

7-아릴옥시-크로만-2-카복사마이드 유도체들의 합성 및 NF-κB 저해활성

최은화 · 광재환 · 김영수 · 이희순 · 정재경[#]

충북대학교 약학대학

(Received June 2, 2010; Revised June 6, 2010; Accepted June 6, 2010)

Synthesis of 7-Aryloxy-chroman-2-carboxamides and their Evaluation of NF-κB Inhibitory Activities

Eun Hwa Choi, Jae-Hwan Kwak, Youngsoo Kim, Heesoon Lee and Jae-Kyung Jung[#]

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

Abstract — Nuclear factor-κB (NF-κB) plays critical roles in physiological and pathological processes such as immune function, cellular growth, homeostasis, apoptosis, and inflammation. As part of our ongoing efforts to develop novel NF-κB inhibitory agents, we reported that KL-1156 (6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid phenylamide) exhibited potent inhibitory activity of NF-κB. For further structure-activity relationship, a series of 7-aryloxy-chroman-2-carboxylamide derivatives were synthesized to explore their inhibitory activities of NF-κB.

Keywords □ NF-κB, KL-1156, chroman, diaryl ether

Nuclear factor-κB(NF-κB)는 유전자 발현을 조절하는 필수적인 전사요소로, 면역학, 분자생물학, 세포생물학 등의 다양한 분야에서 연구가 집중되고 있다. 특히, NF-κB를 통한 비정상적 유전자 발현은 염증, 자가 면역질환, 바이러스 감염, 다양한 암의 발생에 있어서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다.¹⁻³⁾ 일반적으로 NF-κB 복합체는 NF-κB 활성 억제 단백질로 알려진 IκB와 결합하여 cytoplasm 내에 비활성인 상태로 존재하고 있다. NF-κB의 활성화는 일반적으로 IκB kinase(IKK)에 의해 IκB의 serine 잔기 위치에 인산화반응을 통해 IκB가 유리되고 이것은 NF-κB를 핵에 자유롭게 전위할 수 있게 한다.⁴⁾ NF-κB 신호전달 경로를 바탕으로 하여 NF-κB의 활성을 저해하는 다양한 억제제가 보고된 바 있다. 본 실험실에서 선행연구로 합성한 다양한 종류의 크로만 유도체들의 활성을 측정해 본 결과⁵⁻⁷⁾ KL-1156 유도체가 NF-κB의 핵안으로의 translocation과정을 억제하는 것으로 보고가 되었다.⁸⁾ 또한 본 실험실에서 연구된 바 있는 diaryl ether 화합물 역시 NF-κB의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 이와 같은 연구를 바탕으로 본 연구에서는 KL-1156이라는 크로만 유도체에 diaryl ether 구조를 도입하여 구조적 유

사성을 바탕으로 새로운 신규물질을 설계 및 합성을 하였고 NF-κB에 대한 활성을 확인하였다. 뿐만 아니라 구조 활성 관계를 연구하기 위해 추가적인 유도체를 설계 및 합성하였다.

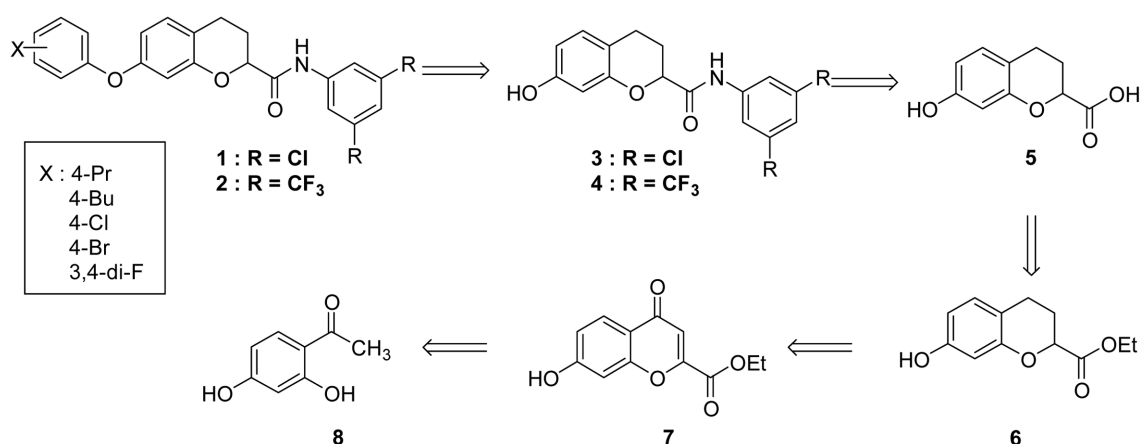
본 연구에서는 KL-1156의 구조를 유지하면서 7번 위치의 메틸 치환기를 대신하여 다양한 종류의 aryl group을 도입하고자 하였으며, 아마이드에 도입될 aniline으로는 이전의 연구에서 좋은 활성을 보인 3,5-dichloro- 또는 3,5-di-trifluoromethyl-aniline을 사용하고자 계획하였다. 따라서 최종 화합물(1과 2)은 전 단계에서 diaryl ether coupling 반응을 통하여 합성할 수 있을 것으로 생각하였으며, 아마이드 3은 기존의 방법을 사용하여 dihydroxy acetophenone 8로부터 일련의 과정을 거쳐서 합성할 수 있을 것으로 계획하였다(Scheme 1).

실험방법

시약 및 기기

IR(Infrared) spectra는 Jasco FT/IR 4100을 사용하여 측정하였으며 cm^{-1} 으로 나타내었다. ^1H NMR spectra는 Bruker DPS300과 DPS500 Spectrometer를 이용하여 측정하였으며 chemical shift는 ppm(pars per million)으로, coupling constant는 Hz(hertz)로 나타내었다. Column chromatography용 silica gel(230-400 mesh, Merk)를 사용하였고 TLC(Thin Layer

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-2635 (팩스) 043-268-2732
(E-mail) orgikjung@chungbuk.ac.kr



Scheme 1 – Retrosynthesis of 7-Aryloxy-chroman-2-carboxamide derivatives.

Chromatography)는 Kieselgel 60 F₂₅₄ plate(silicagel 60, 0.25 mm 두께, Merk)를 사용하였다. 실험에서 사용한 대부분의 시약들은 Aldrich 등에서 구입한 시약을 사용하였으며, 정제가 필요한 경우에는 기존의 알려진 방법으로 정제하여 사용하였다.

Ethyl 7-hydroxy-4-oxo-4H-2-chromenecarboxylate (7) – Sodium(1.46 g, 63.7 mmol)을 EtOH(50 ml)에 가하여 sodium ethoxide 용액을 만든 후 1-(2-hydroxy-phenyl)-ethaneone (8) (2.00 g, 13.1 mmol)과 diethyl oxalate(5.00 g, 34.1 mmol)를 천천히 넣고 2시간 동안 질소기류 하에서 reflux하였다. 반응물을 감압농축한 후, CH₂Cl₂(50 ml)로 희석하였다. 유기층을 물과 brine으로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 감압 농축하였다. 얻어진 고체를 ethanol(20 ml)에 녹이고 c-HCl(1 ml)를 가한 후 24 h 실온에서 교반하였다. 반응 후 용매를 감압 농축하였고, 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : hexanes = 1 : 2)로 정제하여 화합물 7(90.9%, 2.8 g)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.60(d, 1H, Ar-H, *J*=8.7 Hz), 5.60(d, 1H, Ar-H, *J*=8.7 Hz), 5.57(s, 1H, COCH), 5.55(s, 1H, Ar-H), 3.06(q, 2H, OCH₂CH₃, *J*=7.13 Hz), 0.03(t, 3H, OCH₂CH₃, *J*=7.1 Hz); IR(neat) 3648, 2698, 1566, 777 cm⁻¹.

7-Hydroxy-chroman-2-carboxylic acid ethyl ester(6) – 화합물 7(500 mg, 2.29 mmol)을 ethanol(20 ml)에 녹이고 여기에 Pd/C(촉매량, 100 mg)과 acetic acid(1 ml)를 넣어 수소 기류 하에서 하루 동안 교반하였다. Silica gel로 여과하여 palladium을 제거하고 여액을 농축하여 회색 오일 상의 생성물 6(95.2%, 450 mg)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.82(d, 1H, Ar-H, *J*=8.0 Hz), 6.42(dd, 1H, Ar-H, *J*=8.0, 2.4 Hz), 6.29(s, 1H, Ar-H), 4.69(dd, 1H, OCHCH₂CH₂, *J*=7.3, 3.6 Hz), 4.19(q, 2H, OCH₂CH₃, *J*=7.1 Hz), 2.66(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.13(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 1.27(t, 3H, OCH₂CH₃, *J*=7.1 Hz); IR

(neat) 3425, 2974, 1653, 683 cm⁻¹.

7-Hydroxy-chroman-2-carboxylic acid(5) – 화합물 6(1.20 g, 5.39 mmol)을 H₂O에 녹이고 KOH(1.20 g, 21.6 mmol)를 넣은 후 90°C에서 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 6N-HCl을 넣어 pH를 중성으로 만든 후, EtOAc(30 ml×3)로 추출하고, 유기층을 물과 brine으로 세척하였다. 용매를 감압 농축하여 주황색 고체 생성물 5(83.2%, 870 mg)를 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.63(d, 2H, Ar-H, *J*=8.5 Hz), 7.31(d, 2H, Ar-H, *J*=8.5 Hz), 6.88(d, 1H, Ar-H, *J*=8.0 Hz), 6.45(s, 1H, Ar-H), 6.37(d, 1H, Ar-H, *J*=8.0 Hz), 4.58(dd, 2H, OCHCH₂CH₂, *J*=9.8, 2.7 Hz), 2.86~2.52(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.35~2.25(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.15~2.01(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR (neat) 3259, 2894, 804 cm⁻¹.

Amide 3, 4의 일반적 합성법

Acid 5(1.0 eq)를 무수 THF(10 ml)에 녹이고 ED(2.0 eq)를 넣은 후 1시간 실온에서 교반하였다. Aniline(0.8 eq)를 넣고 실온에서 12시간 교반하고, 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 물을 넣고 6N-HCl을 사용하여 pH 3~4로 적정하고, CH₂Cl₂(10 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물과 brine으로 세척하고 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : MC : hexanes = 1 : 1 : 2)로 정제하여 3(64%, 890 mg)을 얻었다.

7-Hydroxy-chroman-2-carboxylic acid (3,5-dichlorophenyl)-amide(3) - ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.73(d, 2H, Ar-H, *J*=3.0 Hz), 7.18(s, 1H, Ar-H), 6.88(d, 1H, Ar-H, *J*=4.5 Hz), 6.45(s, 1H, Ar-H), 6.33(d, 1H, *J*=4.5 Hz), 4.58(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.86~2.69(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.34~2.21(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.05~2.01(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(neat) 3262, 2921, 1673, 681 cm⁻¹.

7-Hydroxy-chroman-2-carboxylic acid (3,5-difluoromethyl-phenyl)-amide(4) - ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H, Ar-NH), 7.69(d, 2H, Ar-H, $J=1.8$ Hz), 7.13(s, 1H, Ar-H), 6.85(d, 1H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 4.55(dd, 2H, OCHCH₂CH₂, $J=9.9$, 2.7 Hz), 2.87~2.64(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.39~2.26 (m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.13~1.93(m, 1H, OCHCH₂CH₂), IR (neat) 3262, 2921, 1673, 681 cm^{-1} .

7-Aryloxy-chroman-2-carboxamides 1, 2의 일반적 합성법
 화합물 3(1.0 eq), boronic acid(1.5 eq), copper acetate(1.0 eq), triethyl amine(6.0 eq)을 넣고 methylene chloride에 녹였다. 산소가 flask 안으로 들어갈 수 있도록 flask 입구에 18 게이지 needle을 꽂아주고 activation 된 4 Å molecular sieve를 적당량 넣어주었다. 실온에서 25시간 반응 후 filter 하였고, 여과액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc : hexanes=1 : 3~1 : 5)로 정제하여 화합물 1, 2를 얻었다.

7-(4-Propyl-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-dichloro-phenyl)-amide (1a) - 수율: 63%(40 mg), ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31(s, 1H, Ar-NH), 7.56(s, 1H, Ar-H, $J=1.7$ Hz), 7.15(d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 7.12(s, 1H, Ar-H), 7.03(d, 1H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 6.95(d, 2H, Ar-H, $J=8.4$ Hz), 6.62(d, 1H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 6.58(s, 1H, Ar-H), 4.61(dd, 2H, OCHCH₂CH₂, $J=9.9$, 2.7 Hz), 2.95~2.74(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.53(t, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₃, $J=7.4$ Hz), 2.53~2.44(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.12~1.98(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 1.75~1.56 (m, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₃), 0.95(t, 3H, Ar-CH₂CH₂CH₃, $J=7.4$ Hz); IR(neat) 3340, 2922, 1675, 1215, 1107 cm^{-1} .

7-(4-Butyl-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-dichloro-phenyl)-amide(1b) - 수율: 61%(40 mg), ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30(s, 1H, Ar-NH), 7.56(d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 7.15(d, 2H, Ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.11(s, 1H, Ar-H), 7.02(d, 1H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 6.94(d, 2H, Ar-H, $J=8.6$ Hz), 6.62(d, 1H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 6.57(s, 1H, Ar-H), 4.85(dd, 2H, OCHCH₂CH₂, $J=9.9$, 2.7 Hz), 2.94~2.73(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.60(t, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃, $J=7.7$ Hz), 2.54~2.44(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.11~1.98(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 1.65~1.53(m, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.43~1.30(m, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94(t, 3H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃, $J=6.9$ Hz); IR(neat) 3391, 2950, 1702, 1106, 1087 cm^{-1} .

7-(4-Chloro-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-dichloro-phenyl)-amide(1c) - 수율: 56%(35 mg), ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30(s, 1H, Ar-NH), 7.56(d, 2H, Ar-H, $J=8.7$ Hz), 7.30(d, 2H, Ar-H, $J=6.7$ Hz), 7.25(s, 2H, Ar-H),

7.16(d, 1H, Ar-H, $J=6.7$ Hz), 6.76(d, 1H, Ar-H, $J=6.7$ Hz), 6.62(d, 1H, Ar-H, $J=6.7$ Hz), 6.57(s, 1H, Ar-H), 4.61(dd, 2H, OCHCH₂CH₂, $J=10.0$, 2.7 Hz), 2.95~2.75(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.58~2.46(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.18~1.98 (m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(neat) 3349, 2922, 1675, 1145, 1011 cm^{-1} .

7-(4-Bromo-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-dichloro-phenyl)-amide(1d) - 수율: 58%(40 mg), ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31(s, 1H, Ar-NH), 7.55(d, 2H, Ar-H, $J=7.1$ Hz), 7.45(d, 2H, Ar-H, $J=6.8$ Hz), 7.13(s, 1H, Ar-H), 7.06(d, 1H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 6.91(d, 2H, Ar-H, $J=6.8$ Hz), 6.62(d, 1H, Ar-H, $J=8.3$ Hz), 6.59(s, 1H, Ar-H), 4.59 (dd, 2H, OCHCH₂CH₂, $J=10.0$, 2.8 Hz), 2.96~2.77(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.55~2.46(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.12~1.99 (m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(neat) 3343, 2922, 1674, 1215, 1009 cm^{-1} .

7-(3,4-Di-fluoro-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-dichloro-phenyl)-amide(1e) - 수율: 63%(40 mg), ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.29(s, 1H, Ar-NH), 7.58(d, 2H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 7.25~7.13(m, 2H, Ar-H), 7.08(d, 1H, Ar-H, $J=8.5$ Hz), 6.91~6.82(m, 1H, Ar-H), 6.78~6.75(m, 1H, Ar-H), 6.61(d, 1H, Ar-H, $J=8.2$ Hz), 6.59(s, 1H, Ar-H), 4.61(dd, 2H, OCHCH₂CH₂, $J=9.9$, 2.4 Hz), 2.97~2.71(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.54~2.44(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.13~2.00(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(neat) 3351, 2971, 1681, 1159, 1070 cm^{-1} .

7-(4-Propyl-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-difluoromethyl-phenyl)-amide(2a) - 수율: 84%(75 mg), ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12(s, 1H, Ar-NH), 7.57(s, 1H, Ar-H), 7.17(d, 2H, Ar-H, $J=6.9$ Hz), 7.12(d, 2H, Ar-H, $J=2.7$ Hz), 7.04~6.95(m, 4H, Ar-H), 6.60~6.57(m, 2H, Ar-H), 4.65~4.57(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.97~2.77(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.58(t, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₃, $J=7.0$ Hz), 2.54~2.48(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.12~1.99(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 1.17~1.59(m, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₃), 0.96(t, 3H, Ar-CH₂CH₂CH₃, $J=8.1$ Hz); IR(neat) 3322, 2964, 1677, 1136, 1014 cm^{-1} .

7-(4-Butyl-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-difluoromethyl-phenyl)-amide(2b) - 수율: 93%(60 mg), ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12(s, 1H, Ar-NH), 7.18~7.10 (m, 3H, Ar-H), 7.05~6.79(m, 5H, Ar-H), 6.66~6.51(m, 2H, Ar-H), 4.65~4.57(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.95~2.71(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.63~2.58(t, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃, $J=7.6$ Hz), 2.56~2.50(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.17~1.95(m,

1H, OCHCH₂CH₂), 1.65~1.50(m, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.43~1.16 (m, 2H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94(t, 3H, Ar-CH₂CH₂CH₂CH₃, *J*=7.6 Hz); IR(neat) 3317, 2930, 1676, 1138, 1013 cm⁻¹.

7-(4-chloro-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-ditrifluoromethyl-phenyl)-amide(2c) - 수율: 49%(30 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12(s, 1H, Ar-CONH), 7.33~7.28(m, 3H, Ar-H), 6.99~6.88(m, 3H, Ar-H), 6.84(d, 2H, Ar-H, *J*=6.1 Hz), 6.62~6.58(m, 2H, Ar-H), 4.66~4.58(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.99~2.81(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.55~2.50 (m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.15~2.05(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR (neat) 3390, 2924, 1687, 1138, 1089 cm⁻¹.

7-(4-Bromo-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-ditrifluoromethyl-phenyl)-amide(2d) - 수율: 42%(40 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.58(s, 1H, Ar-NH), 7.62(d, 2H, Ar-H, *J*=8.1 Hz), 7.59~7.40(m, 3H, Ar-H), 6.96~6.90(m, 3H, Ar-H), 6.65~6.63(m, 2H, Ar-H), 4.66~4.57(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.99~2.80(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.56~2.50 (m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.14~1.99(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR (neat) 3338, 2923, 1674, 1106, 1010 cm⁻¹.

7-(3,4-Di-fluoro-phenyloxy)-chroman-2-carboxylic acid (3,5-ditrifluoromethyl-phenyl)-amide(2e) - 수율: 89%(55 mg), ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.29(s, 1H, Ar-NH), 7.59(m, 2H, Ar-H), 7.15~7.06(m, 3H, Ar-H), 6.91~6.82(m, 1H, Ar-H), 6.78~6.75(m, 1H, Ar-H), 6.64~6.55(m, 2H, Ar-H), 4.67~4.58(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 3.00~2.75(m, 2H, OCHCH₂CH₂), 2.56~2.51(m, 1H, OCHCH₂CH₂), 2.15~2.00(m, 1H, OCHCH₂CH₂); IR(neat) 3392, 2930, 1687, 1156, 1112 cm⁻¹.

실험결과 및 고찰

7-Aryloxy-chroman-2-carboxylic acid phenylamide 유도체(1, 2)의 합성

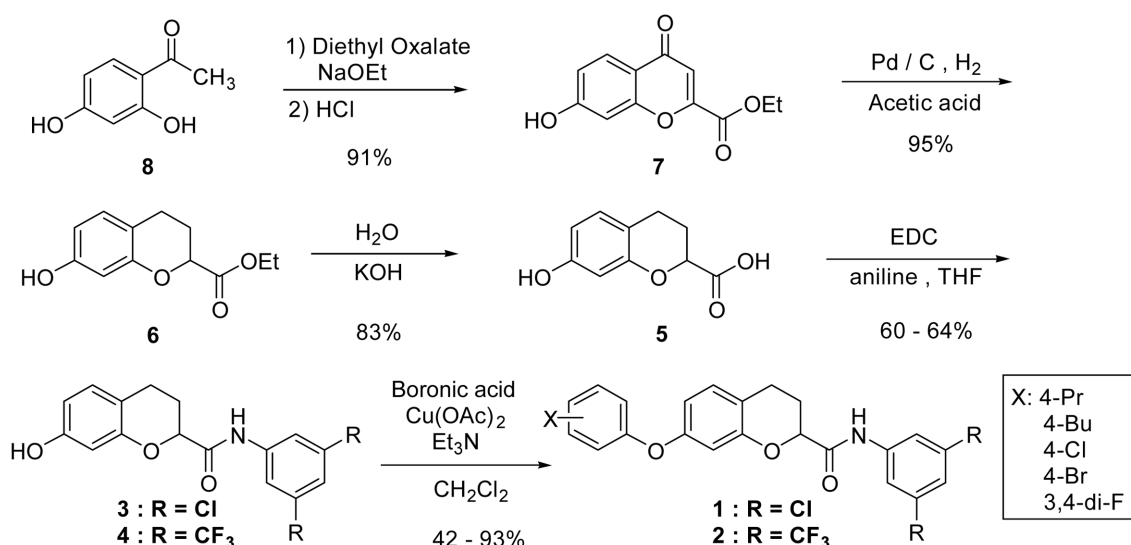
2,4-Dihydroxy acetophenone **8**을 출발 물질로 사용하여 diethyl oxalate, sodium ethoxide 및 염산을 사용하여 화합물 **7**을 91%의 수율로 얻었으며, 수소 기류 하에서 Pd/C촉매를 사용한 접촉환원⁶⁾을 통하여 크로만 화합물 **6**을 얻을 수 있었다. Ester **6**을 KOH를 사용한 가수분해를 통해 acid **5**를 83%의 수율로 얻었으며, 이렇게 얻어진 acid **5**에 EDC와 aniline을 가지고 amidation 반응을 진행시켜 amide를 얻었다. 마지막으로 화합물 **3, 4**에 Cu(OAc)₂와 Et₃N 과 다양한 종류의 boronic acid를 가지고 diaryl ether coupling^{10,11)}을 시도하여 최종 목적화합물인 **1, 2**를 얻을 수 있었다(Scheme 2).

합성된 유도체의 NF-κB 저해활성

합성된 유도체들 중에서 화합물 **1a-1b**의 NF-κB 저해 활성을 알아보기 위해 LPS(lipopolysaccharide)를 처리한 RAW 264.7 cell에서 100 μM에서의 저해활성 및 IC₅₀ 값을 측정하였다(Table

Table I - Inhibitory effect on LPS-induced NF-κB transcriptional activity

Compound	X ₁	%inhibition at 100 μM	IC ₅₀ (μM)
	KL-1156	83.0±17.0	43.9
1a	4-propyl	34.5±0.6	>100
1b	4-butyl	>100	>100
1c	4-chloro	65.7±2.3	76.3
1d	4-bromo	40.5±3.8	>100
1e	3,4-difluoro	>100	54.7



Scheme 2 - Synthesis of 7-aryloxy-chroman-2-carboxylic acid phenylamide derivatives.

D). KL-1156을 positive control(IC₅₀, 43.9 μM)로 사용하였으며, 3,4-difluoro 화합물 **1e**(IC₅₀, 54.7 μM)가 KL-1156과 거의 동등한 활성을 보였으며, 그 외의 유도체들은 KL-1156보다 약한 활성을 보였다.

결 론

본 연구에서는 NF-κB의 핵 안으로의 translocation을 과정을 차단하여 NF-κB의 활성을 억제하는 물질로 알려진 KL-1156을 바탕으로 하여 7-aryloxy 치환기를 가진 유도체 10종을 합성하였다. 또한 합성된 유도체 중 5종에 대한 NF-κB의 억제활성을 측정하였으며, 이러한 결과를 통해 크로만 7번 위치의 기초적인 구조-활성 관계를 파악할 수 있었으며, 더 우수한 활성을 보이는 크로만계 NF-κB 저해제의 개발에 응용되어 질 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 2008학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Finco, T. S. and Baldwin, A. S. : Mechanistic aspects of NF-κB regulation : the emerging role of phosphorylation and proteolysis. *Immunity*. **3**, 263 (1995).
- 2) Barnes, P. J. and Karin, M. : Nuclear factor-κB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New Engl. J. Med.* **366**, 1066 (1997).
- 3) Baeuerle, P. A. and Baltimore, D. : NF-κB: ten years after. *Cell*. **87**, 13 (1996).
- 4) Heyden, M. S. and Ghosh, S. : Signaling to NF-κB. *Genes Dev.* **18**, 2195 (2004).
- 5) Kwak, J.-H., Kim, B. H., Jung, J.-K., Kim, Y., Cho, J. and Lee, H. : Structure-activity relationships of 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid *N*-(substituted)phenyl amides as Inhibitors of nuclear factor-κB activation. *Arch. Pharm. Res.* **30**, 1210 (2007).
- 6) 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).
- 7) 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-kappa B inhibitory activities of 6- or 7-methylchroman-2-carboxylic acid *N*-(substituted) phenylamides. *Arch. Pharm. Res.* **32**, 167 (2009).
- 8) 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).
- 9) In, J.-K., Lee, M.-S., Yang, J.-E., Kwak, J.-H., Lee, H., Boovanahalli, S. K., Lee, K., Kim, S. J., Moon, S. K., Lee, S., Choi, N. S., Ahn, S. K. and Jung, J.-K. : Synthesis of novel diaryl ethers and their evaluation as antimetabolic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**, 1799 (2007).
- 10) Evans, D. A., Katz, J. L. and West, T. R. : Synthesis of diaryl ethers through the copper-promoted arylation of phenols with arylboronic acids. An expedient synthesis of thyroxine. *Tetrahedron Lett.* **39**, 2937 (1998).
- 11) Lee, M.-S., Yang, J.-E., Choi, E.-H., In, J.-K., Kim, S.-Y., Lee, H., Hong, J. T., Lee, H. W., Suh, Y.-G. and Jung, J.-K. : Synthesis of obovatol derivatives and preliminary evaluation as antitumor agents. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **28**, 1601 (2007).