

薬学講義 2007年1月9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

Classical QSAR

Hansch-Fujita 法

Linear Free Energy Relationships: LFER

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

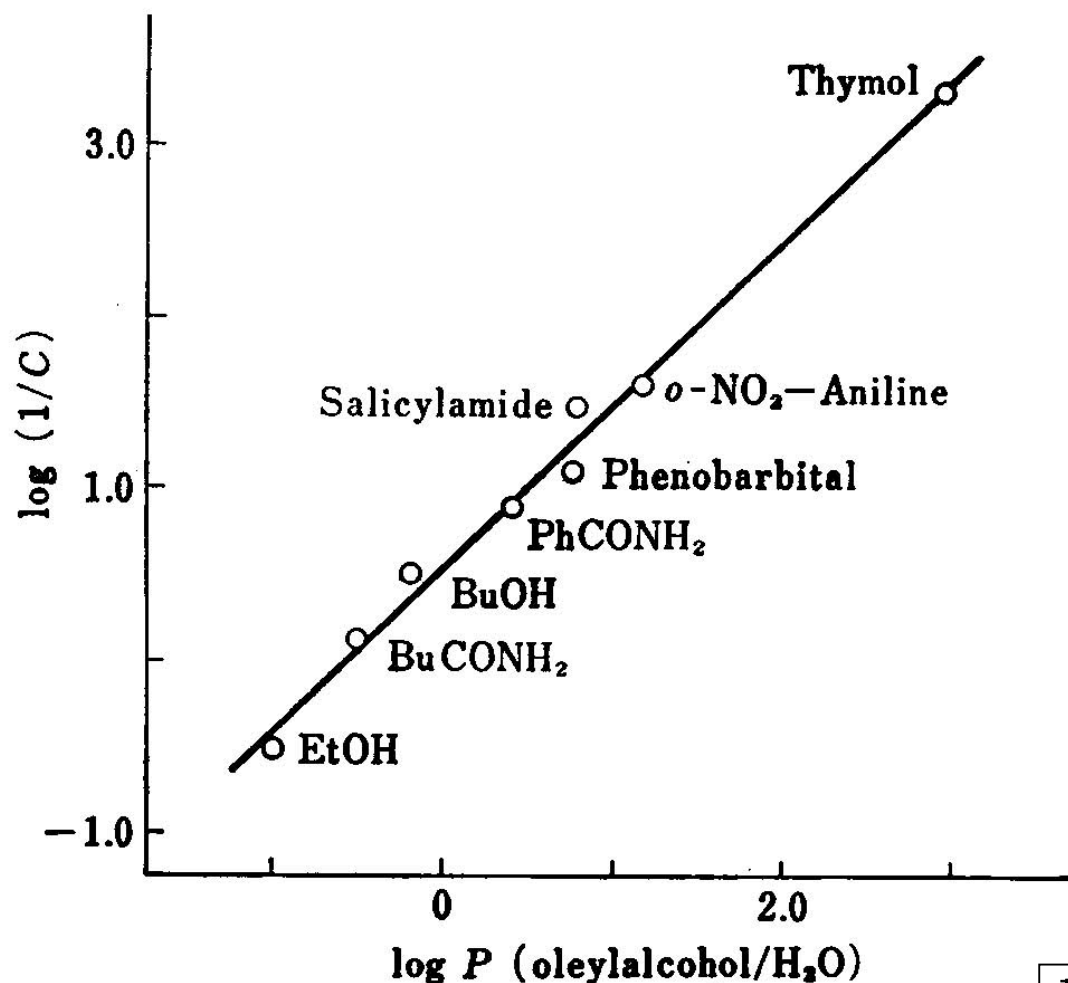
C: 活性 (濃度 etc.)
a, b, d, ρ , δ : 係数

輸送過程

受容体との相互作用

疎水性と活性

Overton (1897), Meyer (1899) による麻酔のリポイド説



種々の化合物の
オタマジヤクシに対する
麻酔活性と脂質分配性
log P との関係

Meyer & Hemmi, 1935

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. 10, 図1

QSAR応用例 (log Pのみが関与)

種々の化合物のオタマジャクシに対する麻酔活性

$$\log (1/C) = \underline{0.90} \log P + 0.91$$

$$n = 57, r^2 = 0.925, s = 0.312$$

ROH および ketoneによるイースト菌細胞の溶菌作用

$$\log (1/C) = \underline{0.86} \log P - 0.26$$

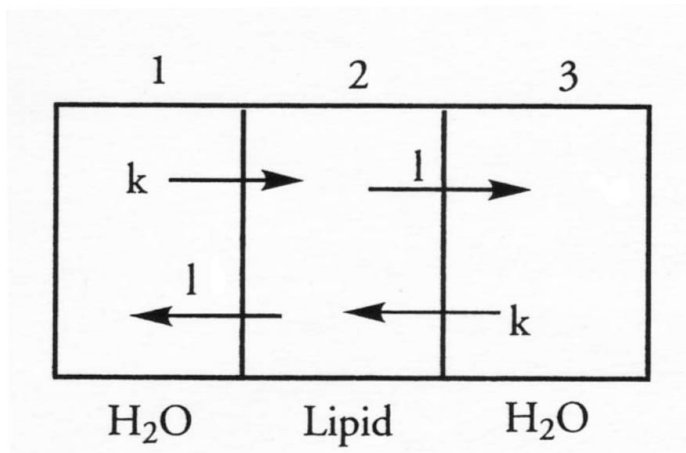
$$n = 8, r^2 = 0.994, s = 0.089$$

ROH および RCORによる *Salmonella typhosa* の
最小致死濃度

$$\log (1/C) = \underline{0.94} \log P - 0.43$$

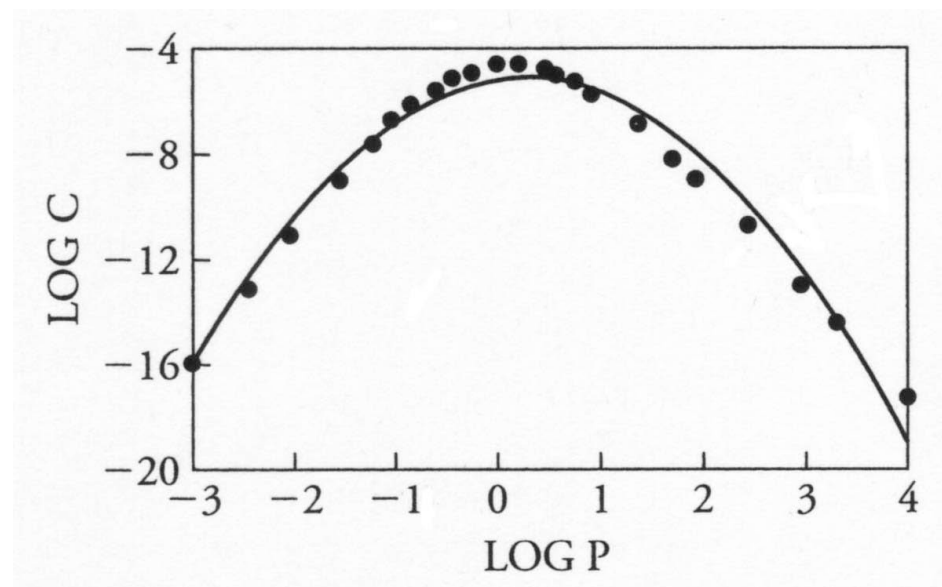
$$n = 12, r^2 = 0.996, s = 0.067$$

Parabolic Model for Log P and Bioactivity



3-compartment model

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, p. 189, Fig. 6-1

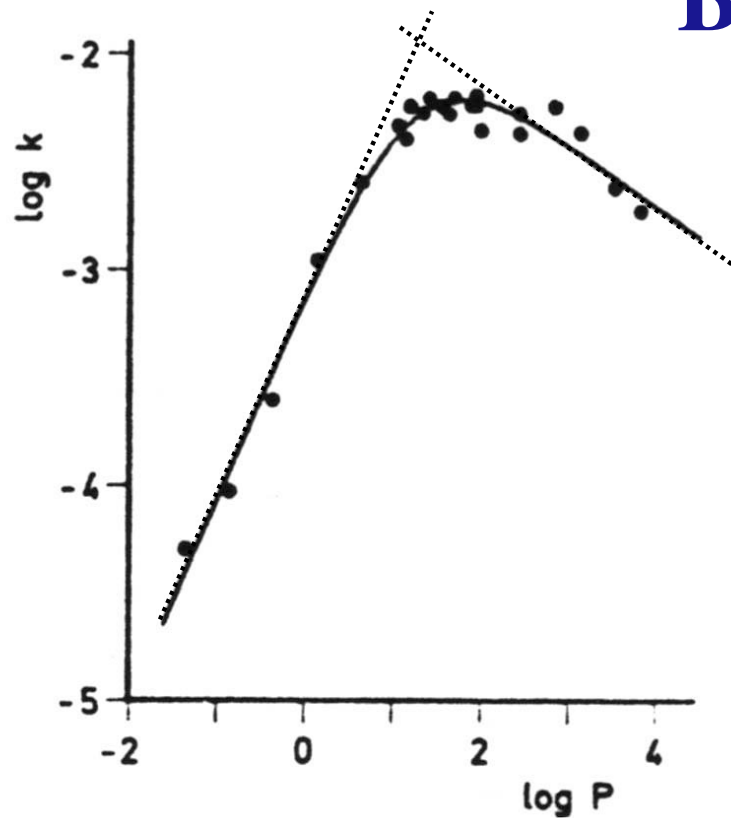


20-barrier modelによる最終 compartment と log P との関係

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, p. 189, Fig. 6-2

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

Bilinear Model for Log P and Bioactivity



Kubinyi, *Arzneim.-Forsch.*
(Drug Res.), 29, 1979
(図はFig. 11を改変)

$$\beta = V_B / V_A$$

V_A : Volume of phase A

V_B : Volume of phase B

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

$$\log (1/C) = a \log P - b \log (\beta 10^{\log P} + 1) + (\rho\sigma + \delta E_s) + \text{const.}$$

Chance Correlation

化合物数に対し独立変数の数が多すぎると、たまたま偶然に良い相関の得られることがある。



相関式に物理化学的な意味はない。



Topliss, Costelloらの乱数表を用いた研究



独立変数が1個の時：10個のデータが必要。
変数1個増加させるごとに5個のデータがあれば望ましい。

Colinearity

使用した変数間に相関がある. (0.7以上)



どちらの変数が効いているのかわからない.



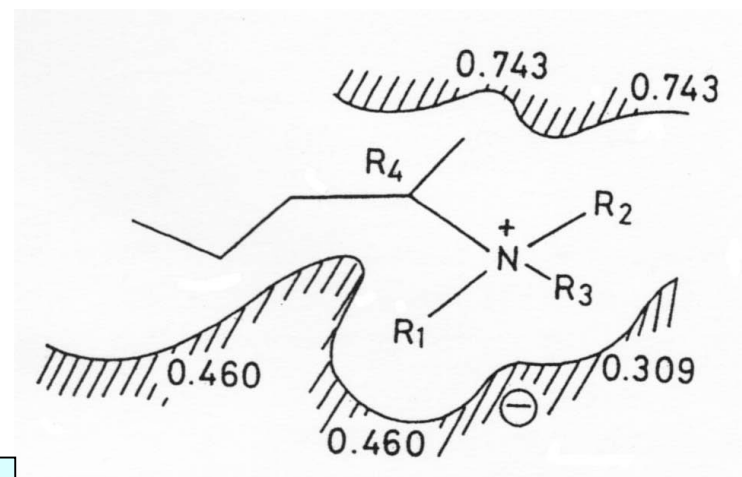
- 変数間の相関を減少させる化合物を合成する.
- 相関式の物理化学的な意味を考える.

QSAR of Inhibition of Acetylcholinesterase with Aliphatic Ammonium Ions

$$\log (1/K_i) = 0.46 [\pi(R_1) + \pi(R_4')] + 0.74 [\pi(R_2) + \pi(R_4'')] + 0.31 \pi(R_3) - 0.11 n_H + 0.74 \sum \delta_i E_s'^c(R_i) + 1.75$$

$$n = 46, r^2 = 0.86, s = 0.27$$

R_1 - R_4 : Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr,
n-Bu, *i*-Bu, *s*-Bu, *t*-Bu,
c-Hex, Bz, CF_3CH_2
 n_H : number of H on N atom



CF_3CH_2 基を含む
化合物がない時 $\rightarrow n_H \leftrightarrow \sigma$ に相関

Hydrophobic interaction
with acetylcholinesterase

交差確認 (Cross Validation: CV)法によるモデルの検証

Leave-one-out:LOO法あるいは leave-several-out:LSO法による予測活性値を用いる.

$$\text{PRESS} = \sum (Y_{\text{observed}} - Y_{\text{predicted}})^2$$

$$\text{SD} = \sum (Y_{\text{observed}} - Y_{\text{average}})^2$$

$$q^2 = r^2_{\text{cv}} = (\text{SD} - \text{PRESS}) / \text{SD}$$

$q^2 > 0.3$ の時, モデルは有意

$q^2 > 0.5$ の時, 良好なモデル

$$r^2 = \sum (Y_{\text{calculated}} - Y_{\text{average}})^2 / \sum (Y_{\text{observed}} - Y_{\text{average}})^2$$

QSAR応用例

(Ref. 10)

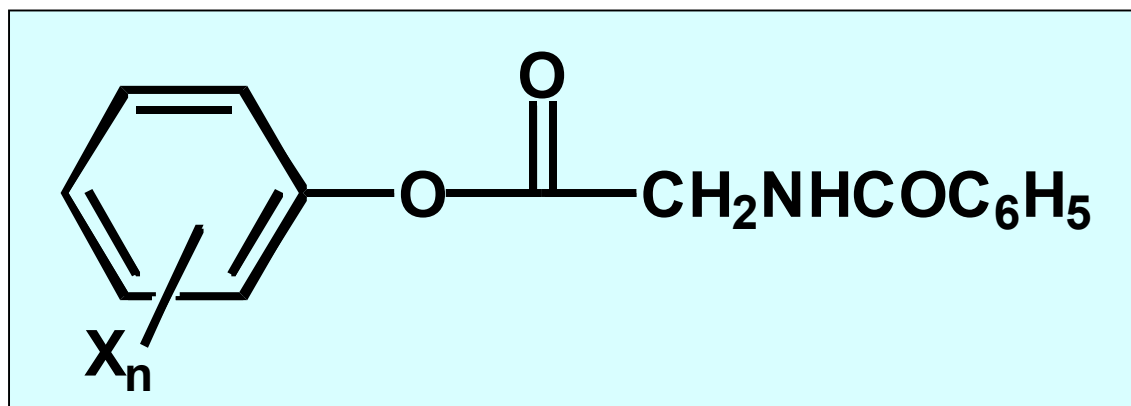
エステルのPapainによる加水分解

$$\log (1/K_m) = 1.03 \pi'_3 + 0.57 \Sigma\sigma + 0.61 MR_4 + 3.80$$

$$n = 25 \quad s = 0.21 \quad r^2 = 0.91$$

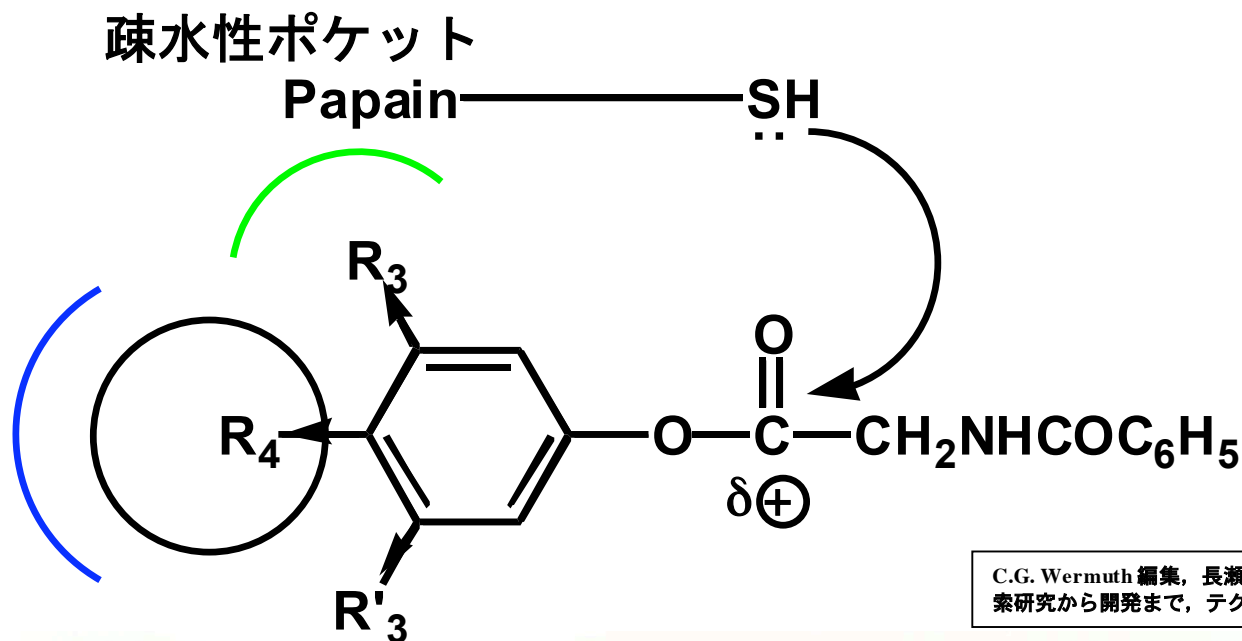
π'_3 : 2個の*m*-置換基のうち, 疎水性の大きい方の π

MR_4 : *p*-置換基のMR

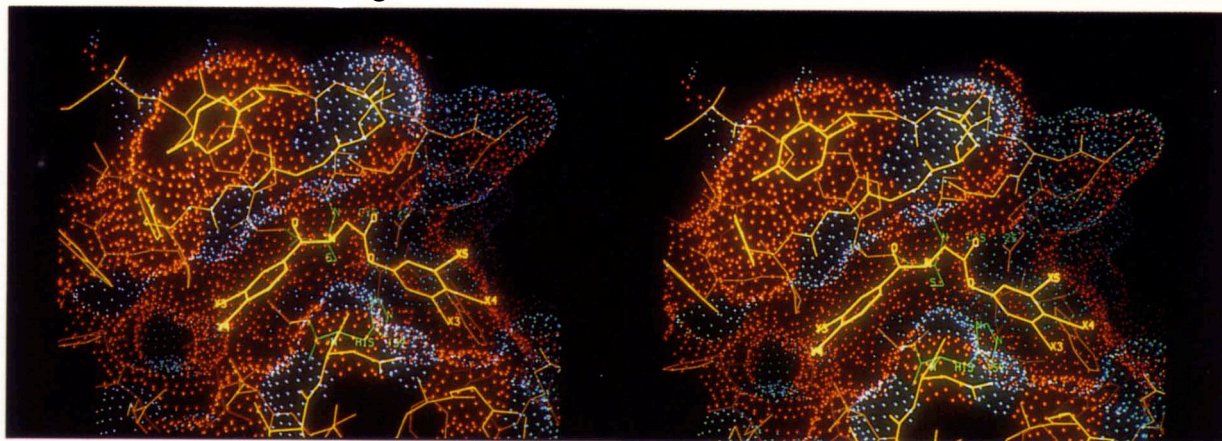


QSAR式の意味

$$\log (1/K_m) = 1.03 \pi'_3 + 0.57 \Sigma\sigma + 0.61 MR_4 + 3.80$$



C.G. Wermuth 編集, 長瀬 博 監訳, 最新 創薬化学探索研究から開発まで, テクノミック, 1998, 2章, 立体図1



N-Chloroacetyl-*N*-phenylglycine ester類 の除草活性 (Ref. 1)

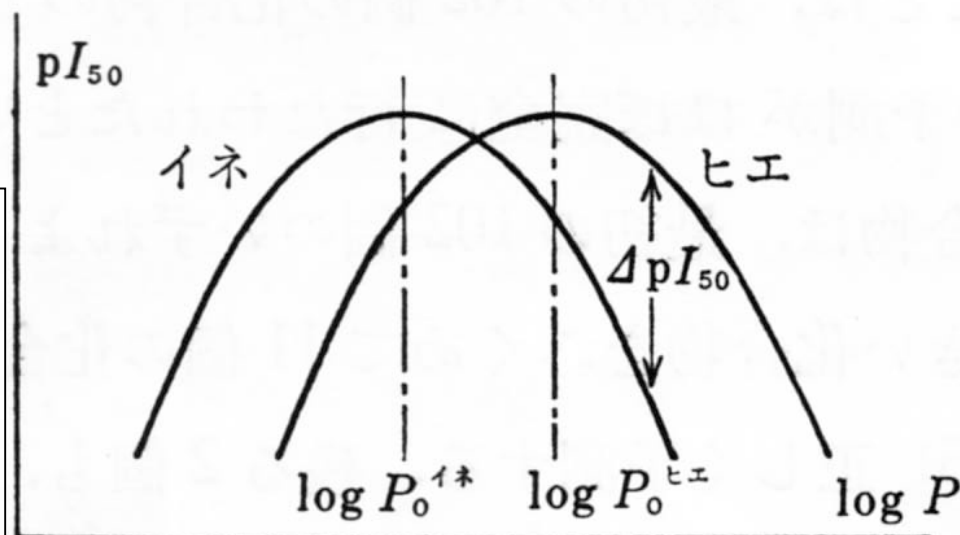
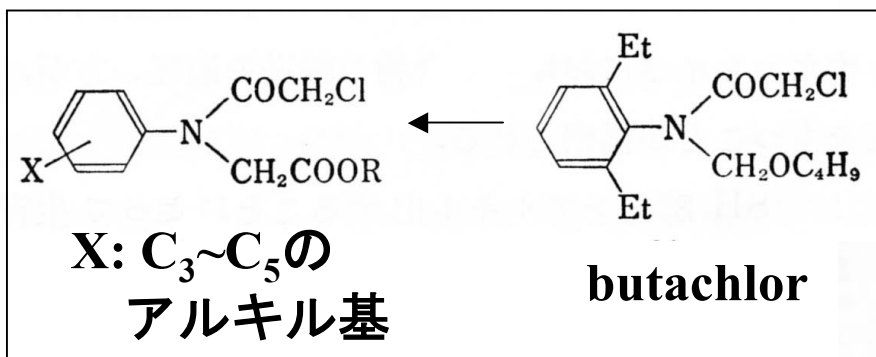
イネ : $pI_{50} = -0.28 (\log P)^2 + 1.47 \log P - 1.95 \sigma^* + 4.00$

$\log P_{opt} = 2.6, n = 22 \quad s = 0.36 \quad r^2 = 0.85$

ヒエ : $pI_{50} = -0.29 (\log P)^2 + 1.88 \log P - 1.00 \sigma^* + 2.89$

$\log P_{opt} = 3.3, n = 22 \quad s = 0.38 \quad r^2 = 0.72$

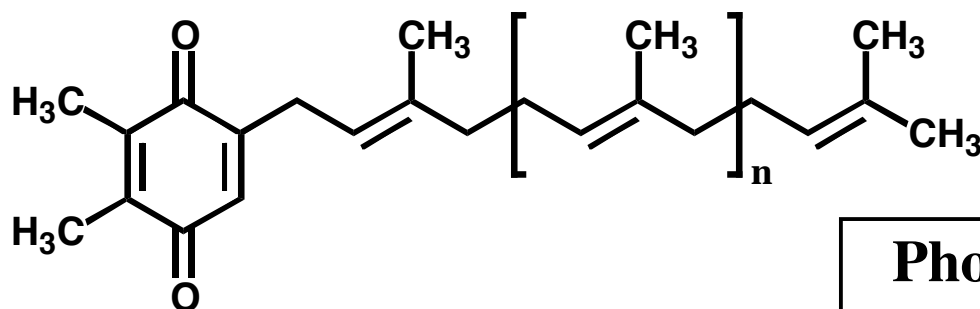
$\log P_{opt}$: Optimum $\log P$
(最適 $\log P$ 値)



構造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. 23より

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. 24，図 4

Structure of Plastoquinone and Its Inhibitors

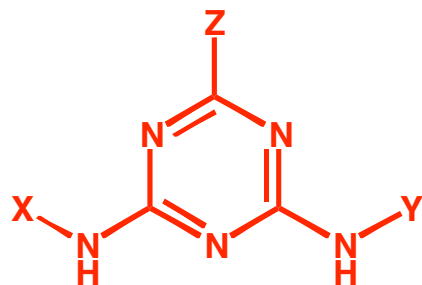


Plastoquinone



Photosystem II Reaction Complex
Receptor: D1 protein

Inhibitors



s-Triazines

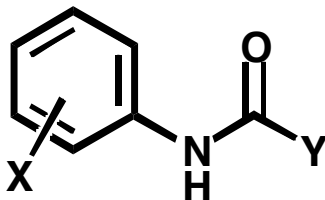
X, Y: alkylamino

Z: Cl, SMe, etc.

Herbicides

Z:=Cl, X=Y=Et: Simazine

Z:=Cl, X=Et, Y=*i*-Pr: Atrazine



Anilide

Y: alkyl

Carbamates

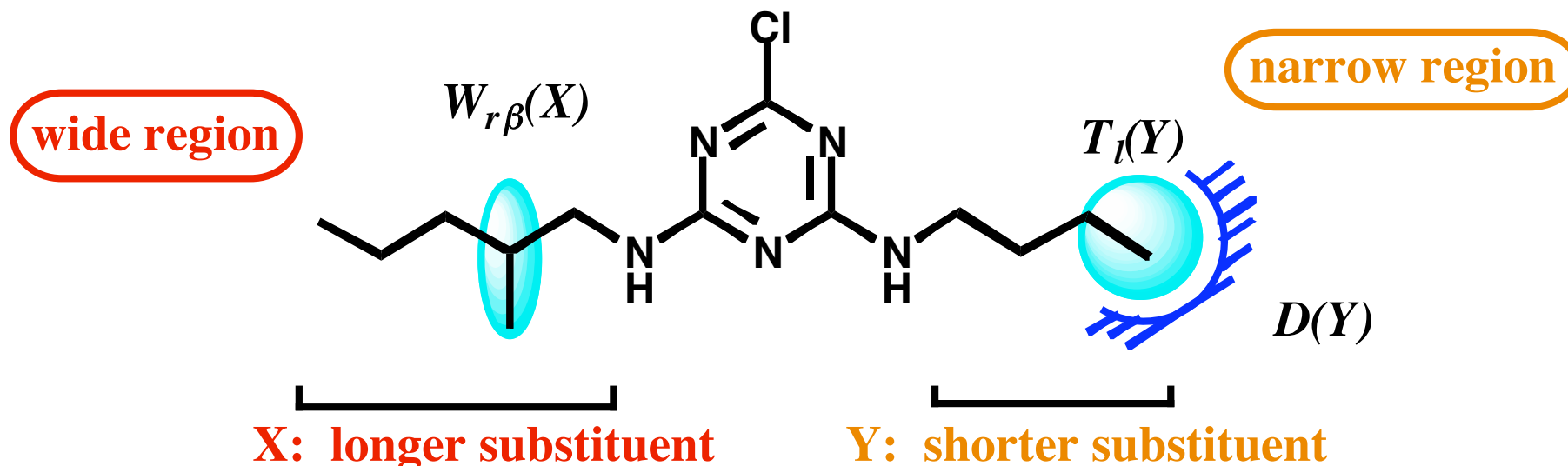
Y: alkoxy

Ureas

Y: dialkylamino

QSAR for Inhibitory Activity of Triazines

Shimizu *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 36, 1988



X, Y = Alkyl, *cyclo*-Alkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$

$W_{r\beta}(X)$, $D(Y)$, $T_l(Y)$: STERIMOL steric parameters.

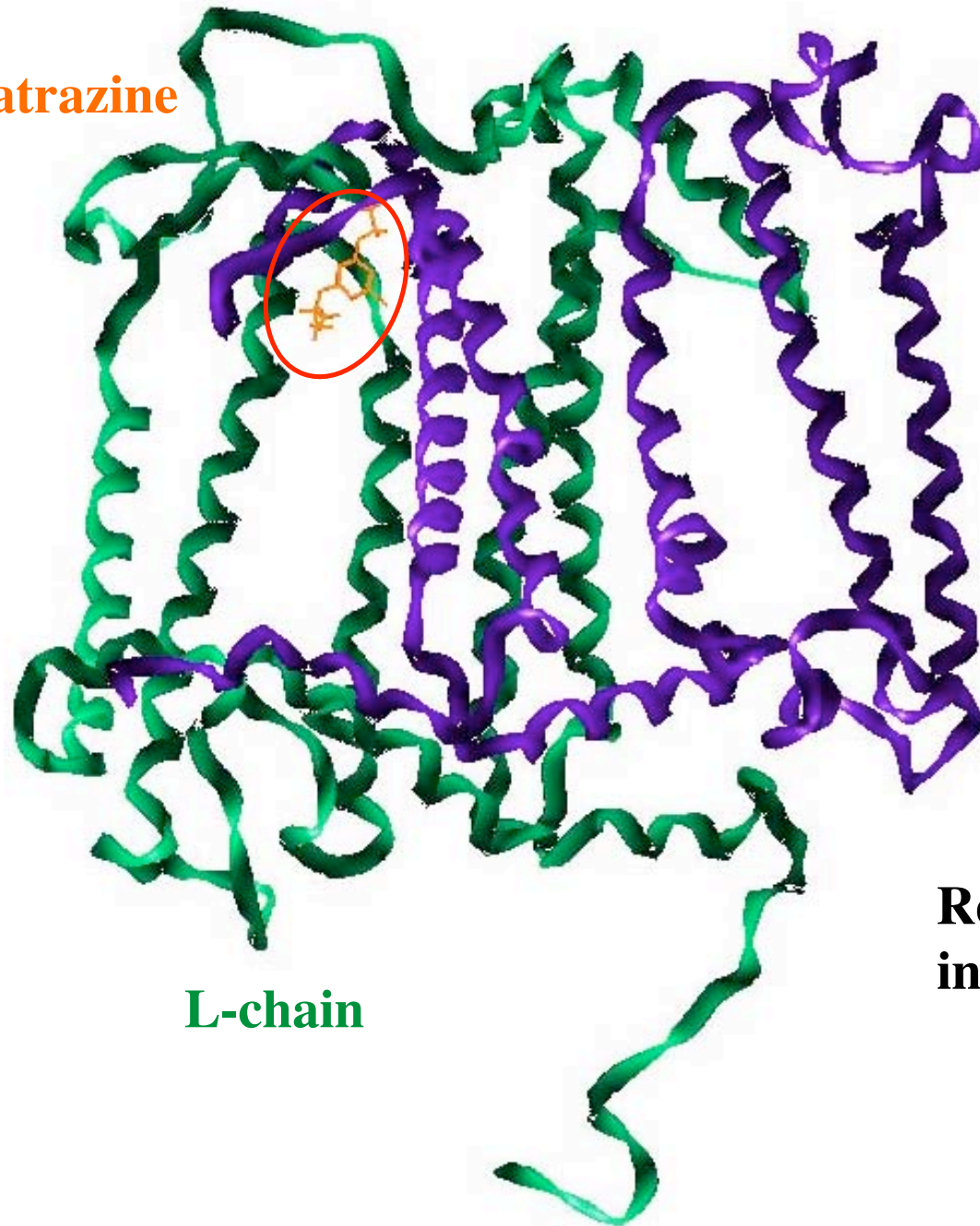
P : Partition Coefficient in 1-octanol/water system.

Classical QSAR

$$\text{pI}_{50} = 8.86 + 0.60 \log P - 1.08 \log (\beta 10^{\log P} + 1) - 0.26 W_{r\beta}(X) - 0.30 D(Y) - 0.47 T_l(Y)$$

$$n = 40 \quad s = 0.39 \quad r = 0.83 \quad \log P_{\text{opt}} = 4.63 \quad \log \beta = -4.52$$

atrazine



Crystal Structure of the Reaction Center from Photosynthetic Bacteria

M-chain

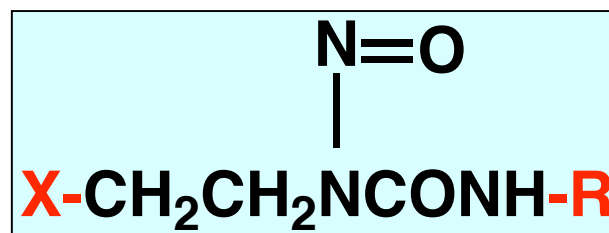
L-chain

Reaction center from *R. viridis*
in the complex with atrazine

Lancaster and Michel,
J. Mol. Biol., 1999.

QSAR of Antitumor Agents

(Ref. 12)



Nitrosourea

Antitumor activity (C: ネズミに移植したガン細胞を1/1000に減少させる濃度)

$$\log (1/C) = -0.014 (\log P)^2 - 0.13 \log P - 0.76 I_1 + 0.33 I_2 - 0.24 I_3 + 1.78$$

$n = 90 \quad s = 0.21 \quad r^2 = 0.75 \quad \log P_{\text{opt}} = -4.4$

Toxicity (C: ネズミに対するLD₁₀)

$$\log (1/C) = -0.038 (\log P)^2 - 0.53 I_1 + 0.98$$

$n = 101 \quad s = 0.28 \quad r^2 = 0.57 \quad \log P_{\text{opt}} = 0$

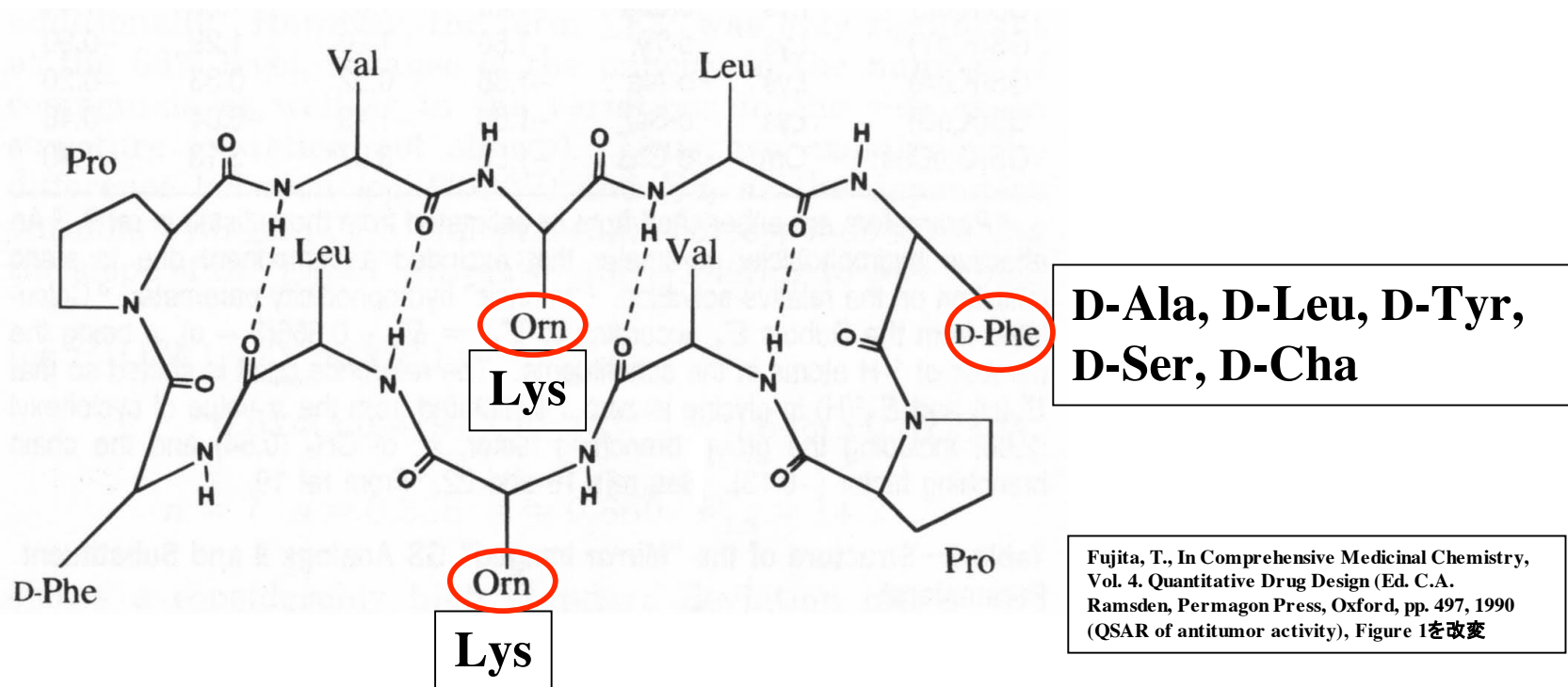
I_1 : R= α -substituted alkyl or cycloalkyl groupの時に1の値をとる擬変数 (Indicator variable)

I_2 : Rが酸化されないSを含むthiacycloalkyl基の時 1

I_3 : X=Fの時 1, X=Clの時 0

Preferable R: Oligosaccharide

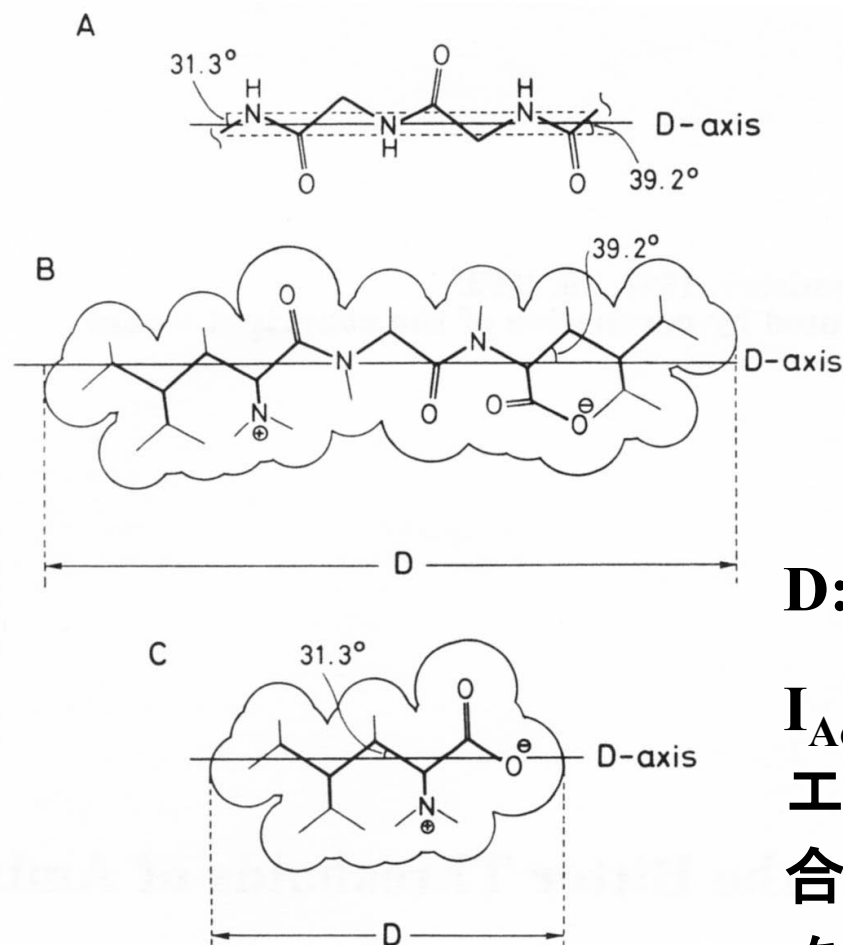
QSAR of Antibacterial Gramicidin S analogs



$$\log RA = \underline{0.19} \log P' - 0.67$$

$$n = 7 \quad s = 0.18 \quad r^2 = 0.79$$

QSAR of Bitter Thresholds of Amino Acids, Peptides, and Their Derivatives



Katayama, T. et al., J. Pharm. Sci., 83, 1357 (1994)
(QSAR of Gramicidin S analogs), Figure 1

D: 分子の長さ

I_{Ac} , I_{OR} , I_{Pro} : それぞれアセチル体,
エステル体, Proを含む化合物の場
合に1, それ以外の化合物で0の値
をとる擬変数

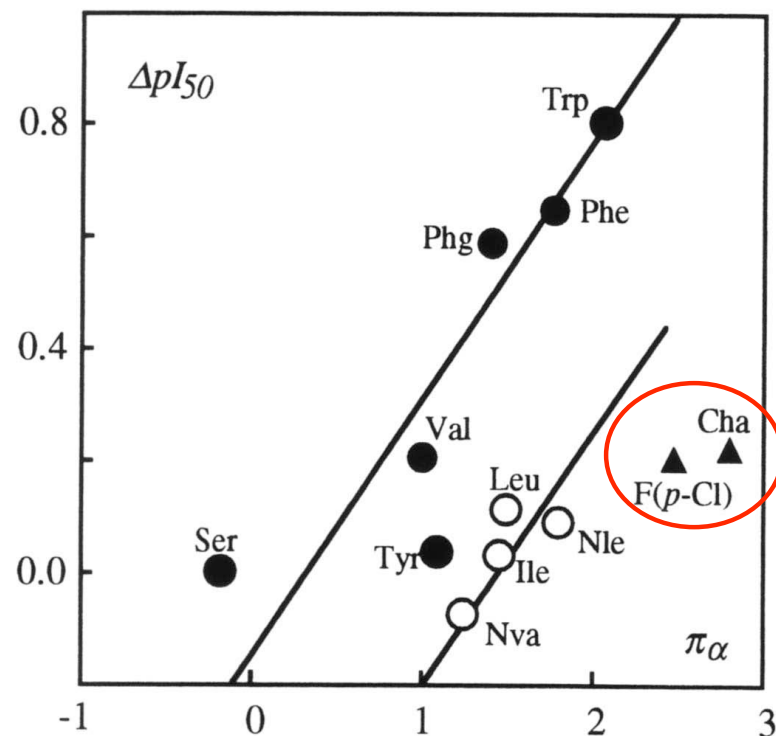
$$\log (1/T) = \underline{0.47} \log P' + 1.02 (D/10) + 0.37 I_{Ac} + 0.34 \\ I_{OR} + 0.52 I_{Pro} + 1.58$$

$$n = 93 \quad s = 0.24 \quad r^2 = 0.85$$

QSAR of Platelet Aggregation Inhibition of Arg-Gly-Asp (RGD) Peptide

RGDX: X = Ser, Val, Leu,
Phe, Tyr, Phg,
Cha, etc.

I_{alk} : アミノ酸側鎖が δ -位に
 CH_3 , CH_2 を持つアル
キル基の時に1の値を
とる擬変数



Asao, M. et al., J. Med. Chem., 30, 1873 (1987) (QSAR of bitter thresholds), Figure 1

$$\Delta pI_{50} = 0.38 \pi_\alpha - 0.47 I_{alk} - 0.05$$

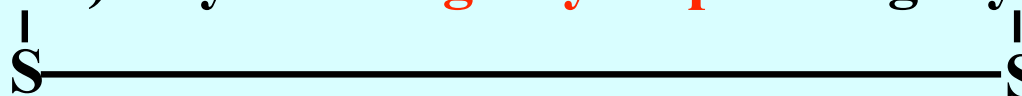
$$n = 10 \quad s = 0.15 \quad r^2 = 0.83$$

QSAR of Platelet Aggregation Inhibition of Arg-Gly-Asp (RGD) Peptides (II)

No.	Peptides		π_{α}	I_{alk}	ΔpI_{50}		
	X	Side Chain of X			Obsd. ^a	Calcd. ^b	Δ
RGDX							
1	Ser	-CH ₂ OH	-0.19	0	0.00	-0.08	0.08
2	Val	-CH(CH ₃)CH ₃	1.00	0	0.27	0.35	-0.08
3	Leu	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	1.52	1	0.18	0.01	0.17
4	Ile	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	1.43	1	0.00	-0.02	0.02
5	Phe	-CH ₂ Ph	1.78	0	0.65	0.63	0.02
6	Tyr	-CH ₂ Ph(4-OH)	1.10	0	0.06	0.38	-0.32
7	Trp	Indole-3-methyl	2.02	0	0.80	0.71	0.09
8	Nva ^c	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.24 ^d	1	-0.15	-0.09	-0.06
9	Nle ^c	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.79 ^d	1	0.11	0.11	0.00
10	Phg ^c	-Ph	1.42 ^e	0	0.58	0.50	0.08
11	Cha ^c	-CH ₂ -cyc-C ₆ H ₁₁	2.81 ^f	0	0.22 ^k	0.99	-0.77
12	F(<i>p</i> -Cl) ^c	-CH ₂ Ph(4-Cl)	2.50 ^g	0	0.20 ^k	0.88	-0.68
cyclic-Peptides							
13	Leu	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	1.52	1	1.74	1.87	-0.13
14	Val	-CH(CH ₃)CH ₃	1.00	0	2.38	2.21	0.17
15	Phe	-CH ₂ Ph	1.78	0	2.43	2.49	-0.06
16	Tyr	-CH ₂ Ph(4-OH)	1.10	0	2.23	2.24	-0.01
17	Y(Me) ^c	-CH ₂ Ph(4-OMe)	1.76 ^h	0	2.47	2.48	-0.01
18	Y(<i>n</i> Bu) ^c	-CH ₂ Ph(4-O- <i>n</i> -Bu)	3.41 ⁱ	0	2.68 ^k	3.07	-0.39
19	Phg ^c	-Ph	1.42 ^e	0	2.39	2.36	0.03
20	F(<i>p</i> -I) ^c	-CH ₂ Ph(4-I)	2.92 ^j	0	2.37 ^k	2.89	-0.52
21	F(<i>p</i> -Cl) ^c	-CH ₂ Ph(4-Cl)	2.50 ^g	0	2.36 ^k	2.74	-0.38

Asao, M. et al., J. Med. Chem., 30, 1873 (1987) (QSAR of bitter thresholds), Tabel I

Cyclic peptides: [Arg(Pmc)-Gly-His-Arg-Gly-Asp-X-Arg-Cys-Arg]



QSAR of Platelet Aggregation Inhibition of Arg-Gly-Asp (RGD) Peptides (III)

RGDX

$$\Delta pI_{50} = \underline{0.38} \pi_{\alpha} - 0.47 I_{\text{alk}} - 0.05$$

$$n = 10 \quad s = 0.15 \quad r^2 = 0.83$$

RGDX + cyclic peptides

$$\Delta pI_{50} = \underline{0.36} \pi_{\alpha} - 0.52 I_{\text{alk}} + 1.86 I_{\text{cyc}} - 0.01$$

$$n = 16 \quad s = 0.13 \quad r^2 = 0.98$$

Opioid Activities of Gluten Exorphin Analogs

Glutenの酵素分解: Gluten exorphin C, Tyr-Pro-Ile-Ser-Leu
Gluten exorphin D', Tyr-Pro-Ile-Gly-Gln

Opioid Activities, pI_{50} (= $-\log IC_{50}$):

電気刺激で誘導された平滑筋の収縮を50%減少させる活性

GPI: モルモット回腸

MVD: マウス輸精管

Opioid Activities and Physicochemical Side Chain Parameters of Gluten Exorphin Analogs

No.	Peptides ^a	π_3	π_5	$E'_s{}^c(3)^b$	pI_{50}							
					GPI				MVD			
					Obsd. ^c		Calcd.		Obsd. ^c		Calcd.	
					Eq. 5	Δ	Eqs. 6, 7 ^d	Δ	Eqs. 8, 9 ^e	Δ	Eqs. 8, 9 ^e	Δ
1	YPISL	1.43	1.52	-1.81	4.40 ^f	4.53	-0.13	3.16	1.24	4.87 ^g	2.98	1.89
2	YPLSL	1.52	1.52	-1.44	3.70	3.92	-0.22	3.69	0.01	3.70	3.57	0.13
3	YPVSL	1.00	1.52	-1.29	3.70	3.57	0.13	3.72	-0.02	3.70	3.80	-0.10
4	YPN ^e SL ^h	1.79	1.52	-0.82	4.52	4.74	-0.22	4.62	-0.10	4.82	4.55	0.27
5	YPN ^{va} SL ^h	1.24	1.52	-0.82	4.48	4.40	0.08	4.44	0.04	4.85	4.55	0.30
6	YPFSL	1.78	1.52	-0.90	4.52	4.35	0.17	4.51	0.01	4.15	4.42	-0.27
7	YPWSL	2.02	1.52	-0.86	4.70	4.51	0.19	4.65	0.06	4.15	4.49	-0.34
8	YPLGQ	1.52	-0.52	-1.44	5.15	5.58	-0.43	-	-	4.41	-	-
9	YPIGQ	1.43	-0.52	-1.81	5.52 ^j	5.73	-0.21	5.11	0.41	4.77 ^k	4.05	0.72
10	YPIGL	1.43	1.52	-1.81	6.26	6.05	0.21	6.15	0.11	5.33	5.36	-0.03
11	YPIGI	1.43	1.43	-1.81	6.06	6.02	0.04	6.08	-0.02	5.27	5.28	-0.01
12	YPIGF	1.43	1.78	-1.81	6.44	6.31	0.13	6.32	0.12	5.77	5.59	0.18
13	YPIGV	1.43	1.00	-1.81	5.49	5.73	-0.24	5.79	-0.30	4.78	4.91	-0.13
14	YPIGA	1.43	0.28	-1.81	5.38	5.44	-0.06	5.29	0.09	4.26	4.28	-0.02
15	YPIGK	1.43	-1.87	-1.81	5.46	5.08	0.38	5.25	0.21	3.64	3.90	-0.26
16	YPIGE	1.43	-2.39	-1.81	4.85	5.11	-0.26	4.89	-0.04	3.70	3.44	0.26
17	YPIGR	1.43	-1.31	-1.81	5.46	-	-	5.63	-0.17	-	-	-

QSAR of Opioid Activities

5番目アミノ酸を変換した化合物

$$\text{pI}_{50}(\text{GPI}) = 0.61 \text{ pI}_{50}(\text{MVD}) + 2.82$$

$$n = 8, r^2 = 0.80, s = 0.25$$

3番目アミノ酸を変換した化合物

$$\text{pI}_{50}(\text{GPI}) = 0.49 \text{ pI}_{50}(\text{MVD}) + 0.68 \pi_3 + 1.13$$

$$n = 7, r^2 = 0.81, s = 0.22$$

全化合物

$$\text{pI}_{50}(\text{GPI}) = 0.58 \text{ pI}_{50}(\text{MVD}) + 0.67 \pi_3 - 1.25 I_3 + 2.03$$

$$n = 15, r^2 = 0.94, s = 0.23$$

参考文献 (I)

9. Takayama, C. *et al.*, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **8**, 90 (1989)
(QSAR of acetylcholinesterase inhibitors)
10. C.G. Wermuth 編集, 長瀬 博 監訳, 最新 創薬化学探索
研究から開発まで, テクノミック, 1998
11. 藤田稔夫編, 構造活性相関とドラッグデザイン, 化学増刊
107, 化学同人, 1986
12. Shimizu, R. *et al.*, *J. Agr. Food Chem.*, **36**, 1276 (1988)
(QSAR of Triazines)
13. Fujita, T., In *Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4. Quantitative Drug Design* (Ed. C.A. Ramsden, Pergamon Press, Oxford, pp. 497, 1990 (QSAR of antitumor activity)

参考文献 (II)

14. Katayama, T. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1357 (1994) (QSAR of Gramicidin S analogs)
15. Asao, M. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **30**, 1873 (1987) (QSAR of bitter thresholds)
16. Akamatsu, M. *et al.*, In *Classical and 3-D QSAR in Agrochemistry* (Ed. C. Hansch and T. Fujita), ACS Book Series 606, ACS Book Publishers, Washington, DC, pp. 229, 1995 (QSAR of platelet aggregation inhibition and opioids)