

메틸크로만-2-카르복실산 *N*-(이치환)페닐아마이드 유도체의 NF- κ B 저해 구조-활성 상관 관계

김태정 · 광재환 · 김영수 · 정재경 · 이희순[#]
충북대학교 약학대학

(Received March 9, 2011; Revised March 15, 2011; Accepted March 21, 2011)

Structure Activity Relationship of Methylchroman-2-carboxylic Acid *N*-(Disubstituted)phenylamide Derivatives as Potential NF- κ B Inhibitors

Tae-Jeong Kim, Jae-Hwan Kwak, Youngsoo Kim, Jae-Kyung Jung and Heesoon Lee[#]
College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

Abstract — During the search for a novel compound that can inhibit NF- κ B activation, 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid phenyl amide (KL-1156) was identified as a good inhibitor of NF- κ B activation. In the present study, we describe the synthesis of methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(disubstituted)phenylamide derivatives (1 and 2 serieses). In addition, their inhibitory effects of NF- κ B are compared with activity of KL-1156 and SAR (structure activity relationship) are explored.

Keywords □ NF- κ B, KL-1156, methylchroman, SAR

유전자 발현을 조절하는 필수적인 전사요소인 nuclear factor (NF)- κ B는 cytokines, chemokines, adhesion molecules, acute phase proteins, anti-microbial peptide, cell surface receptor, inducible nitric oxide synthase(iNOS)와 cyclooxygenase 2 (COX-2) 등을 발현하는 유전자들의 전사단계를 활성화 한다.¹⁻³⁾ 이런 유전자들의 비정상적인 발현은 여러 질병을 일으키는 원인으로 보고되고 있다. NF- κ B는 대부분의 세포에서 NF- κ B의 억제 유전자인 I κ B와 결합된 비활성 상태로 cytoplasm에 존재한다.⁴⁾ 일반적으로 NF- κ B의 활성화는 I κ B kinase(IKK)에 의한 I κ B의 인산화를 필요로 한다.⁵⁾ IKK의 활성화에 의하여 I κ B의 *N*-말단이 인산화 되고 I κ B의 유리 및 분해된다. I κ B가 분해되면 NF- κ B는 활성화되고 NLS(nuclear localization signals)에 의해 핵 안으로 이동하게 되어 유전자를 발현시킨다. 실제 NF- κ B의 활성화는 매우 많은 외부 신호들에 의한 경로의 차이가 존재 한다. 하지만 대부분 경로들은 IKK를 활성화 시키고 I κ B를 유리시킴으로써 NF- κ B의 전사 능력을 향상시키는 측면에서 동일하다.⁶⁾ 현재까지 다양한

천연물 또는 합성된 NF- κ B 억제제가 보고되고 있으며, 크로만 유도체 KL-1156은 NF- κ B 억제제로서 활성을 NF- κ B의 핵안으로의 translocation 과정을 억제하는 것으로 보고가 되었다.⁷⁾ 선행 연구에서 6- 또는 7-메틸크로만-2-카르복실산 *N*-(일치환)페닐아마이드 유도체들의 NF- κ B 억제 활성을 비교하고 그들의 구조 활성관계도 살펴보았다. 일치환 된 크로만 유도체 중 *N*-아릴 환의 4번 위치에 클로로기가 도입된 유도체가 메틸의 위치와 관계없이 KL-1156보다 2배 좋은 활성을 지녔으나 일반적으로 치환기의 종류나 위치에 따른 구조 활성관계를 나타내진 않았다(Fig. 1).⁸⁾

이와 같은 연구를 바탕으로 본 연구에서는 메틸크로만 유도체의 구조 활성관계를 더 살펴보기 위해, *N*-아릴 환의 치환기를 일치환에서 3,4-, 3,5-, 2,5-의 다양한 위치에 클로로, 메틸기, 메톡시 그리고 트리플루오로메틸기를 일치환하여 치환기의 위치와 종류에 따른 활성을 알아보고 일치환된 유도체와 비교하여 메틸크로만 유도체의 구조활성관계를 정립하고자 하였다.

재료 및 방법

IR(Infrared) spectra는 Jasco FT/IR 300E를 사용하여 측정하였으며 cm^{-1} 으로 나타내었다. ¹H NMR spectra는 Bruker

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-2811 (팩스) 043-268-2732
(E-mail) medchem@chungbuk.ac.kr

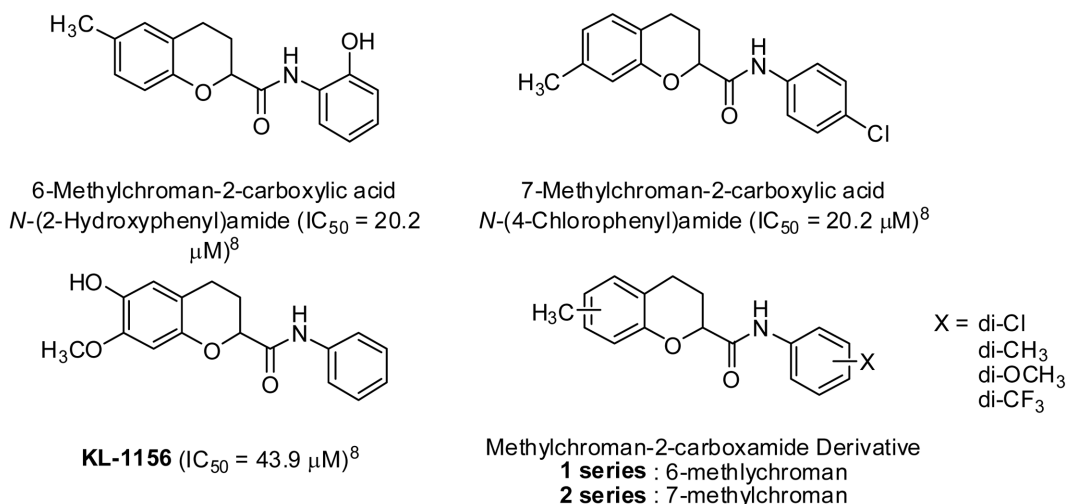


Fig. 1 – KL-1156 and methylchroman-2-carboxamide derivative.

DPS300 Spectrometer로 측정하였으며 chemical shift는 ppm (parts per million)으로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. Melting point는 open capillary를 사용하여 Electrothermal IA 9100 digital melting point apparatus로 측정하였다. Column chromatography용 silica gel(230~400 mesh, Merk)를 사용하였고 TLC(Thin Layer Chromatography)는 Kieselgel 60 F₂₅₄ plate(Merk)를 사용하였다. 본 실험에서 사용한 시약과 용매는 부차적인 정제과정을 거치지 않고 사용하였으며 시판품을 이용하였다.

6- 또는 7-Methylchroman-2-carboxylic acid의 합성⁸⁾

알려진 방법으로, methylacetophenone으로부터 3 단계로 각각 89%와 93%의 수율로 acid를 합성하였다.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid (3) – ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.94(d, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar-H), 6.89(s, 1H, Ar-H), 6.81(d, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar-H), 4.72(dd, 1H, *J*=7.9 Hz, 3.5 Hz, OCH₂CH₂CH₂), 2.84~2.77(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.38~2.12(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.50(s, 3H, Ar-CH₃); IR(KBr) 2926, 1719, 1224, 750 cm⁻¹

7-Methylchroman-2-carboxylic acid (4) – ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.95(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.76(s, 1H, Ar-H), 6.73(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 4.73(dd, 1H, *J*=8.2 Hz, 3.5 Hz, OCH₂CH₂CH₂), 2.85~2.73(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.39~2.05(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.29(s, 3H, Ar-CH₃); IR(KBr) 3448, 1714, 1249, 923 cm⁻¹

Amide의 일반적 합성법

Acid 3 과 4(1.0 eq)를 무수 tetrahydrofuran(0.3 M)에 녹인 후 CDI(*N,N'*-carbonyldiimidazole)(1.5 eq)을 넣는다. 1시간 실온 반

응 후 aniline(1.5 eq)을 넣고 실온, 질소 기류 하에서 12 h 교반 해준다. 그리고 난 후 감압 농축하고 물을 넣고 6*N*-HCl을 사용하여 pH 3~4로 적정한 후 CH₂Cl₂로 추출하였다. Na₂SO₄로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 flash 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻을 수 있었다.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,4-dichlorophenyl)amide (1a)

수율: 74.9%(131 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75(s, 1H, Ar-H), 7.33(d, 1H, *J*=8.8 Hz, Ar-H), 7.28(d, 1H, *J*=8.8 Hz, Ar-H), 6.87(d, 1H, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 6.81(s, 1H, Ar-H), 6.75(d, 1H, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 4.48(dd, 1H, *J*=9.8 Hz, 2.7 Hz, OCH₂CH₂CH₂), 2.80~2.68(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.39~2.34(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.17(s, 3H, Ar-CH₃), 2.03~1.90(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3323, 1678, 1585, 1234 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,5-dichlorophenyl)amide (1b)

수율: 24.0%(63.0 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.59(s, 2H, Ar-H), 7.13(s, 1H, Ar-H), 6.98(d, 1H, *J*=8.2 Hz, Ar-H), 6.91(s, 1H, Ar-H), 6.86(d, 1H, *J*=8.2 Hz, Ar-H), 4.59(dd, 1H, *J*=9.8 Hz, 2.6 Hz, OCH₂CH₂CH₂), 2.90~2.74(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.49~2.43(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.28(s, 3H, Ar-CH₃), 2.13~2.00(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3313, 1670, 1583, 1227 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(2,5-dichlorophenyl)amide (1c)

수율: 76.5%(134 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.54

(s, 1H, Ar-H), 7.25(d, 1H, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 6.99(d, 1H, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 6.92(d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 6.86(s, 1H, Ar-H), 6.83(d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 4.62(dd, 1H, $J=9.3$ Hz, 3.1 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.88~2.69(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.47~2.41(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.22(s, 3H, Ar-CH₃), 2.15~2.02(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3365, 1695, 1583, 1213 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,4-dimethylphenyl) amide (1d)

수율: 65.1%(150 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.36(d, 1H, $J=8.1$ Hz, Ar-H) 7.12(d, 1H, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 6.99(d, 1H, $J=8.2$ Hz, Ar-H), 6.82(s, 1H, Ar-H), 6.90(d, 1H, $J=8.2$ Hz, Ar-H), 4.61(dd, 1H, $J=9.7$ Hz, 2.8 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.94~2.77(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.55~2.46(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.31(s, 3H, Ar-CH₃), 2.29(s, 3H, Ar-CH₃), 2.26(s, 3H, Ar-CH₃), 2.17~2.08(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3259, 1666, 1496, 1217 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,5-dimethylphenyl) amide (1e)

수율: 86.2%(199 mg), ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26 (s, 2H, Ar-H), 6.99 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 6.93 (s, 1H, Ar-H), 6.90 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 6.81 (s, 1H, Ar-H), 4.61 (dd, 1H, $J=9.6$ Hz, 2.8 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.92 - 2.81 (m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.55 - 2.46 (m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.34 (s, 9H, Ar-CH₃), 2.16 - 2.08 (m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR (KBr) 3273, 1662, 1545, 1221 cm⁻¹

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(2,5-dimethylphenyl) amide (1f)

수율: 78.4%(60.0 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (s, 1H, Ar-H), 7.08(d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ar-H) 6.98(d, 1H, $J=8.2$ Hz, Ar-H), 6.93(s, 1H, Ar-H), 6.91(d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ar-H), 6.87(d, 1H, $J=8.2$ Hz, Ar-H), 4.71(dd, 1H, $J=8.7$ Hz, 3.1 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.92~2.75(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.53~2.43(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.36(s, 3H, Ar-CH₃), 2.30(s, 3H, Ar-CH₃), 2.27~2.22(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.19(s, 3H, Ar-CH₃); IR(KBr) 3305, 1664, 1539, 1228 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,4-dimethoxyphenyl)amide (1g)

수율: 71.0%(121 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41 (s, 1H, Ar-H), 6.97(d, 2H, $J=8.6$ Hz, Ar-H) 6.91(s, 1H, Ar-H), 6.87(d, 1H, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 6.82(d, 1H, $J=8.6$ Hz, Ar-

H), 4.59(dd, 1H, $J=9.7$ Hz, 2.8 Hz, OCHCH₂CH₂), 3.90(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87(s, 3H, Ar-OCH₃), 2.90~2.75(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.53~2.44(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.27(s, 3H, Ar-CH₃), 2.15~2.04(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3194, 1664, 1508, 1232 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,5-dimethoxyphenyl)amide (1h)

수율: 72.4%(185 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.97 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 6.90(s, 1H, Ar-H), 6.88(d, 1H, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 6.85(s, 2H, Ar-H), 6.28(s, 1H, Ar-H), 4.58 (dd, 1H, $J=9.7$ Hz, 2.5 Hz, OCHCH₂CH₂), 3.79(s, 6H, OCH₃), 2.89~2.75(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.50~2.45(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.28(s, 3H, Ar-CH₃), 2.12~2.05(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3317, 1674, 1543, 1153 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(2,5-dimethoxyphenyl)amide (1i)

수율: 62.0%(33.0 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (s, 1H, Ar-H), 6.98(d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H) 6.90(s, 1H, Ar-H), 6.89(d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 6.80(d, 1H, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 6.60(d, 1H, $J=8.6$ Hz, Ar-H), 4.65(dd, 1H, $J=9.1$ Hz, 2.6 Hz, OCHCH₂CH₂), 3.82(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.80(s, 3H, Ar-OCH₃), 2.93~2.73(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.49~2.43(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.28(s, 3H, Ar-CH₃), 2.21~2.06(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3317, 1674, 1543, 1217 cm⁻¹.

6-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amide (1j)

수율: 56.7%(119 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (s, 2H, Ar-H), 7.65(s, 1H, Ar-H), 6.99(d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 6.93(s, 1H, Ar-H), 6.90(d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 4.64(dd, 1H, $J=9.9$ Hz, 2.8 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.99~2.76(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.55~2.46(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.29(s, 3H, Ar-CH₃), 2.16~2.03(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3273, 1682, 1558, 1282 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,4-dichlorophenyl) amide (2a)

수율: 91.0%(49.0 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.45(d, 1H, $J=8.7$ Hz, Ar-H) 7.40(d, 1H, $J=8.7$ Hz, Ar-H), 7.00(d, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 6.80(s, 1H, Ar-H), 6.78(d, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 4.60(dd, 1H, $J=9.9$ Hz, 2.7 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.95~2.74(m, 2H, OCHCH₂CH₂),

2.53~2.44(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.33(s, 3H, Ar-CH₃), 2.13~2.00(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3311, 1670, 1518, 1379 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,5-dichlorophenyl) amide (2b)

수율: 51.5%(135 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (s, 2H, Ar-H), 7.13(s, 1H, Ar-H) 6.99(d, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar-H), 6.80(s, 1H, Ar-H), 6.78(d, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar-H), 4.60(dd, 1H, *J*=9.8 Hz, 2.8 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.89~2.79(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.51~2.45(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.33(s, 3H, Ar-CH₃), 2.10~2.05(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3325, 1684, 1585, 1117 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(2,5-dichlorophenyl) amide (2c)

수율: 86.0%(225.3 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.59 (s, 1H, Ar-H), 7.31(d, 1H, *J*=8.6 Hz, Ar-H), 7.05(d, 1H, *J*=8.6 Hz, Ar-H), 6.98(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.80(s, 1H, Ar-H), 6.76(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 4.67(dd, 1H, *J*=9.6 Hz, 3.0 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.90~2.80(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.49~2.46(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.32(s, 3H, Ar-CH₃), 2.14~2.10(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3363, 1709, 1581, 1254 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,4-dimethylphenyl) amide (2d)

수율: 91.0%(43.0 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39(s, 1H, Ar-H), 7.32(d, 1H, *J*=8.1 Hz, Ar-H) 7.11(d, 1H, *J*=8.1 Hz, Ar-H), 6.99(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.82(s, 1H, Ar-H), 6.76(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 4.61(dd, 1H, *J*=9.7 Hz, 2.9 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.94~2.74(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.54~2.45(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.33(s, 3H, Ar-CH₃), 2.27(s, 3H, Ar-CH₃), 2.24(s, 3H, Ar-CH₃), 2.18~2.02(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3076, 1672, 1537, 1240 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,5-dimethylphenyl) amide (2e)

수율: 97.5%(47.0 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.25 (s, 2H, Ar-H), 6.99(d, 1H, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 6.82(s, 1H, Ar-H), 6.80(s, 1H, Ar-H), 6.77(d, 1H, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 4.60 (dd, 1H, *J*=9.7 Hz, 2.9 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.95~2.74(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.53~2.42(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.33(s, 9H, Ar-CH₃), 2.15~2.02(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3311,

1670, 1541, 1244 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(2,5-dimethylphenyl) amide (2f)

수율: 93.8%(44.0 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87(s, 1H, Ar-H), 7.07(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H) 6.99(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.90(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.78(s, 1H, Ar-H), 6.76(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 4.69(dd, 1H, *J*=8.9 Hz, 3.1 Hz, OCHCH₂CH₂), 2.93~2.74(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.52~2.43 (m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.34(s, 3H, Ar-CH₃), 2.32(s, 3H, Ar-CH₃), 2.18(s, 3H, Ar-CH₃), 2.23~2.11(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3267, 1664, 1533, 1255 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,4-dimethoxyphenyl) amide (2g)

수율: 80.0%(26.2 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41 (s, 1H, Ar-H), 6.99(d, 1H, *J*=5.5 Hz, Ar-H) 6.97(d, 1H, *J*=5.5 Hz, Ar-H), 6.83(d, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar-H), 6.81(s, 1H, Ar-H), 6.76(d, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar-H), 4.60(dd, 1H, *J*=9.8 Hz, 2.8 Hz, OCHCH₂CH₂), 3.91(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.87(s, 3H, Ar-OCH₃), 2.89~2.76(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.53~2.45(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.32(s, 3H, Ar-CH₃), 2.14~2.03(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3290, 1662, 1525, 1242 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(3,5-dimethoxyphenyl) amide (2h)

수율: 62.0%(203 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.99(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.86(s, 2H, Ar-H), 6.82(s, 1H, Ar-H), 6.76(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.28(s, 1H, Ar-H), 4.59(dd, 1H, *J*=9.8 Hz, 2.7 Hz, OCHCH₂CH₂), 3.80(s, 6H, OCH₃), 2.89~2.75(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.53~2.44(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.33(s, 3H, Ar-CH₃), 2.13~2.05(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR (KBr) 3392, 1685, 1539, 1151 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(2,5-dimethoxyphenyl) amide (2i)

수율: 68.0%(22.3 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.16 (s, 1H, Ar-H), 6.98(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H) 6.81(d, 1H, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 6.81(s, 1H, Ar-H), 6.75(d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 6.08(d, 1H, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 4.65(dd, 1H, *J*=9.3 Hz, 3.0 Hz, OCHCH₂CH₂), 3.83(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.80(s, 3H, Ar-OCH₃), 2.93~2.73(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.51~2.42(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.33(s, 3H, Ar-CH₃), 2.19~2.05(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(KBr) 3386, 1678, 1541, 1248 cm⁻¹.

7-Methylchroman-2-carboxylic acid *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl] amide (**2j**)

수율: 52.8%(213 mg), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.14 (s, 2H, Ar-H), 7.65(s, 1H, Ar-H), 7.01(d, 1H, $J=7.7 \text{ Hz}$, Ar-H), 6.84(s, 1H, Ar-H), 6.79(d, 1H, $J=7.7 \text{ Hz}$, Ar-H), 4.65 (dd, 1H, $J=9.9 \text{ Hz}, 2.7 \text{ Hz}$, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.83~2.77(m, 2H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.54~2.47(m, 1H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.34(s, 3H, Ar- CH_3), 2.16~2.03(m, 1H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2$); IR(KBr) 3273, 1682, 1556, 1279 cm^{-1} .

실험결과 및 고찰

Methylchromane-2-carboxylic acid *N*-(disubstituted) phenylamide 유도체 합성

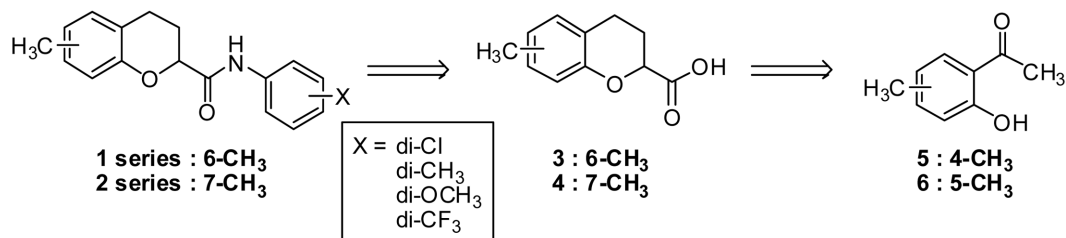
최종 화합물(**1**과 **2**)은 메틸크로만-2-카복실 산(**3**과 **4**)와 각각의 위치에 다양한 치환기가 도입된 아닐린과의 펩타이드 coupling 을 통하여 합성할 수 있을 것으로 생각하였으며, 메틸크로만-2-카복실 산(**3**과 **4**)은 보고된 방법을 사용하여 acetophenone(**5**와 **6**)로부터 일련의 과정을 거쳐서 합성할 수 있을 것으로 계획하였다(Scheme 1).

6번 위치 또는 7번 위치에 메틸기가 존재하는 크로만 유도체를

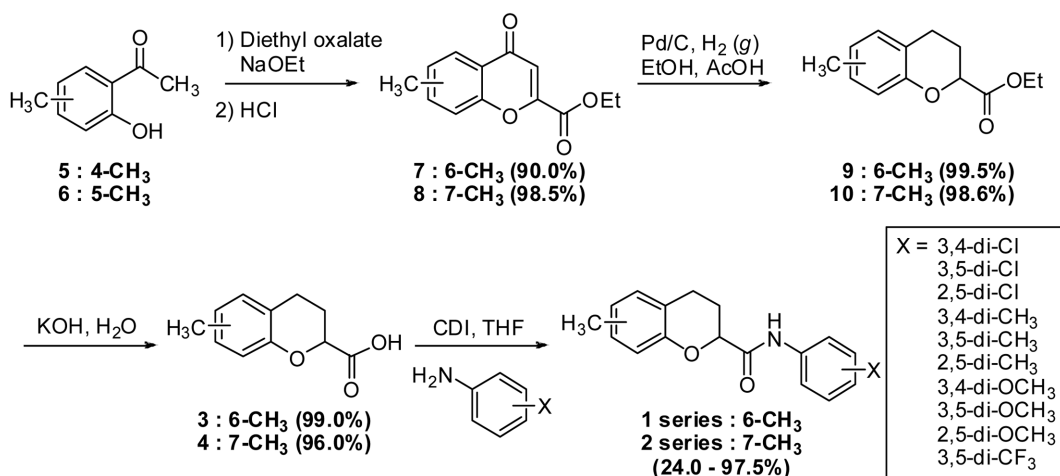
합성하기 위해서 각각 1-(2-hydroxy-4-methylphenyl)ethanone (**5**), 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)ethanone(**6**)과 diethyl oxalate 의 축합 반응을 통해 6-methyl-4-oxo-4*H*-chromene-2-carboxylic acid ethyl ester(**7**), 7-methyl-4-oxo-4*H*-chromene-2-carboxylic acid ethyl ester(**8**)를 합성하고 접촉환원 및 KOH를 사용한 가수분해를 하여 6-methylchroman-2-carboxylic acid(**3**) 및 7-methylchroman-2-carboxylic acid(**4**)를 기존에 보고한 합성 방법⁸에 따라 대량 확보하고 화합물 **3** 과 **4**를 무수 tetrahydrofuran 에 녹이고 이치환아닐린과 *N,N*-carbonyldiimidazole(CDI)을 사용하여 목적하는 methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(disubstituted)phenylamide 유도체 **1**과 **2**를 24~98%의 수율로 얻었다(Scheme 2).

이치환 된 메틸크로만 유도체의 NF- κ B저해활성

합성된 유도체의 NF- κ B 저해 활성을 알아보기 위해 RAW 264.7 cell에 LPS(lipopolysaccharide)를 투여하여 IC_{50} 값(50% 억제 농도)을 측정하였다(Table I). KL-1156을 positive control (IC_{50} : 43.9 μM)로 사용하였으며, 6번 위치에 methyl 기가 치환 되어있는 화합물에서는 3,4-Cl(**1a**, IC_{50} : 60.0 μM)과 3,5-OCH₃ (**1h**, IC_{50} : 94.0 μM)이 활성을 보였다. 그리고 7번 위치에 methyl 기가 치환된 화합물에서는 3,4-Cl(**2a**, IC_{50} : 77.2 μM), 3,5-Cl



Scheme 1 – Retrosynthesis of methylchroman-2-carboxamide derivatives.



Scheme 2 – Synthesis of methylchroman-2-carboxylic acid phenylamide derivatives.

Table I – Inhibitory activity of methylchroman-2-carboxylic acid phenylamide derivatives

Co.	Substituent X	%inhibition at 100 μM	IC ₅₀ (μM)
	KL-1156	83.0±17	43.9
1a	3,4-dichloro	59.3±3.8	60.0
1b	3,5-dichloro	43.8±5.7	>100
1c	2,5-dichloro	8.70±5.2	>100
1d	3,4-dimethyl	50.0±4.3	>100
1e	3,5-dimethyl	41.0±2.3	>100
1f	2,5-dimethyl	41.7±4.2	>100
1g	3,4-dimethoxy	27.7±5.4	>100
1h	3,5-dimethoxy	53.3±4.8	94.0
1i	2,5-dimethoxy	46.0±5.5	>100
1j	3,5-ditrifluoromethyl	28.0±2.1	>100
2a	3,4-dichloro	56.7±2.4	77.2
2b	3,5-dichloro	72.7±4.3	67.3
2c	2,5-dichloro	36.7±1.2	>100
2d	3,4-dimethyl	42.3±2.3	>100
2e	3,5-dimethyl	29.7±2.7	>100
2f	2,5-dimethyl	36.6±1.9	>100
2g	3,4-dimethoxy	48.0±5.6	>100
2h	3,5-dimethoxy	40.0±4.2	>100
2i	2,5-dimethoxy	38.0±4.6	>100
2j	3,5-ditrifluoromethyl	67.3±1.7	33.6

(**2b**, IC₅₀: 67.3 μM)과 3,5-CF₃(**2j**, IC₅₀: 33.6 μM)이 활성을 보였다. 화합물 **2j**가 가장 우수한 억제 활성을 나타냈고 KL-1156과 비슷한 활성을 보였다(Table I).

메틸크로만 유도체의 NF-κB저해활성

N-아릴 환에 일치환된 크로만 유도체는 4번위치의 클로로가 크로만 모핵의 메틸 위치와 상관없이 좋은 활성을 보였다.⁸⁾ 또한 *N*-아릴 환에 이치환된 크로만 유도체 3번과 4번 위치에 클로로가 치환된 화합물이 크로만의 메틸치환기의 위치에 상관없이 100 μM 이하의 농도에서 IC₅₀의 활성을 지녔다. 다른 치환기에 비해 *N*-아릴 환에 클로로 치환기가 좋은 활성을 보였고 전반적으로 치환기에 상관없이 *N*-아릴 환에 일치환 유도체가 이치환 유도체보다 좋은 활성을 나타냈다. 하지만 크로만 모핵의 메틸 위치나 *N*-아릴 환의 치환기 종류와 수 그리고 위치에 따른 유의적인 구조 활성관계는 볼 수가 없었다.

결 론

본 연구에서는 NF-κB의 핵 안으로의 translocation을 차단하여 활성을 억제하는 물질로 알려진 크로만 유도체인 KL-1156를 바탕으로 합성된 메틸크로만 유도체의 구조 활성관계를 알아보고자 *N*-아릴 환에 이치환된 메틸크로만 유도체 20종을 합성하

였다. 합성된 유도체 20종에 대한 NF-κB의 억제활성을 측정하였고 선행 실험을 통해 얻어진 활성을 종합하여 메틸크로만 유도체의 구조 활성관계를 살펴보았다. 이 결과는 우수한 활성을 지니는 크로만계 NF-κB 저해제의 개발에 이용되어 질 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 2009년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었고 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Barnes, P. J. and Karin, M. : Nuclear factor-κB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New Engl. J. Med.* **366**, 1066 (1997).
- 2) Xie, Q., Kashiwabara, Y. and Nathan, C. : Role of transcription factor NF-κB/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem.* **269**, 4705 (1994).
- 3) Yamamoto, K., Arakawa, T. and Ueda, N. : Transcriptional roles of nuclear factor κB and nuclear factor-interleukin 6 in the tumor necrosis-α-dependent induction of cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 cells. *J. Biol. Chem.* **270**, 31315 (1995).
- 4) Karin, M., Yamamoto, Y. and Wang, Q. M. : The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development. *Nature Reviews Drug Discovery* **3**, 17 (2004).
- 5) Baldwin, A. S., Jr. : The NF-kappa B and I kappa B proteins: New discoveries and insights. *Annu. Rev. Immunol.* **14**, 649 (1996).
- 6) Rothwarf, D. M. and Karin, M. : The NF-κB activation pathway: a paradigm in information transfer from membrane to nucleus. *Sci. STKE* **1999**, RE1 (1999).
- 7) Kim, B. H., Reddy, A. M., Lee, K. H., Chung, E. Y., Cho, S. M., Lee, H., Min, K. R. and Kim, Y. : Inhibitory mechanism of chroman compound on LPS-induced nitric oxide production and nuclear factor-kappaB activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **325**, 223 (2004).
- 8) Kwak, J. H., Won, S. W., Kim, T. J., Yi, W., Choi, E. H., Kim, S. C., Park, H., Roh, E., Jung, J. K., Hwang, B. Y., Hong, J. T., Kim, Y., Cho, J. and Lee, H. : Synthesis and nuclear factor-κB inhibitory activities of 6- or 7-methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(substituted) phenylamides. *Arch. Pharm. Res.* **32**, 167 (2009).