

## 크로만-2-카르복실산 *N*-아릴알킬아마이드 유도체의 구조-활성관계

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

충북대학교 약학대학

(Received November 5, 2013; Revised November 21, 2013; Accepted November 26, 2013)

## Structure-Activity Relationship of Chroman-2-carboxylic Acid *N*-Arylalkylamide Derivatives

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

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

**Abstract** — In our previous studies, 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid *N*-phenylamide (KL-1156) was identified as a good inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) activation. In continuation of our study, we describe the structure-activity relationship of chroman derivatives containing *N*-arylalkyl groups and their NF- $\kappa$ B inhibitory activities. In addition, inhibitory effects of cell proliferation are evaluated against human cancer cell lines (NCI-H23 and PC-3). The most active compounds **3i** and **3j** contained diphenylethyl and diphenylpropyl side chain on amide nitrogen.

**Keywords** □ nuclear factor- $\kappa$ B, KL-1156, chroman, SAR

Nuclear factor(NF)- $\kappa$ B는 비활성형 상태로 세포질에 존재하지만 NF- $\kappa$ B가 활성화되면 핵으로 이동하고 DNA와 결합하여 면역반응, 성장 그리고 염증을 조절하는 유전자를 발현한다.<sup>1)</sup> 정상적인 NF- $\kappa$ B는 면역과 염증반응에 꼭 필요하지만 비정상적인 NF- $\kappa$ B의 발현은 선·후천적 면역반응과 림프기관의 성장에 영향을 주어 다양한 암, 당뇨병, 만성 염증 질환 그리고 심혈관 및 중추신경계 질환을 일으킨다.<sup>2,3)</sup>

NF- $\kappa$ B 저해제 개발 과정 중 크로만계 유도체 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid *N*-phenylamide(KL-1156)가 NF- $\kappa$ B를 핵안으로 translocation하는 과정을 억제하는 것을 확인하였다.<sup>4)</sup> 선행 연구에서 크로만 모핵의 치환기는 NF- $\kappa$ B 저해 활성화에 영향을 미치지 않음을 확인하였고 4-클로르페닐치환기를 갖고 있는 유도체가 KL-1156보다 2배 좋은 활성을 확인하였다.<sup>5)</sup> 이 결과를 토대로 크로만-2-카복사마이드 질소에 다양한 헤테로아릴 그룹을 도입한 유도체 중 메틸퀴놀린고리를 함유하는 유도체가 우수한 활성을 나타냄을 확인하였다.<sup>6)</sup> 본 논문에서는 크로

만카복사마이드계 새로운 유도체들의 구조-활성관계 확립의 연장으로서 아마이드 질소와 아릴그룹 사이의 탄소 수에 따른 활성을 알아보기 위해 1~4개의 탄소를 링커로 갖고 있는 유도체, 질소와 아릴 사이에 존재하는 알킬 링커에 추가로 도입된 메틸 또는 페닐그룹의 활성화에 대한 영향을 검토하기 위한 유도체, 페닐 고리에 도입된 치환기의 종류 및 위치에 따른 활성의 변화를 검토하기 위한 유도체 등을 합성하여 NF- $\kappa$ B 저해 활성 및 인간의 암세포(NCI-H23과 PC-3)에서 세포성장억제효과를 살펴보고 이들의 구조-활성 상관관계를 확립하고자 하였다.

### 재료 및 실험방법

<sup>1</sup>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, Merck)를 사용하였고 TLC(Thin Layer Chromatography)는 Kieselgel 60 F<sub>254</sub> plate(Merck)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.

### <sup>#</sup>Corresponding Author

Heesoon Lee

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

Tel.: 043-261-2811 Fax.: 043-268-2732

E-mail: medchem@chungbuk.ac.kr

**Amide의 일반적 합성법**

보고된 방법에 따라 합성한 chroman-2-carboxylic acid(5)<sup>5)</sup> (1 eq)를 무수 THF(tetrahydrofuran)에 녹이고 oxalyl chloride(1.5 eq)를 0°C에서 천천히 적가하고 1.5시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후 잔류물을 무수 DCM(dichloromethane)에 녹였다. 이 용액에 Et<sub>3</sub>N(2 eq)과 도입할 대응하는 아릴알킬아민(~1.5 eq)을 넣고 실온에서 반응시켰다. 2시간 후, 유기층을 물과 1N-HCl과 포화식염수로 씻어주고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 수분을 제거한 뒤 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

***N*-Benzylchroman-2-carboxamide(3a)** - 수율: 92%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.05(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.75~2.92(m, 2H), 4.52(m, 2H), 4.57(m, 1H), 6.83(m, 1H), 6.87(m, 1H), 7.07(m, 2H), 7.23~7.43(m, 5H).

***N*-Phenethylchroman-2-carboxamide(3b)** - 수율: 82%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.00(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.71~2.83(m, 4H), 3.51~3.62(m, 2H), 4.50(*dd*, *J*=8.8 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.78(*d*, *J*=8 Hz, 1H), 6.89(*t*, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.04(*d*, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.08~7.15(m, 3H), 7.22~7.24(m, 3H).

***N*-(3-Phenylpropyl)chroman-2-carboxamide(3c)** - 수율: 86%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.82~1.87(m, 2H), 2.01(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.61(m, 2H), 2.75~2.85(m, 2H), 3.30~3.36(m, 2H), 4.50(*dd*, *J*=9.2 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.89(m, 2H), 7.05(*d*, *J*=7.2, 1H), 7.15(m, 4H), 7.26(*d*, *J*=7.2 Hz, 2H).

***N*-(3-Phenylbutyl)chroman-2-carboxamide(3d)** - 수율: 84%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.60(m, 4H), 2.00(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.62(*t*, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.74~2.85(m, 2H), 3.33(m, 2H), 4.50(*dd*, *J*=9.2 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 7.05(*d*, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.09~7.18(m, 4H), 7.25(m, 2H).

***N*-(1-Phenylethyl)chroman-2-carboxamide(3e)** - 수율: 74%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.50(m, 3H), 2.00(m, 1H), 2.35~2.45(m, 1H), 2.75~2.95(m, 2H), 4.48(m, 1H), 5.19(m, 1H), 6.90(m, 2H), 7.06~7.12(m, 2H), 7.18~7.28(m, 3H), 7.40(m, 2H).

***N*-(1-Phenylpropan-2-yl)chroman-2-carboxamide(3f)** - 수율: 82%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26(m, 3H), 2.0(m, 1H), 2.3(m, 1H), 2.6~2.8(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.25~3.45(m, 1H), 3.55~3.70(m, 1H), 4.50(m, 1H), 6.71(*d*, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.88(*dd*, *J*=7.2 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.00(m, 2H), 7.2~7.3(m, 5H).

***N*-(4-Phenylbutan-2-yl)chroman-2-carboxamide(3g)** - 수율: 84%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.19(m, 3H), 1.70~2.10(m, 4H), 2.40~2.50(m, 2H), 2.77~2.85(m, 2H), 4.09(m, 1H), 4.50(m, 1H), 6.89(m, 2H), 7.06(*d*, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.12~7.28(m, 4H).

***N*-(1,2-Diphenylethyl)chroman-2-carboxamide(3h)** - 수율: 68%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.95(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.70~2.85(m, 2H), 3.12(*t*, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.49(*dd*, *J*=8.8 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.31(m, 1H), 6.88(m, 3H), 7.04(m, 4H), 7.13(m, 2H), 7.21~7.27(m, 4H), 7.35(*d*, *J*=6.8 Hz, 1H).

***N*-(2,2-Diphenylethyl)chroman-2-carboxamide(3i)** - 수율: 70%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.93(m, 1H), 2.26(m, 1H), 2.62~2.74(m, 2H), 3.86~4.02(m, 2H), 4.13(m, 1H), 4.45(*dd*, *J*=8.4 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.64(*d*, *J*=8 Hz, 1H), 6.85(*t*, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.98(*d*, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.06(*t*, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.16~7.25(m, 10H).

***N*-(3,3-Diphenylpropyl)chroman-2-carboxamide(3j)** - 수율: 88%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.01(m, 1H), 2.26~2.33(m, 3H), 2.65~2.85(m, 2H), 3.24~3.30(m, 2H), 3.85(*t*, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.47(*dd*, *J*=8.8 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 7.05(*d*, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.11~7.25(m, 11H).

***N*-(4-Chlorobenzyl)chroman-2-carboxamide(3k)** - 수율: 85%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.01~2.15(m, 1H), 2.35~2.45(m, 1H), 2.8~2.9(m, 2H), 3.85(*d*, *J*=14.8 Hz, 1H), 4.47(m, 1H), 4.85(*d*, *J*=14.8 Hz, 1H), 6.89(m, 2H), 7.07~7.25(m, 6H).

***N*-(4-Methoxybenzyl)chroman-2-carboxamide(3l)** - 수율: 85%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.05(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.80~2.90(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.44(*d*, *J*=6 Hz, 2H), 4.55(*dd*, *J*=9.6 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.85~6.95(m, 4H), 7.05(m, 2H), 7.18(*d*, *J*=8.4 Hz, 2H).

***N*-(2-Fluorobenzyl)chroman-2-carboxamide(3m)** - 수율: 80%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.02(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.76~2.86(m, 2H), 4.56(m, 3H), 6.8(m, 2H), 7.0~7.1(m, 4H), 7.2~7.3(m, 2H).

***N*-(2-Methylbenzyl)chroman-2-carboxamide(3n)** - 수율: 85%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.05(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.44(m, 1H), 2.77~2.87(m, 2H), 4.50(m, 2H), 4.57(*dd*, *J*=9.2 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.82(*d*, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.90(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.18(m, 4H).

***N*-(2-Ethoxybenzyl)chroman-2-carboxamide(3o)** - 수율: 90%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

$\delta$  1.43(*t*,  $J=6.8$  Hz, 3H), 2.01(*m*, 1H), 2.39(*m*, 1H), 2.75~2.85(*m*, 2H), 4.04(*m*, 2H), 4.52(*m*, 3H), 6.83(*d*,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.90 (*m*, 2H), 7.04(*d*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.11(*t*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.22(*m*, 2H).

**N-(3-Fluorobenzyl)chroman-2-carboxamide(3p)** - 수율: 80%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.07(*m*, 1H), 2.44(*m*, 1H), 2.75~2.89(*m*, 2H), 4.51(*m*, 2H), 4.59(*dd*,  $J=6.4$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.98(*d*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.0(*m*, 2H), 7.05~7.15(*m*, 4H), 7.25(*m*, 1H).

**N-(3-Methylbenzyl)chroman-2-carboxamide(3q)** - 수율: 84%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.05(*m*, 1H), 2.32(*s*, 3H), 2.43(*m*, 1H), 2.77~2.87(*m*, 2H), 4.47(*d*,  $J=5.6$  Hz, 2H), 4.56(*dd*,  $J=9.2$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.83(*d*,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.87(*m*, 1H), 7.05~7.10(*m*, 5H), 7.20(*m*, 1H).

**N-Benzyl-N-methylchroman-2-carboxamide(3r)** - 수율: 68%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.22(*m*, 2H), 2.88(*m*, 2H), 3.06(*s*, 3H), 4.62(*dd*,  $J=6.0$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H), 4.83(*m*, 2H), 6.86(*m*, 2H), 7.05(*m*, 2H), 7.24~7.36(*m*, 5H).

**N-(4-Chlorophenethyl)chroman-2-carboxamide(3s)** - 수율: 88%, Rf=0.2(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.03(*m*, 1H), 2.32(*m*, 1H), 2.71~2.82(*m*, 4H), 3.48 & 3.60(*m*, 2H), 4.52(*dd*,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.79(*d*,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.90(*t*,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.04(*m*, 3H), 7.12(*t*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.21(*m*, 2H).

**N-(3-Chlorophenethyl)chroman-2-carboxamide(3t)** - 수율: 86%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.00(*m*, 1H), 2.35(*m*, 1H), 2.72~2.84(*m*, 4H), 3.51~3.59(*m*, 2H), 4.50(*dd*,  $J=9.2$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.81(*d*,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.89(*t*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.02~7.19(*m*, 6H).

**N-(3-Fluorophenethyl)chroman-2-carboxamide(3u)** - 수율: 86%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.01(*m*, 1H), 2.35(*m*, 1H), 2.72~2.84(*m*, 4H), 3.56(*m*, 2H), 4.50(*dd*,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.79(*d*,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.81~6.92(*m*, 4H), 7.05(*d*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.12(*t*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.22(*t*,  $J=6.4$  Hz, 1H).

**N-(3-Methoxyphenethyl)chroman-2-carboxamide(3v)** - 수율: 86%, Rf=0.2(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.0(*m*, 1H), 2.4(*m*, 1H), 2.7~2.8(*m*, 4H), 3.56(*m*, 2H), 3.77(*s*, 3H), 4.4(*m*, 1H), 6.72~6.80(*m*, 4H), 6.89(*t*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.04(*d*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.10(*t*,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.18(*t*,  $J=7.6$  Hz, 1H).

**N-(2-methoxyphenethyl)chroman-2-carboxamide(3w)** - 수율: 85%, Rf=0.3(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3,$

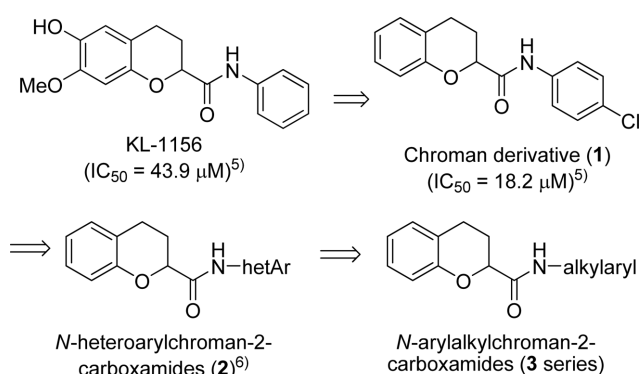


Fig. 1 - Design of chroman-2-carboxylic acid *N*-arylklylamide derivatives.

400 MHz)  $\delta$  1.92(*m*, 1H), 2.40(*m*, 1H), 2.75~2.80(*m*, 4H), 3.55(*m*, 2H), 3.80(*s*, 3H), 4.46(*dd*,  $J=9.6$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.80~6.90(*m*, 5H), 7.04~7.11(*m*, 2H), 7.19(*t*,  $J=8.0$  Hz, 1H).

**N-(2-fluorophenethyl)chroman-2-carboxamide(3x)** - 수율: 83%, Rf=0.4(*n*-Hex : EtOAc, 3 : 1),  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$   $\delta$  2.00(*m*, 1H), 2.35(*m*, 1H), 2.72~2.83(*m*, 2H), 2.88(*m*, 2H), 3.57(*m*, 2H), 4.49(*dd*,  $J=9.2$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.81(*d*,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.90(*t*,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.04(*m*, 3H), 7.10(*m*, 2H), 7.20(*m*, 1H).

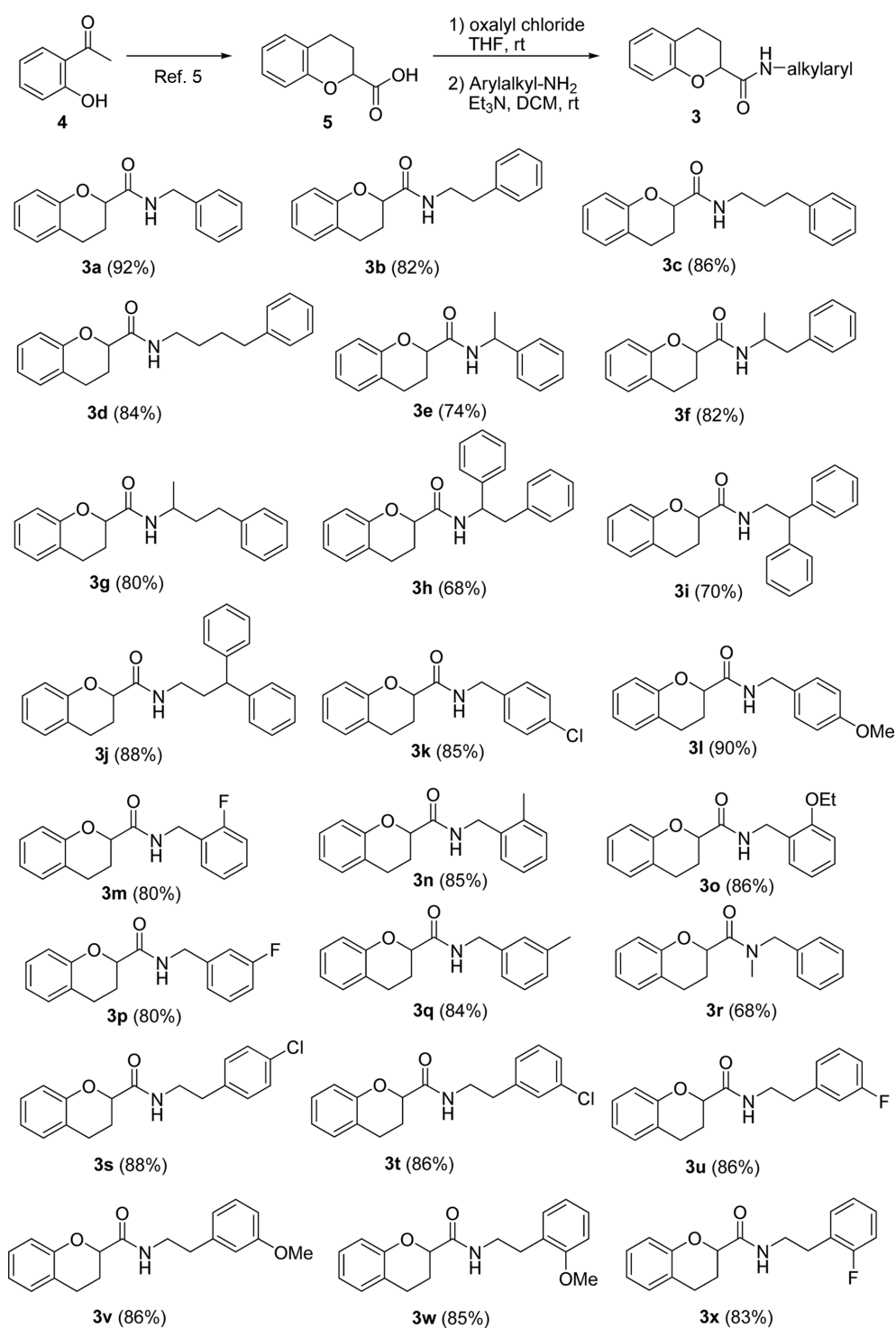
## 실험결과 및 고찰

### *N*-Arylklylchroman-2-carboxamide 유도체 합성

일련의 목적 화합물(3)은 크로만-2-카복실 산(2)와 다양한 아릴알킬아민과의 펩타이드 커플링반응을 통하여 합성하였다(Scheme 1). 시판품인 2'-hydroxyacetophenone(3)을 출발물질로 하여 크로만-2-카복실 산(5)를 보고된 2 단계를 통해 62%의 수율로 얻었다.<sup>5)</sup> 얻어진 카복실산 5와의 펩타이드 커플링을 위하여 oxalic chloride를 이용하는 방법으로 acid chloride를 합성하고 합성물에 다양한 아릴알킬아민으로 처리하여 24종의 목적 화합물 3a-x를 68~92%의 수율로 얻었다.

### *N*-Arylklylchroman-2-carboxamide 유도체의 NF- $\kappa$ B 저해활성 및 인체 암세포주에 대한 세포성장억제효과

합성한 24종의 크로만 유도체들은 LPS(lipopolysaccharide)로 자극시킨 RAW 264.7 cell에 투여하여 100 μM과 30 μM에서 NF- $\kappa$ B % 저해율을 측정하였다(Table I).<sup>4)</sup> 또한 이들 유도체의 NF- $\kappa$ B 저해활성과 인체 암세포주에 대한 성장억제효과의 상관성을 살펴보기 위해 서로 다른 장기유래 인간의 암세포주인 폐암세포 NCI-H23와 전립선암 세포 PC-3를 이용하여 10 μg/ml 농도에서 *in vitro* 세포생존율을 측정하였다.<sup>7)</sup> 활성의 비교를 위해 선도화합물인 KL-1156을 대조물질로 사용하였다.



Scheme 1 – Synthesis of chroman-2-carboxylic acid *N*-aryalkylamide derivatives.

아미드 질소와 아릴그룹 사이의 탄소 수에 따른 활성을 알아보기 위해 합성한 유도체(3a~3d)들은 100  $\mu$ M 농도에서 모두 50% 이하의 NF- $\kappa$ B 저해율을 나타내어 탄소 수에 따른 유의성 있는 NF- $\kappa$ B 저해 활성의 차이는 확인할 수 없었다. 이 화합물들의 인체 암세포주(폐암세포 NCI-H23와 전립선암 세포 PC-3)

에 대한 세포성장 억제효과를 확인하는 10  $\mu$ g/ml 농도에서의 세포들의 생존율은 모두 75% 이상으로 나타났다. 질소와 아릴 사이에 존재하는 알킬링커에 추가로 도입된 메틸 또는 페닐그룹의 활성에 대한 영향을 검토하기 위해 합성한 유도체(3e~3j)들 중 메틸기를 갖고 있는 유도체(3e~3g)들은 100  $\mu$ M 농도에서 모두

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

Entry	% Inhibition of NF-κB		% Viability of cells	
			NCI-H23	PC-3
	100 μM	30 μM	10 μg/ml	10 μg/ml
<b>KL-1156</b>	90	IC <sub>50</sub> : 40.1 μM	19.2	61
<b>3a</b>	48	-	89	110
<b>3b</b>	25	-	78	93
<b>3c</b>	36	-	78	88
<b>3d</b>	29	-	75	89
<b>3e</b>	47	-	87	104
<b>3f</b>	40	-	76	104
<b>3g</b>	26	-	71	65
<b>3h</b>	51	-	72	78
<b>3i</b>	89	59	10	12
<b>3j</b>	90	73	27	25
<b>3k</b>	69	44	104	114
<b>3l</b>	26	-	88	91
<b>3m</b>	34	-	86	106
<b>3n</b>	36	-	99	113
<b>3o</b>	24	-	63	67
<b>3p</b>	27	-	84	107
<b>3q</b>	23	-	86	112
<b>3r</b>	36	-	59	100
<b>3s</b>	25	-	91	94
<b>3t</b>	33	-	88	93
<b>3u</b>	35	-	84	94
<b>3v</b>	32	-	88	85
<b>3w</b>	31	-	73	82
<b>3x</b>	41	-	86	96

50% 이하의 NF-κB 저해율을 나타내었지만 페닐기를 갖고 있는 유도체(**3h~3j**)들은 100 μM 농도에서 모두 50% 이상의 NF-κB 저해율을 나타내었고 유도체 **3i** 와 **3j**는 30 μM 농도에서도 59%와 73%의 NF-κB 저해율을 나타내어 대조물질보다 우수한 활성을 나타내었다. 이들 중 화합물 **3i**와 **3j**는 10 μg/ml 농도에서의 *in vitro* 암세포생존율 또한 NCI-H23에 대해 각각 10%와 27% 생존율을 PC-3 암세포 주에 대해 12%와 25%의 생존율을 나타내어 NF-κB의 저해활성과 세포성장억제효과의 연계성을 확인할 수 있었다.

N-벤질그룹을 함유하는 유도체들에서는 페닐 고리에 도입된 치환기의 종류 및 위치에 따른 활성의 변화를 검토하기 위해 F, Cl, CH<sub>3</sub>, OMe 및 OEt 치환기를 2번, 3번 또는 4번 위치에 도입한 유도체(**3k~3q**)들 중 4번 위치에 Cl이 도입된 유도체 **3k** 만이 100 μM 농도에서 69%의 NF-κB 저해율을 나타내었고 30 μM 농도에서는 44%의 NF-κB 저해율을 나타내어 대조물질과 유사한 활성을 나타내었다. 이 화합물의 인체 암세포주에 대한 성장 저해효과는 나타나지 않았다. 아마이드 질소에 존재하는 수소의 제거가 활성에 미치는 효과를 검토하기 위해 합성한 메틸과 벤질그룹을 질소에 동시에 갖고있는 유도체 **3r**은 100 μM 농도에서 36%의 NF-κB 저해율을 나타내었고 NCI-H23와 PC-3 암세

포 주에 대해서는 각각 59%와 100%의 생존율을 나타내었다. 아마이드 질소와 페닐그룹 사이에 두개의 탄소를 링커로 갖고 있는 유도체들의 페닐 치환기의 종류 및 위치에 따른 활성의 변화를 검토하기 위해 F, Cl, 및 OMe 치환기를 2번, 3번 또는 4번 위치에 도입한 유도체(**3s~3x**)들은 100 μM 농도에서 25~41%의 NF-κB 저해율을 나타내었고 인체 암세포주에 대한 성장저해 효과는 10 μg/ml 농도에서 73~96%의 생존율을 나타내어 치환기의 종류 및 위치에 따른 활성의 차이를 확인할 수 없었다.

## 결 론

본 연구에서는 크로만 KL-1156 유도체의 구조-활성관계 연구를 확장하고자 24종의 아릴알킬아민을 갖고 있는 유도체들을 합성하였다. 합성된 유도체 24종에 대한 NF-κB의 억제활성 및 폐암(NCI-H23)과 전립선암(PC-3)세포 주의 세포성장억제효과를 검토하여 억제활성과의 상관관계를 알아보고자 하였다. 가장 우수한 NF-κB 저해활성을 나타낸 유도체 **3i**와 **3j**는 아마이드 질소와 아릴 사이에 존재하는 알킬링커에 추가로 도입된 페닐그룹을 갖고 있다. 이 화합물들에 대한 구조-활성관계에 대한 정보는 NF-κB 저해제와 항암 효과를 지니는 새로운 크로만계 화합물의 개발에 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2011년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었고 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) Beg, A. A. and Baltimore, D. : An essential role for NF-κB in preventing TNF-α-induced cell death. *Science* **274**, 782 (1996).
- 2) Alcamo, E., Mizqerd, J. P., Horwitz, B. H., Bronson, R., Beq, A. A., Scoot, M., Doerschuk, C. M., Hynes, R. O. and Baltimore, D. : Targeted mutation of TNF receptor I rescues the RelA-deficient mouse and reveals a critical role for NF-κB in leukocyte recruitment. *J. Immunol.* **167**, 1592 (2001).
- 3) 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).
- 4) 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).
- 5) 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- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) activation. *Arch. Pharm. Res.* **31**, 133 (2008).
- 6) Yi, W., Han, S. B., Kim, Y., Jung, J. K. and Lee, H. : Synthesis and inhibitory activity on NF- $\kappa$ B activation of chroman-2-carboxylic acid *N*-heteroarylamide derivatives. *Yakhak Hoeji* **56**, 186 (2012).
- 7) 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).