

1,3-diphenylpropenone 유도체의 세포독성

성낙도* · 유성재 · 권병목¹ · 이정옥² · 최상운²

충남대학교 농과대학 응용생물화학부

¹생명공학연구소, 단백질 조절 연구부, ²한국화학연구소 스크리닝 연구부

초 록 : 비스 방향족 α,β -불포화 케톤 유도체들중 비교적 양호한 farnesyl protein transferase(FPTase) 저해활성을 나타낸 1,3-diphenylpropenone 유도체들에 대하여 *in vitro*에서 사람의 종양세포주인 A549(폐암)를 비롯하여 SKMEL-2(피부암), HCT-15(결장암), SKOV-3(자궁암) 및 XF-498(뇌암)등 5종의 종양 세포주에 대한 세포독성을 측정하고 기질분자의 치환기 변화에 따른 구조-활성관계(SAR)를 Free-Wilson방법과 Hansch방법으로 검토하였다. 전체적으로 styryl group중의 Y-치환기보다 benzoyl group중의 X-치환기가 세포독성에 큰 영향(X>Y)을 미쳤으며, 2,4-dichloro 치환체, **15**와 2,4-dimethyl 치환체, **16**이 모든 종양 세포주에 대하여 가장 높은 세포독성을 나타내었다. 또한, X-치환기는 주로 적정값($\sigma_{\text{opt}}=0.22\sim 0.29$)의 약한 전자끌개($\sigma>0$)에 의한 전자전달 효과(σ)에 의존적으로 세포독성이 증가하는 반면에 Y-치환기는 logP, B, 및 R상수 등 다양한 요소로 영향을 미치고 있음을 알았다. (1998년 12월 14일 접수, 1999년 1월 22일 수리)

서 론

비스방향족 α,β -불포화 케톤 유도체들이 식물 병원성 곰팡이균에 대한 항균활성¹⁾과 Farnesyl Protein Transferase (FPTase) 저해활성(성낙도 등 (1999) 헤테로고리 치환 propenone 유도체들의 farnesyl protein transferase 저해활성, 한국농약과학회지 3(1) 투고중) 뿐만 아니라, 세포독성²⁾을 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한, 대부분 지방족 및 방향족 알데히드 유도체들이 인체의 종양세포에 대하여 세포독성을 나타내며^{3,4)} 이중 몇몇 화합물들은 항 종양제로 이용⁵⁾되고 있다.

본 연구에서는 비 치환된 비스 phenyl α,β -불포화 케톤 유도체들의 FPTase 저해활성이 가장 양호하였다는 사실에 근거하여⁶⁾ 인체의 종양 세포에 대한 세포독성을 탐색하기 위하여 1,3-diphenylpropenone 유도체들이 A549(폐암)를 포함한 5종의 종양 세포주에 대한 세포독성(pI_{50})을 측정하고 기질의 구조 변화에 따른 세포 독성과의 관계(SAR)를 Free-Wilson 방법^{7,8)}과 Hansch 방법⁹⁾으로 검토하였다.

재료 및 방법

세포독성의 측정

기질 물질은 앞서에서 다룬 화합물¹⁰⁾을 사용하였으며 인체의 종양 세포주인 A549(폐암), SKMEL-2(피부암), HCT-15(결장암), SKOV-3(자궁암), XF-498(뇌암) 등 5종의 세포주에 대하여 문헌에 따라¹⁰⁾ 한국 화학연구소 의학활성 연구실에서 세포독성 검정을 수행하였다. 그리고 기질 유도체 별로 관측된 세포 독성값(obs, pI_{50})과 Free-Wilson식 및

Hansch식에 의하여 계산값(calc, pI_{50})을 계산하였다.

구조-활성 관계(SAR)식의 유도

기질분자중 phenyl group상의 치환기(X 및 Y) 변화에 따라 인체 종양세포에 대한 세포독성에 미치는 영향을 검토하기 위하여 Free-Wilson 분석(SAS software, Ver 6.12)¹¹⁾을 실시하였다. 구조-활성관계(SAR)식은 Obs. pI_{50} 값과 X 및 Y-치환기 변화에 따른 Hyper Chem.(Ver. 4.0) 프로그램(Hyper Chem, 1993)¹²⁾으로 계산(PM3)된 분자 궤도함수(MO)량인 α -탄소 및 β -탄소의 전하 그리고 CLOGP(Ver. 3.53)프로그램에 의한 소수성(logP)값¹³⁾ 등, 다양한 물리-화학 파라미터¹⁴⁾(Table 2)들을 QSAR 프로그램¹⁵⁾에 적용하여 유도하였으며 관련된 통계값들을 얻었다.

결과 및 고찰

세포독성

관측된 세포독성(pI_{50})의 범위(Table 3)는 대략 4.03~5.08 (A549: 4.03(**3**)~4.72(**15**), SKOV-3: 4.17(**3**)~4.92(**10** 및 **16**), SKMEL-2: 4.19(**5**)~5.08(**15**), XF-498: 4.43(**18**)~4.96(**16**) 및 HCT-15: 4.31(**3**)~4.97(**10**))로 SKMEL-2에 대하여 대체로 높은 세포독성을 나타내었다. 종양 세포주 별로 가장 큰 pI_{50} 을 나타낸 치환체들은 A549:**15**(X=2,4-Cl₂, 4.72), SKOV-3:**10**(Y=F₅, 4.90)과 **16**(X=2,4-(CH₃)₂, 4.81), SKMEL-2:**15**(5.08), XF498:**16**(4.94) 그리고 HCT-15:**4**(Y=4-Br, 4.89), **10**(4.97), **15**(4.89) 및 **16**(4.91) 등 이었으며 특히, HCT-15에 대하여는 4개의 화합물이 비교적 강한 세포독성을 보였다.

다루어진 화합물 중에서 X-치환체인 2,4-dichloro 치환체,

찾는말 : SAR, cytotoxicity, 1,3-diphenylpropenone, Free-Wilson analyses

*연락처

Table 1. Matrix used for Free-Wilson analysis in inhibition of cancer cells(pI_{50}) of *in vitro* 1,3-di-phenylpropenone derivatives^a

No.	Substituents		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
	X	Y													
1	H	4-CN	1												1
2	H	4-Cl		1											1
3	H	4-NO ₂			1										1
4	H	4-Br				1									1
5	H	4-OCH ₃					1								1
6	H	4-CH ₃						1							1
7	H	H													1
8	H	4-OCH ₂ Ph							1						1
9	H	4-F								1					1
10	H	penta-F									5				1
11	4-NO ₂	H			1										1
12	4-Cl	H		1											1
13	4-Br	H				1									1
14	4-C ₂ H ₅	H								1					1
15	2,4-Cl ₂	H			2										1
16	2,4-(CH ₃) ₂	H						2							1
17	4-CF ₃	H										1			1
18	4-OPh	H											1	1	

^a(X)phC(=O)C_αH=C_βHph(Y), (A:CN, B:Cl, C:NO₂, D:Br, E:OCH₃, F:CH₃, G:OCH₂Ph, H:F, I:C₂H₅, J:CF₃, K:OPh, L:IX, M:IY).

Table 2. Physico-chemical parameters of X and Y-substituents in 1,3-diphenylpropenones

No	LogP ^a	R ^b	MR ^c	E _s ^d	L ₁ ^e	B ₁ ^e	σ ^f	C _α ^g
1	3.25	0.19	6.33	-0.51	4.23	1.60	0.66	-0.233
2	4.53	-0.15	6.03	-0.97	3.52	1.80	0.23	-0.245
3	3.56	0.16	7.36	-2.52	3.44	1.70	0.78	-0.215
4	4.68	-0.17	8.88	-1.16	3.83	1.95	0.23	-0.242
5	3.73	-0.51	7.87	-0.55	3.98	1.35	-0.27	-0.262
6	4.46	-0.13	5.65	-1.24	3.00	1.52	-0.17	-0.255
7	3.81	0.00	1.03	0.00	2.06	1.00	0.00	-0.251
8	5.50	-	31.74	-	8.20	1.35	-0.23	-0.261
9	3.96	-0.34	0.92	-0.46	2.65	1.35	0.06	-0.246
10	4.53	-1.70	4.60	-2.30	13.25	6.75	0.30	-0.216
11	3.72	0.16	7.36	-2.52	3.44	1.70	0.78	-0.266
12	4.60	-0.15	6.03	-0.97	3.52	1.80	0.23	-0.255
13	4.75	-0.17	8.88	-1.16	3.83	1.95	0.23	-0.255
14	4.99	-0.10	10.30	-1.31	4.11	1.52	-0.15	-0.250
15	5.07	-0.30	12.06	-1.94	7.04	3.60	0.63	-0.255
16	5.11	-0.26	11.30	-2.48	6.00	3.04	-0.30	-0.253
17	4.83	0.19	5.02	-2.40	3.30	1.98	0.54	-0.261
18	6.21	-0.35	27.68	-	4.51	1.35	-0.03	-0.251

^aHydrophobicity, ^bResonance parameter, ^cMolar refractivity (cm³/mol), ^dSteric constant, ^eSTERIMOL parameter, ^fElectronic constant, ^gNet charge of α-carbon atom.

15와 2,4-dimethyl 치환체, 16 등이 5종의 종양세포에 대하여 평균 pI_{50} =5.0 수준으로 가장 높은 세포독성을 보임으로써 styryl group중 Y-치환체보다 benzoyl group중 X-치환체가 더 크게 영향을 미치고 있음($pI_{50}=X \geq Y$)을 시사하고 있다. 여기에서 2,4-dichloro group은 전자 끌개로써($\Sigma\sigma=0.63$) 뿐만 아니라, 2,4-dimethyl group과 더불어 소수성을 증가시키는 요소(logP>0)로 작용¹⁶하게 된다. 할로젠 치환체의 경우에 있어서 trifluoromethyl과 같은 치환기, 17 보다는 벤젠 고리에 결합된 구조인 2,4-dichloro 치환체, 15가 독성에 더

욱 기여하는 것으로 보아진다.

세포주사이의 세포독성 관계를 검토한 바 특히, SKOV-3와 XF498, HCT-15 및 SKMEL-2와 HCT15 그리고 XF498과 HCT15사이에는 비교적 양호한 비례관계($R>0.80$)를 나타냄으로서 기질(S)유도체에 대한 세포독성이 유사한 경향으로 발현됨을 짐작할 수 있다.

구조-세포독성 관계(SAR)

5종의 종양 세포주에 대한 세포독성 검정 결과를 비 열역학적 구조-활성관계(SAR) 분석방법의 하나인 Free-Wilson 방법^{7,8)}으로 작성된 matrix를 근거(Table 1)로 각 치환기에 대한 기여도를 검토하였으나 유의할 만한 치환기의 기여도는 없었다.

한 예로, HCT-15 세포주에 대한 기질물질의 세포독성을 잘 설명(약90%, $r^2=100$)하는 Free-Wilson 분석 결과를 (1)식에 나타내었다. 그리고 종양 세포 별로 (1)식의 형태로 유도된 비교적 양호한 상관 관계식($r>0.80$) 들로부터 각 치환기들의 기여도를 Table 4에 요약하였다. 즉, HCT-15, SKOV-3 및 SKMEL-2의 경우는 cyano, bromo, methyl 및 benzyloxy group들이 세포독성에 기여하였으며 특히, benzyloxy group은 HCT15의 경우에 가장 큰 기여도를 보였다. 또한, X-치환체는 HCT-15, A549 및 XF498에 있어서 Y-치환체보다 약간 양호한 기여도를 나타내었다. 이들과는 다른 경향을 보인 SKOV-3 세포주는 SK-MEL-2와 비슷하게 X- 및 Y-phenyl group의 치환기 도입이 세포독성을 감소(IX & IY<0)시키므로 유의할 만한 치환기의 기여효과는 없는 것으로 판단된다.

$$\begin{aligned} \text{HCT15: } pI_{50} = & 0.111(\pm 0.212)[\text{CN}] - 0.001(\pm 0.137)[\text{Cl}] \\ & - 0.252(\pm 0.198)[\text{NO}_2] + 0.043(\pm 0.198)[\text{Br}] \\ & - 0.369(\pm 0.212)[\text{OCH}_3] + 0.015(\pm 0.126)[\text{CH}_3] \\ & + 0.131(\pm 0.212)[\text{OCH}_2\text{Ph}] + 0.046(\pm 0.045)[\text{F}] \\ & - 0.484(\pm 0.254)[\text{C}_2\text{H}_5] - 0.544(\pm 0.254)[\text{CF}_3] \\ & - 0.504(\pm 0.254)[\text{OPh}] + 0.084(\pm 0.254)[\text{I}_x] \\ & - 0.061(\pm 0.212)[\text{I}_y] + 4.800(\pm 0.154) \quad (1) \\ & (n=18, s=0.155, F=2.57, r=0.945 \text{ 및 } r^2=0.893) \end{aligned}$$

치환기(X 및 Y)가 변화함에 따른 A549 등 5종의 종양 세포주에 대한 세포독성에 미치는 구조 활성관계(SAR)를 Hansch 방법⁹⁾에 따라 이해하기 위하여 세포독성(pI_{50})과 다양한 물리-화학 파라미터들간의 correlation matrix로부터 독립적인 관계에 있는 가능한 모든 관계식들을 검토한 결과, 종양 세포주 별로 비교적 상관성($r>0.770\sim 0.946$)이 좋은 (2)~(6)식들을 유도하여 Table 5에 정리하였다.

공통적으로 기질 화합물의 세포독성은 X-치환기의 치환기 상수(σ)가 적정값($\sigma_{\text{opt}}=0.211\sim 0.300$)을 가지는 meta 또는 para-치환된 chloro나 bromo group($\sigma_{\text{mp}}=0.23\sim 0.39$) 수준의 전자 끌개($\sigma>0$)에 의존적임을 설명하고 있다.

A549의 경우에 세포독성은 전자끌개에 의한 전자효과(σ) 및 입체효과인 치환기의 길이가 짧을수록($L_1>0$) 그리고 α탄소원자(C_α)의 음전하가 클수록 활성이 증가될 것(pI_{50} =

Table 3. Inhibition (pl_{50}) of various cancer cells *in vitro* of 1,3-diphenylpropanone derivatives

Comp. No.	M.P. (lit, °C)	A549 ^a			SK-OV-3 ^b			SK-MEL-2 ^c			XF498 ^d			HCT15 ^e		
		Obs.	Cal. ^f	Cal. ^g	Obs.	Cal. ^f	Cal. ^g	Obs.	Cal. ^f	Cal. ^g	Obs.	Cal. ^f	Cal. ^g	Obs.	Cal. ^f	Cal. ^g
1	146~148	4.18	4.18	4.26	4.70	4.70	4.50	4.74	4.74	4.55	4.77	4.77	4.59	4.85	4.85	4.64
2	104~108	4.42	4.42	4.35	4.73	4.71	4.82	4.77	4.76	4.82	4.77	4.65	4.74	4.80	4.74	4.92
3	152~155	4.03	4.04	4.05	4.17	4.21	4.31	4.20	4.32	4.34	4.20	4.35	4.32	4.31	4.49	4.46
4	110~112	4.23	4.22	4.15	4.70	4.67	4.82	4.74	4.58	4.82	4.74	4.64	4.71	4.89	4.78	4.92
5	68~70	4.15	4.15	4.14	4.30	4.30	4.40	4.19	4.19	4.16	4.41	4.41	4.46	4.37	4.37	4.45
6	90~93	4.15	4.36	4.25	4.71	4.75	4.54	4.38	4.59	4.37	4.59	4.72	4.48	4.76	4.75	4.61
7	50~52	4.33	4.33	4.36	4.74	4.74	4.72	4.61	4.61	4.64	4.76	4.76	4.78	4.80	4.80	4.81
8	110~112	4.37	4.37	-	4.72	4.72	-	4.48	4.48	-	4.74	4.74	-	4.87	4.87	-
9	82~84	4.59	4.33	4.55	4.74	4.71	4.77	4.73	4.54	4.71	4.77	4.71	4.80	4.79	4.79	4.86
10	84~85	4.30	4.35	4.30	4.90	4.91	4.80	4.89	4.93	4.82	4.61	4.62	4.72	4.97	4.97	4.92
11	146~148	4.15	4.14	4.22	4.32	4.28	4.32	4.40	4.29	4.55	4.66	4.52	4.67	4.81	4.63	4.72
12	95~97	4.31	4.52	4.24	4.74	4.78	4.80	4.62	4.73	4.41	4.73	4.82	4.76	4.81	4.88	4.63
13	102~103	4.30	4.31	4.30	4.72	4.75	4.75	4.39	4.55	4.44	4.70	4.81	4.75	4.82	4.93	4.64
14	51~53	4.30	4.30	4.36	4.62	4.62	4.62	4.24	4.24	4.21	4.57	4.57	4.65	4.40	4.40	4.51
15	45~46	4.72	4.62	4.70	4.83	4.82	4.87	5.08	5.04	5.04	4.73	4.74	4.80	4.89	4.88	4.97
16	-	4.60	4.50	4.62	4.92	4.90	4.83	4.81	4.71	4.81	4.94	4.88	4.76	4.91	4.91	4.84
17	121~122	4.29	4.29	4.20	4.33	4.33	4.33	4.31	4.31	4.43	4.49	4.49	4.45	4.34	4.34	4.64
18	-	4.26	4.26	-	4.33	4.33	-	4.33	4.33	-	4.43	4.43	-	4.38	4.38	-

^aLung cancer (1.96), ^bUterine cancer (1.37), ^cSkin cancer (2.47), ^dBrain cancer (1.44) & ^eColon cancer (3.12), ^fCalculated by Free-Wilson analysis methods,

^gCalculated by Eq. 2~6 in Table 5.

Table 4. Group contribution calculated from Free-Wilson analysis

Cancer	CN	Br	CH ₃	Bz ^a	I _x ^b	Cl	F	r
HCT15 ^c	0.111	0.043	0.015	0.131	0.084	-	-	0.945
SKOV3	0.039	0.013	0.085	0.059	-	0.045	0.049	0.995
SK-MEL	0.294	0.134	0.144	0.034	-	0.309	0.096	0.918
A549	-	-	0.037	0.047	0.089	-	0.006	0.811
XF498	0.041	-	-	0.011	0.137	-	-	0.886

^abenzyloxy group, ^bX-sub. phenyl group., ^cFrom eq. (1). r=correlation coefficient.

Table 5. Correlation equations of various cancer cells inhibited *in vitro* by 1-(X-phenyl)-3-(Y-phenyl) propanone derivatives

Cells	Eq. No.	Equations	n	s	F	r	r ²	Opt. ^f
A549 ^g	2	$pl_{50} = -0.024(\sum L_{1(X,Y)} - 8.021)^2 + 0.153 \log P_{(X)} - 0.098 M_{R(X)} + 4.725$ (0.022) (0.011) (0.160)	16	0.070	23.62	0.946	0.895	8.021
SK-OV-3 ^b	3	$pl_{50} = -1.666(\sigma_{(X)} - 0.233)^2 - 1.427 R_{(Y)} - 0.023 M_{R(Y)} + 4.810$ (0.280) (0.008) (0.046)	16	0.114	0.219	0.902	0.815	0.233
SK-MEL-2 ^c	4	$pl_{50} = -2.048(\sigma_{(X)} - 0.299)^2 - 0.210 \log P_{(Y)} + 0.409 B_{1(Y)} + 4.820$ (0.037) (0.072) (0.049)	16	0.121	16.08	0.924	0.854	0.299
XF498 ^d	5	$pl_{50} = -1.828(\sigma_{(X)} - 0.211)^2 - 0.181 \log P_{(X,Y)} - 0.803 R_{(Y)} + 5.54$ (0.074) (0.259) (0.332)	16	0.107	7.30	0.852	0.726	0.211
HCT15 ^e	6	$pl_{50} = -1.682(\sigma_{(X)} - 0.258)^2 + 0.226 B_{1(Y)} - 0.128 \log P_{(Y)} + 4.918$ (0.099) (0.051) (0.068)	16	0.167	4.01	0.770	0.593	0.258

Ph(X)=H, Ph(Y)=sub.:1~10, Ph(X)=sub, Ph(Y)=H:11~18, ^aLung cancer, ^bUterine cancer, ^cSkin cancer, ^dBrain cancer & ^eColon cancer, ^fOptimum value. ^gNumber of compounds used in regression analysis; ^bStandard error; ^cCalculated F value; ^dCorrelation coefficient; ^eVariance in pl_{50} (Obs.) explained by the regression. ^fOptical values.

$1.092(\sigma_{(X)} - 0.243)^2 + 0.135 L_{1(Y)} - 2.238 C_{(X)} + 3.843$ (n=16, s=0.095, F=11.68, r=0.900 및 $r^2=0.810$)임을 시사하며 σ 상수의 적정 값($\sigma_{opt}=0.243$)으로부터 약한 전자 끌개가 독성에 영향(81%, $100r^2$)을 미치고 있음을 짐작 할 수 있다. 그러나 STERIMOL¹⁷⁾ 파라미터인 L_1 상수에 대한 2차식으로 유도된 (2)식이 세포 독성의 약 90%(r^2 , 100)를 설명하고 있다. (2)식에 따르면 X 및 Y-치환기의 최대장축의 길이(L_1)의 합($\sum L_1$)_{X,Y}은 적정 값 (L_1)_{opt}=8.02Å에 근접한 치환기로써 X-치환기는 기질 물}

질이 생체계의 다양성과 불균일성에도 불구하고 생리 활성 물질이 생체에 투여되어 어느 특정한 활성이 발현될 때까지 거치게 되는 생체막 통과와 흡수에 관여하는 자유에너지의 척도인 소수성($\log P = \log P_H + \sum \pi$)이 약간 증가된($\log P > 0$) 조건 이어야 세포독성을 증가시킬 수 있을 것임을 시사하고 있다. 또한, 분자궤절 상수(M_R)¹⁸⁾에 대한 기여도는 매우 작은 정도로($MR < 0$) 영향을 미치므로 분산력($M_R > 0$)으로 작용하지 않고 수용체와의 상호작용에서 입체효과($M_R < 0$)²⁰⁾로 영향

을 미치나 그 영향력은 크지 않은 것으로 보인다.

SK-OV-3의 경우 (3)식에 따르면 전자 밀체인 Y-치환기에 의한 공명효과 ($R<0$)가 그리고 SK-MEL-2의 경우, (4)식은 Y-치환기의 소수성이 감소할수록($\log P<0$) 그리고 치환기의 폭이 클수록($B_1>0$)이 세포독성을 증가시키는 요소로 영향을 미치고 있음을 설명(82%, $r^2=100$)하고 있다. 기질 분자에서 X 및 Y-치환기가 α, β -불포화 탄소 원자중 α 탄소 원자의 전자밀도에 미치는 경향은 서로 다르다. 즉, benzoyl group중 X-치환기는 유도효과를 그리고 styryl group중 Y-치환기는 공명효과($R<0$)를 나타내는 것으로 설명된다.²¹⁾ 따라서 SK-OV-3의 세포독성은 전자밀체인 Y-치환기에 의하여 의존적이므로 α, β -vinyl group 하전과 밀접한 관련이 있을 것으로 믿어진다.

XF498의 경우, (5)식에 따르면 X 및 Y-치환기의 소수성이 감소할수록($\Sigma \log P<0$) 그리고 Y-치환기의 전자 밀도에 의한 공명효과($R<0$)에 의존적으로 세포독성이 증가되며, HCT15의 경우, (6)식에서는 주로 Y-치환기의 폭(B_1)이 클수록($B_1>0$), 소수성이 감소할수록($\log P<0$) 세포독성이 증가될 것임을 설명(60~73%, $r^2=100$)하고 있다. 한편, 위 암세포 증식 억제율(%)에 있어서 기질물질과 동일한 유도체인 X=3-methyl, 3-hydroxy 치환체는 81%였고 그리고 Y=3-hydroxy, X=4-methyl 치환체는 80%이었다.³⁾

이와 같은 결과로부터 5종의 종양 세포에 대한 세포독성은 주로 benzoyl group중의 X-치환기에 의한 전자전달 효과(σ)에 의존적으로 적정값($\sigma_{opt}=0.22-0.29$)의 크기를 가지는 약한 전자끌개($\sigma>0$)에 의하여 세포독성이 최대가 될 것이라는 사실을 잘 설명하고 있는 반면에 Y-치환기는 $\log P$, B_1 , 및 R 상수 등 다양한 요소로 영향을 미치고 있음을 나타내었다.

참고문헌

- Sung, N. D., Yu, S. J., Choi, K. S. and Kim, H. J. (1998) Influence of substituted phenyl backbone on the fungicidal activity of phenyl or 2-pyridyl substituents in bis-aromatic α, β unsaturated ketone derivatives. *Kor. J. Pesti. Su.* **2**(3), 45-51.
- 柴田承二, 西野輔翼, 永田信幸, 岩田進, 西野剛史 (1992). 日本特許, 特開評 6-122623.
- Piantadosi, C., Skulason, V. G., Irvin, J. L., Powell, J. M. and Hall, L. (1964) Potantial antitumor agents, Schiff-bases and hydrazone derivatives of pyrimidine-4-carboxaldehydes. *J. Med. Chem.* **7**, 337-348.
- Kwon, B. M., Lee, S. M., Choi, S. U., Park, S. H., Lee, C. O., Cho, Y. K., Sung, N. D. and Bok, S. H. (1998) Synthesis and *In vitro* cytotoxicity of cinnamaldehydes to human solid tumor cells. *Arch. Pharm. Res.* **21**, 147-152.
- Goldin, A., Serpick, A. A. and Mantel, N. (1966) Experimental screening procedures and clinicals predictably value. *Cancer Chemoth. Rep.* **50**, 190-231.
- 성낙도, 유성재, 옥환석, 권병목 (1999) 1,3-diphenylpropanone 유도체의 farnesyl protein transferase 저해활성. *한국농약과학회지*, **4**(2) 인쇄중.
- Kubinyi, H. and Kehrhan, O. H. (1976) Quantitative Structure Activity Relationship. 1. The modified Free-Wilson approach. *J. Med. Chem.*, **19**, 579-586.
- Kubinyi, H. (1976) Quantitative Structure-activity relationship 2. A mixed approach, based on Hansch and Free-Wilson analysis. *J. Med. Chem.*, **19**, 587-600.
- Kubinyi, H. (1993) QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches. VCH. Weinheim, New York.
- Choi, S. U., Choi, E. J., Kim, K. H., Kim, N. Y., Kwon, B. M., Kim, S. U., Bok, S. H., Lee, S. Y. and Lee, C. O. (1996) Cytotoxicity of trichloroethenes to human solid tumor cells *in vitro*. *Arch. Pharm. Res.* **19**, 6-11.
- SAS (Ver. 6.12) (1996) SAS(r) Proprietary Software. SAS institute Inc., Cary, NC. USA.
- Hyperchem (ver. 4.01) (1993) Hyperchem for windows, Ch. 7. Chemical Calculation. Hyper Cube Inc., Ontario, Canada.
- CLOGP (Ver. 3.53) $\log P$, Calculation algorithm Pomona college medical chemistry project claremont CA. 91711 USA.
- Hansch, C. and Leo, A. (1979) Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. John Wiley & Sons, New York.
- Coburn, R. A. (1987) QSAR-PC PAR. Biosoft Cambridge, U. K.
- Fujita, T., Lwasa, J. and Hansch, C. (1964) A new substituent constant, π , derived from partition coefficients *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5175-5182.
- Verloop, A., Hoogenstraaten, W. and Tipker, J. (1976) Drug Design, Vol. VII. p.165-206 (Ariens Red.). Academic Press.
- Fujita, T. (1979) Structure activity relationship: Quantitative approaches. Ch. 2., 139-141, Nankodo. Tokyo.
- Selassie, C. D., Li, R. L., Poe, M. and Hansch, C. (1991) On the optimization of hydrophobic and hydrophilic substituent interactions of 2,4-diamino-5-(sub.benzyl) pyrimidines with dihydrofolate reductase. *J. Med. Chem.* **34**, 46-54.
- Solaniova, E., Toma, S. and Gronowitz, S. (1976) Investigation of substituent effects of Chalcones by ^{13}C NMR; Spectroscopy. *Org. Magn. Reson.* **8**, 439-443.

The Cytotoxicity of 1,3-diphenylpropenone derivatives

Nack-Do Sung*, Seong-Jae Yu, Byung-Mok Kwon¹, Chong-Ock Lee² and Sang-Un Choi³(*Division of Applied Biology & Chemistry, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea; ¹Protein Regulator R.U., Korea Research Institute Bioscience and Biotechnology, Yusong, Taejon 305-600, Korea; ²Screening and Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606, Korea*)

Abstract : The cytotoxicity of 1,3-diphenylpropenone derivatives known to inhibit the farnesyl protein transferase (FPTase) was examined against various established tumor cell line, A549 (lung cancer), SKMEL-2 (uterine cancer), HCT-15 (skin cancer), SKOV-3 (brain cancer) and XF-498 (colon cancer) of the 1,3-diphenylpropenone derivatives showing farnesyl protein transferase (FPTase) inhibition activity. And the structure-activity relationship (SAR) between structure of 1,3-diphenylpropenone derivatives as substrate and cytotoxicity was investigated by Free-Wilson analysis as well as Hansch method with tumor cell lines. From the result of Free-Wilson analyses, X-substituents on the benzoyl group have a more important role than Y-substituents on the styryl group. The 2,4-dichloro substituent, **15** and 2,4-dimethyl substituent, **16** showed the highest cytotoxicity (average $pI_{50}=5.0$). Particular, the cytotoxicity of X-substituents increased with electronic effect (σ) due to weak electron withdrawing group with optimum value ($\sigma_{opt}=0.22\sim 0.29$) whereas that of Y-substituent resulted from various factors such as $\log P$, B_1 and R constant.

Key words : QSAR, Cytotoxicity, 1,3-diphenylpropenones, Free-Wilson analysis, Hansch method

*Corresponding author