有機化合物の構造活性相関

吉本昌文*・渡辺英俊*・宮本秀一*

Structure-Activity Relationships of Organic Compounds.

Masafumi YOSHIMOTO*, Hidetoshi WATANABE*
and Shuichi MIYAMOTO*

Since the discovery of the Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) by Hansch and Fujita in 1963, various methods have been developed and enormous numbers of examples were reported, in order to show their validities.

On the other hand conformational analyses and the receptor fit approach of drugs have been developed during the last decade based on the classical key-lock theory by Fischer and the recent development of computer technology. Another brilliant success in this field is the combination of QSAR, crystallography and molecular graphics by computer.

The time might be coming when the rational research and development of drugs and agricultural heavily depends on the effective usage of structure-activity relationships and other informations. However drug designers and information people should recognize their roles of prompters to catalyze the efficient research and development.

1. はじめに

有機化合物の化学構造,あるいは構造に基づく物性と生物活性の間に相関関係があるということは,古くから多数の研究者が気付いていたと考えられる。この分野での実証的な研究の最初の例は,すでに前世紀末に発表されているが,非常に限られた範囲の化学構造と生物活性をあつかった報告であった¹⁾。

実験を重視する有機化学に数式の利用や反応機構を説明する理論的分野,すなわち有機物理化学が発展してきたのも最近の半世紀であろう。一方,1960年代になって定量的構造活性相関(Quantitative Structure-Activity Relationships: QSAR)と呼ばれる,化学構造と生物活性の相関を数式的に表現する手法が開発され,次第に医・農薬の研究開発に重要な役割を果し得ることが明らかになってきた²⁾。

Hammett³⁾ および Burkhardt⁴⁾ はベンゼン誘導体の平

衡および反応速度定数の対数が,同じ置換基を持つ安息香酸のイオン化定数の対数と直線関係を示すことを発見した。一般式で表わすと,置換基Xを有するベンゼン誘導体の速度定数 k_x の対数は対応する安息香酸のイオン化定数 K_x の対数の一次式(式1)で表わされる。 ρ は反応の感受性を表わす指標となるので,反応定数と呼ばれる。

$$\log k_x = \rho \log K_x + c \quad (1)$$

置換基がない場合($X=H$)には(式2)が得られ,(式1)から(式2)を減ざると(式3)になる。(式3)が

$$\log k_H = \rho \log K_H + c \quad (2)$$

$$\log k_x = \rho \sigma + \log k_H \quad (3)$$

Hammett 式の一般形であり, σ は置換基定数と定義され,(式4)で表わされている。

$$\sigma = \log K_x - \log K_H = \log (K_x/K_H) \quad (4)$$

多数の有機化合物が生体に及ぼす反応をコンピュータで解析すると,疎水的性質が最も重要な因子であることがわかる。簡単な例は有機化合物と蛋白質との結合平衡の系である。図1に2種の系での有機化合物の平衡を図

Fig. 1

* 三共(株)化学研究所 ()

* Chemical Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd. ()

示した。これらの平衡系から、(式5)に示す直線関係が得られる。すなわち、有機化合物が protein/water 系

$$\log K_2 = a \log K_1 + b \quad (5)$$

で示す平衡定数 K_2 の対数は 1-octanol/water 系での平衡定数 K_1 の対数の一次式で表わされる。1-octanol/water の系から求められる分配系数 (partition coefficient: P) の対数 $\log P$ を疎水定数と定義して、Hansch および藤田は Hammett 式に類似した関係を有機化合物の活性と生物活性の間に求めた⁵⁾。疎水性に基づく低分子化合物と蛋白質の結合力は、主として水の特異的な性質による非溶媒和 (desolvation) 過程の結果と考えられる。(式5)の実験的な証明は(式6)に示されている⁶⁾。蛋白質としては牛血清アルブミン (BSA) を用いており、 c は BSA と低分子有機化合物が 1対1の結合体を作る

$$\log 1/c = 0.75 (\pm 0.07) \log P + 2.30 (\pm 0.15)$$

n	r	s	
42	0.960	0.159	(6)

のに要する有機化合物のモル濃度である。実験に用いた化合物の数を n 、回帰式の相関係数を r 、標準偏差を s で表わし、カッコ内の数字は 95% 信頼域を示している。42種の化合物にはフェノール、アニリン、脂肪族アルコール、ケトン、炭化水素や水酸化アダマンタン、カンファーキノンのようにかさばった物まで含まれている。(式6)のような簡単な表現で、無数の有機化合物(ただし、この式では中性付近の物)の BSA との結合定数が算出可能になる。また、 $\log P$ の値は簡単な加成則で計算できる^{3,5,7)} ので、分配係数を測定していない有機化合物と BSA との相互作用も(式6)から容易に計算できる。

(式3)と(式6)の定義は異なり、必ずしも比較はできないが、有機化学と薬品化学とでの対応する式として類似の役割を持つと考えられる。

2. 直線自由エネルギーモデルを用いた QSAR

(式5)あるいは(式6)を拡張して、有機化合物の生物活性の大きさ ϕ が、その化合物の示す種々の物理化学的性質 x_i の関数で表わされる直線自由エネルギー関係 (Linear Free-Energy Relationships)⁸⁾ の(式7)を

$$\phi = f(x) = \sum a_i x_i + b \quad (7)$$

導入して QSAR のモデルを説明する。(式7)にそれぞれの化合物の活性値と物理化学定数を代入し、重回帰分析を行って a_i , b を決定するのである。すなわち QSAR を求め、帰納した式に基づいて、より活性の大きい化合物を演繹的に設計する(デザインする)ことが可能になる。

2.1. 置換ベンゼン誘導体のラット小腸吸収速度

食物すなわち栄養物の消化管吸収は長い間研究されてきたが、生体にとって異物である薬品のような有機化合物の吸収研究の歴史はまだ30年位であろう。しかし、化学構造と吸収を定量的に論じた総説も報告されて来た^{9,10)}。

簡単なベンゼン誘導体(1)のラット小腸吸収速度データ¹¹⁾を解析した例^{9,12)}をあげる。表1の39化合物に

はフェノール類、ベンゼンスルホンアミド類、ベンズアルデヒド類、安息香酸エステル類、ニトロベンゼン類、安息香酸アミド類など色々な構造の化合物がある。従属変数 $\log k$ は、ラット小腸から化合物が吸収される速度定数から算出し、独立変数 $\log P$, $MW (\times 0.01)$, I_{OH} (分子間水素結合能のあるフェノール類に $I_{OH}=1$, その他の化合物に $I_{OH}=0$) を求めた。 MW は分子量だが、 $\log P$ と桁数を合わせる都合で 0.01 倍にした。 I_{OH} のようなパラメータをダミー変数と呼び、化合物の化学的性質の中で定数としての実測・算出が困難な構造上のパターンに対して有・無を 1, 0 で表現して定性的な定義をするのに使われる。重回帰分析によって得た相関式と F 検定を表2に収めた。基本的な相関は(式9)に示した $\log k$ と $\log P$ の間の放物線関係であり、 I_{OH} の導入で得た(式10)は(9)の相関を改善している。分子間水素結合を示すフェノール化合物は吸収速度を 1/1.3 (-0.109 の真数) だけ平均として減らしていることになる。(式10)を最善の相関としてあげ得るが、 MW 項を含む(式11)も無視はできない。実際、(式10)から(式11)への改善は F 検定で 95% レベルでの有意性を示している。分子量が独立変数として有意性を示す QSAR は珍しい例である。

(式9~11)は吸収速度が $\log P$, MW に対して上に凸の放物線を示すので、それぞれ疎水定数、分子量の最適値を算出できるし、吸収速度のより大きな化合物の予測も可能であろう。

2.2. オキシシン誘導体の抗菌活性 生体内での金属の役割は非常に大きく、カルシウムと筋肉運動、ナトリウムやカリウムと膜電位差、金属を含む酵素類など多くの例が知られている。オキシシン類(2)の抗菌活性は、主として強い金属キレート能に基づくと考えられてい

Table 1 Constants used for deriving eqs (8)~(11).

No.	X	log <i>P</i>	<i>MW</i>	<i>I</i> _{OH}	log <i>k</i>	
					Obsd. ^{a)}	Calcd. ^{b)}
1 ^{c)}	1-SO ₂ NH ₂ , 4-OH	0.06	1.73	1	-1.10	-0.55
2	1-SO ₂ NH ₂ , 4-NH ₂	-0.72	1.72	0	-0.85	-0.86
3	1-CONH ₂ , 4-OH	0.33	1.37	1	-0.47	-0.44
4	1-NHCOCH ₃ , 4-OH	0.36	1.51	1	-0.37	-0.42
5	1-OH, 4-OH	0.50	1.10	1	-0.35	-0.37
6	1-OH, 3-OH	0.80	1.10	1	-0.32	-0.27
7	1-OH, 2-OH	1.01	1.10	1	-0.28	-0.21
8	1-OH (phenol)	1.46	0.94	1	-0.28	-0.11
9	1-CH ₃ , 4-OH	1.94	1.08	1	-0.15	-0.06
10	1-NO ₂ , 4-CONH ₂	0.82	1.66	0	-0.15	-0.16
11	1-CONH ₂	1.25	1.21	0	-0.11	-0.04
12	1-C ₂ H ₅ , 4-OH	2.58	1.22	1	-0.11	-0.05
13	1-C ₂ H ₅ , 2-OH	2.47	1.22	1	-0.10	-0.05
14	1-NHCOCH ₃ , 4-OC ₂ H ₅	1.56	1.79	0	-0.09	0.01
15	1-COOC ₂ H ₅ , 3-OH, 4-OH	1.56	1.82	1	-0.07	-0.10
16	1-CHO, 4-NHCOCH ₃	1.25	1.63	0	-0.07	-0.04
17	1-OC ₂ H ₅ , 3-OH	1.98	1.38	1	-0.06	-0.05
18	1-NO ₂ , 3-OH	2.00	1.39	1	-0.06	-0.05
19	1-CHO, 3-OH	1.27	1.22	1	-0.06	-0.15
20	1-NO ₂ , 4-OH	1.91	1.39	1	-0.05	-0.06
21	1-COOCH ₃ , 3-OH	1.87	1.52	1	-0.04	-0.06
22	1-NO ₂ , 4-NH ₂	1.39	1.38	0	-0.04	-0.02
23	1-NO ₂ , 3-NH ₂	1.37	1.38	0	-0.03	-0.02
24	1-CHO, 4-OH	1.35	1.22	1	-0.03	-0.13
25	1-COOC ₂ H ₅ , 4-OH	2.47	1.66	1	0.0	-0.05
26	1-NO ₂ , 2-OH	1.79	1.39	0	0.0	0.04
27	1-COOC ₂ H ₅ , 4-NH ₂	1.60	1.65	0	0.0	0.02
28	1-COOCH ₃ , 4-OH	1.96	1.52	1	0.01	-0.05
29	1-NO ₂ , 2-OCH ₃	2.03	1.53	0	0.02	0.06
30	1-NO ₂ , 4-OCH ₃	2.03	1.53	0	0.02	0.06
31	1-NO ₂ , 3-OCH ₃	2.16	1.53	0	0.03	0.07
32	1-CHO, 2-OH, 4-OH	1.57	1.38	1	0.03	-0.10
33	1-NO ₂ , 2-NH ₂	1.79	1.38	0	0.05	0.04
34	1-CHO, 2-OH	1.70	1.22	0	0.06	0.03
35	1-CHO, 4-OCH ₃	1.76	1.36	0	0.08	0.04
36	1-CHO	1.48	1.06	0	0.08	0.00
37	1-NO ₂	1.85	1.23	0	0.11	0.05
38	1-NO ₂ , 2-OH, 5-CH ₃	2.29	1.53	0	0.13	0.07
39	1-COOCH ₃	2.12	1.36	0	0.16	0.06

a) Calculated from results of Nogami *et al.*¹¹⁾

b) Calculated using eq (10).

c) This molecule was not used in deriving equations.

る¹³⁾ ので、キレート定数を用いて QSAR を計算した¹⁴⁾。

表 3 に 10 種類のオキシニ誘導体の化膿連鎖球菌 (*Strept. pyogenes*) に対する抗菌活性と $\log P$, キレート定数 $\log K_{MA}$ を収めた。菌の増殖に対する最小阻止濃度 (C) から $\log 1/C$ を算出して従属変数とした。

Table 2 Eqs 8~11 for absorption rate of benzene derivatives from rat intestine.

Equation	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>s</i>	$F_{1,x}^{a)}$	Eq. No.
$\log k = 0.233 (\pm 0.06) \log P - 0.450 (\pm 0.09)$	38	0.816	0.112	$F_{1,36} = 71.83$	(8)
$\log k = -0.104 (\pm 0.04) (\log P)^2 + 0.471 (\pm 0.10) \log P - 0.525 (\pm 0.08)$	38	0.900	0.086	$F_{1,35} = 26.49$	(9)
$\log k = -0.102 (\pm 0.03) (\log P)^2 + 0.466 (\pm 0.08) \log P - 0.109 (\pm 0.04) I_{OH} - 0.469 (\pm 0.06)$	38	0.945	0.066	$F_{1,34} = 26.04$	(10)
$\log k = -0.108 (\pm 0.03) (\log P)^2 + 0.471 (\pm 0.07) \log P - 0.523 (\pm 0.40) (MW)^2 + 1.514 (\pm 1.12) MW - 0.095 (\pm 0.04) I_{OH} - 1.534 (\pm 0.77)$	38	0.956	0.060	$F_{2,32} = 4.07$	(11)

a) Stepwise *F*-statistics. $F_{1,30}; \alpha=0.001=13.29$, $F_{2,30}; \alpha=0.05=3.32$.

Table 3 Constants used for deriving eq.(12)-(14).

No.	Compounds	$\log P$	$\log K_{MA} (Ni^{2+})$	$\log 1/C^{a)}$	
				Obsd.	Calcd.
1	6-aza-oxine	0.00	5.90	2.60	2.79
2	7-aza-oxine	-1.00	6.70	2.60	2.52
3	4-aza-oxine	0.90	7.60	3.81	4.02
4	3-aza-oxine	0.70	7.60	4.00	3.90
5	2-aza-oxine	0.78	7.80	4.00	4.03
6	4-methyl-2-aza-oxine	1.20	8.10	4.40	4.40
7	4-methyl-3-aza-oxine	1.23	7.90	4.70	4.34
8	4-propyl-3-aza-oxine	2.13	7.90	5.00	4.87
9	7-allyl-3-aza-oxine	2.49	7.90	5.00	5.08
10	oxine	1.83	9.80	5.30	5.47

a) *Strept. pyogenes* in broth (pH 7.3)

$\log K_{MA}$ を用いた回帰式 (式 12) の相関はよくないが、
 $\log 1/C = 0.820 (\pm 0.39) \log K_{MA} - 2.187 (\pm 0.36)$

$$\begin{array}{ccc} n & r & s \\ 10 & 0.862 & 0.510 \end{array} \quad (12)$$

$\log 1/C = 0.862 (\pm 0.28) \log P + 3.256 (\pm 0.39)$

$$\begin{array}{ccc} n & r & s \\ 10 & 0.930 & 0.370 \end{array} \quad (13)$$

$\log 1/C = 0.593 (\pm 0.21) \log P$
 $+ 0.409 (\pm 0.22) \log K_{MA} + 0.377 (\pm 1.53)$

$$\begin{array}{ccc} n & r & s \\ 10 & 0.983 & 0.200 \end{array} \quad (14)$$

$\log P$ と活性の回帰式 (式 13) は相関係数に着目した場合には満足できる結果である。独立変数に $\log P$ と $\log K_{MA}$ の両方を用いた重回帰式 (式 14) は (式 13) からさらに向上している。相関に用いた化合物の範囲では、 $\log P$, $\log K_{MA}$ と活性がそれぞれ正の 1 次関係を示し

ている。この骨格の化合物には抗菌力の強いキノホルム(3)があるが、薬害のため日本では使用禁止になった医薬品である。

以上、簡単な化合物の QSAR を述べたが、医薬品への適用や種々の変数を用いた応用に関しては文献を参照していただきたい^{2,12,15)}。

3. 薬物受容体と立体配座解析

QSAR は薬物作用の発現を black box 中で起ることとして、同族体の置換基効果を検討し、誘導体の最適化を進めることが多い。作用機構の解析には弱い、吸収・輸送を含めた作用発現までの全過程をまとめてあつかえるので、実用的な利点が多い。一方、受容体仮説では、薬物と受容体との相互作用にだけ焦点をあてて考えるのが普通である。薬物を鍵として考えた場合に、鍵穴あるいは錠として薬物受容体が定義できる。Ehrlich によるこの鍵・鍵穴仮説を分子および分子下レベルで解析する手法が最近になって確立されてきた。受容体が核酸や3次構造の解明された酵素などの場合には受容体と薬物の相互作用を詳細に解析できるが、受容体の構造が判明しない場合には、鍵(ホルモンなどの生体物質や既存薬)から合鍵(作動薬や新しい薬物)を設計したり、鍵穴を封鎖して鍵物質が入れないようにする薬物(拮抗薬や阻害物質)を検討することになる。

胃液分泌ホルモン gastrin (5) の拮抗薬である RS-2039 (4) の解析例¹⁶⁾を説明する。pentagastrin (6) による犬の胃液分泌を4が強く抑制することから、4が gastrin と同一の受容体に結合すると考えた。gastrin の活性部位はC端の tetrapeptide (tetragastrin, 7) にあることがわかっている。実際、6, 7 およびその誘導体は5に類似の活性を持つ(図2)。すなわち、アミノ酸残基の置換および修飾の実験から、7の Asp とC端のアミドは必須であり、Trp と Met は多少の変換を受けても活性を保持することが知られている¹⁷⁾。以上の事実を考慮に入れて4と7を比較し、4のベンゾチアゾシン母核のベンゼン環、窒素原子、硫黄原子が tetragastrin (7)

Fig. 2

の Trp 部インドール母核のベンゼン環、窒素原子および Met の硫黄原子に対応し、それぞれ共通の受容体の各部位に結合する可能性を考えた。すなわち、上記のベンゼン環、N, S を結合中心 (essential binding sites) とする仮説を立て、4と7の安定な conformer でのそれぞれの立体配置を比較することにした。

4に関しては生物活性のより強い光学異性体(S配位)の誘導体でのX線結晶解析結果を安定な conformation と考えた。7については結合中心と考えられる dipeptide の誘導体 Ac-Trp-Met-NHCH₃ (8) をモデル化合物として ECEPP¹⁸⁾ で計算した。まずエネルギーの低い種々の初期構造の極小化を行って最低エネルギーを算出した。次に結合中心の立体配置が4と類似した初期構造について

Ac-Trp-Met-NHMe 8

Fig. 3

Table 4 Conformational energies and similarities of some important conformers.

Conformer No.	Energy (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	$\text{SIMIL}_{\text{av}}^{\text{a)}$	$\text{DISP}^{\text{b)}$ A	Type	Configuration ^{c)}
1	-3.4	3.1	0.11	0.54	X	R
2	-3.3	3.2	0.13	0.55	X	S
3	-1.9	4.6	0.10	0.41	Y	S
4	-1.1	5.4	0.11	0.68	X	S
5	-0.5	6.0	0.11	0.53	X	S

a) Average of SIMIL_{1-4} .

b) Root mean square of distances between the essential atom of the benzothiazocine and the corresponding atom of dipeptide when they are superimposed.

c) Configuration of the benzothiazocine which is to be superimposed to the dipeptide.

Fig. 4 Conformer 3 & benzothiazocine

てエネルギー極小化を進めた。活性中心の立体配置の類似度は朝永らのパラメータ¹⁹⁾を SIMIL と定義して計算し、評価した (図3)。類似性の対応は図2 に示すよう

に X-type と Y-type の2種類を検討した。

以上の計算で得た conformer の中で、最低エネルギーとの差 (ΔE) が 6.0 kcal/mol 以下で SIMIL_{1-4} の平均が 0.15 未満の物を表4 に示した。SIMIL が最小の conformer 3 とベンゾチアゾシンの重ね合せ図を図4 に示した。結合中心が良く対応していることがわかる。以上の結果を、tetragastrin (7) と RS-2039 (4) の安定構造の結合中心が同一の受容体に結合するという仮説の理論的根拠にしたのである。

4. QSAR とコンピュータグラフィックス

酵素あるいは酵素と阻害剤の結合コンプレックスの結晶解析結果にコンピュータグラフィックスを応用し、分子、分子下レベルでの相互作用を可視的な世界にズームアップして、QSAR を検討する技術が生れて来た²⁰⁾。

受容体の3次構造が判明した対象には非常に威力があると考えられ、今後の構造活性相関、ドラッグデザイン分野への影響が大きいと予想される。

black box をあつかうとされた QSAR への批判に応える結果になったが、一方、受容体との相互作用過程のみをあつかうので、吸収・輸送過程を含めた global な系を対象にできる従来の QSAR にも、依然としてその技術的有用性が残ると考えられる。

5. 情報の活用とドラッグデザイン

これまで述べたように「有機化合物の構造活性相関」といっても、方法、対象となる化合物・活性の種類が非常に多い。実際の研究開発への応用は、欧米各社の積極的なコンピュータ利用に続いて、国内の医薬・農薬あるいは化学工業各社が投資と組織作り、人材養成に動き出し、活発になり始めている。

統計的手法、立体配座解析、コンピュータグラフィックスを問わず、多少とも化合物合成や活性スクリーニングを節約する合理的なデザインが当面の目標になるであろう。少しでも節約ができれば、開発の時間的なメリットなどの波及効果によって、企業の経済的效果は非常に大きなものになると考えられる。

構造活性相関のみに止まらず、研究室での情報の有効利用すなわち戦術的活用と、経営・管理者側の意志決定のための情報収集・整理、いいかえれば戦略的利用はまだ充分に進んでいるとは考えられない。情報のシステム化と効率の活用が望まれる。

構造活性相関を業務とする者にとっては、ドラッグデザインが開発品に直接結びつくことが目標であり、そのために努力をすべきであるが、種々の考え方・手法が研究者に浸透して、研究開発の触媒的な役割を果たすような努力をすることも大切である。研究に対するこのような黒子の役割の認識は、広い意味での情報部門担当者にも同様に重要なことであろう。

(昭和59年3月28日受理)

文 献

- 1) 藤田稔夫, 構造活性相関懇話会編, 「薬物の構造活性相関」, 化学の領域増刊, 122号, 南江堂, 東京, 1979, p.1
- 2) 吉本昌文, ファルマシアレビュー, 9, 「創薬をめざす化学」, 69(1982)
- 3a) L. P. Hammett, *Chem. Rev.*, **35**, 125 (1935)
- b) L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", 2nd ed., Academic Press, New York (1970)
- 4) G. N. Burkhardt, *Nature*, **136**, 684 (1935)
- 5a) C. Hansch, R. M. Muir, T. Fujita, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2817 (1963)
- b) C. Hansch, T. Fujita, *ibid.*, **86**, 1616 (1964)
- 6) F. Helmer, K. Kiehs, C. Hansch, *Biochemistry*, **7**, 2858 (1968)
- 7a) C. Hansch, "Drug Design", Vol. 1, E. J. Ariens, Ed., Academic Press, p. 271 (1971)
- b) A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.*, **71**, 525 (1971)
- c) C. Hansch, A. Leo, "Substituted Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", John Wiley, New York (1978)
- d) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Khim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.*, **16**, 1207 (1973)
- 8a) N. B. Chapman, J. Shorer, Ed., "Advances in Linear Free Energy Relationships", Plenum Press, London, 1972
- b) T. Fujita, *Adv. Chem. Ser.*, **114**, 1 (1972)
- 9) E. J. Lien, "Drug Design", Vol. V, E. J. Ariens, ed., Academic Press, New York, p. 81 (1975)
- 10) 進藤英世, 駒井 享, 文献1, p. 365
- 11) H. Nogami, M. Hanano, H. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 389, 580, 586 (1968)
- 12) 吉本昌文, 三共研究所年報, **34**, 1 (1982)
- 13a) A. Albert, *Brit. J. Exper. Path.*, **35**, 75 (1954)
- b) 山辺 茂, 「医薬品物理化学」, 朝倉書店, 東京, 1961, p. 157
- 14) 渡辺英俊, 吉本昌文, 未発表
- 15a) 吉本昌文, 渡辺英俊, 構造活性相関懇話会編, 「薬物の構造活性相関 [II]」, 化学の領域増刊, 136号, 南江堂, 東京, 1982, p. 151
- b) 吉本昌文, 文献1, p. 155
- 16) 宮本秀一, 渡辺英俊, 吉本昌文, 佐藤 進, 富田邦夫, 小林普作, 田村千尋, 佐藤定男, 第10回構造活性相関シンポジウム講演要旨, p. 167, 京都, 1983
- 17) J. S. Morley, H. J. Tracy, R. A. Gregory, *Nature*, **207**, 1356 (1965)
- 18) Empirical Conformational Energy Program for Peptide. M. J. Browman *et al.*, *QCPE*, **11**, 286 (1975)
- 19) 朝永 惇, 中馬 寛, 化学の領域, **36**, 15 (1982)
- 20a) R. L. Li, C. Hansch, D. Matthews, J. M. Blaney, R. Langridge *et al.*, *Quant. Struct. - Act. Relat.*, **1**, 1 (1982)
- b) C. Hansch, R. L. Li, J. M. Blaney, R. Langridge, *J. Med. Chem.*, **25**, 777 (1982)
- c) C. Hansch, B. A. Hathaway, Z. R. Guo *et al.*, *ibid.*, **27**, 129 (1984)