조를 이루고 있는 것을 알 수 있다.

아래의 Fig. 3에 Hyperchem package(V 8.0)의 PM3 방법을 이용하여 계산하였고, 최적화 된 구조의 기본 성질과 관련하여 298.15K의 조건에서 계산된 에너지 값들을 요약하여 나타내었다.

Properties		
Total Energy (298.15 °K)	-96359.2	kcal/mol
Entropy (298.15 °K)	0.170311	kcal/mol/deg
Free Energy (298.15 °K)	-96410	kcal/mol
Heat Capacity (298.15 °K)	0.106497	kcal/mol/deg

Fig. 3. Energetic properties of finasteride.

그림에 나타난 바와 같이 3차원 공간상에 가장 안정화된 구조를 하고 있을 경우 Total Energy, Entropy, Free Energy, 그리고, Heat of Formation의 값은 -96359.2, 0.170311, -96410 그리고 0.106497 Kcal/mol의 값을 나타내었다.

또한 동일한 조건에서 계산된 쌍극자 모멘트 값은 Fig 4.에 나타내었다.

Components		
Total dipole	4.33150	D
Dipole X	1.02327	D
Dipole Y	4.14487	D
Dipole Z	0.73137	D

Fig. 4. Total dipole moment of finasteride.

피나스테라이드에 대한 전체 쌍극자모멘트의 경우 4.33150 D로 나타났으며 X, Y 그리고 Z축의 경우 1.02327, 4.14487 그리고 0.73137로 각각 나타났다

2.2. 피나스테라이드의 양자역학적 특성

Fig. 5는 최적화된 피나스테라이드 분자의 HOMO (highest occupied molecular orbital)와 LUMO (lowest occupied molecular orbital)의 에너지 값을 계산한 결과를 나타낸 것이다. 그림에 나타난 바와 같이 피나스테라이드 분자의 HOMO와 LUMO의 에너지 값은 -9.5751과 0.0261 eV로 각각 나타났으며 전자 전이와 관련된 ΔE 값은 9.549 eV로 나타났다.

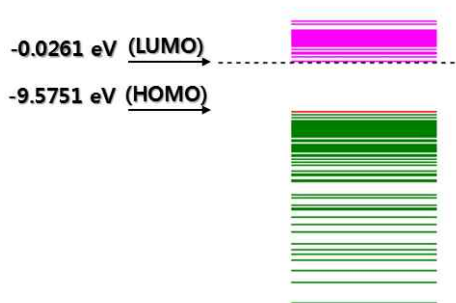


Fig. 5. HOMO and LUMO energy of finasteride.

일반적으로 전자 전이에 있어서 에너지가 낮은 전자 배치의 상태를 기저 상태라 하고 광에너지 등을 흡수하여 에너지가 높은 공궤도로 전이하여 전자 배치를 이룬 상태를 여기 상태라 한다. 기저 상태에는 $2n$ 개의 π 전자가 에너지가 낮은 순서로 $1 \sim n$ 까지의 결합성 궤도에 반대 스핀을 갖고 각각 두 개씩 배치되어 있다. $n+1 \sim 2n$ 까지의 궤도는 비어 있는 반결합 궤도

가 되는데 여기 상태가 되면 전자가 그 반결합 궤도로 이동한 전자 배치로 된다. 이렇게 에너지가 가장 높은 결합성 궤도를 HOMO라 하고 가장 에너지가 낮은 반결합 상태를 LUMO라 한다. 따라서 전자 전이는 보통 HOMO에서 LUMO로 전자 전이의 에너지 차이가 가장 적은 것이 우선적으로 진행되는 $\pi-\pi^*$ 전이라는 것이고 n 궤도에서 LUMO로 전이($n-\pi^*$ 전이) 하는 경우도 있는데 피나스테라이드의 경우는 그 에너지 값이 ΔE 값은 9.549 eV임을 알 수 있다.

아래의 Fig. 6에 피나스테라이드의 HOMO와 LUMO의 3D 모델을 Wire mesh 모델로 나타내었다.

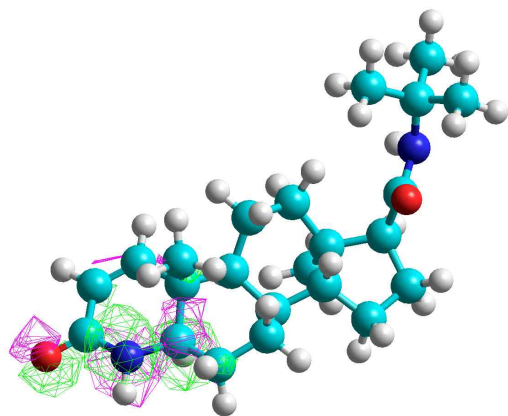


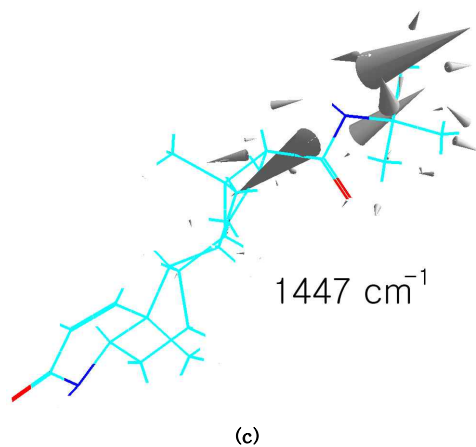
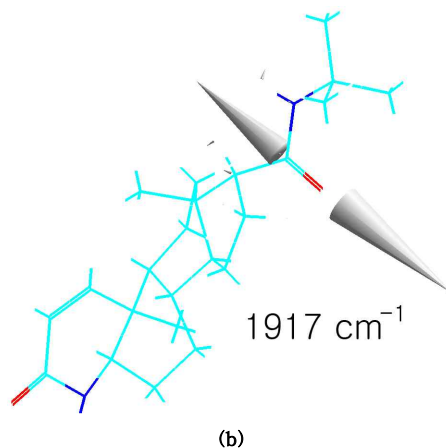
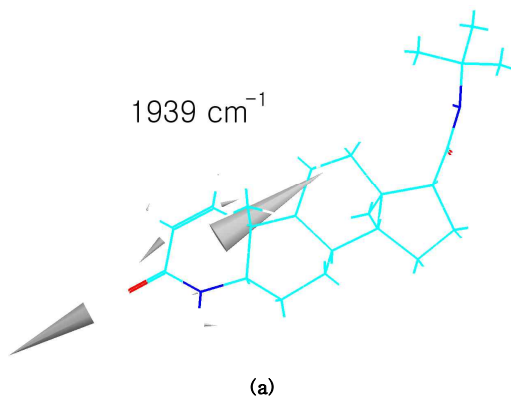
Fig. 6. HOMO and LUMO model of finasteride.

2.3. 피나스테라이드의 분광학적 특성

피나스테라이드 분자의 IUPAC명은 (5 α , 17 β -N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide)로 총 63개의 원소로 구성된다. 총자유도 값이 189가 되며 이 중 병진자유도 3, 회전자유도 3을 제외한 183개의 진동자유도를 가진다. 이 중 각 진동모드에 따라 흡수 띠의 세기가 크게 나타나는 주요 흡수 띠의 진동모드를 요약하여 Fig. 7 (a)~(d)에 각각 나타내었다.

그림에 나타낸 것은 HyperChem의 PM3 방법을 이용하여 계산된 진동모드로써 1939, 1917, 1447 그리고 1184 cm^{-1} 이다. 이 흡수 띠들은 6 원고리 구조의 N-C=O 신축진동, C=O 대칭신축진동, C-N 신축진동 그리고 C-C=C-N신축

진동을 각각 나타내고 있다.



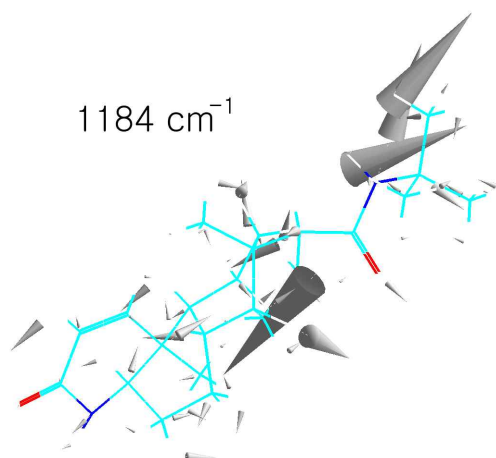


Fig. 6. Vibrational frequency of finasteride (a)1939, (b)1917, (c)1447 and (d)1184 cm^{-1} .

4. 결 론

본 연구에서는 피나스테리드 분자의 구조적인 특성 및 양자역학적인 특성에 대하여 알아보고 최종적으로 분자진동에 관한 분광학적 특성에 관한 내용을 HyperChem 프로그램의 PM3의 반경험적 방법을 이용하여 피나스테리드의 구조 및 정진기적 특성, 양자역학적 특성, 분광학적 특성에 대하여 조사하였다. 그 결과 Total Energy, Entropy, Free Energy, 그리고 Heat of Formation의 값은 -96359.2, 0.170311, -96410 그리고 0.106497 Kcal/mol의 값을 나타내었고, 전체 쌍극자모멘트의 경우 4.33150 D로 나타났다. 또한, HOMO와 LUMO의 에너지 값은 -9.5751과 0.0261 eV로 각각 나타났으며 전자 전이와 관련된 ΔE 값은 9.549 eV로 나타났다. 최종적으로 1939, 1917, 1447 그리고 1184 cm^{-1} 의 진동 모드 들이 센 흡수 띠를 나타내는 것을 알 수 있었다. 위의 결과를 살펴볼 때 피나스테리드의 주요 반응기전은 6원 고리의 카르보닐그룹과 질소 원자를 통하여 이루어질 것으로 판단된다.

이러한 결과는 앞으로 피나스테리드 분자의 생화학적 응용에 많은 도움이 되리라 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) The Merck Index, 13th ed., Merck, Rehway, New York, (2000)
- 2) F.K. Habib, M. Ross, R. Tate, G.D. Chisholm, Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentration in benign prostatic hyperplasia, *Clin. Endocrinol.* 46, 137, (1972)
- 3) P. Ptacek, J. Macek, J. Klima, Determination of finasteride in human plasma by liquid/liquid extraction and high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.* 738, 305 (2000)
- 4) I. Cendrowska, B. Buszewski, Determination of finasteride and related compounds by reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 22, 2259 (1999)
- 5) B. Buszewski, R. Gadzale-Kapciuch, R. Kaliszam, M. Markuszewski, M.T. Matyska, J.J. Pesek, Poly functional chemically bonded stationary for reversed phase high performance liquid chromatography, *Chromatographia* 48, 615 (1998)
- 6) T. Takano, S. Hata, High-performance liquid chromatographic determination of finasteride in human plasma using direct injection with column switching, *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.* 676, 141 (1996)
- 7) B.K. Matuszewski, M.L. Constanzer, C.M. Chavez-Eng, Matrix effect in quantitative LC/MS/MS analysis of biological fluids: a method for determination of finasteride in human plasma at picogram per millilitre concentrations, *Anal. Chem.* 70, 882, (1998)
- 8) A. Guarna, G. Danza, G. Bartolucci, A. Marrucci, S. Dini, M. Serio, Synthesis of 5,6,6-[2-H3] finasteride and quantitative determination of finasteride in human plasma at picogram level by an isotop dilution mass spectrometric method, *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.* 674, 197, (1995)
- 9) (a) Allinger, N. L.; Yuh, Y. *QCPE*, 12, 395;(1980) (b) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8122 (1977) (c) Burkert, U.; Allinger, N. L. "Molecular Mechanics" American Chemical Society, wasington D. C. (1982)
- 10) Pressman, B. C.; Harris, E. J.; Jagger, W. S.; Johnson, J. H. *Proc. Natl. Acad.*

- Sci., U. S. A.* 58, 1949, (1967)
- 11) de Vaal, P.; Dedieu, A. *J. Organomet. Chem.*, 478, 121, (1994)
- 12) Hay, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1390, (1981)
- 13) Ziegler, T.; Rauk, A. *Inorg. Chem.*, 18, 1558, (1979)
- 14) Tatsumi, K.; Nakamura, A.; Komiya, S.; Yamamoto, A.; Yamamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 8181, (1984)
-
- (접수:2013.07.18, 수정:2013.08.10, 게재 확정:2012.08.23)