

Phenyldiazenylphenylpicolinamide 유도체들의 방향성탄화수소 수용체의 길항 활성에 대한 연구

윤완영¹, 이효성^{2*}

¹서원대학교 임상건강운동학과 교수, ²서원대학교 제약식품공학부 교수

Study on the Antagonistic Activity on Arylhydrocarbon Receptor of Phenyldiazenylphenylpicolinamides

Wan-Young Yoon¹, Hyosung Lee^{2*}

¹Dept. of Clinical Exercise Physiology, Seowon University, Professor

²School of Food and Pharmaceutical Science & Engineering, Seowon University, Professor

요 약 방향성탄화수소 수용체(Arylhydrocarbon Receptor, AhR)은 리간드에 의해 활성화되어 체내 외래물질의 대사를 조절하는 전사인자다. 생체 내에서 AhR의 생리학적 역할은 오랜 기간 연구되어 왔으나 활성화를 유발하지 않는 길항제를 비롯하여 유효한 화학적 도구가 아직 개발되지 않아 기능 연구가 제한적이다. AhR이 다양한 질병의 발병기전에서 중요한 역할을 수행한다는 것이 보고됨에 따라 약물 표적으로서 유효하다고 판단되나 치료나 예방을 위한 유효한 약물은 아직 개발되지 않았다. 길항제로 알려진 화합물들은 낮은 농도에서는 활성이 있어 연구 목적으로 활용되고 있으나 높은 농도에서는 방향성 탄화수소를 활성화하는 부분적 agonist로 작용한다. 이에 AhR 활성화를 유도하지 않는 순수한 길항제의 개발이 필요하다. 본 연구에서는 이미 알려진 AhR 길항제의 골격인 phenyldiazenylphenylpicolinamide의 세 고리구조 중 두 고리구조에 존재하는 메틸 기들을 변형하여 활성을 평가하는 구조-활성 관계 연구를 통하여 새로운 길항제를 개발하고자 하였다.

주제어 : 방향성탄화수소 수용체, 길항제, 화학적 도구, phenyldiazenylphenylpicolinamide, 구조-활성 관계

Abstract Aryl hydrocarbon receptor (AhR) is the master regulator of xenobiotics metabolizing enzymes (XMEs). AhR is activated by aryl hydrocarbons upon binding then goes into the cell nucleus and acts as a transcription factor. Despite the role of AhR in human physiology has been investigated for a long while, it is yet to be understood mainly due to the lack of appropriate chemical agents. Furthermore, it has been reported that AhR is related to a wide range of pathogenesis. In addition, recent studies suggest that the study on the development of AhR antagonist may provide a valid therapeutic agent. Some known antagonists in current use are partially agonistic whereas a pure antagonist is still absent. In this study, two phenyl-ring structures of phenyldiazenylphenylpicolinamide has been modified into various structures and evaluated its impact on the AhR antagonistic activity to elucidate the structure-activity relationship.

Key Words : Arylhydrocarbon receptor, antagonist, chemical tool, phenyldiazenylphenylpicolinamide, structure-activity relationship

1. 서론

방향성탄화수소 수용체(Arylhydrocarbon Receptor,

AhR)는 bHLH/PAS (basic helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim) 패밀리에 속하는 단백질로 방향성탄화수소를 리간드로 인식하여 활성화되는 전사인자이다[1]. AhR은 체

*Corresponding Author : hyosung Lee (hyosunglee@ymail.com)

Received December 12, 2018

Accepted January 20, 2019

Revised January 7, 2019

Published January 28, 2019

내로 유입된 방향성 화합물이 화학적 구조의 변경으로 독성을 획득하는 체내 화학반응에 주관한다[2]. 최근 연구에서 AhR가 생리학적으로 다른 기능을 수행하는 것이 계속 밝혀지고 있는데 발생과정을 비롯하여 임신과정, 세포주기, 생체주기에서 중요한 기능을 수행하고 면역계 신호전달에서도 중요한 역할을 수행하는 것이 보고된 바 있다. 따라서 외부에서 유입된 방향성 화합물에 의해 이러한 신호 전달에 교란되면 질환을 유발할 수도 있다[3].

AhR은 HSP90 (Heat Shock Protein 90), ARA9 (Aryl hydrocarbon receptor activated 9), P23 (prostaglandin E synthase 3), XAP2 (hepatitis B virus X-associated protein 2) 등 다양한 단백질로 구성된 사체론 복합체에 결합된 상태로 세포 내에 존재한다[2]. 방향성 화합물 결합하면 AhR이 활성화 되어 외래화합물 대사 효소류 (Xenobiotic Metabolizing Enzymes, XMEs)의 발현을 주로 유도하는 것으로 알려져 있으나 TGF α , p27^{Kip1}, COX-2, LTBP-1 등의 단백질도 AhR의 활성화에 의해 발현된다는 사실이 밝혀지면서 AhR의 생리학적으로 다양한 역할을 수행한다는 것이 알려졌다[4-7].

AhR은 여러 생물학적 과정의 신호 전달에 중요한 역할을 수행하므로 AhR 신호 체계의 교란은 여러 질환의 발병을 야기할 수 있다. 실제로 암, 당뇨, 수진증, 간경화 등의 질환이나 구개열, 동맥관잔존증 등의 발생상의 기형이 AhR과 관련이 있다는 것이 알려져 있다[8-10]. 그러나 AhR을 활성화하지 않는 길항제 같은 적절한 화학적 도구가 개발되지 않아 상세한 발병기전에 대한 연구가 제한되고 있는 실정이다.

AhR를 활성화하지 않는 길항제는 개발하기 힘든 면이 있는데 이는 AhR이 다양한 구조의 화합물과 결합하여 활성화될 수 있기 때문이다. AhR의 리간드로 밝혀진 화합물들의 화학 구조는 실제로 매우 다양하다. 3'-methoxy-4'-nitro-flavone (MNF), 3', 4',-dimethoxy-flavone (DMF) 등의 플라보노이드 계열 화합물이 실험적 목적으로 길항제로 사용되고 있으나 높은 농도에서는 AhR를 활성화하여 낮은 농도에서만 활용하고 있는 실정이다[11-13].

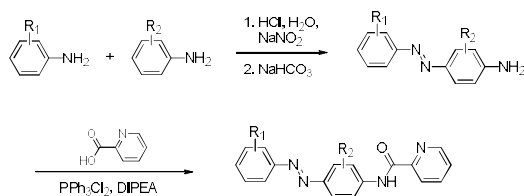
본 연구에서는 최근 보고된 합성 길항제인 CH223191의 구조를 최적화한 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide의 구조[14]에서 phenyldiazenylphenyl 고리 구조의 두 메틸기를 변형하여 다양한 phenyldiazenylphenylpicolinamide 유도체를 합

성하였고 이 유도체들이 AhR 활성화에 미치는 영향을 평가하여 유도체의 화학적 구조가 AhR 길항활성에 미치는 영향을 파악하는 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR)를 밝히고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 유도체 합성

유도체 합성은 Clarke의 방법을 수정하여 phenyldiazenylaniline을 합성하고 Azumaya의 방법을 수정하여 이를 picolinic acid와 축합하여 수행하였다.



Scheme 1. Synthesis of phenyldiazenylphenylpicolinamide

염산 수용액 (2 N)에 aniline (1.0 eq)을 용해시키고 온도를 0~5 °C로 냉각한 후 NaNO₂ (1.2eq)를 서서히 가한 후 2시간 동안 교반하였다. 구조에 상응하는 두번째 aniline (1.0 eq)을 가하고 냉각을 해제하여 온도가 실온까지 상승하도록 한 후 10분간 더 교반하였다. 반응 혼합물에 pH가 8~9가 되도록 NaHCO₃를 가하고 CH₂Cl₂를 이용하여 조화합물을 추출하고 이를 감압 농축하여 플래시 컬럼 크로마토그래피(silica gel, CH₂Cl₂)로 화합물을 분리하였다[15].

2-Picolinic acid (54.6 mg, 0.4438 mmol)의 메틸렌클로라이드(CH₂Cl₂; 1.0 ml) 용액에 dichlorotriphenyl phosphorane (PPh₃Cl₂; 148.0 mg, 0.4438 mmol)와 diisopropyl ethylamine 한 방울을 가하여 용해시켰다. 상온에서 30 분간 교반한 후 각 화합물에 상응하는 phenyldiazenylaniline (0.444 mmol)을 가하고 한 시간 동안 교반하였다. 반응 후 감압 조건에서 반응혼합물을 농축하고 디클로로메테인(CH₂Cl₂)를 이용한 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 법으로 조화합물을 제조하였다. 조화합물을 HPLC (waters 600)로 정제하여 목표한 화합물을 합성하였다[14].

2.2 실험 방법

2.2.1 세포 배양

HepG2 (human hepatoma) 세포는 Mediatech사(VA, USA)의 glucose, glutamine이 첨가된 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's media) 배지에 invitrogen사(CA, USA)의 FBS (Fetal Bovine Serum)를 10%가 되도록 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 조건에서 배양하여 사용하였다.

2.2.2 Luciferase Assays

HepG2 세포를 DMEM 배지에 10% FBS를 첨가한 배양액으로 37 °C CO₂ 조건에서 배양한 후 100 mm 배양접시에 2.2 × 10⁶ 개의 세포를 분주하고 16 시간동안 배양하여 배양접시 표면적의 70% 수준으로 성장시키고 human CYP1A1 promotor-Luc를 transfection하고 안정화한 후 96-well 플레이트에서 배양하여 DMSO 또는 화합물의 DMSO 용액을 다양한 농도로 처리하고 1시간 동안 배양하였다. 이 후 각 세포에 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD, 1 nM)를 처리하였고 4시간 동안 배양한 후 세포 내에 생산된 luciferase의 활성을 측정하였다. 활성 측정은 Promega사(WI, USA)의 Luciferase Assay System kit를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 수행되었고 광학적 측정은 Applied Biosystem사(CA, USA)의 TR717 microplate와 microplate luminometer 를 사용하여 수행하였다.

3. 연구 결과

3.1 유도체 합성

phenyldiazenylphenylpicolinamide의 유도체들이 아래와 같이 합성되었다.

N-[2-methyl-4-[(2-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (1): ¹H NMR: δ = 2.56 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98-7.88 (dq, *J*_a = 1.6 Hz, *J*_b = 7.5 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 330.15, found (ES) [M] 330.
N-[3-methyl-4-[(2-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (2): ¹H NMR: δ = 2.75 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M]

330.15, found (ES) [M] 330.

N-4-[2-methylphenyldiazenyl]phenyl]-2-picolinamide (3): ¹H NMR: δ = 2.55 (s, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (m, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 316.13, found (ES) [M] 316.

N-[2-ethyl-4-[(2-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (4): ¹H NMR: δ = 1.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3), 2.73 (s, 3H), 2.92 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 344.16, found (ES) [M] 344.

N-4-phenyldiazenylphenyl-2-picolinamide (5): ¹H NMR: δ = 7.46 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.90-8.01 (m, 7H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 302.12, found (ES) [M] 302.

N-[3-methyl-4-[(3-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (6): ¹H NMR: δ = 2.47 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 330.15, found (ES) [M] 330.

N-[2-methyl-4-[2-(*N*-*n*-propylaminocarbonylpropyl)phenyl]diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (7): ¹H NMR: δ = 0.93 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.37 (m, 5H), 4.33-4.41 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.96 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.67 (m, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 443.23, found (ES) [M] 443.

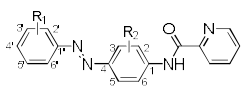
3.2 유도체들의 AhR 길항 활성 평가

선행연구에서 본 유도체들의 골격에서 R₂ 위치의 잔기를 2-methyl 기로 고정하고 R₁ 위치의 구조에 대해 구조-활성 관계를 분석한 결과 2'-methyl 기가 최적의 활성을 나타내는 것으로 밝혀진 바 있다[14]. 이에 R₁ 위치를 methyl로 고정하고 R₂ 위치의 methyl기의 구조를 변형한 유도체와 R₁과 R₂ 위치의 methyl 구조를 모두 변형하여 구조의 변화가 활성에 미치는 영향을 분석하였다.

R₂의 2-methyl을 3-methyl로 변경하였을 때 AhR 길항 활성은 낮아졌다(2). methyl기를 제거하거나 더 큰 alkyl기인 ethyl기로 변형하여도(4) 길항 활성은 낮게 나타났다. 이에 R₂ 위치의 최적의 구조는 2-methyl로 판단하였다. R₁의 최적화 연구에서도 2-methyl기가 최적의 구조로 판명된 바 있어[14] 두 methyl 기를 함께 변형한

유도체들의 활성을 분석하였다. 두 methyl기를 모두 해당 고리구조의 3번 탄소로 옮긴 유도체(5)의 길항 활성은 더 낮아졌으며 두 methyl기를 모두 제거한 유도체(6)의 길항 활성 역시 매우 낮게 나타났다. R₁ 위치의 alkyl기 길이를 극단적으로 길게 늘렸을 때(7)에는 길항 활성은 사라지고 agonist로 작용함을 확인하였다.

Table 1. Biological effects of compounds on AhR.

No.			Antagonistic activity ^a	
	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)	SE
1	2'-CH ₃	2-CH ₃	10.4	3.2
2	2'-CH ₃	3-CH ₃	34.0	0.6
3	2'-CH ₃	H	35.7	0.4
4	2'-CH ₃	2-C ₂ H ₅	28.2	1.3
5	3'-CH ₃	3-CH ₃	51.5	4.2
6	H	H	54.1	2.4
7	2'-C ₃ H ₇ -NHCO C ₂ H ₅	2-CH ₃	ND ^b (agonistic)	
CH223191 ^c			14.0	2.6

^aAhR antagonistic activities were determined by inhibitory concentration 50% (IC₅₀) of TCDD²-induced AhR activation. *human* CYP1A1 promoter was exploited to measure AhR activation in HepG2 cells (HepG2-p450 luc). The cells were treated with either DMSO or the compounds at various concentration of 10 nM to 10 μM for 1 hr, then further incubated with TCDD (1 nM) for 4hr. The promoter activities were determined by luciferase activities. ^bNot determined. These compounds did not exert antagonistic activity. ^cCH223191 was exploited as a positive control.

4. 결론

R₁의 2-methyl기를 고정하고 R₂의 2-methyl의 구조를 변형한 유도체들의 AhR 길항 활성은 전반적으로 낮게 나타났다. 위치를 변경한 경우뿐만 아니라 methyl기를 제거하여도 길항 활성이 낮아짐에 따라 R₂ 위치의 2-methyl 구조는 길항 활성에 중요한 역할을 수행하는 것으로 추측되며 더 큰 alkyl기인 ethyl기로 변형하여도 (4) 활성은 낮게 나타남에 따라 R₂에 허용되는 구조는 methyl기보다 크거나 작아서는 안되고 위치가 변경되어도 안되므로 2-methyl기를 최적 구조로 판단된다. Isostere 구조인 hydroxy기나 amino기가 유사한 활성을

나타낼 수도 있을 것으로 추측되나 유도체 합성에 응용한 친전자성 첨가 반응에 영향을 미치므로 제외하였다.

R₁, R₂ 위치 각각에서 2-methyl기의 중요성이 밝혀짐에 따라 두 methyl의 구조가 함께 변경될 때의 활성을 분석하고자 2, 2-dimethyl 구조(1)를 3, 3-dimethyl 구조(5)로 변경하여 활성을 측정하였으나 활성이 저하되었다. 이는 유도체 1 과 AhR과의 결합과정에 두 개의 2-methyl기가 삽입되는 구조가 AhR에 존재하며 methyl 위치를 변경하면 결합력이 약해짐을 의미한다. 두 methyl기를 모두 제거한 유도체(6)에서도 활성이 저하됨에 따라 본 글격의 두 개의 methyl기는 단순한 공간 채움의 역할 뿐 아니라 AhR의 결합부위의 기능기들과 상호 작용하며 결합에 중요한 역할을 수행함을 알 수 있다. 이 상호작용을 교란하고자 R₁에 극단적으로 긴 구조를 도입하자 길항 활성은 사라지고 agonist로서의 활성이 나타났고 이에 methyl기들이 활성에 미치는 영향의 중요성이 재확인하였다.

전술한 바대로 AhR은 방향성을 가지는 다양한 구조의 화합물과 결합하여 단백질의 구조가 변형되면서 chaperon으로부터 분리되며 세포핵으로 진입하여 전사인자로서 활성화되므로 결합 시에 AhR 구조의 변형을 유발하지 않는 길항제의 개발이 매우 어렵다. 본 연구에서는 세 개의 방향성 고리구조를 비교적 유연한 diazenyl기와 amide기로 연결하여 리간드의 구조에 따른 단백질의 변형을 최소화하고 화합물의 구조가 변형될 수 있는 리간드를 도출하여 AhR의 활성화를 제어하는 길항제를 개발하고자 하였다. 선행연구에서 보고된 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl) phenyl picolinamide의 구조를 기반으로 각 고리 구조의 잔기들의 구조를 변형하여 구조-활성관계 연구를 수행한 결과 두 개의 methyl 구조의 크기와 위치의 중요성을 파악하였고 이에 2-methyl-4-(2-methyl phenyldiazenyl)phenyl picolinamide가 AhR의 길항제로 관련 질환의 치료제나 예방용 약물로 개발될 가능성을 제시할 수 있다. 향후 세 번째 고리구조인 피리딘의 구조를 변형하여 각 고리구조의 최적화를 완료하는 연구가 필요하다.

아울러 신규 약물의 부가가치가 지속적으로 높아지는 현 시점에 단편적으로 보고되는 수많은 화합물들의 다양한 생물학적 또는 의학적 활성이 단일 플랫폼으로 정리되어 화학적 구조가 생물학적 활성에 미치는 영향을 단 시간 내에 검색하여 연구에 활용할 수 있는 cheminformatics

체계의 구축이 필요하나 이는 개인이나 소수의 연구진의 노력으로는 한계가 극명하고 그 결과물에 대한 활용도나 부가가치의 분배 등을 고려할 때 정부가 주도하여 정책적으로 수행하는 것이 필요하다고 사료된다.

REFERENCES

- [1] K. M. Burbach, A. Poland & C. A. Bradfield. (1992). Cloning of the Ah-receptor cDNA reveals a distinctive ligand-activated transcription factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(17), 8185-8189.
- [2] A. B. Okey, D. S. Riddick & P. A. Harper. (1994). Molecular biology of the aromatic hydrocarbon (dioxin) receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*, 15(7), 226-232.
- [3] C. Ma, J. L. Marlowe & A. Puga. (2009). The aryl hydrocarbon receptor at the crossroads of multiple signaling pathways. *EXS*, 99, 231-257.
- [4] E. J. Choi, D. G. Toscano, J. A. Ryan, N. Riedel & W. A. Toscano Jr. (1991). Dioxin induces transforming growth factor- α in human keratinocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 266(15), 9591-9597.
- [5] A. Levine-Fridman, L. Chen & C. J. Elferink. (2004). Cytochrome P4501A1 promotes G1 phase cell cycle progression by controlling aryl hydrocarbon receptor activity. *Molecular Pharmacology*, 65(2), 461-469.
- [6] F. Yang & D. Bleich. (2004). Transcriptional regulation of cyclooxygenase-2 gene in pancreatic beta-cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(34), 35403-35411.
- [7] J. Guo et al. (2004). Expression of genes in the TGF- β signaling pathway is significantly deregulated in smooth muscle cells from aorta of aryl hydrocarbon receptor knockout mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 194(1), 79-89.
- [8] B. D. Abbott, G. H. Perdew & L. S. Birnbaum. (1989). Ah receptor in embryonic mouse palate and effects of TCDD on receptor expression. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 126(1), 16-25.
- [9] E. A. Thackaberry, E. J. Bedrick, M. B. Goens, L. Danielson, A. K. Lund, D. Gabaldon, S. M. Smith & M. K. Walker. (2003). Insulin regulation in AhR-null mice: embryonic cardiac enlargement, neonatal macrosomia, and altered insulin regulation and response in pregnant and aging AhR-null females. *Toxicological Sciences*, 76(2), 407-417.
- [10] P. Fernandez-Salguero et al. (1995). Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor. *Science*, 268(5211), 722-726.
- [11] Y. F. Lu, M. Santostefano, B. D. Cunningham, M. D. Threadgill & S. Safe. (1996). Substituted flavones as aryl hydrocarbon receptor agonists and antagonists. *Biochemical Pharmacology*, 51(8), 1077-1087.
- [12] J. E. Lee & S. Safe. (2000). 3',4'-dimethoxyflavone as an aryl hydrocarbon receptor antagonist in human breast cancer cells. *Toxicological Sciences*, 58(2), 235-242.
- [13] J. J. Reiners Jr, R. Clift & P. Mathieu. (1999). Suppression of cell cycle progression by flavonoids: dependence on the aryl hydrocarbon receptor. *Carcinogenesis*, 20(2), 1561-1566.
- [14] H. Lee. (2017). The impact of *o*-toluidinyl structure of 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide on the AhR antagonistic activity. *Journal of Korea Convergence Society*, 8(1), 115-121.
- [15] I. Azumaya, T. Okamoto, F. Imabeppu & H. Takayanagi. (2003). Simple and convenient synthesis of tertiary benzanilides using dichlorotriphenylphosphorane. *Tetrahedron*, 59(123), 2325-2331.

윤 완 영 (Yoon, Wan Young)

[정회원]



- 1998년 2월 : 고려대학교 사회체육학과(이학사)
- 2002년 2월 : 고려대학교 체육학과(이학석사)
- 2007년 2월 : 고려대학교 체육학과(이학박사)

• 관심분야 : 운동역학, 근골격재활, 근모델링

• E-Mail : wanyoung72@gmail.com

이 효 성 (Lee, Hyo Sung)

[정회원]



- 1998년 2월 : 연세대학교 생명공학과 (공학사)
- 2000년 2월 : 연세대학교 생명공학과 (공학석사)
- 2010년 5월 : 쉐넬키대학교 약학대학 (약학박사)

• 2015년 3월 ~ 현재 : 서원대학교 제약공학과 교수

• 관심분야 : 약물설계, 의약화학, 생리활성물질

• E-Mail : hyosunglee@ymail.com