(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0024291
(43) 공개일자 2017년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 45/61 (2006.01) *C07C 49/76* (2006.01)
C07C 49/78 (2006.01) *C07C 49/84* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 45/61 (2013.01)
C07C 49/76 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0119356
(22) 출원일자 2015년08월25일
심사청구일자 2015년08월25일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
전종갑
강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)
콩가라 다모다르
강원도 춘천시 한림대학길 1 (옥천동) 한림대학교 화학과
(74) 대리인
강성혜

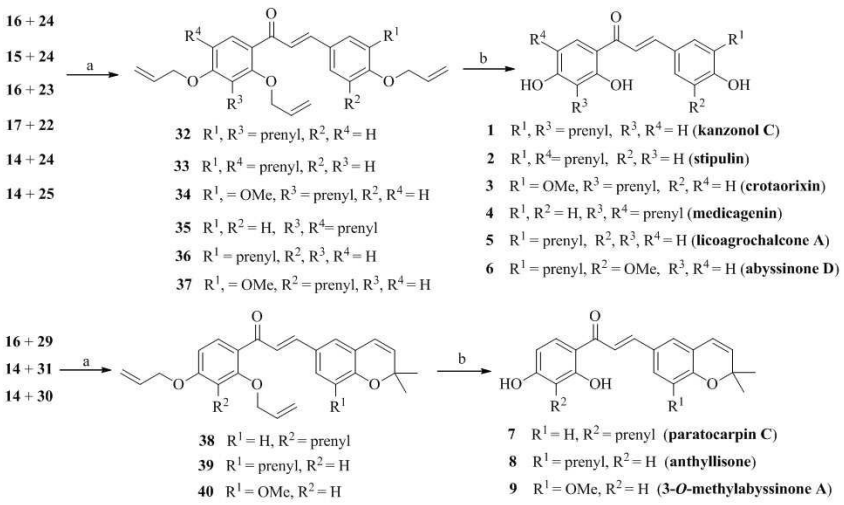
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **프레닐찰콘 및 피라노찰콘 화합물 합성방법**

(57) 요 약

본 발명자들은 클라이젠-슈미트 응축 (Claisen-Schmidt condensation)을 주요 단계로 이용하여 천연 프레닐 찰콘 및 피라노찰콘 화합물 1-9를 합성하는 간단하고 효과적인 방법을 발명하였다. 또한, 합성한 화합물들의 항염증 효과를 지다당으로 자극한 RAW 264.7 대식세포에서 평가하였다. 그 결과, 원환 A (아세토페논 부분)에 프레닐기를 가진 찰콘 화합물은 산화질소 생성에 대해 약한 억제 또는 억제를 나타내지 않은 반면, 원환 A에 프레닐기를 갖지 않은 찰콘 (5, 6, 8 및 9)은 보통 내지는 좋은 활성을 나타내었으며, 세포독성은 없었다.

대 표 도 - 도5



(52) CPC특허분류
C07C 49/78 (2013.01)
C07C 49/82 (2013.01)
C07C 49/84 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 NRF-2009-0094071
부처명 교육과학기술부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 중점연구소사업
연구과제명 중추신경계 질환 치료를 위한 천연물 유래 신소재 개발 및 기전 연구
기 여 율 1/1
주관기관 한림대학교 산학협력단
연구기간 2013.09.01 ~ 2016.03.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 10으로 표시되는 2,4-다이하이드록시아세토페논을 프레닐화하여 각각 화학식 11, 12 및 13으로 표시되는 프레닐화 아세토페논 화합물을 얻는 단계;

상기 얻어진 프레닐화 아세토페논 화합물 및 출발물질인 2,4-다이하이드록시아세토페논에 각각 2-메틸-부트-3-엔-2-올을 상온에서 가하여 각각 화학식 14, 15, 16 및 17 화합물을 얻는 단계;

화학식 18로 표시되는 4-하이드록시벤즈알데하이드와 화학식 19로 표시되는 바닐린을 NaOH를 이용하여 3,3-다이메틸알릴 브로마이드로 처리하여 각각 화학식 20과 화학식 21로 표시되는 알데하이드 화합물을 얻는 단계;

알데하이드 화합물 18-21을 Cs_2CO_3/NaI 존재 하에 알릴 브로마이드와 반응시켜 화학식 22-25로 표시되는 알릴기로 보호기화된 알데하이드 화합물을 얻는 단계;

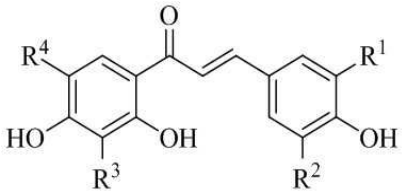
아세톤을 환류하면서 K_2CO_3/KI와 촉매 CuI를 이용하여 알데하이드 18-20과 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (3-chloro-3-methyl-1-butyne)을 반응시켜 화학식 26-28로 표시되는 화합물을 얻는 단계;

화학식 26-28로 표시되는 화합물에 *N*, *N*-다이에틸아닐린을 가하고 밀폐된 튜브에서 210 ℃로 반응시켜 화학식 20-31로 표시되는 화합물로 전환하는 단계;

알릴기로 보호기화된 아세토페논 화합물 14-17과 방향족 알데하이드 화합물 22-25 및 29-31을 각각 클라이젠-슈미트 응축반응시켜 화학식 32-40으로 표시되는 알릴기로 보호되는 찰콘 화합물 32-40을 얻는 단계; 및

알릴기로 보호되는 찰콘 화합물 32-40을 탈보호기화하여 각각 화학식 1-9로 표시되는 프레닐 찰콘 및 피라노찰콘 화합물 1-9를 얻는 단계;를 포함하는 프레닐찰콘 및 피라노찰콘 화합물 합성방법.

<화학식 1~6>



1 R^1, R^3 = prenyl, R^3, R^4 = H (**kanzonol C**)

2 R^1, R^4= prenyl, R^2, R^3 = H (**stipulin**)

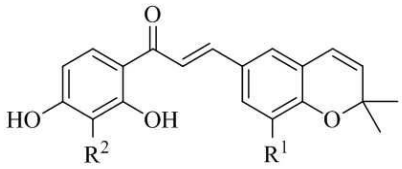
3 R^1 = OMe, R^3 = prenyl, R^2, R^4 = H (**crotaorixin**)

4 R^1, R^2 = H, R^3, R^4 = prenyl (**medicagenin**)

5 R^1 = prenyl, R^2, R^3, R^4 = H (**licoagrochalcone A**)

6 R^1 = prenyl, R^2 = OMe, R^3, R^4 = H (**abyssinone D**)

<화학식 7~9>

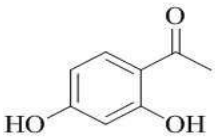


7 R^1 = H, R^2 = prenyl (**paratocarpin C**)

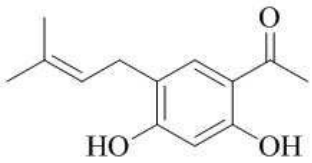
8 R^1 = prenyl, R^2 = H (**anthyllisone**)

9 R^1 = OMe, R^2 = H (**3-*O*-methylabyssinone A**)

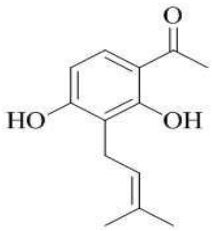
<화학식 10>



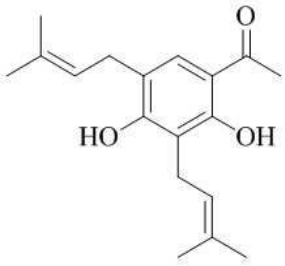
<화학식 11>



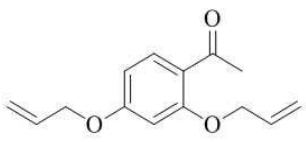
<화학식 12>



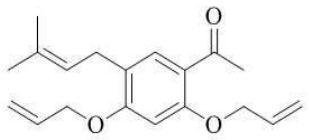
<화학식 13>



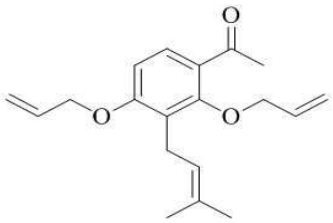
<화학식 14>



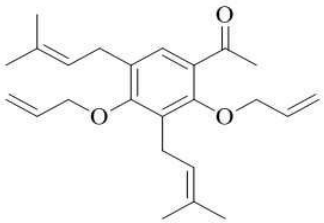
<화학식 15>



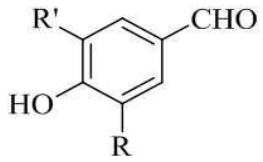
<화학식 16>



<화학식 17>



<화학식 18~21>



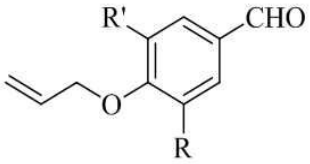
18 R, R' = H

19 R = OMe, R' = H

20 R = H, R' = prenyl

21 R = OMe, R' = prenyl

<화학식 22~25>



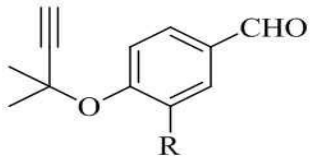
22 R, R' = H

23 R = OMe, R' = H

24 R = H, R' = prenyl

25 R = OMe, R' = prenyl

<화학식 26~28>



26 R = H

27 R = OMe

28 R = prenyl 、

<화학식 29~31>

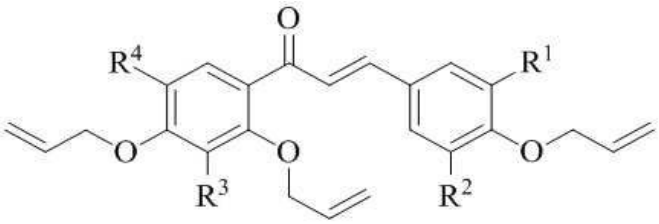


29 R = H

30 R = OMe

31 R = prenyl

<화학식 32~37>



32 R^1, R^3 = prenyl, R^2, R^4 = H

33 R^1, R^4 = prenyl, R^2, R^3 = H

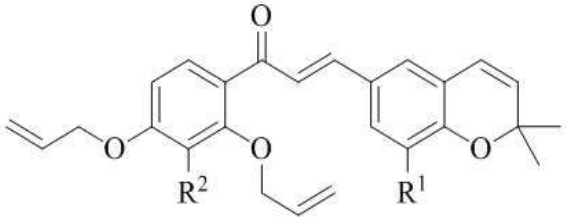
34 R^1, = OMe, R^3 = prenyl, R^2, R^4 = H

35 R^1, R^2 = H, R^3, R^4= prenyl

36 R^1 = prenyl, R^2, R^3, R^4 = H

37 R^1, = OMe, R^2 = prenyl, R^3, R^4 = H

<화학식 38~40>



38 R^1 = H, R^2 = prenyl

39 R^1 = prenyl, R^2 = H

40 R^1 = OMe, R^2 = H

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 프레닐찰콘 및 피라노찰콘 화합물 합성방법에 관한 것으로서, 본 발명자들은 클라이젠-슈미트 응축(Claisen-Schmidt condensation)을 주요 단계로 이용하여 천연 프레닐 찰콘 및 피라노찰콘 화합물 1-9를 합성하는 간단하고 효과적인 방법을 발명하였다.

배 경 기 술

[0002] 다세포 생명체에서 염증은 병원체에 대해 생체를 보호하기 위한 초기 항상성 반응이다.[1] 염증에는 급성 염증 또는 만성 염증이 있다. 정상적인 조건에서 이 과정은 친염증성 사이토카인의 발현수준을 한정함으로써 자동적으로 조절된다. 그러나, 발병 조건 하에서는 대식세포의 자극이 산화질소의 생성을 증가시킨다. 산화질소는 일시적인 기체상의 자유 라디칼이고, 세포막을 통하여 자유롭게 확산 가능하다. 산화질소는 심혈관, 신경 및 면역체계에서 다양한 생리적 기능을 조절할 수 있는 중요한 2차 전달분자이다.[2] 내생적 산화질소 분비는 NADPH 및 O_2 의존적 절차를 이용한 L-아르기닌의 L-시트룰린으로의 순차적 산화과정에서 확인되었다. 이 과정은 신경 NOS (nNOS), 내피 NOS (eNOS) 및 유도 가능한 NOS (iNOS)와 같은 산화질소 합성효소 (nitric oxide synthase; NOS) 패밀리에 의해 촉매된다. 신경 NOS (nNOS)와 내피 NOS (eNOS)는 지속적으로 발현되며 주로 신경 기능 및 혈액 조절에 관련된 산화질소를 생리학적으로 필수적인 양만큼 생성할 수 있다. 반면, iNOS는 다양한 친염증적 자극에 반응하여 더 많은 양의 산화질소를 생성한다. 산화질소의 과다 생성은 산화질소의 높은 반응성으로 인하여 세포에 손상을 가져온다. 과량의 산화질소는 수퍼옥사이드 (O_2^-)와 반응하여 강력한 산화제인 과산화아질산염 (peroxynitrite; $ONOO^-$) 및 삼산화이질소 (dinitrogen trioxide; N_2O_3)와 같은 활성질소종을 형성하며, 궁극적인 결과는 다양한 세포의 사멸이다. 따라서, iNOS 저해에 의한 산화질소의 축적을 효과적으로 제어하는 것은 유익한 치료전략을 보여준다.

[0003] 급성 염증을 치료하기 위하여 최근에는 비스테로이드성 항염증제 (Nonsteroidal *anti*-inflammatory drugs; NSAIDs)와 고전적인 스테로이드성 항염증제 (classical steroidal *anti*-inflammatory drugs; SAIDs)가 사용되고 있다. 비스테로이드성 항염증제와 스테로이드성 항염증제로 만성 염증을 치료하는 것은 이들 화합물과 관련된 기대하지 않은 부작용 때문에 완벽하게 성공적이지는 못하다. 따라서, 안전하고 효과적이고 새로운 항염증제에 대한 요구가 커지고 있다.

[0004] 세균의 지다당 (lipopolysaccharides; LPSs)은 거의 모든 그람 음성균에 존재하는 주요 외표면막 구성요소이며, 곤충부터 인간까지에 이르는 다양한 진핵생물에서 iNOS를 포함하는 염증매개자의 생성을 유도할 수 있다.[3] 따라서, LPS에 의해 유도되는 염증매개자의 발현수준을 낮추는 것은 활성화된 대식세포에 의하여 촉발되는 염증으로부터 유래한 다양한 질병을 완화하는 가능성 높은 방법이다. RAW 264.7은 마우스 대식세포주이고, 생물활성물질의 항염증 활성을 평가하기 위해 설립된 탁월한 모델이다.

[0005] 플라보노이드에 속하는 찰콘은 1,3-다이아릴-2-프로펜-1-온 (1,3-diaryl-2-propen-1-one) 골격을 가진 천연 생물활성 화합물이다. 찰콘은 식용식물에 풍부하게 존재하며 플라보노이드와 아이소플라보노이드의 생합성에 중요한 전구체이다.[4] 이와 같은 식물성 이차 대사산물을 치료에 응용하는 것은 다양한 질병의 치료를 위해 수천년 동안 식물과 약초를 이용해온 것과 관련이 있다. 이 작고 비키랄성인 화학 주형은 공액이중결합을 가지며 화합물에 비선형 광학적 성질을 부여하는 양쪽 벤젠 원환 상에 전체적으로 비편재화된 (delocalized) π-전자 체계를 가진다.[5] 찰콘은 자연에서의 입수 가능성, 구조적 변형이 용이한 점 및 다양한 생물학적 활성 등으로 인해 최근에는 많은 관심을 끄는 주제가 되고 있다. 다양한 천연 및 비천연 찰콘들은 항염증제,[6] 항산화제,[7] 항암제,[8] 항원충제 (antiprotozoal agents),[9] 항생제,[10] 항바이러스제,[11] 항균제,[12] 항고혈당제,[13] 항혈소판응집제,[14] 항혈관신생제,[15] 항궤양제,[16] 항결핵제[17] 및 항말라리아제[18]로서 연구되어 왔다. 이 화합물들은 몇몇 효소에 대하여 억제효과를 나타내기도 했다.[19]

선행기술문헌

비특허문헌

[0006]

(비특허문헌 0001) Quintans J. Immunol. Cell Biol. 1994, 72, 262-264.

(비특허문헌 0002) Moncada, S.; Palmer, R. M.; Higgs, E. A. Pharmacol. Rev. 1991, 43,109-142.

(비특허문헌 0003) Hinz, B.; Brune, K. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 300, 367-375.

(비특허문헌 0004) (a) Middleton, E.; Kandaswami, C.; Theoharides, T. C. Pharmacol. Rev. 2000, 52, 673-751. (b) Batovska, D. I.; Todorova, I. T. Curr. Clin. Pharmcol. 2010, 5, 1-29.

(비특허문헌 0005) (a) Singh, A. K.; Saxena, G.; Prasad, R.; Kumar, A. J. Mol. Str. 2012, 1017, 26-31. (b) D'silva, E. D.; Podagatlapalli, G. K.; Rao, S. V.; Rao, D. N.; Dharmaprakash, S. M. Cryst. Growth Des. 2011, 11, 5362-5369.

(비특허문헌 0006) (a) Nowakowska, Z. Eur. J. Med. Chem. 2007, 42, 125-137. (b) Won, S. -J.; Liu, C. -T.; Tsao, L. -T.; Weng, J. -R.; Ko, H. -H.; Wang, J. -P.;. Lin, C. -N. Eur. J. Med. Chem. 2005, 40, 103-112

(비특허문헌 0007) (a) Stevens, J. F.; Miranda, C. L.; Frei, B.; Buhler, D. R. Chem. Res. Toxicol. 2003, 16, 1277-1286. (b) Vogel, S.; Ohmayer, S.; Brunner, G.; Heilmann, J. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 4286-4293.

(비특허문헌 0008) (a) Tatsuzaki, J.; Bastow, K. F.; Nakagawa-Goto, K.; Nakamura, S.; Itokawa, H.; Lee, K. -H. J. Nat. Prod. 2006, 69, 1445-1449. (b) Mahapatra, D. K.; Bharti, S. K.; Asati, V. Eur. J. Med. Chem. 2015, 98, 69-114.

(비특허문헌 0009) (a) Chen, M.; Christensen, S. B.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. Antimicrob. Agents Chemother. 1994, 38, 1339-1344. (b) Lunardi, F.; Guzela, M.; Rodrigues, A. T.; Corre, R.; Eger-Mangrich, I.; Steindel, M.; Grisard, E. C.; Assreuy, J.; Calixto, J. B.; Santos, A.R. S. Antimicrob. Agents Chemother. 2003, 47, 1449-1451.

(비특허문헌 0010) (a) Avila, H. P.; Smania, E. F. A.; Monache, F. D.; Junior, A. S. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 9790-9794. (b) Ritter, M.; Martins, R. M.; Dias, D.; Pereira, M. P. Lett. Org. Chem. 2014, 11, 498-508.

(비특허문헌 0011) Park, J. -Y.; Jeong, H. J.; Kim, Y. M.; Park, S. -J.; Rho, M. -C.; Park, K. H.; Ryu, Y. B.; Lee, W. S.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 5602-5604.

(비특허문헌 0012) (a) Bremner, P. D.; Meyer, J. J. M. Planta Med. 1998, 64, 777-777. (b) Nielsen, S. F.; Boesen, T.; Larsen, M.; Schonning, K.; Kromann, H. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 3047-3054. (c) Tsukiyama, R. -I.; Katsura, H.; Tokuriki, N.; Kobayashi, M. Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 1226-1230.

(비특허문헌 0013) (a) Hsieh, C -T.; Hsieh, T. -J.; El-Shazly, M.; Chuang, D. -W.; Tsai, Y. -H.; Yen, C. -T.; Wu, S. -F.; Wu, Y. -C. Chang, F. -R. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3912-3915. (b) Priscilla, D. H.; Jayakumar, M.; Thirumurugan, K. J. Funct. Foods 2015, 14, 363-373.

(비특허문헌 0014) Zhao, L. M.; Jin, H. S.; Sun, L. P.; Piao, H. R.; Quan, Z. S. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 5027-5029.

(비특허문헌 0015) (a) Varinska, L.; van Wijhe, M.; Belleri, M.; Mitola, S.; Perjesi, P.; Presta, M.; Koolwijk, P.; Ivanova, L.; Mojzis, J. Eur. J. Pharmacol. 2012, 691, 125-133. (b) Karki, R.; Kang, Y.; Kim, C. -H.; Kwak, K.; Kim, J. -A.; Lee, E. -S. Bull. Korean Chem. Soc. 2012, 33, 2925-2929.

(비특허문헌 0016) (a) Shigeru, M.; Makoto, M.; Hironaka, H.; Susumu, O. Biochem. Pharmacol. 1991, 42, 1447-1451. (b) Shashidhara, K. V.; Avula, S. R.; Mishra, V.; Palnati, G. R.; Singh, L. R.; Singh, N.; Chhonker, Y. S.; Swami, P.; Bhatta, R. S.; Palit, G. Eur. J. Med. Chem. 2015, 89, 638-653.

(비특허문헌 0017) Macaev, F.; Boldescu, V.; Pogrebnoi, S.; Duca, G. Med. Chem. 2014, 4, 487-493.

(비특허문헌 0018) Larsen, M.; Kromann, H.; Kharazmi, A.; Nielsen, S. F. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 4858-4861.

(비특허문헌 0019) (a) Nerya, O.; Musa, R.; Khatib, S.; Tamir, S.; Vaya, J. Phytochemistry 2004, 65, 1389-1395. (b) Iwata, S.; Nagata, N.; Omae, A.; Yamaguchi, S.; Okada, Y.; Shibata, S.; Okuyama, T. Biol. Pharm. Bull. 1999, 22, 323-325.

(비특허문헌 0020) (a) Jeon, J. -H.; Kim, M. R.; Jun, J. -G. Synthesis 2011, 370-376. (b) Kim, S. -J.; Kim, C. G.; Yun, S. -R.; Kim, J. -K.; Jun, J. -G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 181-185.

(비특허문헌 0021) (a) Fukai, T.; Nishizawa, J.; Nomura, T. Phytochemistry 1994, 35, 515-519. (b) Bhatt, P.; Dayal, R. Phytochemistry 1992, 31, 719-721. (c) Narender, T; Tanvir, S. K; Rao, M. S.; Srivastava, K; Puri, S. K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2453-2455. (d) Rao, G. V. R.; Rao, P. S.; Raju, K. R. Phytochemistry 1987, 26, 2866-2868. (e) Asada, Y.; Li, W.; Yoshikawa, T. Phytochemistry 1998, 47, 389-392. (f) Cui, L.; Thuong, P. T.; Lee, H. S.; Njamen, D.; Mbafor, J. T.; Fomum, Z. T.; Lee, J.; Kim, Y. H.; Oh, W. K. Planta Med. 2008, 74, 422-426.

(비특허문헌 0022) (a) Hano, Y.; Itoh, N.; Hanaoka, A.; Itoh, Y.; Nomura, T. Heterocycles 1995, 41, 191-198. (b) Pistelli, L.; Spera, K.; Flamini, G.; Mele, S.; Morelli, I. Phytochemistry 1996, 42, 1455-1458. (c) Lawson, M. A.; Kaouadji, M.; Chulia, A. J. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 6116-6119.

(비특허문헌 0023) (a) Rao, G. V.; Swamy, B. N.; Chandregowda, V.; Reddy, G. C. Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 2239-2245. (b) Maiti, A.; Cuendet, M.; Croy, V. L.; Endringer, D. C.; Pezzuto, J. M.; Cushman, M. J. Med. Chem. 2007, 50, 2799-2806. (c) Wang, H. -M.; Zhang, L.; Liu, J.; Yang, Z. -L.; Zhao, H. -Y.; Yang, Y.; Shen, D.; Lu, K.; Fan, Z. -C.; Yao, Q. -W.; Zhang, Y. -M.; Teng, Y. -O.; Peng, Y. Eur. J. Med. Chem. 2015, 92, 439-448. (d) Tadigoppula, N.; Korthikunta, V.; Gupta, S.; Kancharla, P.; Khaliq, T.; Soni, A.; Srivastava, R. K.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Raju, K. S. R.; Wahajuddin; Siwali, P. S.; Kumar, V.; Mohammad, I. S. J. Med. Chem. 2013, 56, 31-45.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 생물학적 활성이 있는 프레닐찰콘 및 피라노찰콘 화합물을 간단한 공정으로 높은 수율로 합성하려는 것이 본 발명의 목적이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명자들은 클라이젠-슈미트 응축 (Claisen-Schmidt condensation)을 주요 단계로 이용하여 천연 프레닐 찰콘 및 피라노찰콘 화합물 1-9를 합성하는 간단하고 효과적인 방법을 발명하였다. 또한, 합성한 화합물들의 항염증 효과를 지다당으로 자극한 RAW 264.7 대식세포에서 평가하였다. 그 결과, 원환 A (아세토페논 부분)에 프레닐기를 가진 찰콘 화합물은 산화질소 생성에 대해 약한 억제 또는 억제를 나타내지 않은 반면, 원환 A에 프레닐기를 갖지 않은 찰콘 (5, 6, 8 및 9)은 보통 내지는 좋은 활성을 나타내었으며, 세포독성은 없었다.

[0009] 최근 연구에서 칸조놀 C (kanzonol C) (화합물 1), 스티퓰린 (stipulin) (화합물 2), 크로타오릭신 (crotaorixin) (화합물 3), 메디카제닌 (medicagenin) (화합물 4), 리코아그로찰콘 A (licoagrochalcone A) (화합물 5) 및 아비시논 D (abyssinone D) (화합물 6)과 같은 천연 프레닐화 찰콘들이 각각 글리시리자 유리카르파 (*Glycyrrhiza eurycarpa*), 달베르기아 스티퓰라세아 (*Dalbergia stipulacea*), 크로탈라리아 오릭센시스 (*Crotalaria orixensis*), 크로탈라리아 메디카지니아 (*Crotalaria medicaginea*), 글리시리자 글라브라 (*Glycyrrhiza glabra*) 및 에리쓰리나 아비시니카 (*Erythrina abyssinica*)로부터 분리되었다 (도 1).[21] 본 발명에 포함된 피라노찰콘은 파라토카르핀 C (paratocarpin C) (화합물 7), 안틸리손 (anthyllisone) (화합물 8) 및 3-*O*-메틸아비시논 (3-*O*-methylabyssinone A) (화합물 9)이며, 이들은 각각 파라토카르푸스 베네조사 졸 (*Paratocarpus Venezosa* Zoll), 안틸리스 헤르마니아애 (*Anthyllis hermanniae*) 및 론초카르푸스 니코우

(*Lonchocarpus nicou*)로부터 분리하였다 (도 1).[22] 몇몇 연구팀이 화합물 4와 화합물 5의 합성을 보고한바 있다.[23]

[0010] 찰콘 화합물 1~9 합성에 대한 본 발명의 접근법은 도 2~5에 나타내었다. 합성은 종래 문헌에 제시된 방법 (도 2)에 따라 2,4-다이하이드록시아세토페논 (2,4-dihydroxyacetophenone) (화합물 10)의 프레닐화로부터 시작한다[23d]. 화합물 10을 $BF_3.OEt_2$로 처리한 후 2-메틸-부트-3-엔-2-올 (2-methyl-but-3-en-2-ol)을 상온에서 가하면 화합물 11-13이 만들어진다. 이어서 화합물 10과 프레닐화 아세토페논 화합물 11-13의 알릴기 보호기화는 DMF (Dimethylformamide) 내에서 60℃에서 Cs_2CO_3/NaI와 알릴 브로마이드를 가하여 수행하고, 그 결과로 화합물 14-17을 높은 수율로 얻었다.

[0011] 다음으로, 4-하이드록시벤즈알데하이드 (화합물 18)와 바닐린 (vanillin) (화합물 19)은 프레닐 유도체로 전환되었다 (도 3). 화합물 18과 화합물 19를 1N NaOH를 이용하여 3,3-다이메틸알릴 브로마이드로 처리하여 각각 알데하이드 화합물 20과 21을 얻었다. 이후, 알데하이드 화합물 18-21은 Cs_2CO_3/NaI 존재 하에 알릴 브로마이드와 반응하여 알릴기로 보호기화된 알데하이드 화합물 22-25로 높은 수율로 전환되었다.

[0012] 피라노찰콘 화합물 7-9의 알데하이드 부분은 각각 알데하이드 화합물 18, 20 및 19로부터 얻었다 (도 4). 아세톤을 환류하면서 K_2CO_3/KI와 촉매 CuI를 이용하여 알데하이드 18-20과 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (3-chloro-3-methyl-1-butyne)을 반응시키면 화합물 26-28이 얻어지고, 이것은 이어서 각각 화합물 29-31로 전환된다.

[0013] 알릴기로 보호기화된 아세토페논 화합물 14-17과 방향족 알데하이드 22-25 및 29-31을 두고, 클라이젠-슈미트 응축반응을 수행하였다 (도 5). MeOH-H_2O (2:1) 내에서 상온 조건으로 과량의 KOH를 이용하여 적당한 아세토페논을 1.2 당량의 방향족 알데하이드로 처리하여 알릴기로 보호되는 찰콘 화합물 32-40을 높은 수율로 얻었다. 최종적으로, 알릴기 탈보호기화는 무수 MeOH 하 60 ℃에서 K_2CO_3와 촉매성 $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol%)를 이용하여 수행하였고, 그리하여 원하는 천연 프레닐화 및 피라노찰콘 화합물 1-9를 얻었다. 모든 산물 1-9는 광학 데이터 (^{1}H- & ^{13}C-NMR 및 MS)로 확정하였다.

[0014] 합성된 찰콘 화합물 1-9의 항염증 효과를 시험하기 위하여 인 비트로 모델로서 마우스 RAW 264.7 대식세포주를 선택하였는데, 이것은 항염증 약제 스크리닝용으로 확립된 모델이다. 본 발명자들은 지다당을 이용한 자극 이후 화합물 1-9가 산화질소를 감소시키는 능력을 분석하였다. RAW 264.7 세포를 지다당과 함께 배양한 후 화합물 1-9를 각각 1 μM과 10 μM로 24시간 동안 처리하였다. 이후 배양배지를 모아 산화질소의 양을 측정하였다. 화합물 1-4 및 7은 10 μM 농도에서 산화질소 생성을 약하게 억제하거나 억제하지 않았다 (표 1). 반면, 찰콘 화합물 5, 6, 8 및 9는 보통 내지는 좋은 활성을 나타내었다. 다음으로, 상기 억제효과가 세포독성에 의한 것인지를 점검하기 위하여 세포생존율을 분석하였다. 제조된 모든 찰콘 화합물은 10 μM 농도에서 독성을 나타내지 않았다 (표 2). 이들 천연 찰콘 화합물 1-9의 IC_{50} 값은 GraphPad Prism 4.0 소프트웨어를 이용하여 평가하였고, 값은 각각 56.75, 35.40, 41.39, 29.09, 10.41, 9.65, 52.71, 15.34 및 4.50 μM였다 (도 6). 본 발명에서 합성한 찰콘 중 가장 높은 (83.55%) 억제효과는 찰콘 화합물 9 (IC_{50} = 4.5 μM)에서 관찰되었고, 세포독성은 없었다.

[0015] 이러한 결과를 바탕으로, 원환 A (아세토페논 부분)에 프레닐기를 갖는 찰콘 화합물 (1-4 및 7)은 산화질소 생성에 대해 약한 억제 또는 억제를 나타내지 않았고, 원환 A에 프레닐기를 갖지 않은 찰콘 (5, 6, 8 및 9)은 보통 내지는 좋은 활성을 나타내었다.

발명의 효과

[0016] 본 발명에 의하면 천연 프레닐찰콘 화합물인 칸조놀 C (kanzonol C) (화합물 1), 스티퓰린 (stipulin) (화합물 2), 크로타오릭신 (crotaorixin) (화합물 3), 메디카제닌 (medicagenin) (화합물 4), 리코아그로찰콘 A (licoagrochalcone A) (화합물 5) 및 아비시논 D (abyssinone D) (화합물 6)과 피라노찰콘 화합물인 파라토카르핀 C (paratocarpin C) (화합물 7), 안틸리손 (anthyllisone) (화합물 8) 및 3-*O*-메틸아비시논 (3-*O*-methylabyssinone A) (화합물 9)를 간단하게 합성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 천연 프레닐찰콘 및 피라노찰콘 화합물 1~9의 화학구조를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 프레닐찰콘 및 피라노찰콘 화합물 제조의 첫 단계로 화합물 10인 2,4-다이하이드록시아세토페논을 프레닐화하는 단계와 2-메틸-부트-3-엔-2-올을 상온에서 가하는 단계를 나타내는 반응식이다. 시약과 조건: (a) 2-메틸부트-3-엔-2-올, $BF_3.OEt_2$, 1,4-다이옥산, 상온, 1 h. (b) 알릴 브로마이드, Cs_2CO_3/NaI, DMF, 60 ℃, 5 h.

도 3은 4-하이드록시벤즈알데하이드 (화합물 18)와 바닐린 (vanillin) (화합물 19)을 1N NaOH를 이용하여 3,3-다이메틸알릴 브로마이드로 처리하여 각각 알데하이드 화합물 20과 21을 얻는 단계 (위쪽 반응식)와, 알데하이드 화합물 18-21은 Cs_2CO_3/NaI 존재 하에 알릴 브로마이드와 반응하여 알릴기로 보호기화된 알데하이드 화합물 22-25로 높은 수율로 전환되었다. (a) 3,3-다이메틸알릴 브로마이드, 1N NaOH, 0 ℃~상온, 2 h. (b) 알릴 브로마이드, Cs_2CO_3/NaI, DMF, 60 ℃, 2 h.

도 4는 피라노찰콘 화합물 7-9의 알데하이드 부분을 각각 알데하이드 화합물 18, 20 및 19로부터 얻는 단계를 나타내는 반응식이다. 아세톤을 환류하면서 K_2CO_3/KI와 촉매 CuI를 이용하여 알데하이드 18-20과 3-클로로-3-메틸-1-부틴 (3-chloro-3-methyl-1-butyne)을 반응시키면 화합물 26-28이 얻어지고, 이것은 이어서 각각 화합물 29-31로 전환된다. (c) 3-클로로-3-케틸-1-부틴, K_2CO_3/KI, 아세톤, 환류, 4.5 h. (d) *N*, *N*-다이에틸아닐린, 밀폐된 튜브, 210 ℃, 1.5 h.

도 5는 알릴기로 보호기화된 아세토페논 화합물 14-17과 방향족 알데하이드 22-25 및 29-31의 클라이젠-슈미트 응축반응을 나타내는 반응식이다. MeOH-H_2O (2:1) 내에서 상온 조건으로 과량의 KOH를 이용하여 적당한 아세토페논을 1.2 당량의 방향족 알데하이드로 처리하여 알릴기로 보호되는 찰콘 화합물 32-40을 얻고, 알릴기 탈보호기화하여 원하는 천연 프레닐화 및 피라노찰콘 화합물 1-9를 얻었다. (a) KOH, MeOH-H_2O (2:1), 상온, 72 h, 58-90%. (b) K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, MeOH, 60 ℃, 1-1.5 h, 51-89%.

도 6은 본 발명에서 합성한 프레닐화 및 피라노찰콘 화합물 1-9의 산화질소 생성에 대한 IC_{50} 값을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재에 의하여 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0019] 모든 화학시약은 다른 언급이 없는 경우 별도의 정제과정 없이 사용하였다. 반응에 사용하는 모든 용매는 질소기체 하에서 적절한 탈수제로부터 증류하였다. 크로마토그래피에 사용한 모든 용매는 더 정제하지 않고 입수한 대로 사용하였다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 300 MHz FT-NMR 및 ^{13}C에 대해서는 75 MHz로 기록하였고, 화학적 이동 (δ)은 TMS에 대하여 상대적인 값인 ppm (parts per million)으로 나타내었고, 커플링 상수 (*J*)는 Hz로 인용하였다. 피크가 쪼개진 패턴은 약자로 다음과 같이 나타낸다: s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), dd (doublet of doublets), t (triplet) 및 m (multiplet). $CDCl_3$/CD_3OD/ CD_3COCD_3는 용매 및 내부 스탠다드로 이용하였다. 질량 스펙트럼은 Agilent-5977E spectrometer를 이용하여 기록하였다. 녹는점은 MEL-TEMP II 장치에서 측정하고, 보정하지 않았다. TLC (Thin-layer chromatography)는 DC-Plastikfolien 60, F_{254} (Merck, layer thickness 0.2 mm) 플라스틱을 댄 실리카 젤 플레이트 상에서 수행하였고, UV (254 nm)를 조사하거나 또는 *p*-아니스알데하이드 (*p*-anisaldehyde)로 염색하였다. 크로마토그래피를 이용한 정제는 Kieselgel 60 (60-120 mesh, Merck)으로 수행하였다.

[0020] **클라이젠-슈미트 응축반응의 일반적인 절차:**

[0021] 아세토페논 (0.25mmol)과 방향족 알데하이드 (0.3 mmol, 1.2 eq.)를 MeOH (1 ㎖) 및 물 (0.5 ㎖)에 저어 녹인 용액에 KOH (0.309 g, 5.5 mmol, 22 eq.)를 가하고 혼합물은 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 완료후 H_2O (25 mL)를 가하고 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수 (2 x 40 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고 진공농축하였다. 조추출물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/20 to 1/5)로 정제

하여 알릴기로 보호되는 찰콘 화합물을 얻었다. 아세토페논 (0.25 mmol)과 방향족 알데하이드 (0.3 mmol, 1.2 eq.)를 MeOH (1 mL)와 H_2O (0.5 mL)에 넣고 교반한 용액에 KOH (0.309 g, 5.5 mmol, 22 eq.)를 가하고 반응 혼합물을 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 완료후, H_2O (25 mL)를 가하고 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수 (2 x 40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 진공농축하였다. 조화합물은 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/20 to 1/5)로 정제하여 알릴기로 보호되는 찰콘을 얻었다.

[0022] **(*E*)-3-(4-(알릴옥시)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-1-(2,4-*비스*(알릴옥시)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-(4-(Allyloxy)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-1-(2,4-*bis*(allyloxy)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 32)**

[0023] 수율: 60%; 연황색 오일; R_f = 0.44 (EtOAc/hexane=1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.39 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.11-5.89 (3H, m), 5.44-5.37 (2H, m), 5.33-5.20 (5H, m), 5.16-5.12 (1H, m), 4.60 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.58 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.28 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.44 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.35 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.77 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.69 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.7, 160.4, 158.3, 157.5, 143.7, 133.6, 133.2, 133.1, 131.8, 131.1, 129.8, 129.7, 128.3, 127.8, 127.0, 124.5, 124.1, 122.9, 122.1, 118.0, 117.7, 111.6, 107.8, 69.4, 69.1, 28.8, 26.2, 18.5, 18.2.

[0024] **(*E*)-3-(4-(알릴옥시)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-1-(2,4-*비스*(알릴옥시)-5-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-(4-(Allyloxy)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-1-(2,4-*bis*(allyloxy)-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 33):**

[0025] 수율: 58%; 연황색 오일; R_f = 0.42 (EtOAc/hexane=1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.42 (1H, s), 6.11-5.98 (3H, m), 5.46-5.38 (2H, m), 5.32-5.22 (6H, m), 4.60-4.56 (6H, m), 3.34 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.29 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.75 (3H, s), 1.71 (6H, s), 1.70 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.9, 160.3, 158.1, 157.8, 142.2, 133.3, 133.1, 133.0, 132.9, 132.7, 132.2, 131.0, 129.5, 128.2, 125.2, 123.6, 122.5, 122.3, 122.2, 118.0, 117.8, 117.5, 111.6, 97.8, 70.2, 69.3, 69.1, 28.9, 28.2, 26.2, 18.2.

[0026] **(*E*)-3-(4-(알릴옥시)-3-메톡시페닐)-1-(2,4-*비스*(알릴옥시)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-(4-(Allyloxy)-3-methoxyphenyl)-1-(2,4-*bis*(allyloxy)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 34):**

[0027] 수율: 82%; 연황색 오일; R_f = 0.22 (EtOAc/hexane=1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.12 (1H, s), 6.85 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.04-5.91 (3H, m), 5.44-5.26 (5H, m), 5.22 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.64 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.60 (2H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.29 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.91 (3H, s), 3.44 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.77 (3H, s), 1.69 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.3, 160.6, 157.5, 150.2, 149.6, 143.4, 133.7, 133.0, 132.9, 131.8, 129.8, 128.5, 126.8, 124.5, 123.2, 122.9, 118.6, 117.8, 117.7, 113.0, 110.5, 107.9, 70.0, 69.4, 56.2, 26.2, 23.5, 18.5.

[0028] **(*E*)-3-(4-(알릴옥시)페닐)-1-(2,4-비스(알릴옥시)-3,5-*비스*(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-(4-(Allyloxy)phenyl)-1-(2,4-bis(allyloxy)-3,5-*bis*(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 35):**

[0029] 수율: 88%; 연황색 오일; R_f = 0.36 (EtOAc/hexane=1/10); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 7.54 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 7.36 (1H, s), 6.90 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.15-5.99 (2H, m), 5.98-5.86 (1H, m), 5.46-5.38 (2H, m), 5.32-5.22 (5H, m), 5.12 (1H, dd, *J* = 10.5,

1.2 Hz), 4.56 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.32 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.26 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.42 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.34 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.76 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.70 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.6, 160.6, 159.0, 155.8, 143.6, 133.9, 133.6, 133.2, 132.9, 131.8, 131.4, 130.4, 130.2, 129.7, 129.5, 128.1, 124.3, 123.6, 122.7, 118.3, 118.0, 117.5, 115.3, 77.1, 74.8, 69.1, 28.5, 26.2, 26.1, 24.3, 18.6, 18.4.

[0030] **(*E*)-3-(4-(알릴옥시)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-1-(2,4-*비*스(알릴옥시)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-(4-(Allyloxy)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-1-(2,4-*bis*(allyloxy)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 36):**

[0031] 수율: 69%; 연황색 오일: R_f = 0.40 (EtOAc/hexane=1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.54 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.50 (1H, s), 6.10-5.98 (3H, m), 5.47-5.38 (3H, m), 5.32-5.23 (4H, m), 4.57 (6H, t-like m), 3.34 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.74 (3H, s), 1.71 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.6, 162.9, 159.3, 158.2, 142.4, 133.2, 133.1, 133.0, 132.8, 132.6, 131.0, 129.5, 128.3, 128.0, 125.0, 123.1, 122.2, 118.4, 118.1, 117.5, 111.6, 106.4, 100.6, 69.6, 69.3, 69.0, 28.9, 26.3, 18.3.

[0032] **(*E*)-3-(4-(알릴옥시)-3-메톡시-5-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-1-(2,4-**

[0033] **-*비*스(알릴옥시)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-3-(4-(Allyloxy)-3-methoxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-1-(2,4-*bis*(allyloxy)phenyl)prop-2-en-1-one} (화합물 37):**

[0034] 수율: 86%; 연황색 오일. R_f = 0.29 (EtOAc/hexane=1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.56 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 6.50 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.14-5.98 (3H, m), 5.47 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz), 5.43-5.30 (3H, m), 5.27-5.20 (3H, m), 4.59 (4H, td, *J* = 4.8, 1.2 Hz), 4.51 (2H, dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 3.86 (3H, s), 3.35 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.73 (3H, s), 1.71 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.3, 163.1, 159.4, 153.0, 147.9, 142.3, 136.2, 134.5, 133.0, 132.8, 132.7, 131.3, 126.4, 123.2, 123.0, 122.7, 118.3, 118.0, 117.6, 109.6, 106.7, 100.7, 74.1, 69.7, 69.3, 56.0, 29.0, 26.1, 18.2.

[0035] **(*E*)-1-(2,4-*비*스(알릴옥시)-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-3-(2,2-다이메틸-2H-크로멘-6-일)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-*bis*(Allyloxy)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-3-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)prop-2-en-1-one} (화합물 38):**

[0036] 수율: 90%; 연황색 오일; R_f = 0.44 (EtOAc/hexane=1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.32 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 6.10-5.90 (2H, m), 5.64 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.41 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.31 (1H, d, *J* = 17.1, 1.8 Hz), 5.30-5.14 (3H, m), 4.60 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.28 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.44 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.77 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.45 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.4, 160.5, 157.5, 155.3, 143.3, 133.6, 133.1, 131.8, 131.4, 130.2, 129.7, 128.1, 126.9, 126.8, 124.5, 124.1, 122.9, 122.0, 121.5, 118.1, 117.7, 117.0, 107.8, 77.4, 77.1, 69.4, 28.7, 26.2, 23.5, 18.5.

[0037] **(*E*)-1-(2,4-*비*스(알릴옥시)페닐)-3-(2,2-다이메틸-8-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-2H-크로멘-6-일)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-*bis*(Allyloxy)phenyl)-3-(2,2-dimethyl-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2H-chromen-6-yl)prop-2-en-1-one} (화합물 39):**

[0038] 수율: 65%; 연황색 오일. R_f = 0.40 (EtOAc/hexane=1/5); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.55 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 6.50 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.29 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 6.12-5.98

(2H, m), 5.63 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 5.46 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.42 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.33-5.25 (3H, m), 4.60 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.26 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.73 (6H, s), 1.43 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.6, 162.9, 159.3, 152.9, 142.6, 133.0, 132.8, 132.6, 131.1, 130.1, 129.8, 127.7, 124.8, 123.1, 122.4, 121.2, 118.5, 118.1, 106.4, 100.6, 77.2, 69.6, 69.3, 28.6, 26.3, 18.3.

[0039] **(*E*)-1-(2,4-*비*스(알릴옥시)페닐)-3-(8-메톡시-2,2-다이메틸-2H-크로멘-6-일)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-*bis*(Allyloxy)phenyl)-3-(8-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)prop-2-en-1-one} (화합물 40):**

[0040] 수율: 90%; 연황색 오일. R_f = 0.23 (EtOAc/hexane=1/4); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.55 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz), 6.49 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.29 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 6.12-5.97 (2H, m), 5.64 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 5.46 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.41 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz), 5.30 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz), 5.26 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.87 (3H, s), 1.49 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190.2, 163.0, 159.3, 148.6, 144.3, 142.2, 133.1, 132.8, 132.7, 131.3, 128.0, 125.3, 122.9, 122.1, 121.9, 120.4, 118.4, 118.0, 111.4, 106.5, 100.6, 77.6, 69.6, 69.3, 56.4, 28.5.

[0041] **알릴기 탈보호기화의 일반적인 절차:**

[0042] 다이- 또는 트리-알릴옥시 찰콘 (tri-allyloxy chalcone) (0.15 mmol)을 무수 MeOH (2.5 mL)에 넣고 교반한 용액에 K_2CO_3 (0.124 g, 0.9 mmol, 6 eq.)와 $Pd(PPh_3)_4$ (2 mmol%)를 상온에서 가하고 2분간 가스를 제거하였다. 반응 혼합물은 60℃에서 한 시간 내지 한 시간 반 동안 교반하였다. 반응 완료후 용매는 진공에서 제거하였다. 조화합물에 EtOAc (30 mL), H_2O (15 mL) 및 1N HCl (1.5 mL)을 가하고 두 층을 분리하였다. 수용액층은 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 식염수 (2 x 40 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조한 다음 진공농축하였다. 조화합물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/hexane = 1/5 to 1/1)로 정제하여 순수한 찰콘을 얻었다.

[0043] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-3-(4-하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-3-(4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (칸조놀 C) (화합물 1):**

[0044] 수율: 87%; 황색 고체; 녹는점: 129-131 ℃; R_f = 0.23 (EtOAc/hexane=1/3); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.31 (1H, br s), 5.78 (1H, br s), 5.33-5.26 (2H, m), 3.46 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.38 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.83 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.76 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.4, 164.0, 161.6, 157.1, 144.8, 135.9, 135.7, 131.1, 129.4, 128.5, 127.8, 121.4, 117.9, 116.6, 114.4, 114.3, 108.0, 30.0, 26.2, 22.2, 18.4; EI-MS: 392 (M^+), 375, 337.

[0045] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시-5-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-3-(4-하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-3-(4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (스티퓰린) (화합물 2):**

[0046] 수율: 60%; 황색 고체; 녹는점: 120-122 ℃; R_f = 0.44 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.64 (1H, s), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.43 (1H, s), 5.96 (1H, s), 5.62 (1H, s), 5.39-5.33 (2H, m), 3.42 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.38 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.83 (12H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.0, 165.0, 161.6, 157.1, 144.7, 135.9, 135.6, 131.3, 131.2, 128.5, 127.9, 127.6, 121.8, 121.2, 118.8, 117.9, 116.6, 114.6, 104.3, 30.1, 29.6, 26.2, 18.4; EI-MS: 392 (M^+), 375, 337.

[0047] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one} (크로타오릭신) (3):**

[0048] 수율: 86%; 황색 고체; 녹는점: 160-162 ℃; R_f = 0.22 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 7.98 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.54 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.34-5.29 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.41 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.82 (3H, s), 1.68 (3H,s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3COCD_3) δ 192.2, 164.4, 162.0, 149.8, 148.0, 144.7, 130.8, 129.6, 127.3, 124.2, 122.6, 117.9, 115.5, 115.4, 113.7, 111.3, 107.3, 55.8, 25.4, 21.8, 17.4; EI-MS: 354 (M^+), 337, 149.

[0049] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시-3,5-비스(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxy-3,5-bis(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one} (메디카제닌) (화합물 4):**

[0050] 수율: 87%; 황색 거품형 고체; R_f = 0.27 (EtOAc/hexane=1/4); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.28 (1H, s), 5.86 (1H, s), 5.32-5.24 (2H, m), 3.45 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.32 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.83 (3H, s), 1.78 (6H, s), 1.75 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.3, 162.5, 160.4, 158.2, 144.1, 135.4, 134.9, 130.7, 128.7, 127.9, 122.2, 121.6, 119.1, 118.4, 116.2, 114.7, 113.9, 29.6, 26.2, 22.3, 18.4; EI-MS: 392 (M^+), 375, 337.

[0051] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)-3-(4-하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (리코아그로찰콘 A) (화합물 5):**

[0052] 수율: 89%; 황색 고체; 녹는점: 154-157 ℃; R_f = 0.22 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.42 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.39 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 6.28 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.34-5.30 (1H, m), 3.28 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 1.72 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 192.2, 166.2, 165.0, 158.2, 144.9, 132.1, 130.7, 128.9, 127.9, 126.5, 122.4, 116.6, 115.1, 113.5, 107.9, 102.6, 28.3, 25.0, 17.0; EI-MS: 324 (M^+), 253, 213.

[0053] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)-3-(4-하이드록시-3-메톡시-5-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one} (아비시논 D) (화합물 6):**

[0054] 수율: 68%; 황색 고체; 녹는점: 156-158 ℃; R_f = 0.19 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 8.05 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 7.42 (1H, s), 7.21 (1H, s), 6.44 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.36 (1H, s), 5.37-5.33 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.36 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.74 (3H, s), 1.72 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3COCD_3) δ 192.0, 166.8, 164.8, 147.7, 147.3, 145.3, 132.5, 132.1, 128.2, 126.4, 125.1, 122.6, 117.4, 113.8, 108.6, 108.0, 103.1, 56.0, 28.3, 25.4, 17.4; EI-MS: 354 (M^+), 191, 163.

[0055] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시-3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)-3-(2,2-다이메틸-2H-크로멘-6-일)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-3-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)prop-2-en-1-one} (파라토카르핀 C) (화합물 7):**

[0056] 수율: 58%; 황색 고체; 녹는점: 113-115 ℃; R_f = 0.44 (EtOAc/hexane=1/3); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ

9.38 (1H, br s), 8.00 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.56 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.85 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.33-5.28 (1H, m), 3.41 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.82 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.48 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3COCD_3) δ 192.1, 164.4, 162.0, 155.6, 143.8, 131.7, 130.8, 130.6, 129.6, 128.1, 127.1, 122.6, 121.7, 118.4, 116.8, 115.5, 113.7, 107.4, 77.3, 27.9, 25.4, 21.8, 17.4; EI-MS: 390 (M^+), 375, 203.

[0057] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)-3-(2,2-다이메틸-8-(3-메틸부트-2-엔-1-일)-2H-크로멘-6-일)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethyl-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2H-chromen-6-yl)prop-2-en-1-one} (안틸리손) (화합물 8):**

[0058] 수율: 76%; 황색 고체; 녹는점: 161-163 ℃; R_f = 0.33 (EtOAc/hexane=1/3); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.40 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.26 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 5.72 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.27-5.22 (1H, m), 3.26 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.76 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.42 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 192.0, 166.3, 165.1, 153.3, 144.4, 132.2, 131.8, 131.1, 130.6, 129.8, 127.4, 124.5, 122.5, 121.9, 121.5, 117.6, 113.5, 108.0, 102.6, 77.08, 28.3, 27.4, 24.9, 17.1; EI-MS: 390 (M^+), 279,241.

[0059] **(*E*)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)-3-(8-메톡시-2,2-다이메틸-2H-크로멘-6-일)프로프-2-엔-1-온 {(*E*)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(8-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)prop-2-en-1-one} (3-*O*-메틸아비시논 A) (화합물 9):**

[0060] 수율: 51%; 황색 고체; 녹는점: 182-185 ℃; R_f = 0.27 (EtOAc/hexane=1/2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.43 (2H, br s), 6.31 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 5.67 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 3.90 (3H, s), 1.49 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.0, 166.4, 163.2, 148.5, 145.1, 145.0, 132.1, 131.6, 127.3, 122.1, 121.9, 120.5, 117.9, 114.5, 112.1, 108.2, 104.0, 78.1, 56.6, 28.5; EI-MS: 352 (M^+), 203. 159.

[0061] **합성한 찰콘화합물의 약리학적 효과**

[0062] 이 콜라이 유래 지다당, 다이메틸술폭사이드(DMSO) 및 β-액틴 항체는 Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA)에서 구입하였다. DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium), 우태혈청 (FBS), 페니실린 및 스트렙토마이신은 Hyclone (Logan, UT, USA)에서 구입하였다. Cell Titer 96 Aqueous One Solution 및 Griess reagent system은 Promega (Madison, MI, USA)에서 구입하였다. 항-iNOS 항체는 Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA)에서 구입하였다.

[0063] **세포배양 및 세포생존율 분석**

[0064] RAW 264.7 쥐 대식세포는 한국 세포주은행(서울, 한국)에서 입수하여 10% FBS, 100 U/mL 페니실린과 100 mg/mL 스트렙토마이신을 함유한 DMEM에 넣고 37℃, 5% CO_2. 조건에서 배양하였다. 다양한 찰콘 유도체들이 세포생존율에 미치는 영향을 세포증식 분석에 사용하는 Cell Titer 96 Aqueous One Solution Assay를 이용하여 시험하였다. RAW 264.7 세포를 96웰 편평한 바닥을 가진 플레이트에 2×10^4 세포의 밀도로 깔고 찰콘 유도체를 각 플레이트에 지시된 농도로 가하였다. 24시간 배양 후 생존세포수를 제조자의 지시에 따라 계수하였다. 마이크로플레이트 판독기 (Tecan, San Jose, CA, USA)로 490 nm에서 광학밀도를 측정하였다.

[0065] **산화질소 측정**

[0066] 마우스 대식세포에 의해 생성된 산화질소의 양은 RAW 264.7 세포배양액의 상층액에서 측정하였다. RAW 264.7 세포를 2.5×10^5 세포의 밀도로 48-웰 세포배양 플레이트에 500 mL의 배양배지와 함께 가하고 12시간 동안 배양하

였다. 그 후 지시된 농도의 찰콘과 지다당 (100 mg/mL)으로 처리하고 24시간 동안 배양하였다. 산화질소의 양은 제조자의 지시에 따라 Griess reagent system을 이용하여 측정하였다.

[0067] **정량적 실시간 역전사 PCR (qRT-PCR)**

[0068] 트리졸 제제 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 이용하여 RAW 264.7 세포에서 총 RNA를 분리하였다. RNA Qualified RNase-Free DNase (Promega)를 이용하여 총 RNA로부터 DNA를 제거하고, cDNA는 GoScript™ 역전사 시스템 (Promega)으로 합성하였다. qRT-PCR 분석은 LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I (Roche Diagnostics)을 이용하여 LightCycler (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)로 수행하였다. 모든 실험은 두 번씩 반복하고 매번 세 번씩 수행하였다. 항존유전자로서 GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)의 전사체는 각 시료를 정상화하기 위한 참고용 내생 RNA로서 정량하였다. 상대적 양은 델타-델타-Ct 방법으로 평가하였다. 결과는 상대적 발현량으로 정상화하였는데, iNOS mRNA의 평균값을 GAPDH mRNA의 평균값으로 나누었다. 본 발명에서 사용한 프라이머는 마우스 iNOS: F 5'-CCT CCT CCA CCC TAC CAA GT-3', R 5'-CAC CCA AAG TGC TTC AGT CA-3'이다.

[0069] **웨스턴 블롯 분석**

[0070] 총 세포 용균액과 핵 단백질은 PRO-PREP 단백질 추출 용액 (iNtRON Bio-technology, Seongnam-Si, Korea)과 핵 추출 킷트 (Millipore, Billerica, MA, USA)를 이용하여 제조자의 지시에 따라 추출하였다. 총 세포 용균액과 핵 단백질 (30 ㎍ protein/lane)은 10% SDS-PAGE (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis)로 분리하였다. 분리된 단백질들은 나이트로셀룰로스 막으로 전기이동하였다. 시료를 호스래디쉬 퍼옥시데이즈-결합된 이차 항체와 함께 배양하여 면역반응성 띠를 탐지하고 WEST-ZOL plus 웨스턴 블롯 탐지 시스템 (iNtRON Biotechnology)과 Davinch-Chemi CAS-400SM 웨스턴 이미징 시스템 (Davinch-K, Seoul, Korea)을 이용하여 시각화하였다. 띠의 밀도는 Total Lab software (Davinch-K)로 평가하였다.

[0071] **통계 분석**

[0072] 데이터는 평균±표준편차로 나타내었다. 값은 일방 ANOVA (analysis of variance)와 본페로니 다중비교 포스트 시험 (Bonferroni multiple comparison post tests)으로 GraphPad Prism 4.0 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA)을 이용하여 평가하였다. p-값<0.05는 통계적으로 유의미함을 나타낸다.

표 1

Compound	NO Production (% inhibition)	
	1 μM	10 μM
Medium(MED)	1.13 ± 0.87 (98.87)***	1.13 ± 0.87 (98.87)***
1	131.54 ± 2.6 (-31.54) ***	124.48 ± 10.29 (-24.48)***
2	124.14 ± 1.43 (-24.14) ***	103.13 ± 5.1 (-3.13)
3	124.98 ± 6.49 (-24.98) ***	99.72 ± 11.36 (0.28)
4	116.27 ± 2.95 (-16.27) ***	82.26 ± 0.8 (17.74)***
5	125.30 ± 4.79 (-25.3)***	53.58 ± 2.41 (46.42)***
6	120.10 ± 2.03 (-20.1)***	39.59 ± 4.31 (60.41)***
7	124.2 ± 2.91 (-24.2)***	129.9 ± 2.52 (-29.9)***
8	119.20 ± 0.64 (-19.2)***	58.09 ± 0.94 (41.91)***
9	107.21 ± 3.51 (-7.21)**	16.45 ± 0.89 (83.55)***
LPS	99.99 ± 3.76 (0.01)	99.99 ± 3.76 (0.01)

The results are reported as mean value ± SEM for n=3. Statistical significance is based on the difference when compared with LPS-treated groups (**$P < 0.01$, ***$P < 0.001$).
% Inhibition is based on LPS as shown in parenthesis.

[0073]

표 2

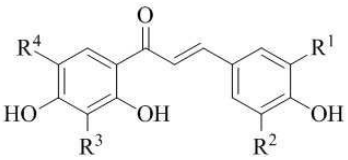
Compound	Proliferation	
	1 μM	10 μM
Medium(MED)	99.77 ± 4.23	99.77 ± 4.23
1	112.35 ± 15.75	93.56 ± 5.91
2	108.03 ± 11.72	157.63 ± 8.06*
3	112.35 ± 15.75	113.36 ± 8.80
4	108.03 ± 9.41	99.25 ± 2.71
5	99.24 ± 0.63	111.37 ± 11.13
6	99.16 ± 3.26	103.85 ± 2.0
7	105.45 ± 6.96	97.43 ± 2.22
8	108.47 ± 2.86	98.24 ± 10.12
9	106.66 ± 5.82	92.74 ± 1.40*

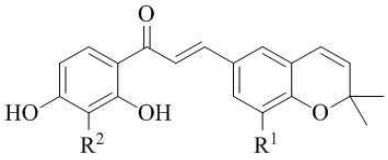
The results are reported as mean value ± SEM for n=3. Statistical significance is based on the difference when compared with Medium groups (*P < 0.05).

[0074]

도면

도면1





1 R^1, R^3 = prenyl, R^3, R^4 = H (**kanzonol C**)

2 R^1, R^4= prenyl, R^2, R^3 = H (**stipulin**)

3 R^1 = OMe, R^3 = prenyl, R^2, R^4 = H (**crotaorixin**)

4 R^1, R^2 = H, R^3, R^4 = prenyl (**medicagenin**)

5 R^1 = prenyl, R^2, R^3, R^4 = H (**licoagrochalcone A**)

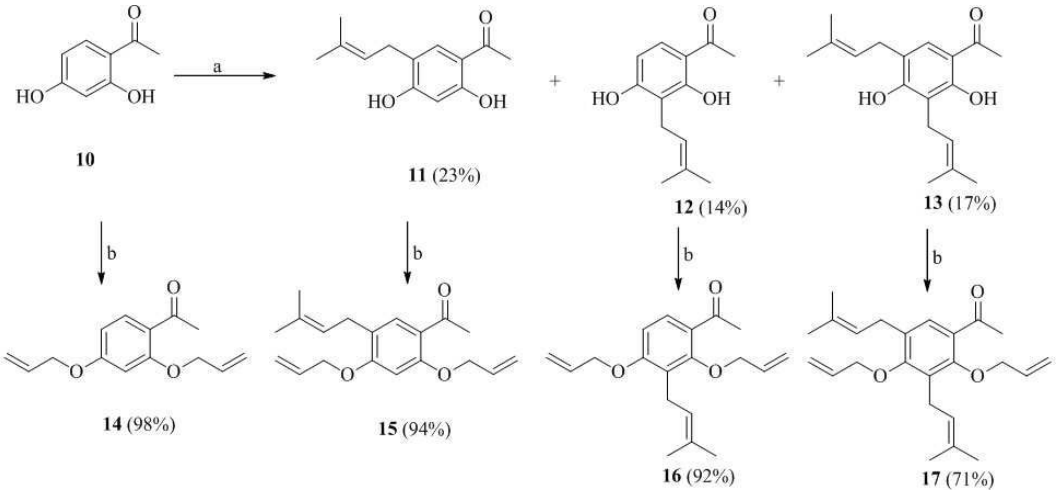
6 R^1 = prenyl, R^2 = OMe, R^3, R^4 = H (**abyssinone D**)

7 R^1 = H, R^2 = prenyl (**paratocarpin C**)

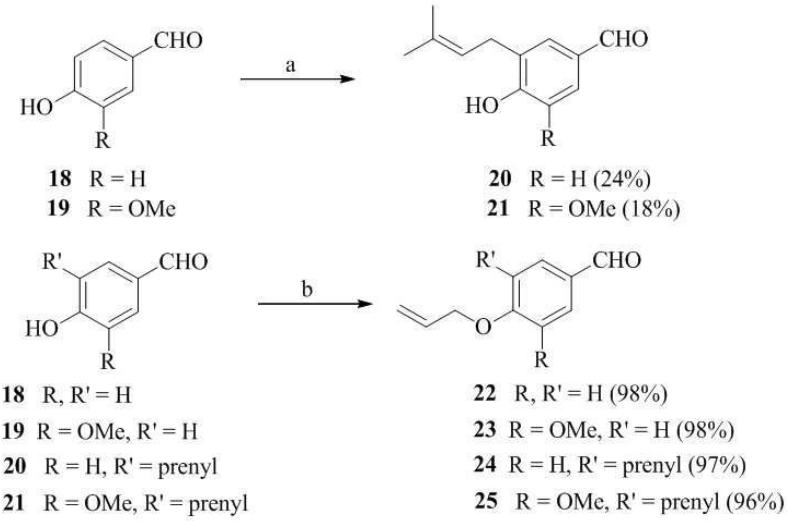
8 R^1 = prenyl, R^2 = H (**anthyllisone**)

9 R^1 = OMe, R^2 = H (**3-*O*-methylabyssinone A**)

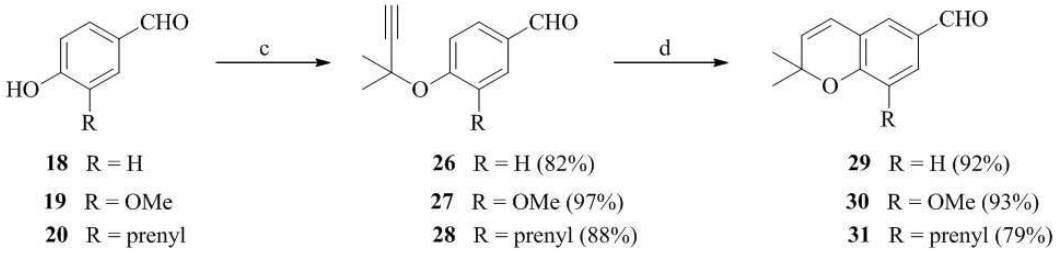
도면2


a
b
10
11 (23%)
12 (14%)
13 (17%)
14 (98%)
15 (94%)
16 (92%)
17 (71%)

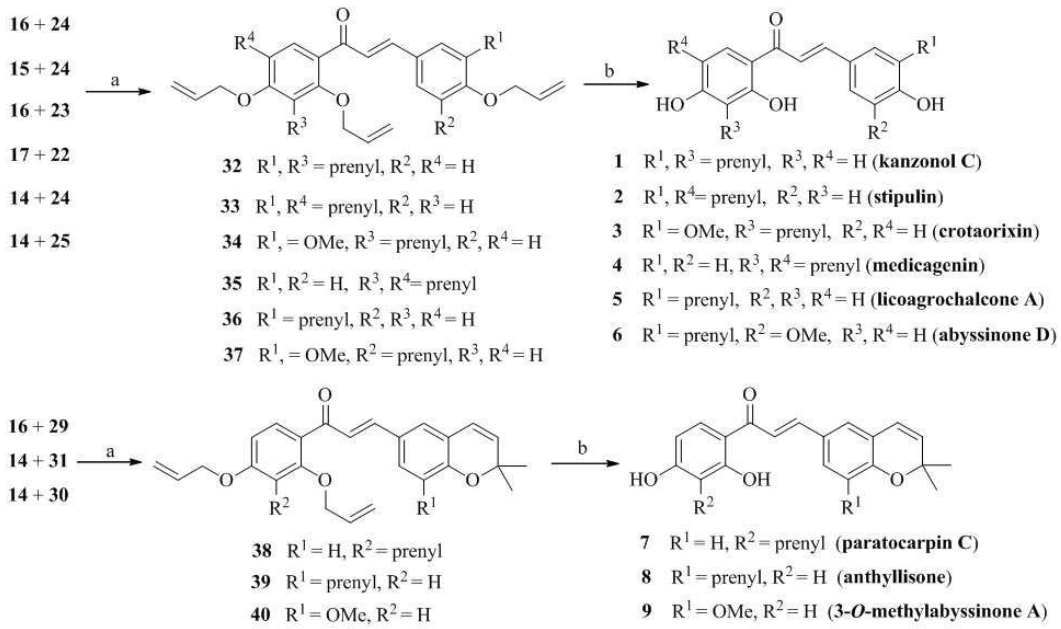
도면3


a
b
18 R = H
19 R = OMe
20 R = H (24%)
21 R = OMe (18%)
18 R, R' = H
19 R = OMe, R' = H
20 R = H, R' = prenyl
21 R = OMe, R' = prenyl
22 R, R' = H (98%)
23 R = OMe, R' = H (98%)
24 R = H, R' = prenyl (97%)
25 R = OMe, R' = prenyl (96%)

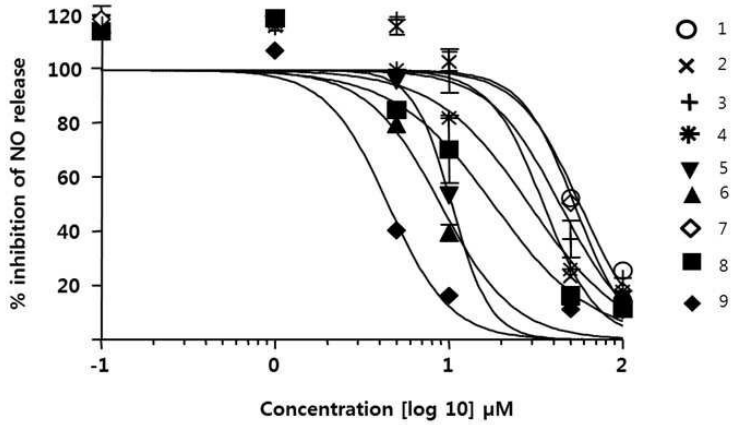
도면4


c
d
18 R = H
19 R = OMe
20 R = prenyl
26 R = H (82%)
27 R = OMe (97%)
28 R = prenyl (88%)
29 R = H (92%)
30 R = OMe (93%)
31 R = prenyl (79%)

도면5



도면6



IC_{50} Values (μM) 1: 56.75, 2: 35.40, 3: 41.39, 4: 29.09, 5: 10.41, 6: 9.65, 7: 52.71, 8: 15.34, 9: 4.50