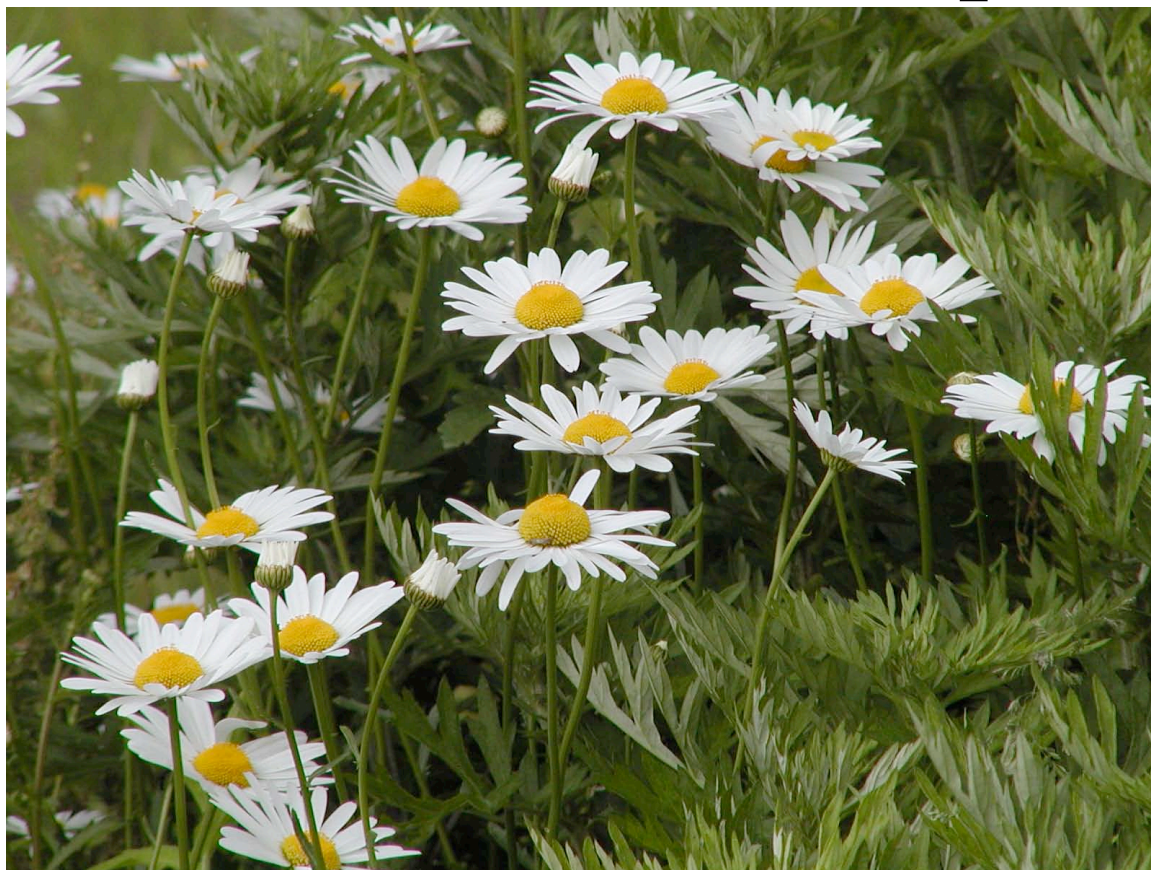
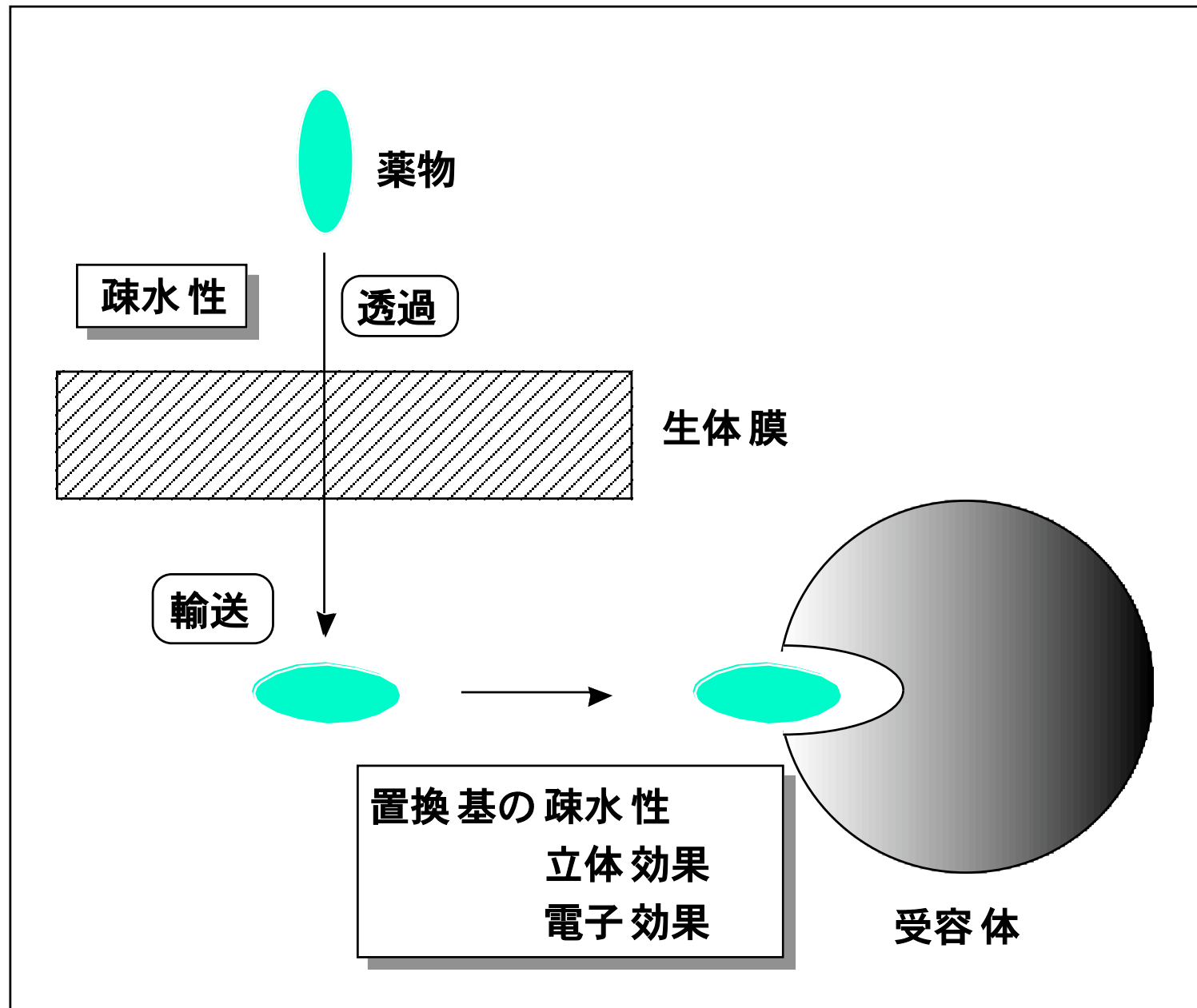


薬学講義 2006年12月12日
定量的構造活性相関
Quantitative Structure-Activity
Relationships : QSAR



京都大学大学院
農学研究科
赤松美紀

薬物の輸送・透過・受容体との相互作用



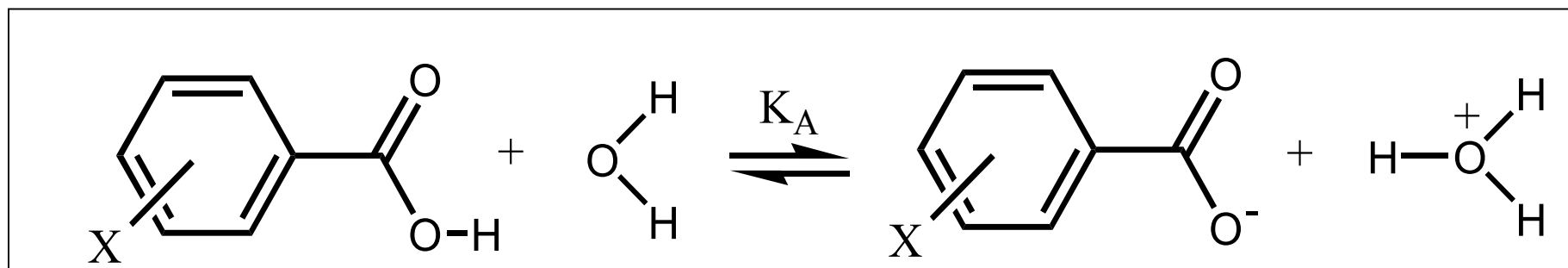
Hammett Equation (I)

Hammett則

Substituent effect = $\log(K_X/K_H) = \log K_X - \log K_H = \sigma_X$

m-, *p*-X-substituted benzoic acidsのイオン化定数
(25°, in water): K_X

置換基 Xの電子的パラメーター: σ_X



$$\log (k_X/k_H) \propto \log(K_X/K_H) = \rho\sigma$$

$$\log k_X = \rho\sigma + \log k_H$$

Substituent Constant σ

$$\log k_X = \rho\sigma + \log k_H$$

ρ : Reaction constant (slope of a Hammett plot)

Sign of ρ

Rate increased by

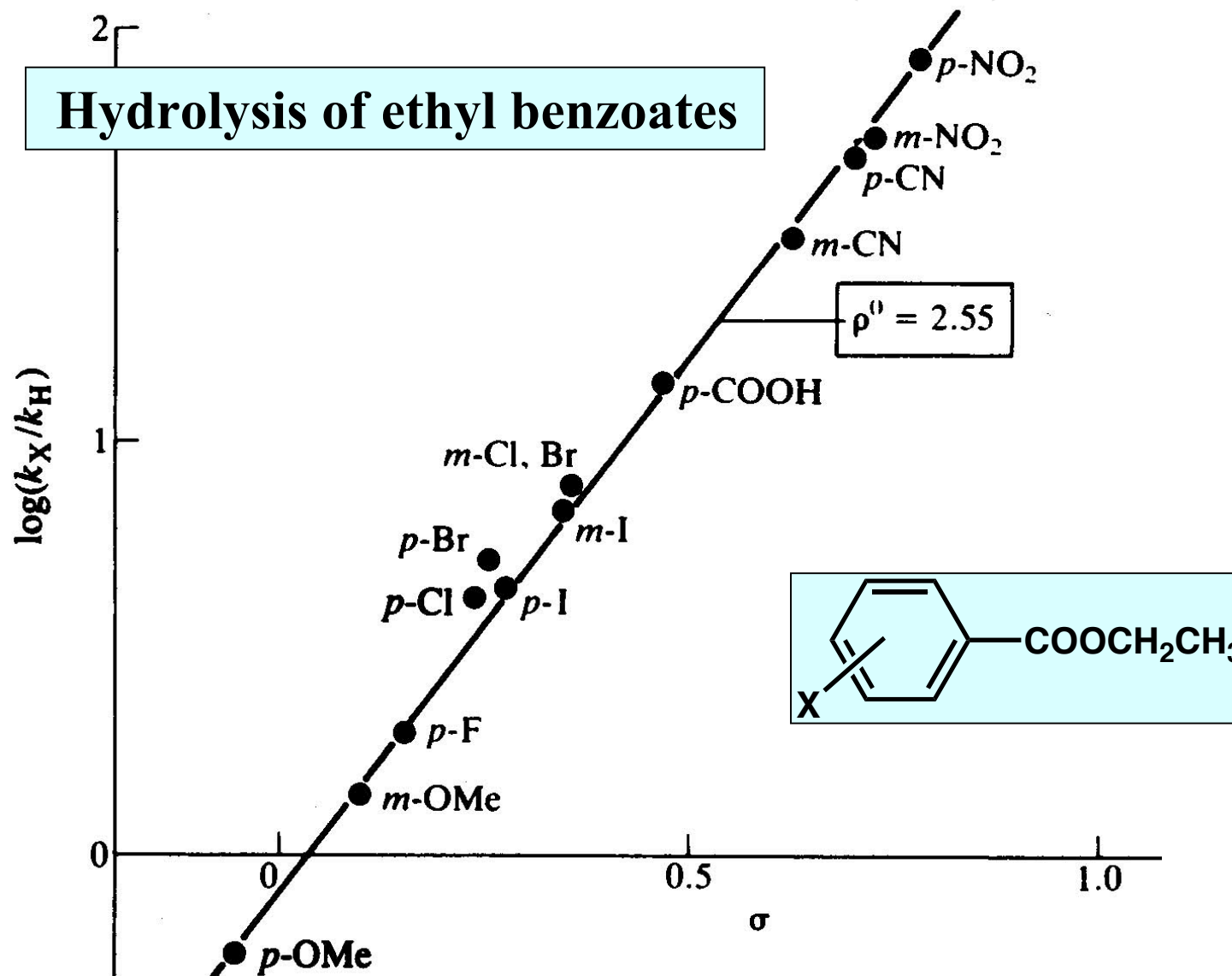
+

Electron withdrawal

-

Electron donation

Hammett Equation (II-1)

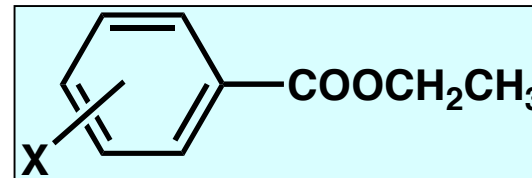


Physical Organic Chemistry, Ed: Neil Isaacs,
John Wiley & Sons, Inc., New York, 1995
(Hammett 則), p. 150, Fig. 4.2

Hammett Equation (II-2)

Basic hydrolysis of ethyl benzoates

88% EtOH, 25°C



$$\log k = 2.25 \sigma - 1.28$$

$$n = 18 \quad s = 0.11 \quad r^2 = 0.99$$

Basic hydrolysis of X-C₆H₅-CONH₂

60% EtOH, 82°C

$$\log k = 1.84 \sigma - 1.54$$

$$n = 5 \quad s = 0.16 \quad r^2 = 0.96$$

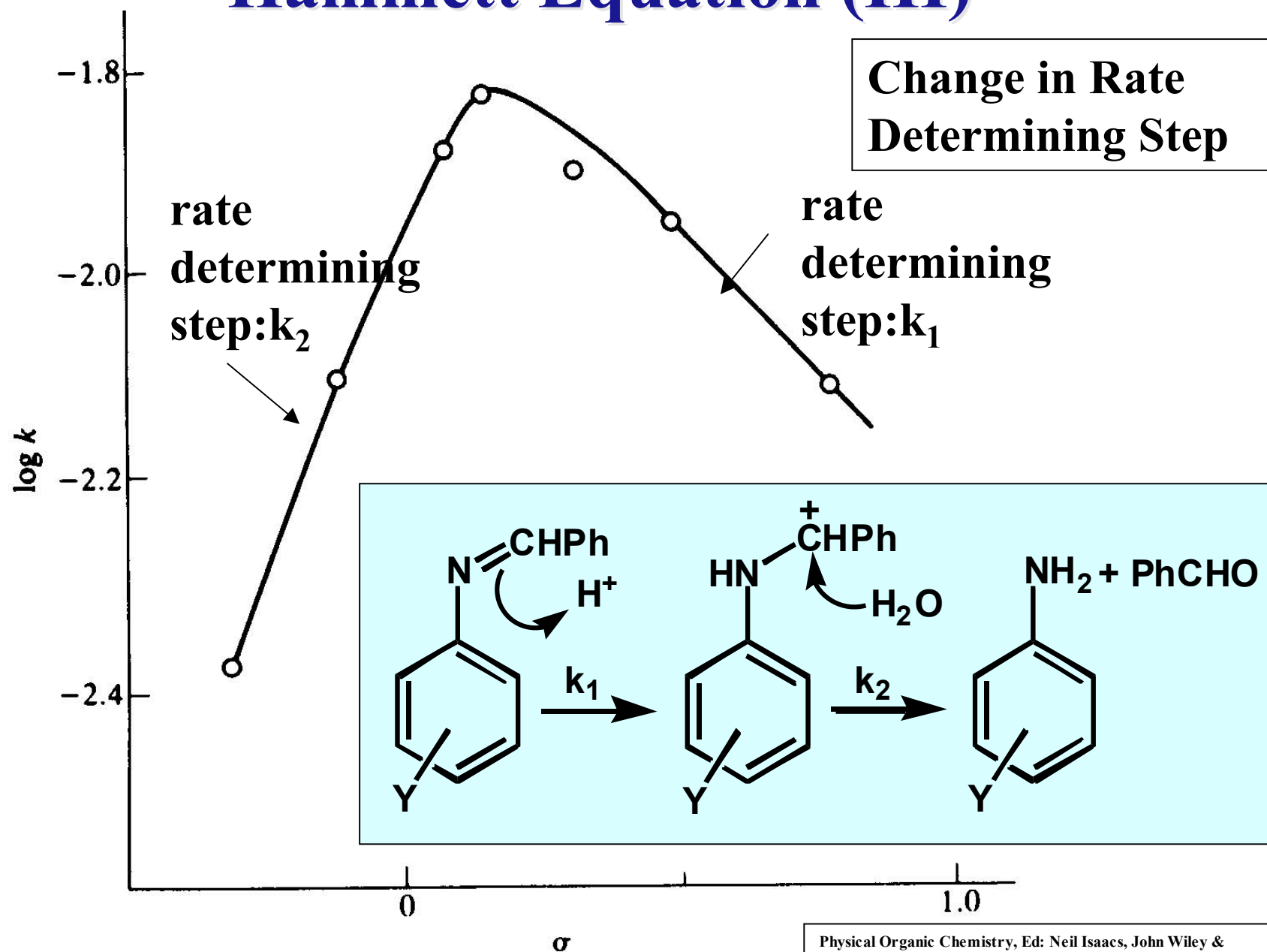
Basic hydrolysis of X-C₆H₅-COCl

95% acetone, 25°C

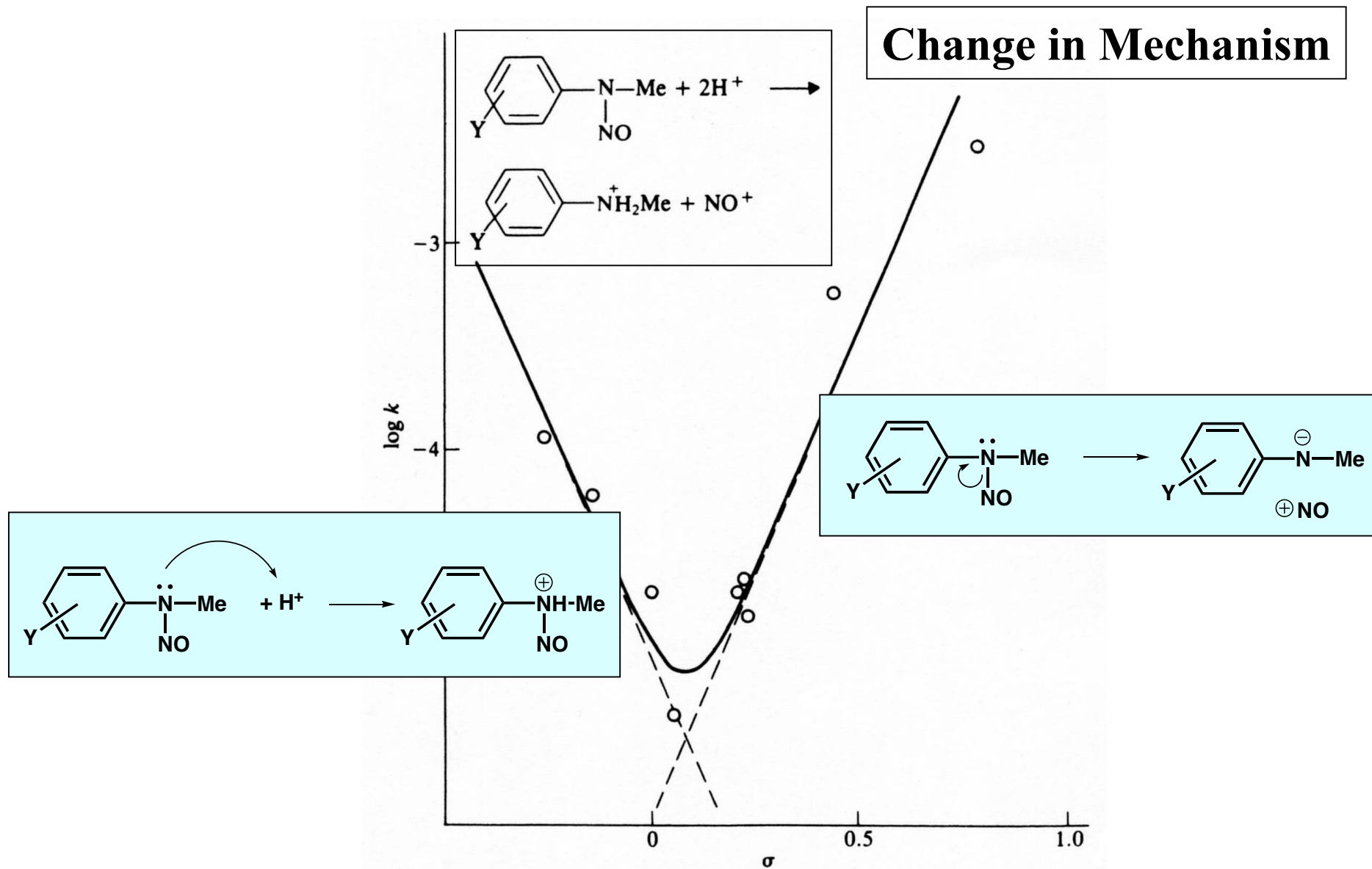
$$\log k = 1.78 \sigma - 4.20$$

$$n = 5 \quad s = 0.11 \quad r^2 = 0.98$$

Hammett Equation (III)



Hammett Equation (IV)



Classical QSAR

Hansch-Fujita 法

Linear Free Energy Relationships: LFER

Corwin Hansch先生
Pomona College
CA, USA

藤田稔夫先生
京都大学農学部
名誉教授

$$\log (1/C) = a (\log P)^2 + b \log P + \rho\sigma + \delta E_s + \text{const.}$$

C: 活性 (濃度 etc.)
a, b, ρ , δ : 係数

log P: 疎水性パラメーター
 σ : 電子的パラメーター
 E_s : 立体パラメーター

QSAR40周年記念 (2004年)
Celebrating the 40th anniversary
of the first QSAR article

EuroQSAR2004, Istanbul, Turkey

**•“ ρ - σ - π Analysis. A Method for the
Correlation of
Biological Activity and Chemical Structure”
By Corwin Hansch and Toshio Fujita
J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 1616-1626.**

QSARパラメーター

- 疎水性パラメーター
 - $\log P$ (分子全体の疎水性)
 - π (置換基の疎水性)
- 電子的パラメーター
 - σ (Hammett定数) , σ^- , σ^+ , σ^0
 - σ_I , σ_R
 - F, R
 - MO (Molecular Orbital) パラメーター
- 立体パラメーター
 - E_s (Taftの立体パラメーター)
 - E_s^c , $E_s(\text{AMD})$
 - B_1 , B_5 , L... (STERIMOLパラメーター)
 - MR (Molecular Refractivity: 分子屈折)
 - Molecular connectivity (χ)

電子的パラメーター (I)

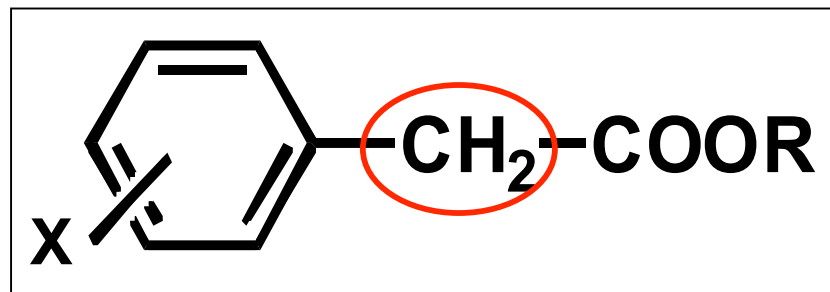
σ_p, σ_m [Benzoic acid dissociations: 25°, in water]

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \qquad \sigma_m = \sigma_I + \alpha \sigma_R$$

σ_I : Inductive component (誘起効果成分)

σ_R : Resonance component (共鳴効果成分)

σ^0 [Phenyl acetate ester hydrolysis or
Phenylacetic acid dissociations]



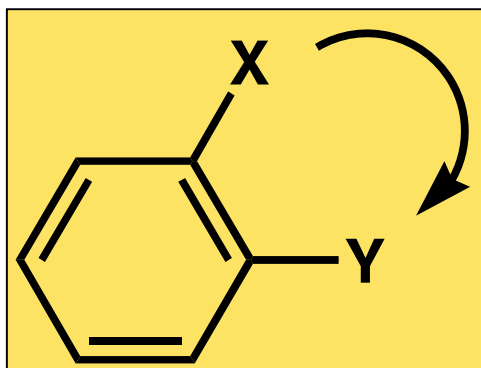
電子的パラメーター (II)

σ_p, σ_m [Benzoic acid dissociations: 25°, in water]

Swain-Lupton の F, R
F: Field (+ inductive) effect
R: Resonance effect

$$\sigma_p = \alpha F + R$$

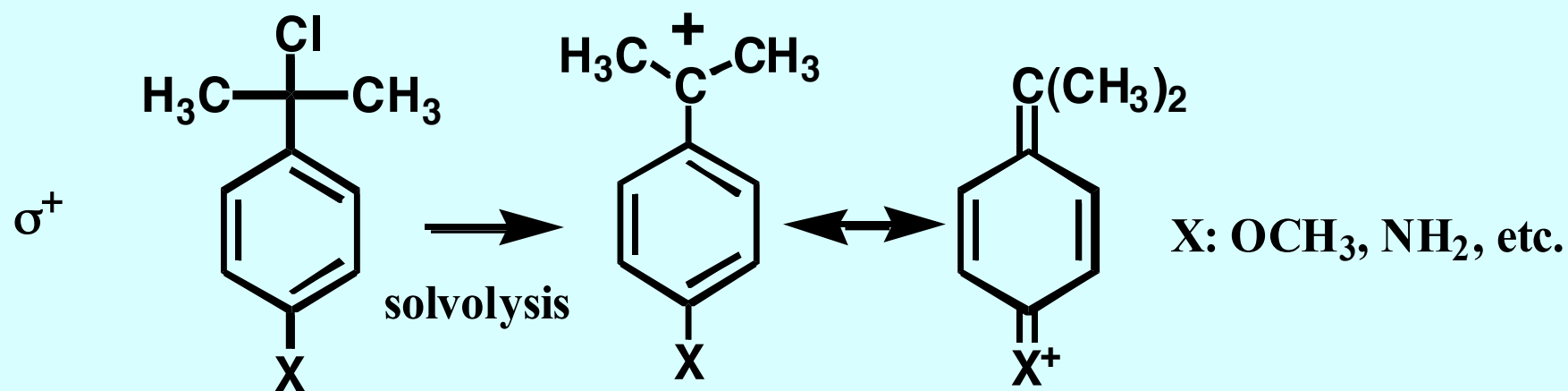
$\sigma_o = \sigma_p$ (但し, Field effectを考慮する必要がある)



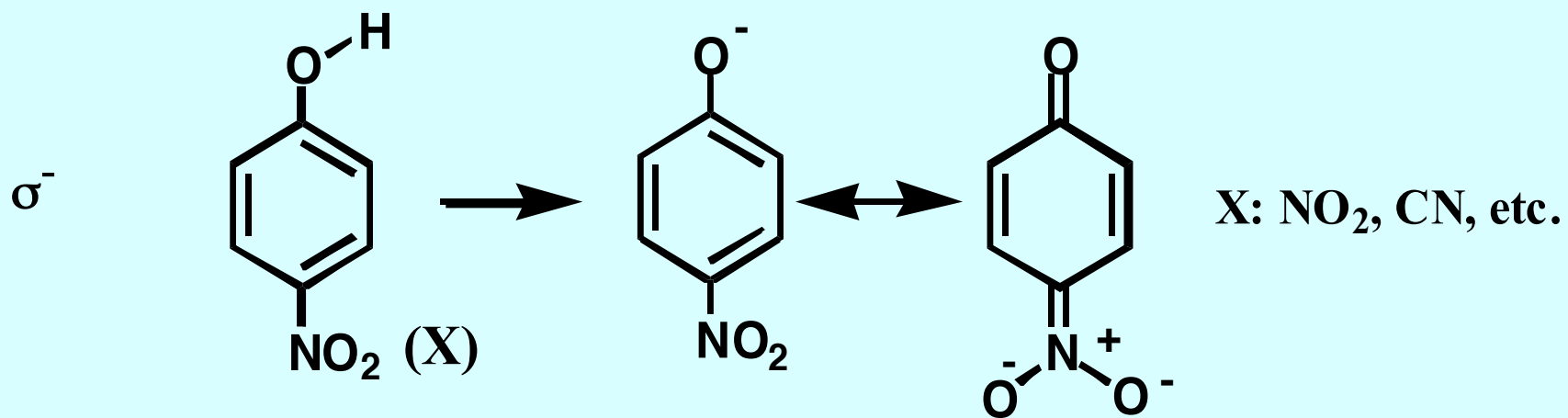
電子のパラメーター (III)

σ^+ [Cumyl chlorides solvolysis]

σ^- [Phenol or aniline dissociations]



cumyl chlorides



phenols

電子のパラメーター (IV)

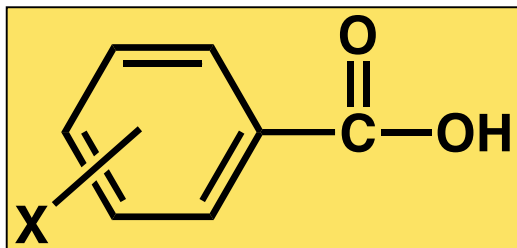
MO (Molecular Orbital) パラメーター

***q**: Charge calculated by MO methods on an atom

σ of *m*-, *p*-substituted benzoic acids

$$\sigma = 29.16 [q(=O) + q(-O-) + q(H)] + 12.68$$

$$n = 27 \quad s = 0.08 \quad r^2 = 0.94$$



(The *q* values were calculated by AM1)

Sotomatsu *et al.*, *J. Comp. Chem.*, 10,
94, 1989

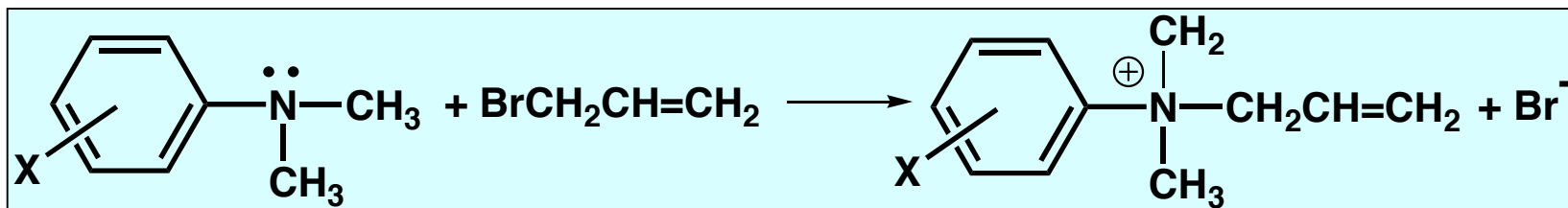
* ϵ_{HOMO} , ϵ_{LUMO} : Energy of HOMO and LUMO

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Application of Hammett Equation

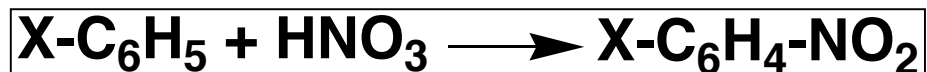
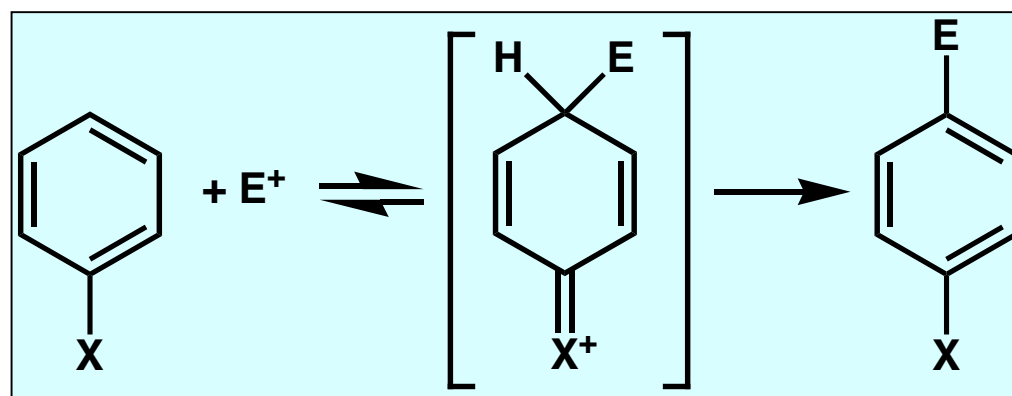
S_N2 substitution



$$\log k = -2.36 \sigma - 3.23$$

$$n = 31 \quad s = 0.14 \quad r^2 = 0.94$$

Electrophilic substitution



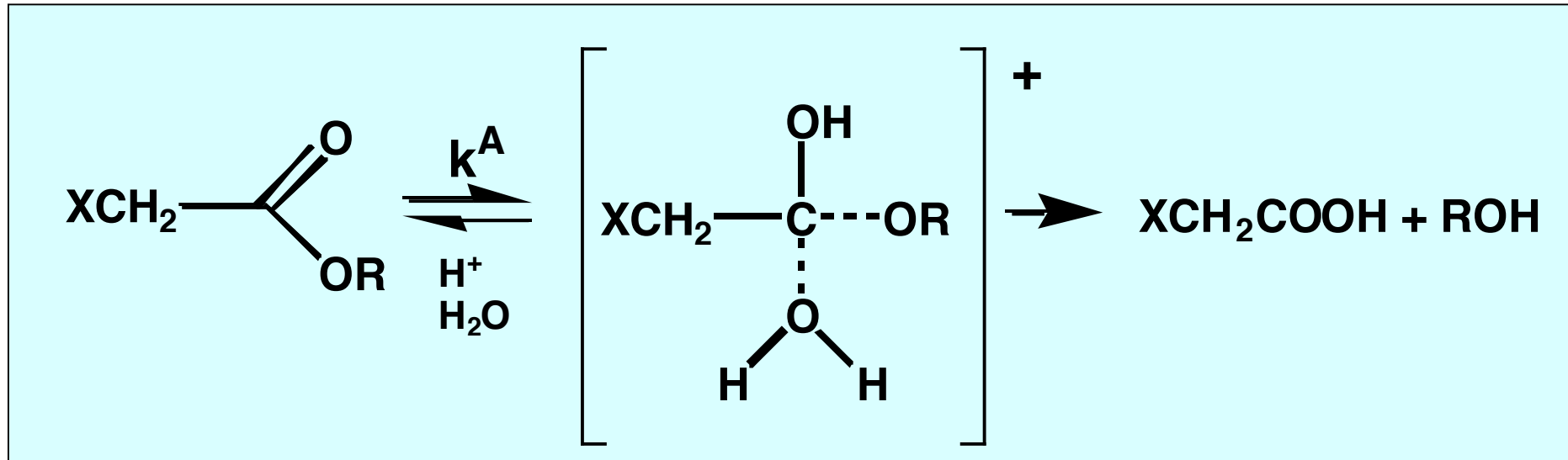
$$\log k_{rel} = -6.22 \sigma^+ - 0.08$$

$$n = 12 \quad s = 0.32 \quad r^2 = 0.96$$

立体パラメーター (I)

E_s : Steric constants by Taft

$$E_s = \log (k_X^A/k_H^A)$$



Kutter-Hansch

対称コマ型置換基について次式が成立

$$E_s = ar_v + \text{const.}$$

r_v : 置換基の平均 van der Waals 半径

立体パラメーター (II)

E'_s : Steric constants by Dubois *et al.*

E_s^c : Steric constants by Hancock

$$E_s^c = E_s + 0.306 (n_H - 3)$$

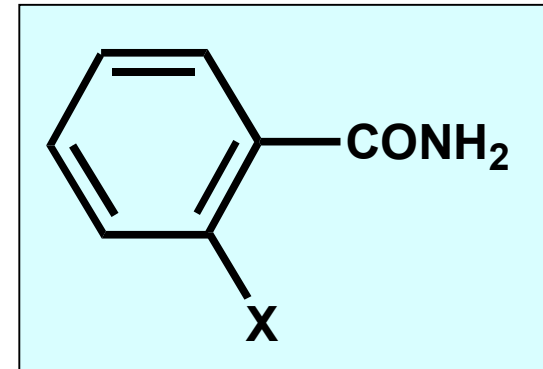
[n_H : Number of α -hydrogens]

$E_s(\text{AMD})$: Steric constants by Sotomatsu-Fujita

オルト置換ベンズアミドの酸加水分解反応速度より評価された。

$B_1, B_5, L...$

(STERIMOLパラメーター)



MR (分子屈折) : 体積の次元を持つ

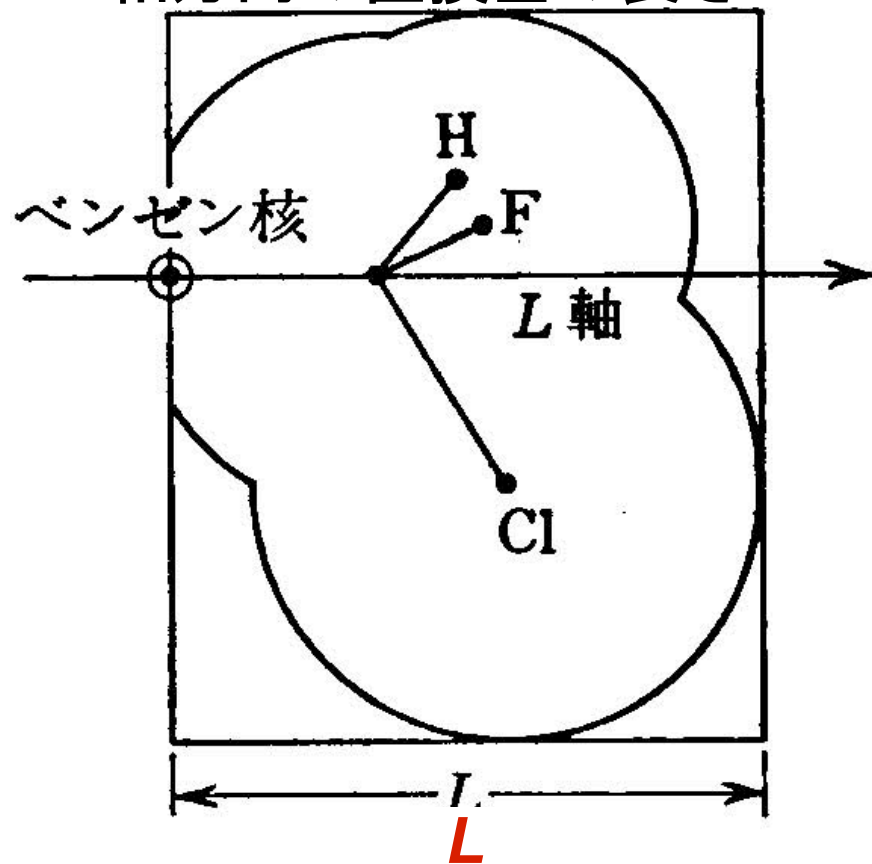
立体パラメーター (III)

STERIMOLパラメーター

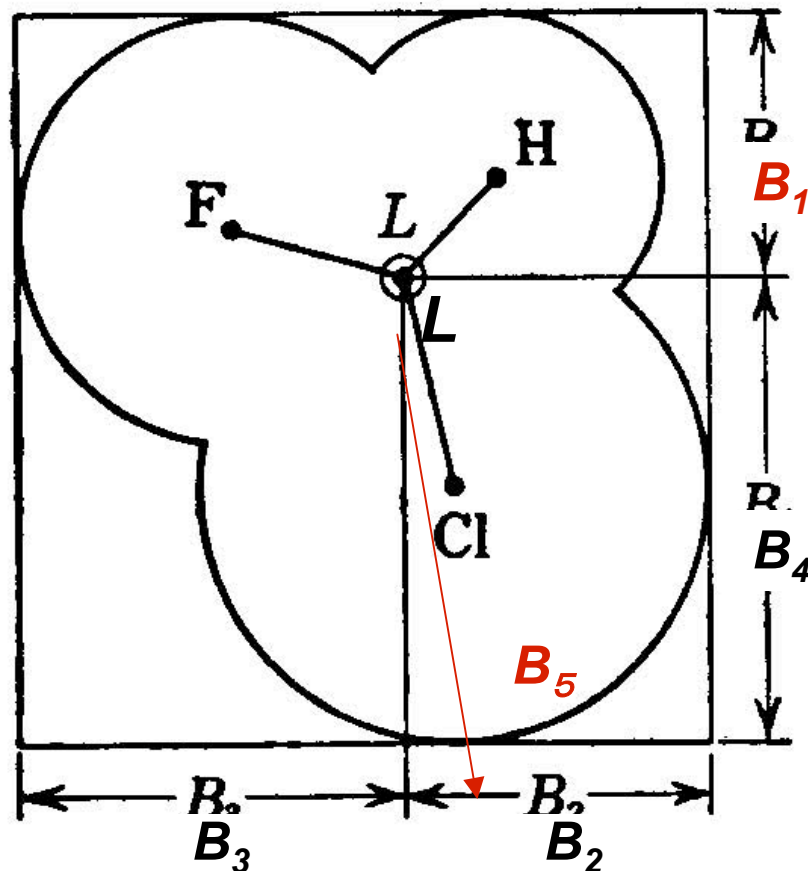
B_1 : 軸からの最短の置換基幅

B_5 : 軸からの最長の置換基幅

L : 軸方向の置換基の長さ



(a) L 軸を含む面への投影



(b) L 軸に垂直な面への投影

立体パラメーター (IV)

MR (分子屈折) : 体積の次元を持つ

$$\text{MR} = \frac{n^2-1}{n^2+2} \frac{M}{d} = \frac{4}{3} \pi N \cdot \alpha$$

n: 化合物の屈折率

M: 分子量

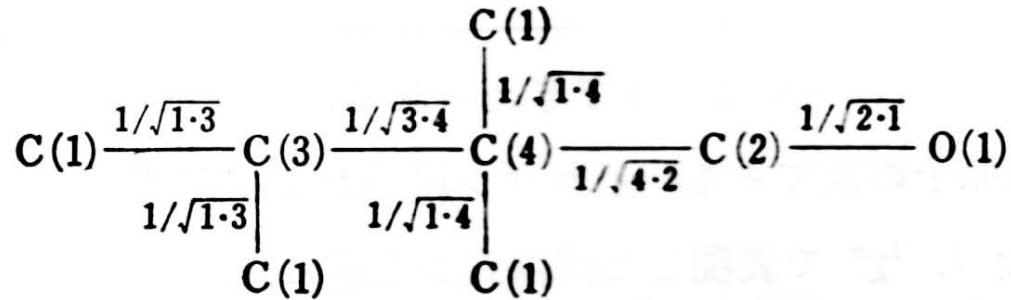
d: 密度

N: Avogadro数

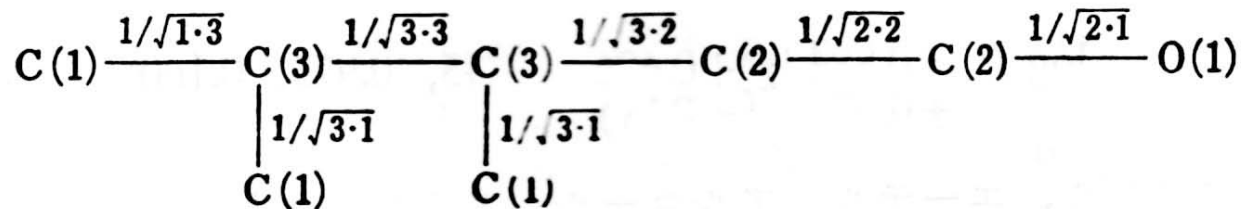
立体パラメーター (V)

Molecular connectivity (χ): Kierらにより提唱
分子内のtopologicalな性質を示す指標

$${}^1\chi = \sum_k^N \frac{1}{(\sqrt{\delta_i \delta_j})_k}$$



$${}^1\chi = 1/\sqrt{3} + 1/\sqrt{12} + 1/\sqrt{3} + 1/\sqrt{4} + 1/\sqrt{4} + 1/\sqrt{8} + 1/\sqrt{2} = 3.504$$



$${}^1\chi = 1/\sqrt{3} + 1/\sqrt{9} + 1/\sqrt{3} + 1/\sqrt{6} + 1/\sqrt{3} + 1/\sqrt{4} + 1/\sqrt{2} = 3.681$$

Kier *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1971 (1975)

電子的・立体パラメータ一値

Subst.	E_s	$E_s(\text{AMD})$	ΔB_1	ΔB_5	ΔL	σ_p	σ_m	σ_p^0	σ_I	σ_p^-	σ_p^+	F	R
H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Me	-1.24	-1.16	0.52	1.04	0.81	-0.17	-0.07	-0.12	-0.01	-0.17	-0.31	0.01	-0.18
Et	-1.31	-1.33	0.52	2.17	2.05	-0.15	-0.07	-0.13	-0.01	-0.19	-0.30	0.00	-0.15
<i>n</i> -Pr	-1.60	-1.62	0.52	2.49	2.86	-0.13	-0.06	-	-0.01	-0.06	-0.29	0.01	-0.14
<i>n</i> -Bu	-1.63	-1.64	0.52	3.54	4.11	-0.16	-0.08	-	-0.01	-	-	-0.01	-0.15
<i>i</i> -Bu	-2.17	-	0.52	3.45	2.86	-0.12	-0.07	-	-0.01	-	-	-0.01	-0.11
<i>t</i> -Bu	-2.78	-	1.60	2.17	2.05	-0.20	-0.10	-0.17	-0.01	-0.13	-0.26	-0.02	-0.18
CH=CH ₂	-2.84	-	0.60	2.09	2.23	-0.04	0.06	-	0.11	-	-0.16	0.13	-0.17
F	-0.46	-0.32	0.35	0.35	0.59	0.06	0.34	0.17	0.54	-0.03	-0.07	0.45	-0.39
Cl	-0.97	-0.98	0.80	0.80	1.46	0.23	0.37	0.27	0.47	0.19	0.11	0.42	-0.19
Br	-1.16	-1.12	0.95	0.95	1.76	0.23	0.39	0.26	0.47	0.25	0.15	0.45	-0.22
I	-1.40	-1.44	1.15	1.15	2.17	0.18	0.35	0.27	0.40	0.27	0.14	0.42	-0.24
OH	-0.55	-	0.35	0.93	0.68	-0.37	0.12	-0.13	0.24	-0.37	-0.92	0.33	-0.70
NO ₂	-1.01	-1.65	0.70	1.44	1.38	0.78	0.71	0.82	0.67	1.27	0.79	0.65	0.13
	-2.52												
NH ₂	-0.61	-	0.35	0.97	0.72	-0.66	-0.16	-0.38	0.17	-0.15	-1.30	0.08	-0.74
OMe	-0.55	-0.40	0.35	2.07	1.92	-0.27	0.12	-0.16	0.30	-0.26	-0.78	0.29	-0.56
CF ₃	-2.40	-2.46	0.99	1.61	1.24	0.54	0.43	0.53	0.40	0.65	0.61	0.38	0.16

疎水性パラメーター

log P: 通常, 1-オクタノール/水系における分子の分配係数 P の対数

$P = C_o/C_w$ C_o, C_w : オクタノールあるいは水中の分子の濃度

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H$$

未置換系の構造(芳香族, 脂肪族, ヘテロ環など)や, 既に分子内に存在している部分構造により, π_x 値は変化する.

参考文献

1. 薬物の構造活性相関, ドラッグデザインと作用機作研究への指針, 化学の領域, 増刊122号, 構造活性相関懇話会編集, 南江堂, 1979年 (絶版)
2. **Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, Eds: Corwin Hansch and Albert Leo, ACS Professional Reference Book, American Chemical Society, Washington, DC, 1995**
3. **Physical Organic Chemistry, Ed: Neil Isaacs, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1995 (Hammett 則)**