

薬学講義 2006年12月19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

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)

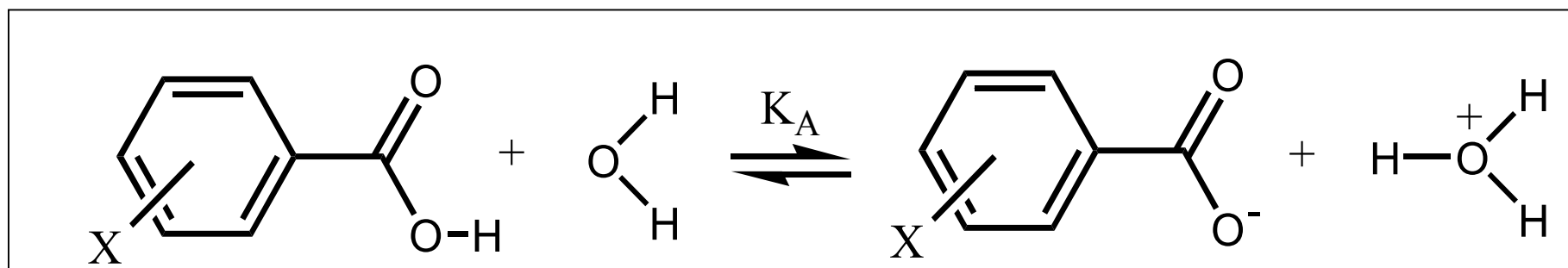
Hammett の電子的パラメーター

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



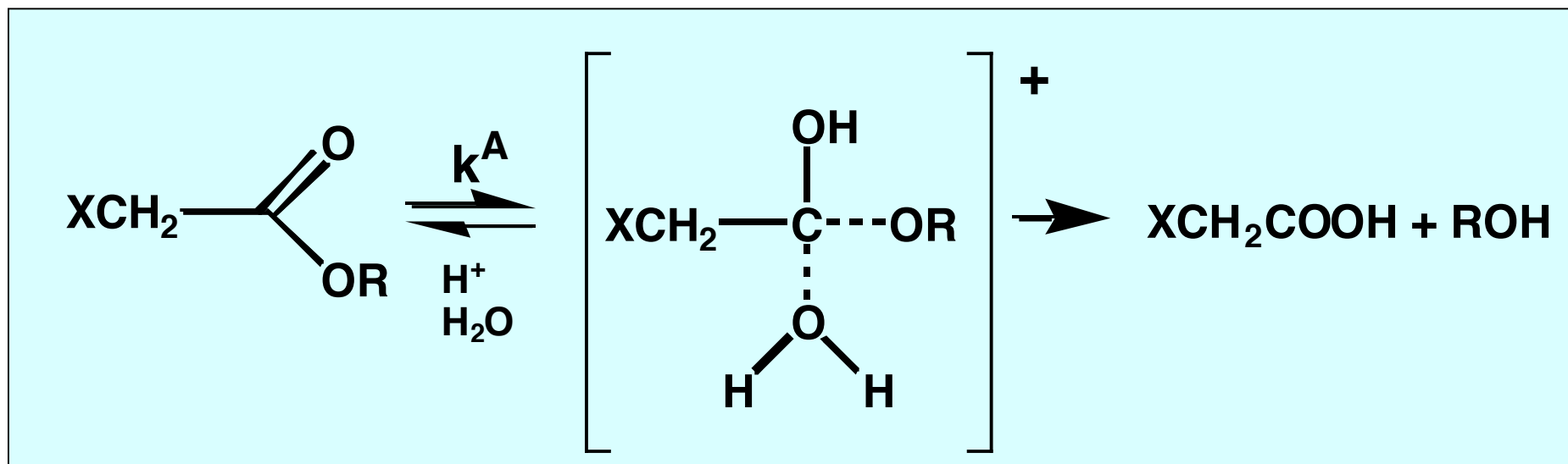
$$\log (k_X/k_H) \propto \log(K_X/K_H) = \rho\sigma$$

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

立体パラメーター

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

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

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

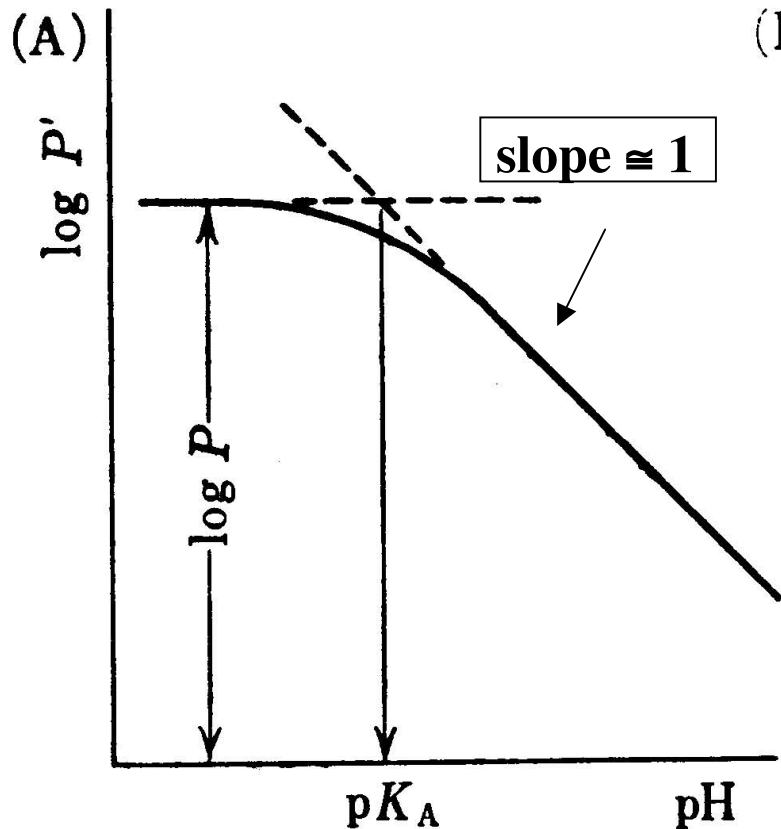
未置換系の構造(芳香族, 脂肪族, ヘテロ環など)や, 既に分子内に存在している部分構造により, π_x 値は変化する.

Log PのpH依存性

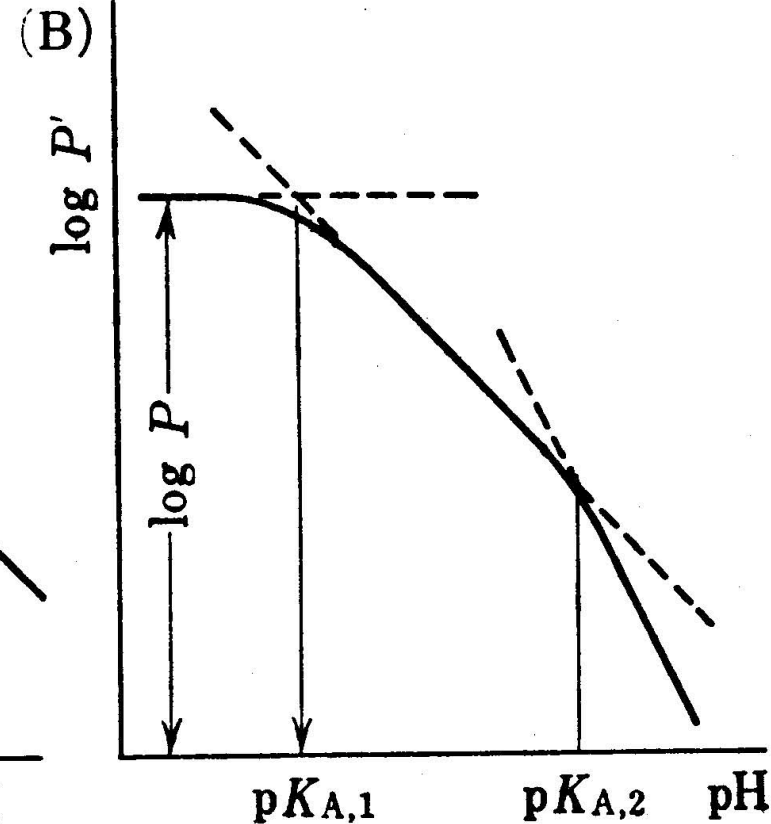
$$\log P'_{\text{oct}} = \log P_{\text{oct}} - \text{p}K_{\text{A}} - \text{pH}$$

$\log P'$: 見かけの $\log P$

一塩基酸 (AH) の例



二塩基酸 (AH) の例



置換基の π 値

Subst. X	$\pi(X/PhH)$	$\pi(X/RH)^a$	Subst. X	$\pi(X/PhH)$	$\pi(X/RH)^a$
F	0.14	-0.73	OH	-0.67	-1.80
Cl	0.71	-0.13	OMe	-0.02	-0.98
Br	0.86	0.04	CN	-0.57	-1.47
I	1.12	0.22	Ph	1.96	- <i>b</i>
Me	0.56	0.53	OCH ₂ COOH	-0.79	- <i>b</i>
Et	1.02	- <i>b</i>	NH ₂	-1.23	-1.85
<i>i</i> -Pr	1.53	- <i>b</i>	NMe ₂	0.18	-0.95
CF ₃	0.88	0.16	NHAc	-0.97	- <i>b</i>
CHO	-0.65	- <i>b</i>	CONH ₂	-1.49	-2.28
Ac	-0.55	-1.26	NO ₂	-0.28	-1.07
COOMe	-0.01	-0.91	SMe	0.61	- <i>b</i>

a. R = Ph(CH₂)_n, n = 2 or 3.

b. Not experimentally measured, but estimable empirically.

Log P の計算方法

* π 値を用いて

$$\log P_x = \log P_H + \pi_x$$

*フラグメント定数を用いて

CLOGP : Biobyte 社 (カリフォルニア, ポモナ大学で開発)

$$\log P_x = \sum a_n f_n + \sum b_m F_m$$

f: Fragment constant, F: Correction factor

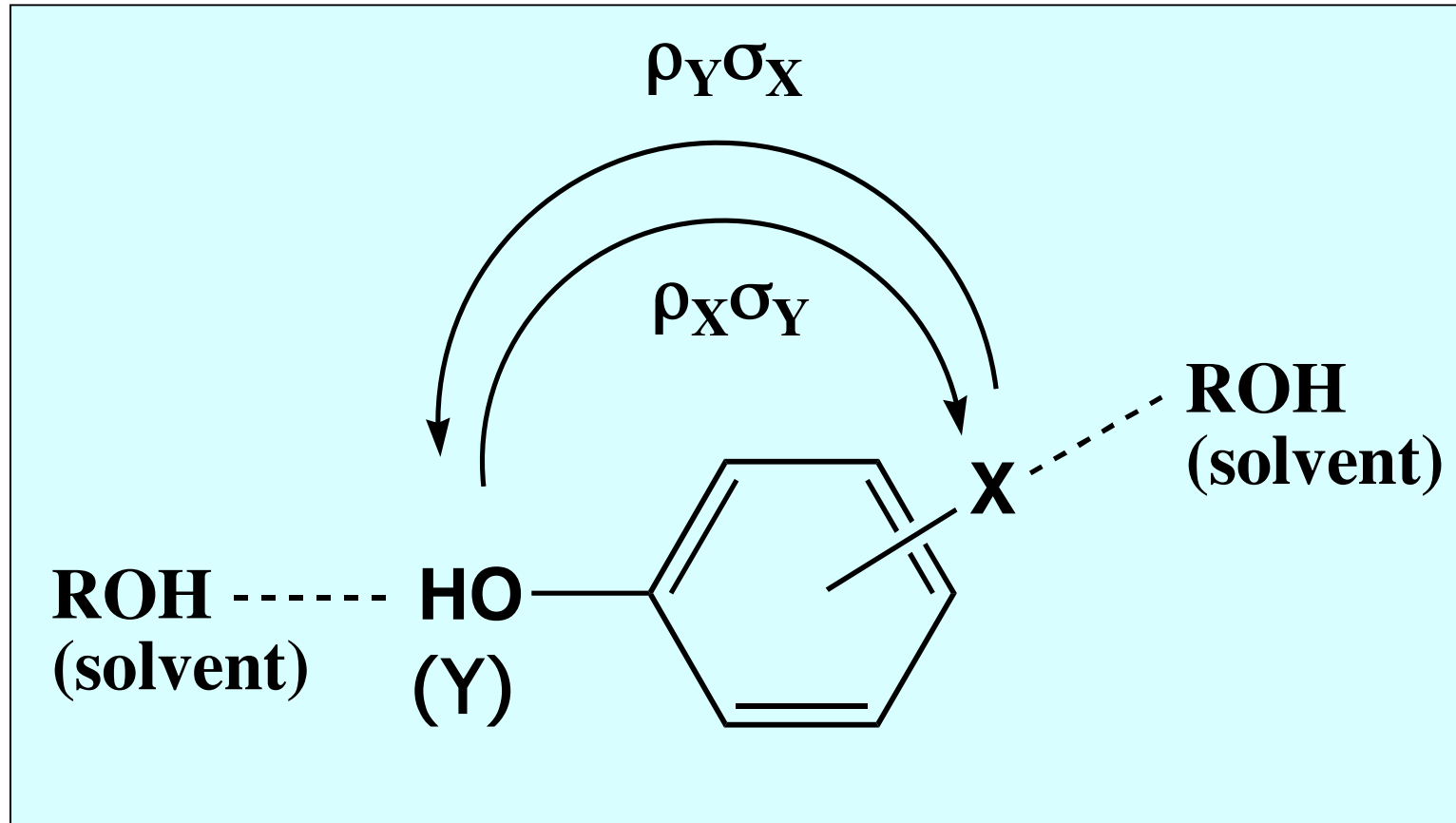
.....
例 : クロロベンゼン

$$\log P(\text{PhCl}) = \log P(\text{PhH}) + \pi(\text{Cl/PhH})$$

$$\log P(\text{PhCl}) = f(\text{C}_6\text{H}_5) + f(\text{Cl})$$

$$\pi(\text{Cl/PhH}) = f(\text{Cl, aromatic}) - f(\text{H, aromatic})$$

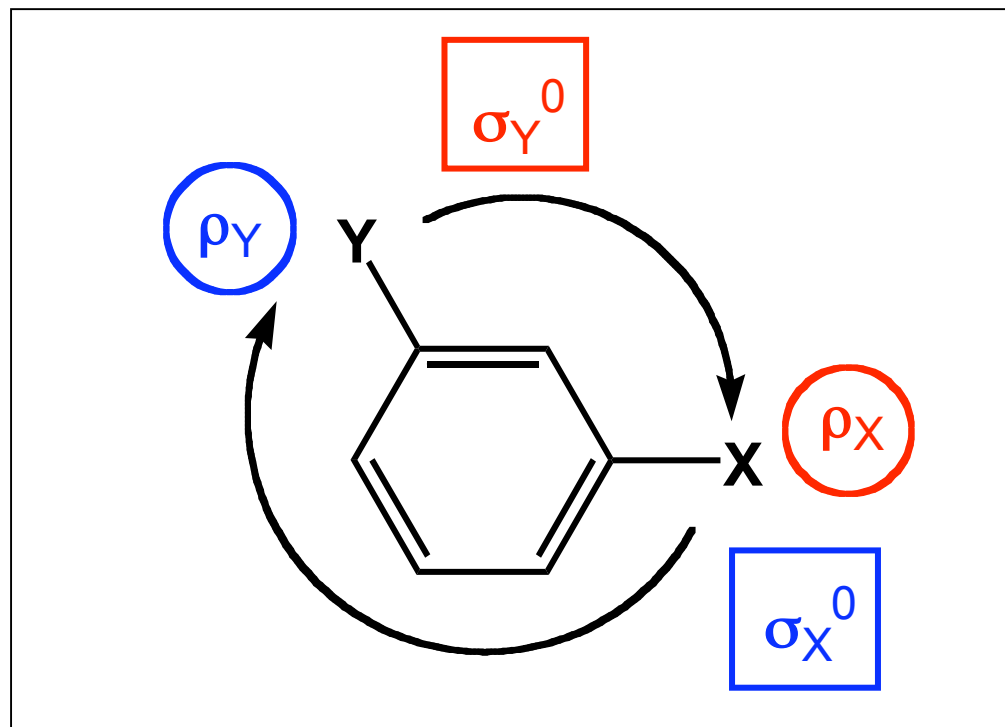
多置換ベンゼンの疎水性(I)



X-置換フェノールの場合の模式図 (R:1-Oct or H)

多置換ベンゼンの疎水性(II)

$$\log P(\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-Y/PhH}) = \log P(\text{PhH}) + \sum \pi(\text{X, Y/PhH}) + \rho_Y \sigma_X^0 + \rho_X \sigma_Y^0 + \text{const.}$$



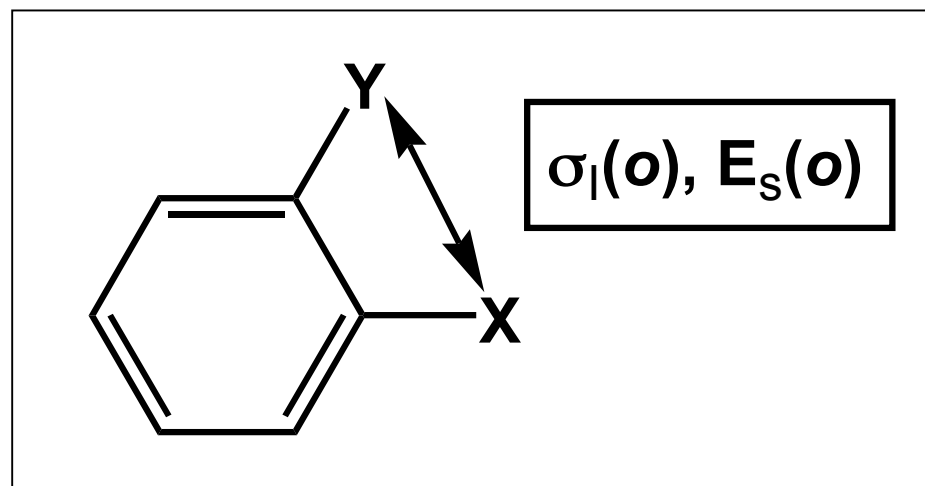
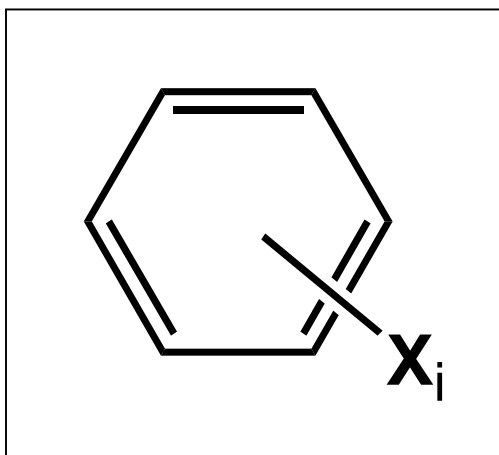
X, Yが hydrogen bond を形成しない場合

$$\rho_X = \rho_Y = 0$$

多置換ベンゼンの疎水性(III)

$$\begin{aligned} \log P(X_i\text{-benzene/benzene}) &= \log P(\text{PhH}) \\ &+ \Sigma\pi(X_i/\text{PhH}) + \Sigma[\rho\Sigma\sigma^0(o,m,p) \\ &+ \rho_I\Sigma\sigma_I(o) + \delta\Sigma E_s(o)] + \text{const.} \end{aligned}$$

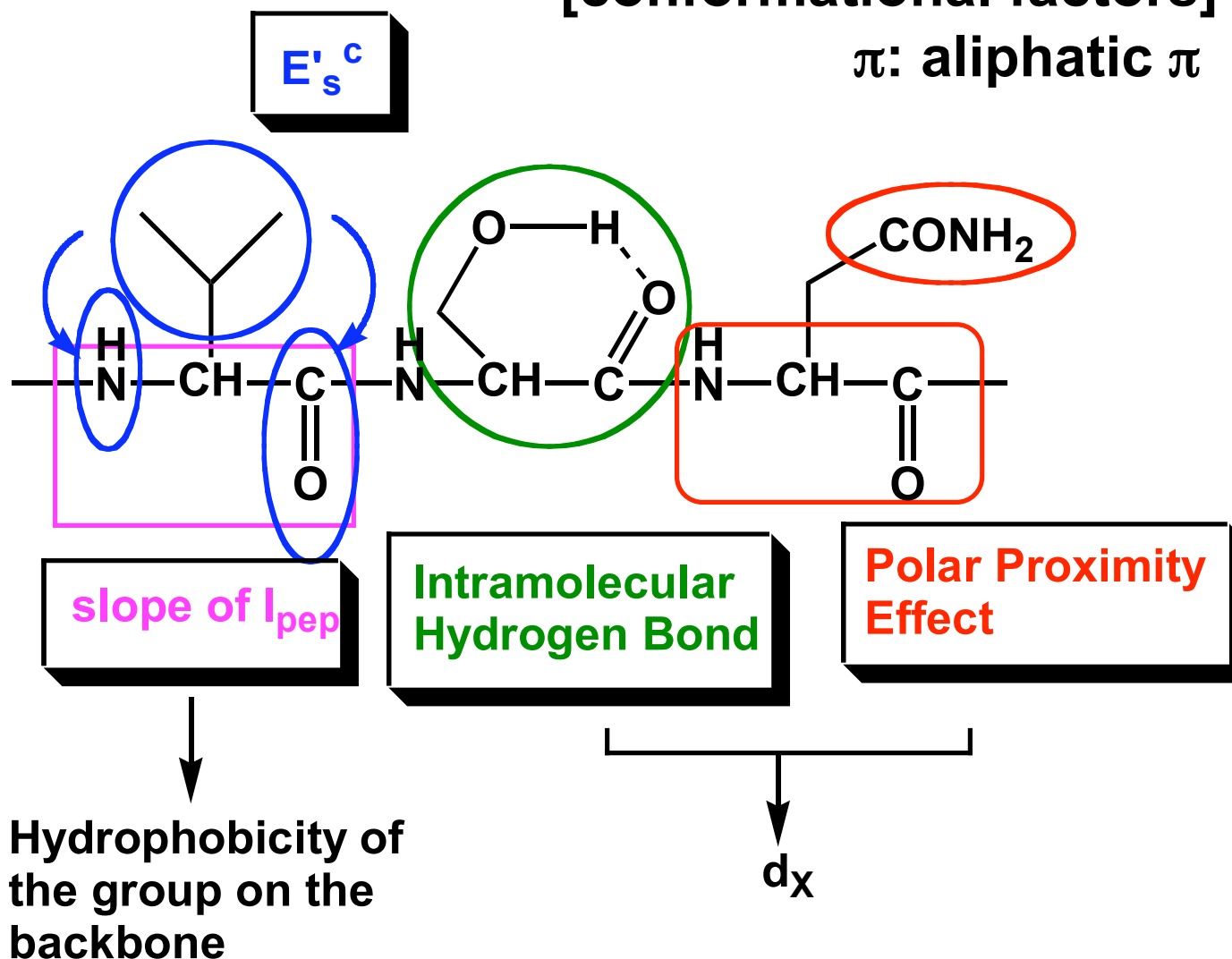
Ortho effect



ペプチドおよびアミノ酸側鎖の疎水性(I)

$$\log P(\text{peptides}) = 1.02 \sum \pi - 0.58 I_{\text{pep}} + 0.23 \sum E'_s{}^c + d_x I_x + [\text{conformational factors}]$$

π : aliphatic π



ペプチドおよびアミノ酸側鎖の疎水性 (II)

$$\pi_{\alpha}(X) = 1.02\pi + 0.23E'_s{}^c + d_X I_X$$

π_{α} : Effective hydrophobicity index of amino acid side chains (not including conformational factors)

Amino acid	π_{α}	Amino acid	π_{α}	$\pi_{\alpha}'^a$
Gly	0.00	Asn	-0.52	
Ala	0.28	Gln	-0.52	
Val	1.00	His	0.17	0.04
Leu	1.52	Lys	0.63	-1.87
Ile	1.43	Orn	0.08	-1.77
Phe	1.78	Arg	-0.42	-1.31
Trp	2.02	Asp	0.05	-2.29 ^c
Tyr	1.10	Glu	0.02	-2.39 ^c
Met	0.99			
Ser	-0.19			
Thr	0.07			
Pro	0.46 ^b			

a From log P'(pH 7)

b The value depends on the location of Pro and the number of residues in peptides.

c Modified value

置換基フラグメント定数とコレクションファクター (I)

Frag.	f(al.) ^a	f(ar.) ^b	σ	ρ^c	Frag.	f(al.) ^a	f(ar.) ^b	σ	ρ^c
H	0.23	0.23	–	–	-O-	-1.82	-0.61	0.17	0.50
F	-0.38	0.37	0.28	0	-N= ^d	-2.37	-1.12	0	0.61
Cl	0.06	0.94	0.28	0	-S-	-0.79	0.03	0	0
Br	0.20	1.09	0.28	0	-SO ₂ -	-3.13	-2.17	0.70	0.45
I	0.59	1.35	0.28	0	-NH-	-2.15	-1.03	0	1.08
NO ₂	-1.16	-0.03	0.60	0	-CO-	-1.84	-1.09	0.51	0.27
OH	-1.64	-0.44	0	1.06	-CO ₂ -	-1.45	-0.56	0.51	0
NH ₂	-1.54	-1.00	0	1.08	-CH=N-	-1.20	-1.03	0	0.61
CF ₃	–	1.11	0.49	0	-CONH-	-2.71	-1.81	0.32	0.72
CN	-1.27	-0.34	0.65	0	-N= ^e	–	-1.14	0.90	0.30
COOH	-1.07	-0.03	0.32	0.35	=C= ^f	0.20	0.13	–	–

a. Aliphatic.

b. Aromatic.

c. Susceptibility to the $\Sigma\sigma$ of other aromatic fragments.

d. Trivalent nitrogen.

e. Nitrogen fused in heteroaromatic.

f. Isolating carbon.

置換基フラグメント定数とコレクションファクター(II)

Aliphatic Features	F	Aliphatic Features	F	Aromatic Features	F
Chain branch	-0.13	X-C-X	0.6 ~ 2.8 ^a	Internal H-bonding	0.63
Group branch	-0.22	X-C-C-X	0.28 ^b	<i>Ortho</i> effect	-0.28
Double bond	-0.09	X-C-Y	0.9 ~ 2.7 ^c	Electronic	
Triple bond	-0.50	X-C-C-Y	0.35 ~ 0.45 ^d	interaction among	
Chain bond ^p	-0.12	Y-C-Y	-0.26 ~ -0.42 ^e	fragments	$\Sigma\rho\sigma$
Ring bond ^r	-0.09	Y-C-C-Y	-0.15 ~ -0.26 ^e		

a. Increases with the number of geminal halogens (X) from 2 to 4.

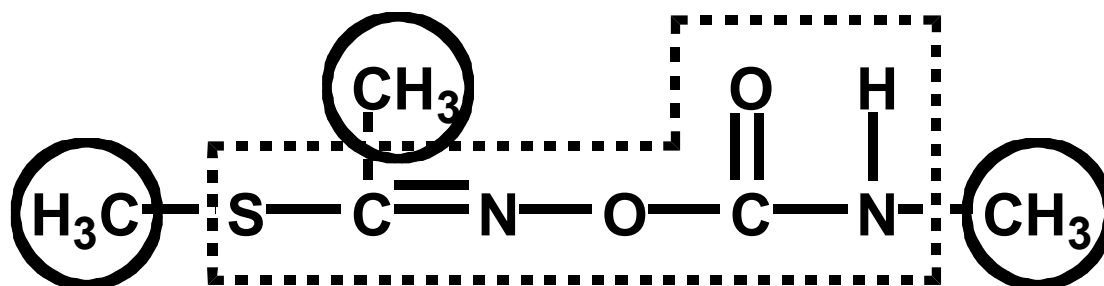
b. Multiplied by the total number of halogens (on both sides of C-C) minus unity.

c. Varies depending on the type of Y (H-bonding fragment) and the number of geminal X.

d. 0.45 when X = F.

e. Multiplied by $\Sigma f(Y)$ which is usually negative to give positive corrections; varies according to structural features of Y.

CLOGP による log P の計算例 (I)

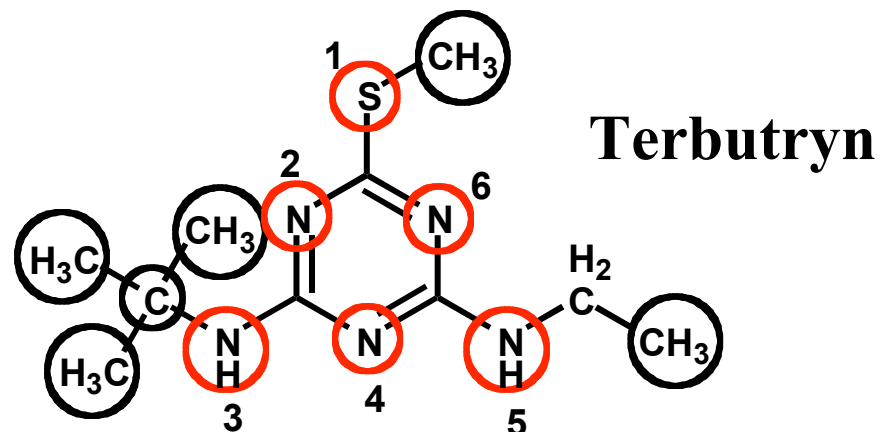


Methomyl

Fragment Types, Correction Factors	Components in CLOGP	Estimated Values
Polar fragment	"thioiminocarbamate"	-1.850 (f)
Isolating C's	3 x "aliphatic IC's"	0.585 (3 x 0.195f)
Ex-fragment H's	9 x "H on IC's"	2.043 (9 x 0.227f)
Ex-fragment bonds	(3 - 1) x bond factor	-0.240 (2 x -0.12F)
Measured = 0.60 ^a	$\Sigma af + \Sigma bF = 0.538$ (CLOGP)	

a. Drabek and Bachmann (1983).

CLOGP による log P の計算例 (II)



Fujita, T., et al., Handbook of Pesticide Toxicology, Vol. 1, Chapter 29, 649-670, Academic Press, 2001, p. 657, Table 29.4

Fragment Types, Correction Factors	Components in CLOGP	Estimated Values
Polar fragments	2 x "2° amine"	-2.060 (2 x -1.030f)
Polar fragments	3 x aromatic (fused) N	-3.420 (3 x -1.140f)
Polar fragment	"sulfide," -S-	0.030 (f)
Isolating C's	7 x "aliphatic IC's"	1.365 (7 x 0.195f)
Isolating C's	3 x "aromatic IC's"	0.390 (3 x 0.130f)
Ex-fragment H's	17 x "H on IC's"	3.859 (17 x 0.227f)
Ex-fragment bonds	7 x "bond factor"	-0.840 (7 x -0.12F)
Ex-fragment branch	1 x "chain branch"	-0.130 (F)
Ex-fragment branch	1 x "group branch"	-0.220 (F)
Electronic interactions	$\Sigma\rho\sigma$	3.755 (F)
<i>Ortho</i> correction	between -S- and =N-	0.400 (F)
Measured = 3.38		$\Sigma af + \Sigma bF = 3.129$ (CLOGP)

HPLC法に基づく疎水性パラメーター

HPLC: (逆相) 高速液体クロマトグラフィー
移動相: 水/メタノール (アセトニトリル)

$$k = (t_R - t_0)/t_0$$

$$\log P = a \log k + b$$

t_R : 試料の保持時間

t_0 : 溶媒の保持時間

水素結合性置換基を持つ化合物の場合, $\log P$ と
 $\log k$ との直線関係が成立しない.

他の溶媒の分配係数と $\log P_{\text{oct}}$

Fujita, T., *et al.*, *J. Med. Chem.* (1977)

$$\log P_{\text{solv}} = \log P_{\text{oct}} + \Delta \log f(\text{HB}) + C$$

$$\Delta \log f(\text{HB}) = \log [f(\text{HB})_{\text{solv}}/f(\text{HB})_{\text{oct}}]$$

$\log P_{\text{solv}}$: 他の溶媒/水系の分配係数

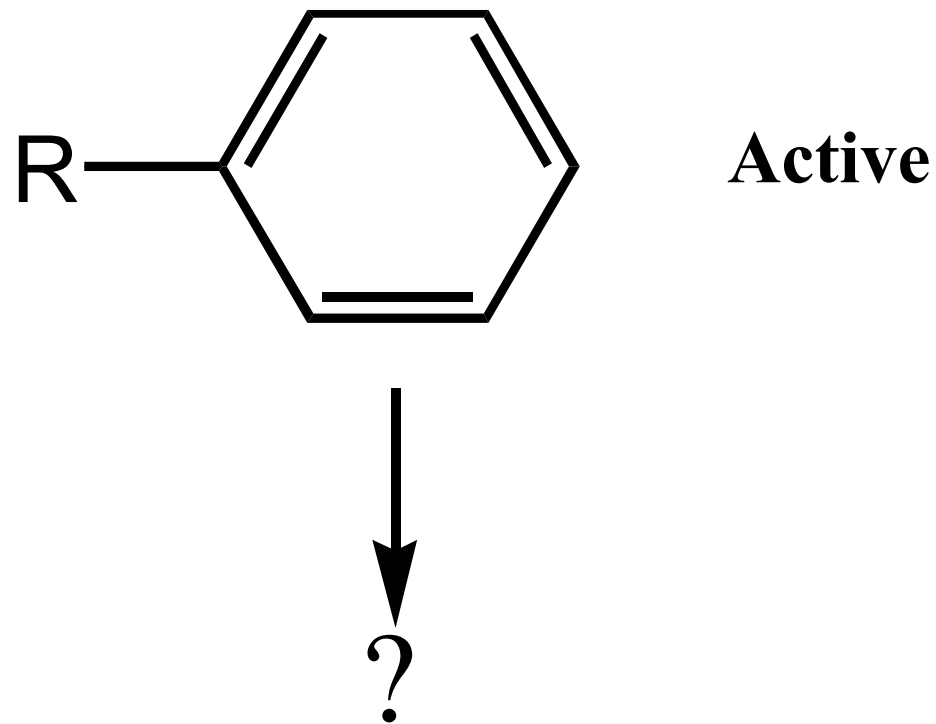
$\log P_{\text{oct}}$: 1-オクタノール/水系の分配係数

$f(\text{HB})$: 化合物と溶媒との水素結合に関係した関数

Toplissのtree (I)

(QSARパラメーターの定性的利用)

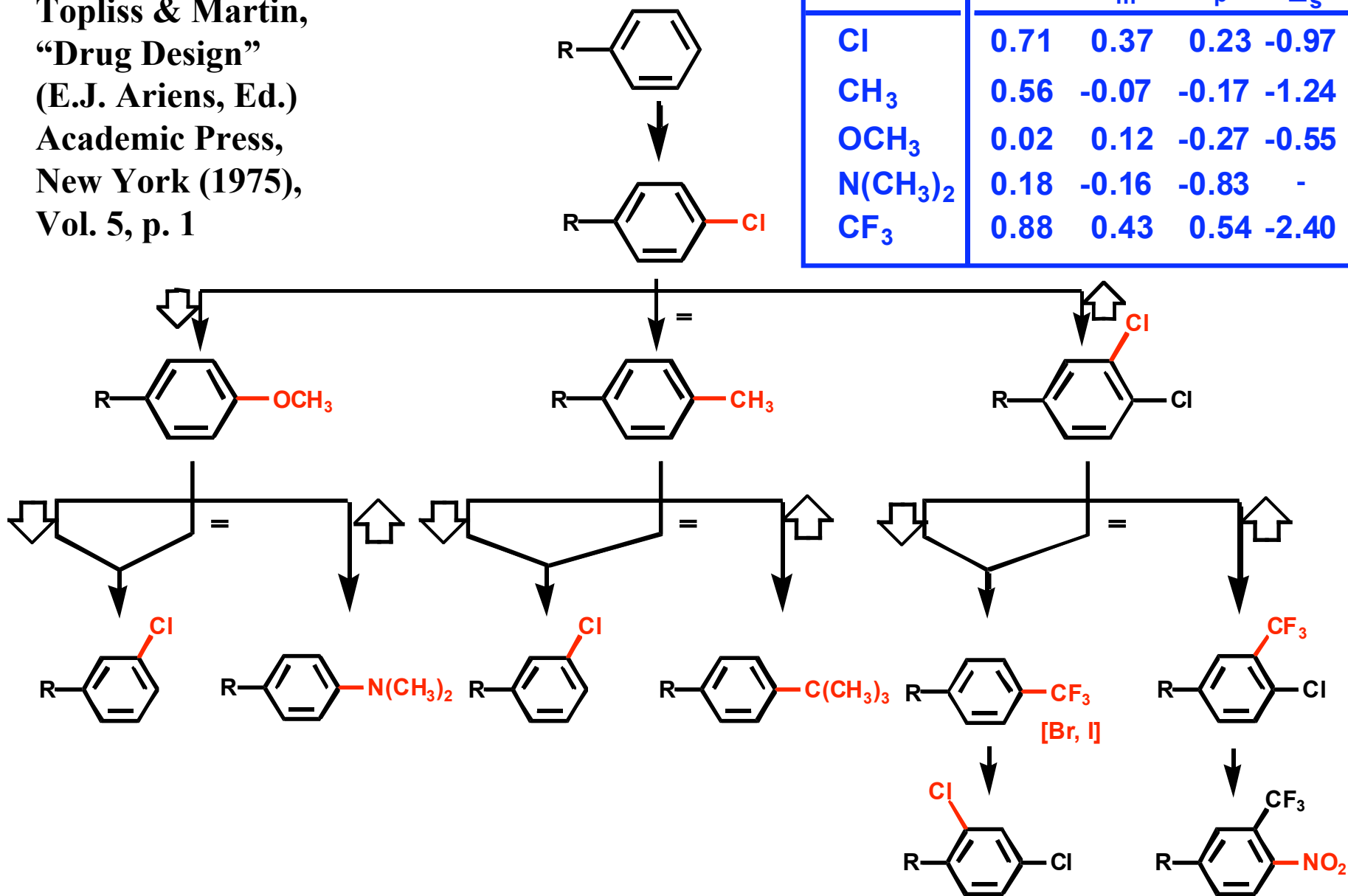
芳香族化合物の場合



Toplissのtree (II) (QSARパラメーターの定性的利用)

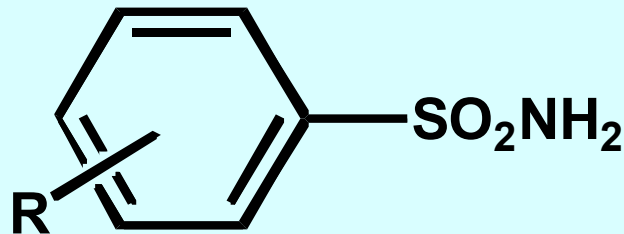
Topliss & Martin,
 “Drug Design”
 (E.J. Ariens, Ed.)
 Academic Press,
 New York (1975),
 Vol. 5, p. 1

	π	σ_m	σ_p	E_s
Cl	0.71	0.37	0.23	-0.97
CH ₃	0.56	-0.07	-0.17	-1.24
OCH ₃	0.02	0.12	-0.27	-0.55
N(CH ₃) ₂	0.18	-0.16	-0.83	-
CF ₃	0.88	0.43	0.54	-2.40



Topliss's tree: example

Natriuretic activity of substituted benzenesulfonamides

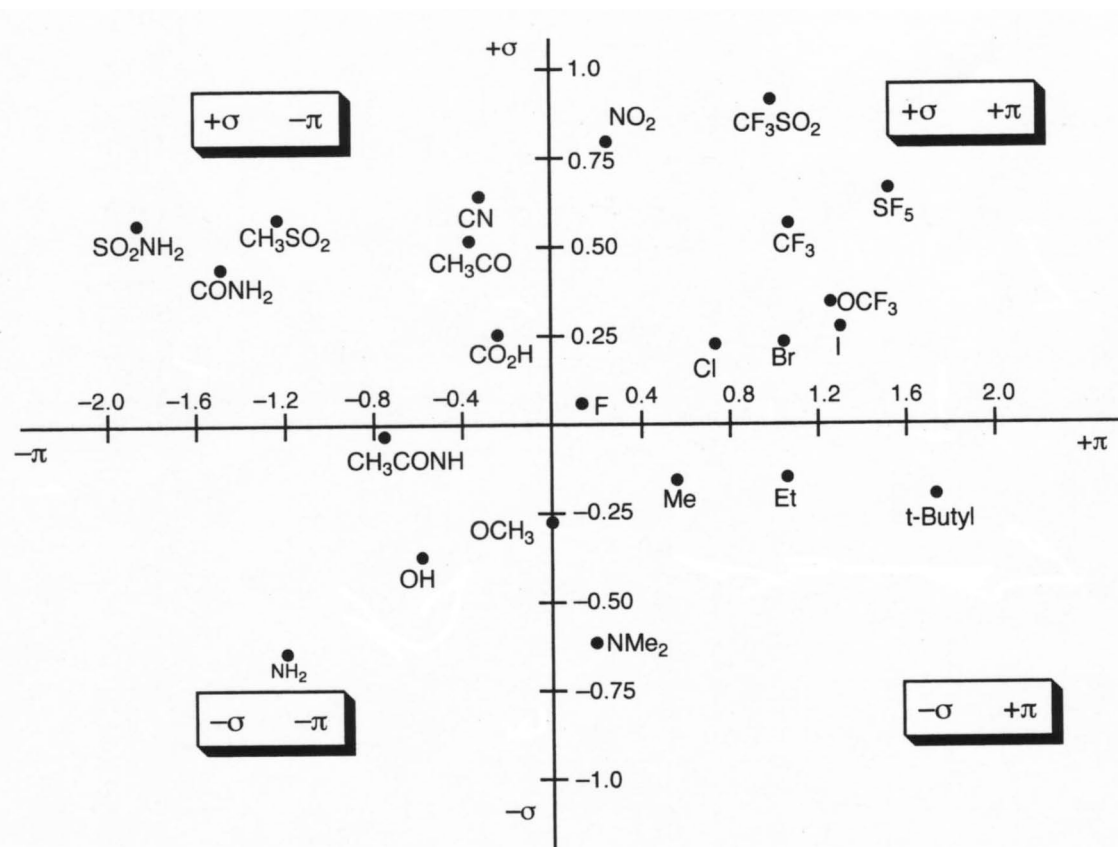


Step No.	No. ^a	R	log 1/C
1	6	H	0.155
2	7	4-Cl	0.301
3	14	3,4-Cl ₂	0.267
4	8	4-Br	0.267
5	13	4-NO ₂	0.845
6	11	4-CN	1.020

a. Compound number as given in tabulation by Kakeya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 18, 191 (1970).

Craig Plot

選択した2個のパラメーターによる置換基の2次元プロット



置換基の特性を理解するの便利, ドラッグデザインに役立つ

置換基の生物学的等価体

生物学的等価体(Bioisostere)

ある生物活性にとって重要な物理化学的性質の類似した置換基

置換基	—C(=O)—CH_3	—C(=O)—CH_3 NC \ / \ CN	—S(=O)—CH_3	$\text{—S(=O)}_2\text{—CH}_3$	$\text{—S(=O)}_2\text{—NHCH}_3$	—C(=O)—NMe_2
π	-0.55	0.40	-1.58	-1.63	-1.82	-1.51
σ_p	0.50	0.84	0.49	0.72	0.57	0.36
σ_m	0.38	0.66	0.52	0.60	0.46	0.35
MR	11.2	21.5	13.7	13.5	16.9	19.2

Classical QSAR

Hansch-Fujita 法

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

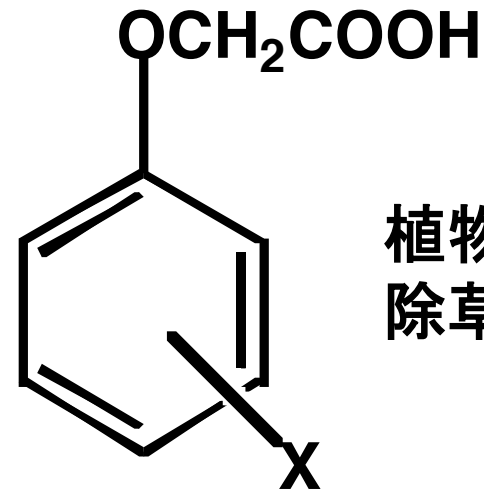
C: 活性 (濃度 etc.)

a, b, ρ , δ : 係数

$\log P$: 分子全体の疎水性

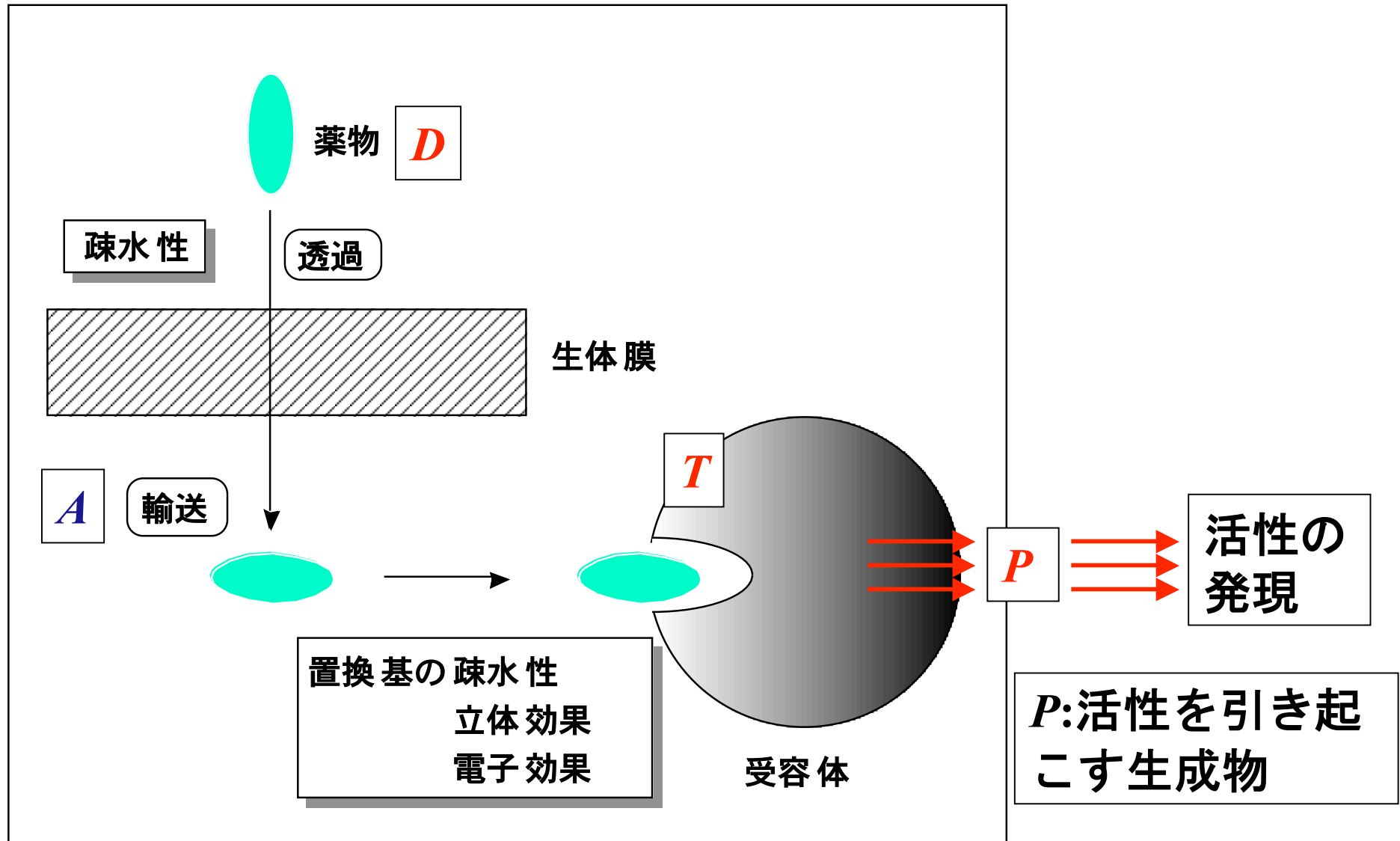
σ : 電子求引性

E_s : 立体的かさ高さ



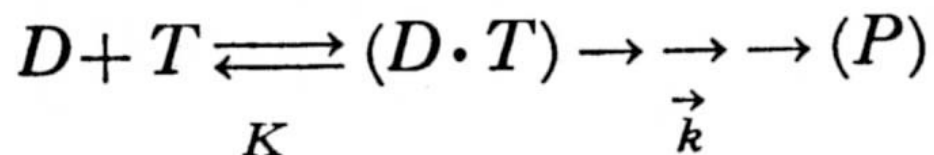
植物ホルモン
除草剤

Classical QSAR式の誘導(I)



Classical QSAR式の誘導(II)

D :薬物 T :受容体活性部位
 P :活性を引き起こす生成物



$$K = \frac{(D \cdot T)}{(D)(T)}$$

$$\frac{d(P)}{dt} = \vec{k}(D \cdot T)$$

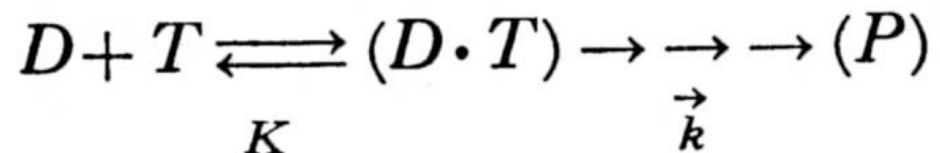
ΔG :錯体形成における自由エネルギー変化

$$\Delta G = -RT \ln K [K = \exp(-\Delta G/RT)]$$

$$\frac{d(P)}{dt} = \vec{k} \cdot K(D)(T) = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) (D)(T)$$

Classical QSAR式の誘導(III)

D :薬物 T :受容体活性部位
 P :活性を引き起こす生成物



$$\frac{d(P)}{dt} = \vec{k} \cdot K(D)(T) = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) (D)(T)$$

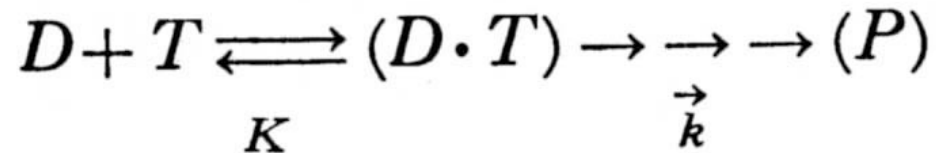
時間 t^* 後の P の生成量を P^* とすると ($(D), (T)$ は定常状態と仮定)

$$\int_0^{P^*} d(P) = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) (D)(T) \int_0^{t^*} dt$$

$$(P^*) = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) (D)(T) t^*$$

Classical QSAR式の誘導(IV)

D :薬物 T :受容体活性部位
 P :活性を引き起こす生成物



$$\int_0^{P^*} d(P) = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) (D)(T) \int_0^{t^*} dt$$

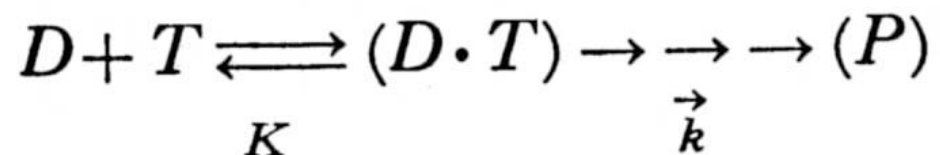
$$(P^*) = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) (D)(T) t^*$$

$(D) = A \cdot (D)_0$ とすると (A :薬物の輸送過程に関係)

$$\frac{1}{(D)_0} = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) A(T) \frac{t^*}{(P^*)}$$

Classical QSAR式の誘導(V)

D :薬物 T :受容体活性部位
 P :活性を引き起こす生成物



$$\frac{1}{(D)_0} = \vec{k} \left(\exp \frac{-\Delta G}{RT} \right) A(T) \frac{t^*}{(P^*)}$$

$$\log \frac{1}{(D)_0} = \log A - 0.434 \frac{\Delta G}{RT} + c_1$$

輸送過程

受容体との相互作用

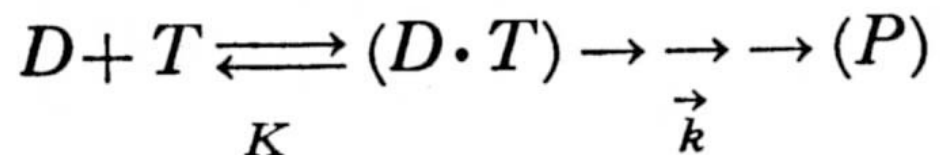
$f(\log P)$

$f(\pi, \sigma, E_s)$

式は、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）、p. 43-45より引用

Classical QSAR式の誘導(VI)

D:薬物 T:受容体活性部位
P:活性を引き起こす生成物



$$\log \frac{1}{(D)_0} = \log A - 0.434 \frac{\Delta G}{RT} + c_1$$

輸送過程

受容体との相互作用

f(log P)

f(π , σ , E_s)

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

参考文献(I)

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)
4. G. L. Patrick著, 北川 勲他監訳, メディシナルケミストリー, 丸善, 2003

参考文献(II)

5. Akamatsu, M. and Fujita, T., *J. Pharm. Sci.*, 81, 164 (1992)
(ペプチドおよびアミノ酸側鎖の疎水性)
6. Nakagawa, Y., *et al.*, *Environ. Toxicol. Chem.*, 11, 901 (1992)
(多置換ベンゼンの疎水性)
7. CLOGP software, BioBite, Claremont, California, USA
8. Fujita, T., *et al.*, *Handbook of Pesticide Toxicology*, Vol. 1,
Chapter 29, 649-670, Academic Press, 2001