

## 크로만-2-카르복실산 *N*-헤테로아릴아마이드 유도체 합성 및 NF-κB 저해 활성

이원희 · 광재환 · 한상배 · 김영수 · 정재경 · 이희순<sup>#</sup>

충북대학교 약학대학

(Received May 4, 2012; Revised May 7, 2012; Accepted May 11, 2012)

### Synthesis and Inhibitory Activity on NF-κB Activation of Chroman-2-carboxylic Acid *N*-Heteroarylamine Derivatives

Wonhui Yi, Jae-Hwan Kwak, Sang-Bae Han, Youngsoo Kim, Jae-Kyung Jung and Heesoon Lee<sup>#</sup>

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

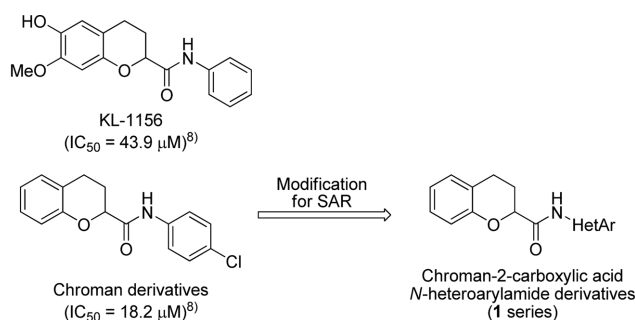
**Abstract** — Nuclear factor-κB (NF-κB) has been considered as one of the major targets for therapeutic agents of diverse human diseases. In the previous studies, 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid *N*-phenylamide (KL-1156) and chroman-2-carboxylic acid *N*-(4-chlorophenyl)amide were identified as good inhibitors of NF-κB activation. In this continuous study, we describe the synthesis and NF-κB inhibitory activities of chroman derivatives containing *N*-heteroaryl groups for exploration of SAR (structure-activity relationship). In addition, inhibitory effects of cell proliferation are evaluated against human cancer cell lines (NCI-H23 and PC-3).

**Keywords** □ NF-κB, KL-1156, chroman, SAR

많은 인간의 질병은 병이 일어나는 시기 또는 그 진행과정에서 비정상적인 요소와 유전자의 발현으로 생성된 물질이 연관되어 발생한다. 특히 유전자 발현을 조절하는 필수적인 전사요소인 nuclear factor(NF)-κB는 자가면역 질환성 관절염, 사구체 신염, 천식, 염증성 장질환, 패혈성 쇼크 그리고 암의 발생의 유전자들의 전사단계를 활성화 하여 여러 질병을 일으키는 원인으로 보고 되었다.<sup>1,2)</sup> 대부분의 세포에서 NF-κB는 억제유전자인 IκB와 결합하여 비활성 상태로 세포질에 존재한다.<sup>3)</sup> 하지만 외부 자극에 의해 IκB kinase(IKK)가 활성화되면 IκB의 *N*-말단이 인산화되어 IκB의 유리 및 분해를 일으키고 활성화된 NF-κB가 핵 안에서 질병을 유발하는 다양한 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 전사를 활성화한다.<sup>4-6)</sup> 현재까지 다양한 천연물 또는 합성된 NF-κB 활성 억제제가 보고되고 있으며, 크로만 유도체 KL-1156은 NF-κB 활성 저해제로써 NF-κB가 핵 안으로의 translocation 과정을 차

단하는 것이 보고가 되었다.<sup>7)</sup> 선행 연구에서 크로만-2-카르복실산 *N*-페닐아미드 유도체들의 NF-κB 활성 저해효과를 비교하고 그들의 구조-활성 관계도 살펴보았다. 크로만 모핵에 위치한 항산화성 OH 그룹은 NF-κB 활성 저해에 영향을 미치지 않음을 확인하였고 페닐 위치에 다양한 위치에 치환기가 도입된 크로만 유도체 중 *N*-아릴 환의 4번 위치에 클로로기가 도입된 유도체가 KL-1156보다 2배 좋은 활성을 나타내었다. 크로만 유도체에서 치환기의 종류나 위치에 따른 유의적인 구조-활성 관계를 나타 내진 않았다.<sup>8)</sup>

이와 같은 연구를 바탕으로 본 연구에서는 크로만 유도체의



**Fig. 1** – Design of chroman-2-carboxylic acid *N*-heteroarylamine derivative.

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

구조-활성 관계를 더 살펴보기 위해, *N*-아릴 환 위치에 물성 및 활성을 개선하기 위해 의약품에 많이 포함하고 있는 헤테로아릴 환을 도입하기로 하였고 다양한 종류의 헤테로 고리에 따른 NF-κB 활성 저해효과를 알아보고 선행연구의 *N*-아릴 환 구조와 비교하여 크로만 유도체의 구조-활성 관계를 정립하고자 하였다(Fig. 1). 그리고 헤테로아릴 환이 도입된 크로만 유도체는 인간의 암세포(NCI-H23과 PC-3)에서 세포성장억제효과를 살펴보고 NF-κB 활성 저해효과와의 상관관계를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 실험 방법

$^1\text{H}$  NMR spectra는 Bruker AVANCE III 400 MHz Spectrometer로 측정하였으며 chemical shift는 ppm(parts per million)으로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. Column chromatography용 silica gel(230~400 mesh, Merk)를 사용하였고 TLC(Thin Layer Chromatography)는 Kieselgel 60 F<sub>254</sub> plate(Merk)를 사용하였다. 본 실험에서 사용한 시약은 부차적인 정제과정 없이 시판 품을 사용하였으며 반응에 사용한 무수 용매 중 THF는 sodium과 benzophenone을 이용하여 증류하여 사용하였고 DCM(dichloromethane)은 calcium hydride를 이용하여 증류하여 사용하였다.

### Chroman-2-carboxylic acid의 합성<sup>8)</sup>

알려진 방법으로, 2'-hydroxyacetophenone으로부터 2 단계에 걸쳐 62%의 수율로 acid를 합성하였다.

### Chroman-2-carboxylic acid(2)

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.16~2.24(m, 1H), 2.31~2.38(m, 1H), 2.76~2.91(m, 2H), 4.9(dd, 1H, *J*=8.3 Hz, 3.4 Hz), 6.89(t, 1H, *J*=7.7 Hz), 6.92(d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.04(d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.12(t, 1H, *J*=7.7 Hz).

### Amide의 일반적 합성법

무수 THF(tetrahydrofran)에 넣어둔 acid 2(1 eq)에 oxalyl chloride(1.5 eq)를 0°C에서 천천히 적가하고 1.5시간 동안 실온에서 교반시킨다. 반응 후, 감압 농축하여 다른 정제과정 없이 무수 DCM(dichloromethane)에 녹인다. 그 용액에 Et<sub>3</sub>N(2 eq)과 도입할 NH<sub>2</sub>-HetAr(~1.5 eq)을 넣고 실온에서 반응시킨다. 2시간 후, 유기층을 물과 1N-HCl과 brine으로 씻어주고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻을 수 있었다.

***N*-(Pyrazin-2-yl)chroman-2-carboxamide(1a)** – 수율: 92%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.04~2.17(m, 1H), 2.51(m,

1H), 2.81~2.95(m, 2H), 4.69(dd, 1H, *J*=10, 3.2 Hz), 6.91~6.98(m, 2H), 7.09(d, 1H, *J*=7.4 Hz), 7.15(t, 1H, *J*=7.4 Hz), 8.28(d, 1H, *J*=2.4 Hz), 8.39(d, 1H, *J*=2.4 Hz), 9.61(s, 1H).

***N*-(5-Nitropyrimidin-2-yl)chroman-2-carboxamide(1b)** – 수율: 64%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.20(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.76(m, 2H), 4.74(dd, 1H, *J*=8.0, 3.2 Hz), 6.89~7.25(m, 4H), 9.07(s, 1H), 9.41(s, 1H).

***N*-(4,6-Dichloropyrimidin-2-yl)chroman-2-carboxamide(1c)** – 수율: 61%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.19(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.85(m, 2H), 4.75(dd, 1H, *J*=8.2, 3.4 Hz), 6.94(m, 2H), 7.05(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.12(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.26 s, 1H).

***N*-(Pyrimidin-4-yl)chroman-2-carboxamide(1d)** – 수율: 90%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.10(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.90 (m, 2H), 4.6(dd, 1H, *J*=10, 2.8 Hz), 6.96(m, 2H), 7.08(d, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.17(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 8.23(d, 1H, *J*=5.8 Hz), 8.55 (d, 1H, *J*=5.8 Hz), 8.91(s, 1H).

***N*-(Pyridin-2-yl)chroman-2-carboxamide(1e)** – 수율: 93%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.10(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.90 (m, 2H), 4.63(dd, 1H, *J*=10, 2.8 Hz), 6.90(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 6.99(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.07(m, 2H), 7.15(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.73(t, 1H, *J*=8.0 Hz), 8.31(m, 2H).

***N*-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1f)** – 수율: 89%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.10(m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.28(s,3H), 2.46(m, 1H), 2.81~2.90(m, 2H), 4.69(dd, 1H, *J*=9.8, 3.0 Hz), 6.90(t, 1H, *J*=7.4 Hz), 6.91(d, 1H, *J*=7.4 Hz), 7.05(d, 1H, *J*=7.4 Hz), 7.12(t, 1H, *J*=7.4 Hz).

***N*-(4-(Ethoxycarbonyl)methylthiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1g)** – 수율: 87%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26(t, 3H, *J*=7.2 Hz), 2.11(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.80~2.95(m, 2H), 4.18(q, 2H, *J*=7.2 Hz), 4.71(dd, 1H, *J*=9.8, 3.0 Hz), 6.84(s, 1H), 6.91(m, 2H), 7.06(d, 1H, *J*=7.4 Hz), 7.14(t, 1H, *J*=7.4 Hz).

***N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1h)** – 수율: 92%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.15(m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.97(m, 1H), 4.82(dd, 1H, *J*=9.8, 3.0 Hz), 6.95(m, 2H), 7.09(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.15(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 8.87(s, 1H).

***N*-(5-Ethylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1i)** – 수율: 89%,  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.40(t, 3H, *J*=7.4 Hz), 2.16(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.96~3.00(m, 2H), 3.18(q, 2H, *J*=7.4 Hz), 4.82(dd, 1H, *J*=10, 2.8 Hz), 6.91(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 6.92(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.07(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.14(t, 1H, *J*=7.6 Hz).

***N*-(5-Trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1j)** – 수율: 87%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.15(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.96(m, 1H), 4.86(dd, 1H,  $J=10, 2.8 \text{ Hz}$ ), 6.92(d, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ) 6.94(t, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 7.09(d, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 7.14(t, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ).

***N*-(1-Ethylpyrazol-5-yl)chroman-2-carboxamide(1k)** – 수율: 60%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  1.35(t, 3H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 2.18(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.83~2.91(m, 2H), 3.95(q, 2H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 4.72(dd, 1H,  $J=8.8, 3.2 \text{ Hz}$ ), 6.33(d, 1H,  $J=2.0 \text{ Hz}$ ), 6.93(d, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 6.95(t, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 7.10(d, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 7.16 (t, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 7.45(d, 1H,  $J=2.0 \text{ Hz}$ ).

***N*-(5-Methylisoxazol-3-yl)chroman-2-carboxamide(1l)** – 수율: 88%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.08(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.82~2.92(m, 2H), 4.62(dd, 1H,  $J=10, 2.8 \text{ Hz}$ ), 6.75(s, 1H), 6.92(m, 2H), 7.07(d, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 7.14(t, 1H,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ).

***N*-(4-Methylbenzothiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1m)** – 수율: 88%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.10(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.88~2.92(m, 2H), 4.71(dd, 1H,  $J=10, 2.8 \text{ Hz}$ ), 6.90~6.97(m, 2H), 7.06(d, 1H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 7.12~7.23(m, 3H), 7.64(dd, 1H,  $J=7.2, 1.6 \text{ Hz}$ ).

***N*-(6-Methylbenzothiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1n)** – 수율: 90%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.10(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.80~2.95(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.74(dd, 1H,  $J=9.8, 3.0 \text{ Hz}$ ), 6.92(d, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 6.93(t, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 7.04(dd, 1H,  $J=9.2, 2.6 \text{ Hz}$ ) 7.08(d, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 7.16(t, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 7.29(d, 1H,  $J=2.6 \text{ Hz}$ ), 7.68(d, 1H,  $J=9.2 \text{ Hz}$ ).

***N*-(4-Chlorobenzothiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1o)** – 수율: 89%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.12(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.86~2.98(m, 2H), 4.76(dd, 1H,  $J=10, 2.8 \text{ Hz}$ ), 6.96(t, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.00(d, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.10(d, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.19(t, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.28(t, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.49(d, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.75(d, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ).

***N*-(4-Methoxybenzothiazol-2-yl)chroman-2-carboxamide(1p)** – 수율: 87%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.15(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.85~3.0(m, 2H), 4.00(s, 3H), 4.74(dd, 1H,  $J=$

10, 2.8 Hz), 6.87~6.96(m, 3H), 7.06(d, 1H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 7.16(t, 1H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 7.26(t, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.39(d, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ).

***N*-(Quinolin-8-yl)chroman-2-carboxamide(1q)** – 수율: 90%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.23~2.54(m, 2H), 2.86~2.96(m, 2H), 4.78(dd, 1H,  $J=9.6, 2.8 \text{ Hz}$ ), 6.92(t, 1H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 7.08(d, 1H,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 7.14~7.20(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.52(m, 2H), 8.12(d, 1H,  $J=8.4 \text{ Hz}$ ), 8.81(m, 2H).

***N*-(2-Methylquinolin-4-yl)chroman-2-carboxamide(1r)** – 수율: 91%,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.22~2.54(m, 2H), 2.74(s,3H), 2.87~2.97(m, 2H), 4.79(dd, 1H,  $J=9.4, 3.0 \text{ Hz}$ ), 6.98(t, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 7.09(d, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 7.12(d, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 7.23(t, 1H,  $J=7.4 \text{ Hz}$ ), 7.51(t, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.65(d, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.69(t, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 8.03(d, 1H,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 8.28(s, 1H).

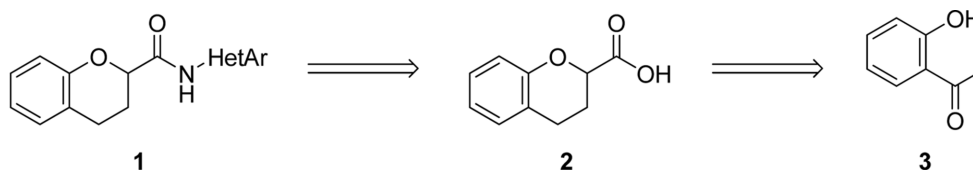
## 실험결과 및 고찰

### Chromane-2-carboxylic acid *N*-heteroarylamine 유도체 합성

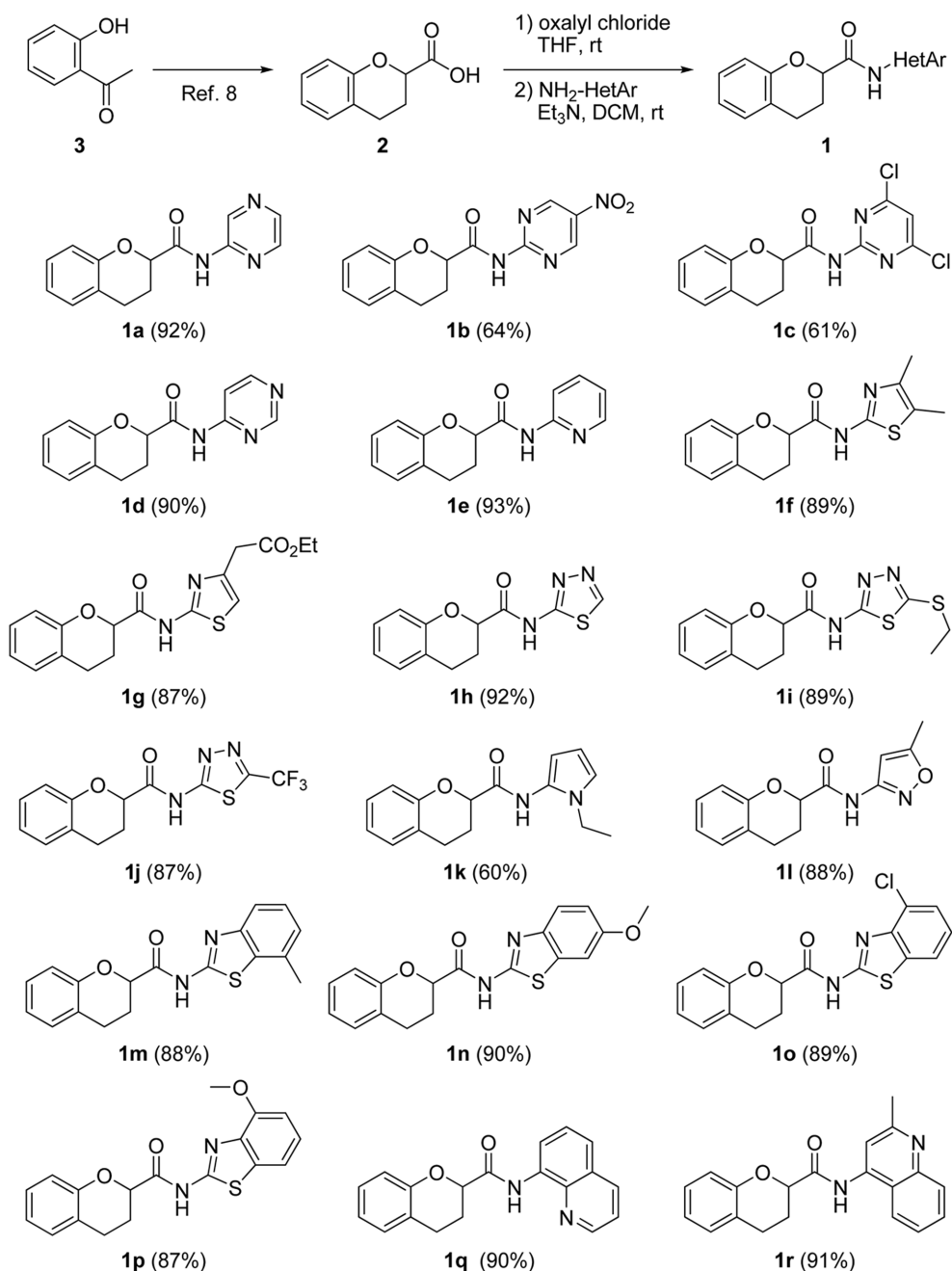
최종 화합물(1)은 acid(2)와 다양한 치환기가 도입된 헤테로아릴아민과의 펩타이드 coupling을 통하여 얻을 수 있을 것으로 생각하였으며, acid 는 선행연구에서 보고된 방법을 사용하여 2'-hydroxyacetophenone(3)로부터 일련의 과정을 거쳐서 합성할 수 있을 것으로 계획하였다(Scheme 1).

실제 합성 과정은 시판품인 2'-hydroxyacetophenone(3)을 출발물질로 하여 acid 2를 보고된 2 단계를 통해 62%의 수율로 얻었다. 얻어진 acid 2와의 펩타이드 coupling을 위하여 oxalic chloride를 이용하는 방법으로 acid chloride를 합성하고 합성물에 다양한 헤테로아릴아민을 첨가하여 18종의 최종화합물 1a-r를 60~93%의 수율로 얻을 수 있었다(Scheme 2).

헤테로아릴 그룹이 도입된 크로만 유도체의 NF- $\kappa$ B 저해활성 합성된 유도체의 NF- $\kappa$ B 저해 활성을 알아보기 위해 LPS (lipopolysaccharide)로 자극시킨 RAW 264.7 cell에 투여하여 100  $\mu\text{M}$ 과 30  $\mu\text{M}$ 에서의 억제율을 측정하였다(Table D).<sup>7)</sup> KL-1156 ( $\text{IC}_{50}$ : 40.1  $\mu\text{M}$ )을 positive control로 사용하였으며, polycyclic 헤테로 방향족 화합물에서는 4번 위치에 치환기(Cl,  $\text{OCH}_3$ )가 도



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



Scheme 2 – Synthesis of chroman-2-carboxylic acid *N*-heteroarylamide derivatives.

입된 benzothiazole을 포함하는 크로만-2-카복사미드 유도체 (1o와 1p)가 좋은 활성을 보였다. 하지만 pyrazine, pyrimidine 그리고 pyridine과 같이 질소를 포함하는 6원환 아릴 그룹이 도입된 화합물들과 quinoline이 도입된 화합물들은 강력한 활성을 보이지 않았다. 가장 좋은 활성을 보인 5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazole이 도입된 크로만-2-카복사미드(1j)는 30 μM의 IC<sub>50</sub>값의 저해 활성으로 KL-1156과 유사한 활성을 나타내었다. 일반적으로 헤테로아릴 환을 도입은 선행연구 치환기가 도입된

페닐이 도입된 크로만 유도체에 비해 NF-κB 저해 효능을 크게 증가 시키지 않음을 알 수 있었다.

헤테로아릴 그룹이 도입된 크로만 유도체의 세포성장억제효과 합성한 크로만 유도체의 NF-κB의 저해활성과 세포성장억제효과와의 상관성을 살펴보기 위해 서로 다른 장기유래 인간의 암세포주인 폐암세포 NCI-H23와 전립선암 세포 PC-3를 이용하여 10 μg/ml 농도에서 *in vitro* 세포성장억제효과를 측정하였다.<sup>9)</sup>

**Table I** – Biological activities of chroman-2-carboxylic acid *N*-heteroarylamine derivatives

Entry	% Inhibition of NF-κB		% Viability of cells	
	100 μM	30 μM	NCI-H23	PC-3
			10 μg/ml	10 μg/ml
KL-1156	90	IC <sub>50</sub> : 40.1 μM	19.2	61
<b>1a</b>	30	-	99	96
<b>1b</b>	38	-	79	81
<b>1c</b>	43	-	89	93
<b>1d</b>	43	23	85	100
<b>1e</b>	31	-	76	99
<b>1f</b>	39	-	54	40
<b>1g</b>	33	-	79	101
<b>1h</b>	39	-	90	88
<b>1i</b>	38	-	93	91
<b>1j</b>	68	50	65	77
<b>1k</b>	36	-	84	90
<b>1l</b>	40	-	88	94
<b>1m</b>	49	-	66	68
<b>1n</b>	40	-	55	39
<b>1o</b>	78	22	-	-
<b>1p</b>	92	32	60	47
<b>1q</b>	23	-	39	22
<b>1r</b>	35	12	-9	4

NF-κB의 저해활성과 세포성장억제효과가 직접적인 상관 관계는 보이지 않았지만 polycyclic 헤테로 방향족 화합물이 도입된 유도체에서 전반적으로 좋은 활성을 나타내었다. 그 중에서도 특히 *N*-(2-methylquinoin-4-yl)chroman-2-carboxamide(**1r**) 화합물은 NCI-H23와 PC-3 암세포 주에서 강력한 세포성장억제효과를 나타내었다(Table I).

## 결 론

본 연구에서는 NF-κB가 핵 안으로 이동하는 translocation 경로를 차단하여 활성을 억제하는 물질로 보고된 크로만 유도체 KL-1156을 바탕으로 합성된 크로만 유도체의 구조 활성관계를 알아보려고 헤테로아릴 환을 도입하여 유도체 18종을 합성하였다. 합성된 유도체 18종에 대한 NF-κB의 억제활성을 측정하였고 선행 실험을 통해 얻어진 활성을 종합하여 크로만 유도체의 구조 활성관계를 살펴보았다. 또한 유도체들의 폐암과 전립선암 세포 주의 세포성장억제효과를 살펴보고 NF-κB의 억제활성과의 상관관계를 알아보려고 하였다. 이 결과는 우수한 활성을 지니

는 크로만계 NF-κB 저해제와 항암 효과를 지니는 크로만계 화합물의 개발에 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2010년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었고 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- Baldwin, A. S. Jr. : The NF-κB and IκB proteins: new discoveries and insights. *Annu. Rev. Immunol.* **14**, 649 (1996).
- Kumar, A., Takada, Y., Boriek, A. M. and Aggarwal, B. B. : Nuclear factor-κB: its role in health and disease. *J. Mol. Med.* **82**, 434 (2004).
- Karin, M., Yamamoto, Y. and Wang, Q. M. : The IKK NF-κB system: a treasure trove for drug development. *Nature Reviews Drug Discovery* **3**, 17 (2004).
- Finco, T. S. and Baldwin, A. S. : Mechanistic aspects of NF-κB regulation: the emerging role of phosphorylation and proteolysis. *Immunity* **3**, 263 (1995).
- Barnes, P. J. and Karin, M. : Nuclear factor-κB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* **336**, 1066 (1997).
- Sen, R. and Baltimore, D. : Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* **46**, 705 (1986).
- 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-κB activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **325**, 223 (2004).
- Kwak, J. H., Won, S. W., Kim, T. J., Roh, E., Kang, H. Y., Lee, H. W., Jung, J. K., Hwang, B. Y., Kim, Y., Cho, J. and Lee, H. : Synthesis of chroman-2-carboxylic acid *N*-(substituted) phenylamides and their inhibitory effect on nuclear factor-κB (NF-κB) activation. *Arch. Pharm. Res.* **31**, 133 (2008).
- Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D. A., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenney, S. and Boyd, M. R. : New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.* **82**, 1107 (1990).