



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월14일

(11) 등록번호 10-2421065

(24) 등록일자 2022년07월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4738 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2013.01)

A61K 31/4738 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0086573

(22) 출원일자 2020년07월14일

심사청구일자 2020년07월14일

(65) 공개번호 10-2022-0008474

(43) 공개일자 2022년01월21일

(56) 선행기술조사문헌

Myungock Kim 외 2명, J. Org. Chem., Vol. 78, No. 20, pp. 10395-10404, 2013.09.25

Yun Liu 외 1명, J. Org. Chem., Vol. 77, No. 2, pp. 1191-1197, 2012.01.03

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

김익연

서울특별시 마포구 마포대로24길 16, 109동 202호 (아현동, 공덕자이 아파트)

남궁완

인천광역시 연수구 원인제로 124, 103동 1905호 (동춘동, 한양1차아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 13 항

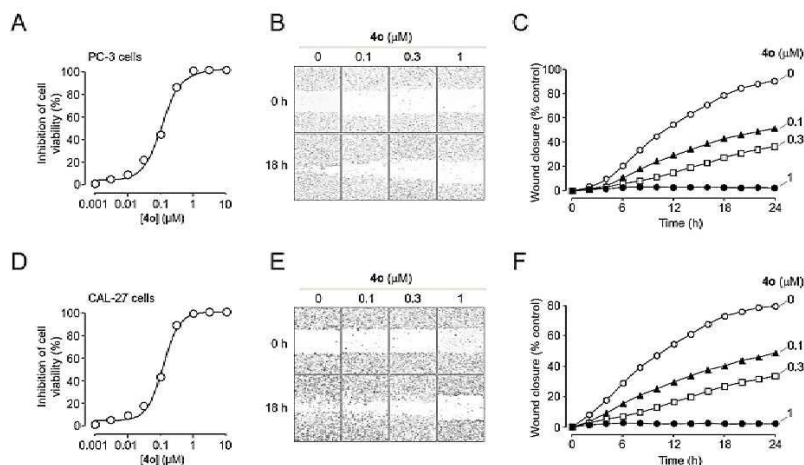
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 새로운 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 제조방법 및 이를 포함하는 항암제 조성물

(57) 요약

본 발명은 전립선암 및 구강암의 예방 또는 치료 효과를 갖는 신규한 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 신규 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 전립선암 및 구강암의 예방 또는 치료에 있어서, 이들 난치암을 보다 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

서요한

인천광역시 연수구 송도과학로27번길 55, 202동
4038호(송도동, 롯데캐슬 캠퍼스타운)

딜가 라즈 조시

인천광역시 연수구 함박로67번길 16-11, 204호(연수동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	NRF-2020R1A2C2005961
과제번호	2020-11-0375
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	[통합이지바로]헤테로고리 화학공간의 확장 연구(1/5)
기 여 율	50/100
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	NRF-2017R1A2A2A05069364
과제번호	2020-11-0211
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	[통합이지바로]생리활성 천연물 기반 신규 골격 라이브러리 구축(4/4)
기 여 율	40/100
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.03.01 ~ 2020.08.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	NRF-2018R1A6A1A03023718
과제번호	1345315659
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	정부-교육부-한국연구재단-기초연구기반구축사업-대학중점연구소지원사업(이공)
연구과제명	Ezbaro_난치성 질환 치료를 위한 트랜스포톤 제어 기술 개발(2/3, 1단계)
기 여 율	10/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

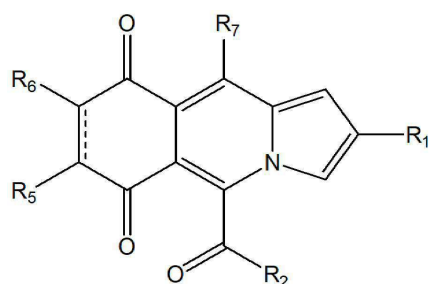
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬 에스터, 또는 나이트릴이고,

R₂는 수소; 할로젠; 하이드록시; C₁-C₄ 알킬; C₁-C₄ 알콕시; 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠 또는 페닐로 치환되거나 비치환된 페닐; 나프탈레닐; 또는 퓨란일;이며,

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 아릴, 페녹시, 또는 모폴리닐이거나,

R₅ 및 R₆는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 질소 원자를 하나 내지 둘 포함하거나 포함하지 않는 6 원자의 고리(ring)를 형성하며,

R₇은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시이고,

상기 화학식 1에서 실선과 점선의 이중선(====)으로 표현된 결합선은, 단일 탄소-탄소 결합 또는 2중 탄소-탄소 결합을 나타낸다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

R₁은 수소, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬 에스터이고,

R₂는 C₁-C₄ 알킬; 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠 또는 페닐로 치환되거나 비치환된 페닐; 나프탈레닐; 또는 퓨란일;이며,

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알콕시, 페녹시, 또는 모폴리닐이거나,

R₅ 및 R₆는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 6원의 탄화수소 화합물, 또는 방향족 헤테로 고리 화합물을 형성하며,

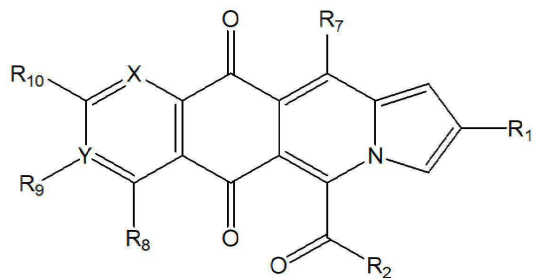
R₇은 수소, 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식2의 구조를 갖는 것인 화합물:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R₁은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬 에스터, 또는 나이트릴이고,

R₂는 수소; 할로젠; 하이드록시; C₁-C₄ 알킬; C₁-C₄ 알콕시; 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠 또는 페닐로 치환되거나 비치환된 페닐; 나프탈레닐; 또는 퓨란일;이며,

R₇은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 페닐, 또는 할로젠이고,

R₈은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시이며,

R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시이고,

여기에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 질소, 또는 탄소이다.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 화학식 2에서,

R₁은 수소, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬 에스터이고,

R₂는 C₁-C₄ 알킬; 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠 또는 페닐로 치환되거나 비치환된 페닐; 나프탈레닐; 또는 퓨란일;이며,

R₇은 C₁-C₄ 알킬, 또는 수소이며,

R₈은 C₁-C₄ 알콕시, 하이드록시, 또는 수소이고,

R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, 또는 수소이며,

여기에서 X 및 Y는 각각 독립적으로 질소, 또는 탄소이다.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

R₁은 수소, 할로젠, 또는 C₁-C₄ 알킬 에스터이고,

R₂는 C₁-C₄ 알킬; 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠 또는 페닐로 치환되거나 비치환된 페닐; 또는 나프탈레닐;이며,

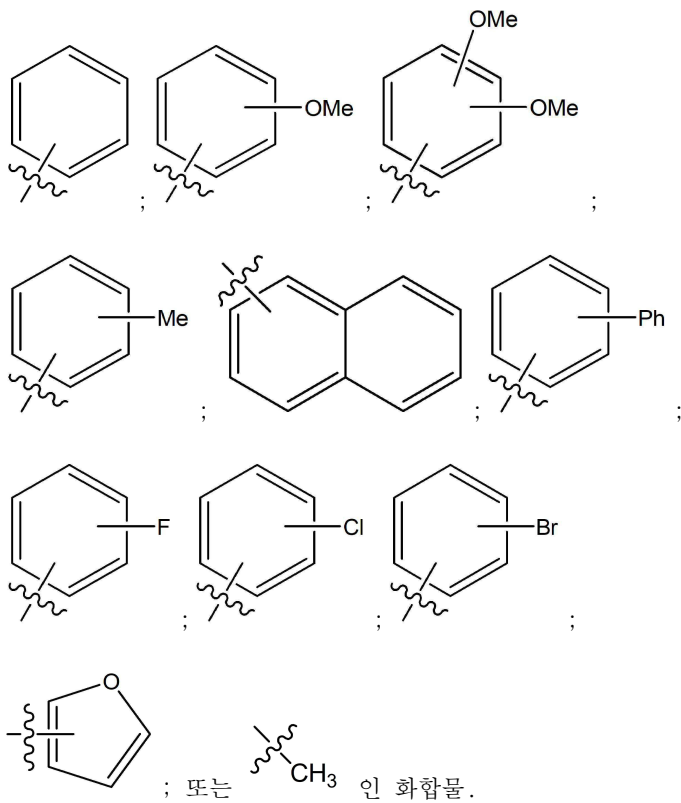
R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알콕시, 페녹시, 또는 모폴리닐이며,

R₇은 수소이다.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R₂는



청구항 7

제 2항에 있어서,

상기 6원의 탄화수소 화합물은 벤젠, 또는 사이클로헥센인 화합물.

청구항 8

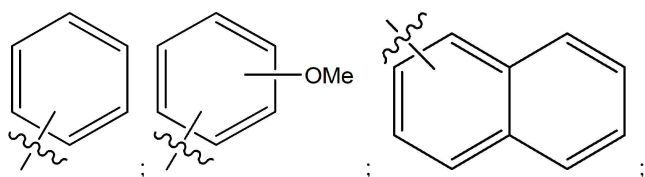
제 2항에 있어서,

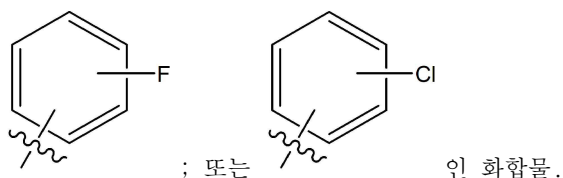
상기 방향족 헤테로 고리 화합물은 피리딘, 또는 피리미딘인 화합물.

청구항 9

제 5항에 있어서,

R₂는





청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은,

- 5-벤조일벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(3-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(4-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(2,5-다이메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(4-메틸벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(2-나프토일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-([1,1'-바이페닐]-4-카보닐)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(4-플루오로벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(4-클로로벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(4-브로모벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-(푸란-2-카보닐)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-아세틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-벤조일-7-하이드록시벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-벤조일-7-메톡시벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
- 5-벤조일피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-(4-클로로벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-벤조일-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-벤조일-7-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-(4-플루오로벤조일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-(4-클로로벤조일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-(2-나프토일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-벤조일-7,8-다이메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 11-벤조일인돌리지노[7,6-g]퀴놀린-5,12-디온;
- 6-벤조일인돌리지노[6,7-g]퀴나졸린-5,12-디온;
- 5-벤조일-8-페녹시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-벤조일-8-모폴리노피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
- 5-벤조일-7-모폴리노피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;

2-브로모-5-(4-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
 2-브로모-8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온;
 에틸5-(4-메톡시벤조일)-6,11-다이옥소-6,11-다이하이드로벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-2-카복실레이트;
 에틸8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)-6,9-다이옥소-6,9-다이하이드로피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-2-카복실레이트;
 5-(4-메톡시벤조일)-12-메틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온;
 5-벤조일-8,9-다이메틸-6a,7,10,10a-테트라하이드로벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온; 또는
 5-벤조일-8,9-다이메틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온; 인 화합물.

청구항 11

제 1항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서

상기 암은 전립선암인, 약학적 조성물.

청구항 13

제 11항에 있어서

상기 암은 구강암인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 제조방법 및 이를 포함하는 항암제 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 퀴논(quinone)과 인돌리진(indolizine)은 다수의 생물학적 활성 천연 및 합성 제품에 자주 포함되는 두 가지 기본 화학 골격이다. 실제로, 각각의 코어는 치료 가능성을 갖는 많은 물질의 하부 구조로서 널리 사용되어왔다. 더욱이, 이들 2 개의 약동학(pharmacophores)으로 구성된 하이브리드 화합물은 항균 및 항암 활성을 포함하여 다양한 흥미로운 약리학적 활성을 갖는 것으로 알려져 있다. [비특허문헌 0001-0003]

[0003] 따라서, 이러한 하이브리드 모티프에 대한 많은 합성 접근법이 보고되었다. 예를 들어, 피리도[1,2-a]인돌-1,4-디온 유도체는 퀴논, 피리딘 및 아세틸렌 다이카복실레이트의 3 성분 커플링에 의해 접근되었고, 피리도[2,1-a]아이소인돌-7,10-디온(2)[비특허문헌 0004-0007]은 피리딘-유래 아조메틴(quine-derived azomethines)으로 퀴논의 1,3-이극성 고리 첨가에 의해 합성되었다. 두 경우 모두, 중심 피롤 고리는 환형을 통해 형성된다. 새로운 하이브리드 구조를 생성하려는 지속적인 노력의 일환으로, 본 발명자들은 신규한 퀴논-인돌리진 분자 하이브리드 구조가 N-치환된 피롤-2-카복스알데히드 및 퀴논의 고리를 통해 구축될 것이라고 추론했다. 기계적으로, 본 발명자들은 중앙 피리딘 고리가 도미노 마이클 첨가-분자 알돌-탈수-방향족 절차에 의해 형성될 것으로 예상하였다. 실제로, 이 아이디어는 온화한 조건 하에서 실현되었으며 이들 화합물 및 이들의 유도체의 생물학적 연구는 본 논문의 주제인 전립선암 및 구강 편평 상피암 세포에 대한 항암 효과를 나타냈다.

[0004] 남성의 암으로 인한 모든 사망의 약 6.6 %를 차지하는 전립선암은 남성의 암 관련 사망의 다섯 번째 주요 원인이다 [비특허문헌 0008]. 전이는 전립선암 진단 당시 환자의 약 5 %에서 발견되며 [비특허문헌 0009], 테스토스테론을 고갈시키고 안드로겐 수용체 신호 전달을 억제하는 조기 호르몬 요법은 대부분의 전립선암 환자에게 효과적이다. 그러나 여전히 ~20 %의 환자가 5 년 이내에 거세 저항성 전립선암 (CRPC)으로 발전한다 [비특허문헌 0010, 0011]. 구강암은 전 세계적으로 가장 흔한 악성 종양 중 하나이며, 이 중 90 %는 구강 편평 상피암 (OSCC)이다 [비특허문헌 0012, 0013]. 진단 및 치료 전략에서 상당한 진전이 있었지만 OSCC 환자의 5 년 생존율은, 주로 충분하지 않은 효과와 높은 전이율로 인해 낮게 유지된다 [비특허문헌 0014, 0015]. 따라서, 전립선암

및 구강 편평 상피암을 위한 새로운 치료제 개발이 시급하다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) [비특허문헌 0001]Eur. J. Med. Chem., 127 (2017) 166-173.
 (비특허문헌 0002) [비특허문헌 0002]Bioorg. Med. Chem., 26 (2018) 4886-4897.
 (비특허문헌 0003) [비특허문헌 0003]Eur. J. Med. Chem., 152 (2018) 195-207.
 (비특허문헌 0004) [비특허문헌 0004]Angew. Chem. Int. Ed., 52 (2013) 1003-1007.
 (비특허문헌 0005) [비특허문헌 0005]Chem. Sci., 6 (2015) 436-441.
 (비특허문헌 0006) [비특허문헌 0006]Synthesis, 2010 (2010) 4007-4014.
 (비특허문헌 0007) [비특허문헌 0007]Org. Biomol. Chem., 8 (2010) 4921-4926.
 (비특허문헌 0008) [비특허문헌 0008]Ca-Cancer J. Clin., 68 (2018) 394-424.
 (비특허문헌 0009) [비특허문헌 0009]Ca-Cancer J. Clin., 68 (2018) 7-30.
 (비특허문헌 0010) [비특허문헌 0010]Clin. Cancer Res., 15 (2009) 4792-4798.
 (비특허문헌 0011) [비특허문헌 0011]Int. J. Clin. Pract., 65 (2011) 1180-1192.
 (비특허문헌 0012) [비특허문헌 0012]J Oral Biol Craniofac Res., 6 (2016) S51-S54.
 (비특허문헌 0013) [비특허문헌 0013]OncoTargets Ther., 11 (2018) 3989-4000.
 (비특허문헌 0014) [비특허문헌 0014]Arch. Oral Biol., 95 (2018) 141-148.
 (비특허문헌 0015) [비특허문헌 0015]Cancer Chemother. Pharmacol., 81 (2018) 549-554.

발명의 내용

해결하려는 과제

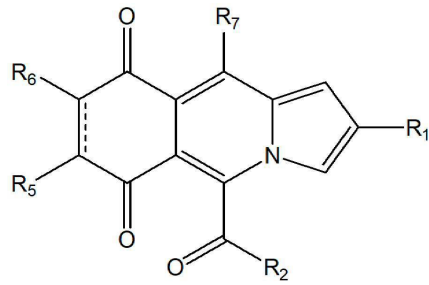
- [0006] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명자들은 항암을 목적으로 하는 전립선암 세포인 PC-3 세포와 구강 편평 상피암 세포인 CAL-27 세포를 억제하는 신규 물질을 찾고자 예의 연구한 결과, PC-3 및 CAL-27 세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 신규한 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체를 확인하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0007] 이에, 본 발명의 목적은, 전립선암 및 구강암 세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 신규한 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은, 전립선암 및 구강암 세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 신규한 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 전립선암 및 구강암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0013] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허

용 가능한 염을 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬 에스터, 또는 나이트릴이고,

R₂는 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐, 나프탈레닐, 또는 C₃-C₆ 헤테로 고리 화합물이며,

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 또는 페닐이고,

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 아릴, 페녹시, 또는 모폴리닐 이거나,

R₅ 및 R₆는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 질소 원자를 하나 내지 둘 포함하거나 포함하지 않는 6 원자의 고리(ring)를 형성하며,

R₇은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시이고,

상기 화학식 1에서 실선과 점선의 이중선(=)으로 표현된 결합선은, 단일 탄소-탄소 결합, 또는 2중 탄소-탄소 결합을 나타낸다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 전립선암, 구강암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명의 일 구현 예로서, 상기 조성물은 암세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으킬 수 있다.

발명의 효과

본 발명에 따른 신규 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 암세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 활성을 나타내는바, 상기 유도체를 포함하는 약학적 조성물은 암, 예컨대 전립선암, 구강암 등의 예방 및 치료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

도 1은, 생리활성을 지니는 퀴논 및 인돌리진들의 화학식이다.

도 2는, 본 발명의 4s 화합물의 결정 구조이다.

도 3은, 본 발명의 4o 화합물의 PC-3 및 CAL-27 세포에서 세포 생존력 및 이동에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다(A: PC-3 세포를 72 시간 동안 지시 된 농도에서 4o로 배양, B-C: 스크래치 이동 분석을 PC-3 세포에서 수행, D: CAL-27 세포를 72 시간 동안 지시 된 농도에서 4o로 배양, E-F: 스크래치 이동 분석을 CAL-27 세포에서 수행, 스크래치 이동 분석은, 세포를 0.1, 0.3 및 1 μ M의 4o로 처리하고 스크래치 후 0 시간 및 18 시간에 대표적인 이미지를 촬영함, 상처 봉합을 24 시간 동안 측정(평균 \pm S.E., n = 3-4)).

도 4는, 본 발명의 4o 화합물의 PC-3 및 CAL-27 세포에서 Caspase-3 활성 및 PARP의 절단에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다(A-B: 세포를 24 시간 동안 1 μ M의 4o와 인큐베이션 한 다음, 2 μ M의 Caspase-3 기질 및 1 μ M Hoechst 33342 를 20 분 동안 처리함, 흰색 막대는 200 μ m, C-D: 세포를 24 시간 동안 지시된 농도의 4o 로 배양한 다음, 1 μ M의 Caspase-3 기질을 30 분 동안 처리, Caspase-3 활성은 10 μ M Ac-DEVD-CHO (평균 \pm S.E., n = 3-4)에 의해 억제됨, E-F: 세포를 24 시간 동안 4o로 배양하였다. 웨스턴 블롯팅(western blotting)을 사용하여 PARP, 절단 PARP 및 β -액틴을 검출함, ** P<0.01, *** P<0.001).

도 5는, 도 3과 동일한 방법으로, 본 발명의 4s 화합물의 PC-3 및 CAL-27 세포에서 세포 생존력 및 이동에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 6은, 도 4와 동일한 방법으로, 본 발명의 4s 화합물의 PC-3 및 CAL-27 세포에서 Caspase-3 활성 및 PARP의 절단에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 7은, 도 3과 동일한 방법으로, 본 발명의 4p 화합물의 PC-3 및 CAL-27 세포에서 세포 생존력 및 이동에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다.

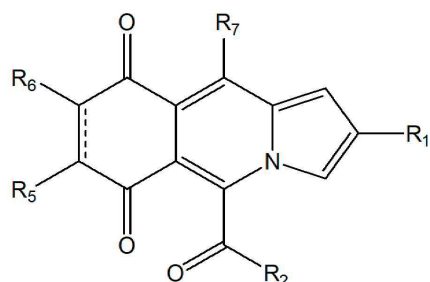
도 8은, 도 4와 동일한 방법으로, 본 발명의 4p 화합물의 PC-3 및 CAL-27 세포에서 Caspase-3 활성 및 PARP의 절단에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 상세히 설명하기로 한다.

본 발명은, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬 에스터, 또는 나이트릴이고,

R₂는 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐, 나프탈레닐, 또는 C₃-C₆ 헥테로 고리 화합물이며,

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 또는 페닐이고,

R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 아틸, 페녹시, 또는 모폴리닐 이거나,

R₅ 및 R₆는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 질소 원자를 하나 내지 둘 포함하거나 포함하지 않는 6 원자의 고리(ring)를 형성하며,

R₇은 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시이고,

상기 화학식 1에서 실선과 점선의 이중선(====)으로 표현된 결합선은, 단일 탄소-탄소 결합, 또는 2중 탄소-탄소 결합을 나타낸다.

"알킬"은 일반적으로 명시된 수의 탄소원자 (예컨대, 1 내지 12개의 탄소원자)를 갖는 선형 및 분지형 포화 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기의 예는 제한 없이 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 n-헵틸 등을 포함한다. 알킬은 부착이 원자가 필요조건을 위반하지 않는

다면 임의의 고리 원자에서 부모 기(parent group) 또는 기재(substrate)에 부착될 수 있다. 마찬가지로, 알킬기 또는 알케닐기는, 부착이 원자가 요구조건을 위반하지 않는다면 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있다.

[0042] "알콕시"는 산소와 결합된 알킬기이다. (R-O)알콕시기의 범위는 매우 크며, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시가 있다.

[0043] "페닐"은 탄소와 수소로 이루어진 작용기로, 벤젠에서 수소 1개를 제거해 유도되는 치환기이다. 아릴기 중 가장 간단한 것이며, 약어로 -Ph로 표기할 수 있다. 매우 안정적이며, 많은 유기 화합물에서 발견된다. 가장 단순한 화합물은 페놀(C_6H_5OH)이다.

[0044] "할로젠"은 주기율표 17족에 속하는 원소들로, 최외각 전자 껍질에 전자가 7개 존재하기 때문에 다른 원소로부터 전자를 얻어 음이온이 되기 쉽다. 각 주기에서 비금속성이 가장 크고, 반응성이 크기 때문에 주로 다른 원소와 화합물의 형태로 존재한다. 불소, 염소, 브롬, 아이오딘 등이 있다.

[0045] "하이드록시"는 구조식이 -OH 으로 표시되는 작용기이다.

[0046] "알킬 에스터"는 $-COOR$ 과 같은 일반식을 가지며, 여기에서 R은 C_1-C_4 알킬을 나타낸다. 알킬 에스터는 예를 들어, 에틸 에스터 일 수 있다.

[0047] "헤테로 고리 화합물"은 고리 화합물 중 고리를 이루는 원소가 2개 이상인 화합물이다.

[0048] 본 발명의 한 구체 예에서, 상기 화학식 1에서,

[0049] R_1 은 수소, 할로젠, 또는 C_1-C_4 알킬 에스테리고,

[0050] R_2 는 C_1-C_4 알킬, 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐, 나프탈레닐, 또는 C_5 헤테로 고리 화합물이며,

[0051] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알콕시, 또는 페닐이고,

[0052] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알콕시, 페녹시, 또는 모폴리닐이거나,

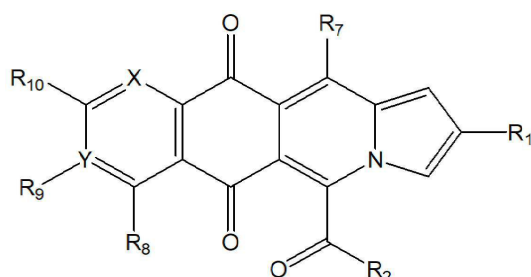
[0053] R_5 및 R_6 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 6원의 탄화수소 화합물, 또는 방향족 헤테로 고리 화합물을 형성하며,

[0054] R_7 은 수소, 또는 C_1-C_4 알킬이다.

[0055] 본 발명의 다른 구체 예에서, 제 1항에 있어서,

[0056] 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식2의 구조를 갖는 것인 화합물일 수 있다.

[0057] [화학식 2]



[0058]

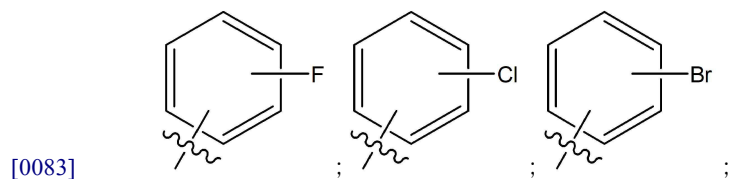
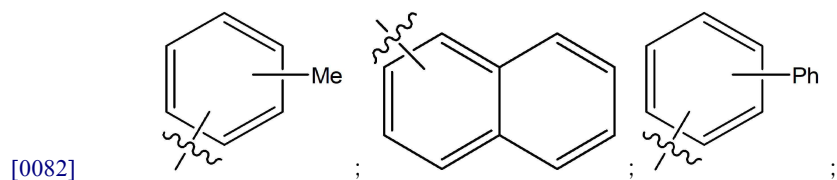
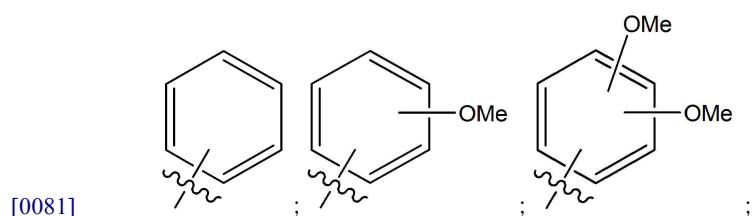
[0059] 상기 화학식 2에서,

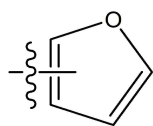
[0060] R_1 은 수소, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬 에스터, 또는 나이트릴이고,

[0061] R_2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐, 나프탈레닐, 또는 C_3-C_6 헤테로 고리 화합물이며,

[0062] R_7 은 수소, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 페닐, 또는 할로젠이고,

- [0063] R_8 은 수소, 할로젠, 하이드록시, C_1 - C_4 알킬, 또는 C_1 - C_4 알콕시이며,
- [0064] R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C_1 - C_4 알킬, 또는 C_1 - C_4 알콕시이고,
- [0065] 여기에서 X 및 Y 는 각각 독립적으로 질소, 또는 탄소이다.
- [0066] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 상기 화학식 2에서,
- [0067] R_1 은 수소, 할로젠, 또는 C_1 - C_4 알킬 에스테리이고,
- [0068] R_2 는 C_1 - C_4 알킬, 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐, 나프탈레닐, 또는 C_5 헤테로 고리 화합물이며,
- [0069] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_4 알콕시, 페닐, 또는 할로젠이고,
- [0070] R_7 은 C_1 - C_4 알킬, 또는 수소이며,
- [0071] R_8 은 C_1 - C_4 알콕시, 하이드록시, 또는 수소이고,
- [0072] R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬, 또는 수소이며,
- [0073] 여기에서 X 및 Y 는 각각 독립적으로 질소, 또는 탄소이다.
- [0074] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 상기 화학식 1에서,
- [0075] R_1 은 수소, 할로젠, 또는 C_1 - C_4 알킬 에스테리이고,
- [0076] R_2 는 C_1 - C_4 알킬, 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐, 또는 나프탈레닐이며,
- [0077] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_4 알콕시, 또는 페닐이고,
- [0078] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알콕시, 페녹시, 또는 모폴리닐이며,
- [0079] R_7 은 수소이다.
- [0080] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, R_2 는



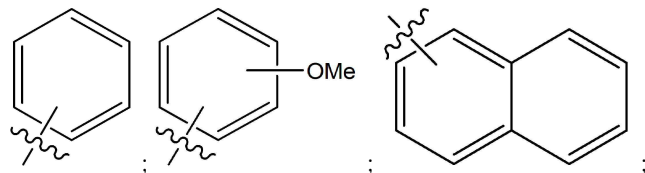


[0084] ; 또는 일 수 있다.

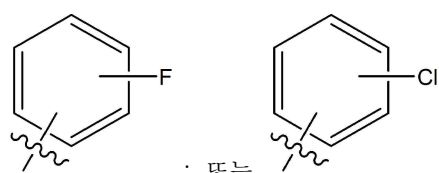
[0085] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 상기 6원의 탄화수소 화합물은 벤젠, 또는 사이클로헥센일 수 있다.

[0086] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 상기 방향족 헤테로 고리 화합물은 피리딘, 또는 피리미딘일 수 있다.

[0087] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, R₂는



[0088] ;



[0089] ; 또는 일 수 있다.

[0090] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 화학식 1의 화합물은

[0091] 5-벤조일벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4a);

[0092] 5-(3-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4b);

[0093] 5-(4-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4c);

[0094] 5-(2,5-다이메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4d);

[0095] 5-(4-메틸벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4e);

[0096] 5-(2-나프토일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4f);

[0097] 5-([1,1'-바이페닐]-4-카보닐)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4g);

[0098] 5-(4-플루오로벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4h);

[0099] 5-(4-클로로벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4i);

[0100] 5-(4-브로모벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4j);

[0101] 5-(푸란-2-카보닐)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4k);

[0102] 5-아세틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4l);

[0103] 5-벤조일-7-하이드록시벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4m);

[0104] 5-벤조일-7-메톡시벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4n);

[0105] 5-벤조일피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4o);

[0106] 5-(4-클로로벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4p);

[0107] 5-벤조일-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4q);

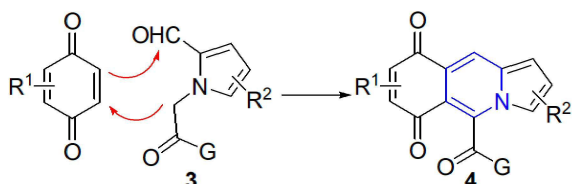
[0108] 5-벤조일-7-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4q');

[0109] 5-(4-플루오로벤조일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4r);

[0110] 5-(4-클로로벤조일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4s);

- [0111] 8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4t);
- [0112] 5-(2-나프토일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4u);
- [0113] 5-벤조일-7,8-다이메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4v);
- [0114] 11-벤조일인돌리지노[7,6-g]퀴놀린-5,12-디온(4w);
- [0115] 6-벤조일인돌리지노[6,7-g]퀴나졸린-5,12-디온(4x);
- [0116] 5-벤조일-8-페녹시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4y);
- [0117] 5-벤조일-8-모폴리노피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4z);
- [0118] 5-벤조일-7-모폴리노피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4z');
- [0119] 2-브로모-5-(4-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(4aa);
- [0120] 2-브로모-8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온(4ab);
- [0121] 에틸5-(4-메톡시벤조일)-6,11-다이옥소-6,11-다이하이드로벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-2-카복실레이트(4ac);
- [0122] 에틸8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)-6,9-다이옥소-6,9-다이하이드로피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-2-카복실레이트(4ad);
- [0123] 5-(4-메톡시벤조일)-12-메틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(5);
- [0124] 5-벤조일-8,9-다이메틸-6a,7,10,10a-테트라하이드로벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(7); 또는
- [0125] 5-벤조일-8,9-다이메틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온(9);인 화합물이다.
- [0126] 또한, 본 발명에서의 화합물은 하기 반응식 1에 표시된 바와 같이, 나프토퀴논과 3번 화합물을 이용하여 4번 화합물인 제 1항의 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체를 제조할 수 있으나, 이 예에 한정되는 것은 아니다.

[0127] [반응식 1]



- [0128]
- [0129] 한편, 본 발명의 상기 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다.
- [0130] 본 발명에서 사용되는 용어 "염"은 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 다이카복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 아이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.
- [0131] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수

혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0132] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수도 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0133] 또한, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 이성질체, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0134] 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이 화학식1의 화합물은 전립선암 및 구강암 세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사를 유발하는 목적으로 사용할 수 있다.

[0135] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 전립선암 및 구강암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 상기 질환의 치료를 위한 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도, 및 치료상 유효량의 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0136] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 전립선암 및 구강암을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0137] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 전립선암 및 구강암에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0138] 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 이때, 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0139] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간대에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0140] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수해/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

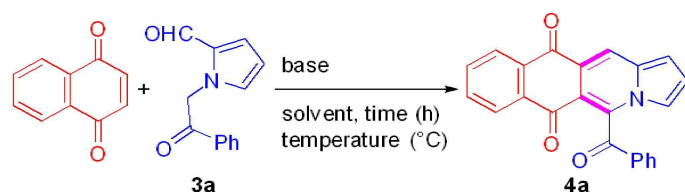
[0141] 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1kg 당 0.0001 내지 1000mg, 바람직하게는 0.001 내지 500mg을 매일 또는 격일 투여하거나, 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감 될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0142] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0143] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽

게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0144] <실시예 1> 화합물의 기본적인 합성 방법



[0145]

[0146] 나프토크논 (27 mg, 0.17 mmol, 1.2 당량) 및 3a (30 mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 혼합물이 포함된 EtOH (2.5m L)에 TEA (1 당량)를 실온에서 적가하였다. 가열렌트를 사용하여 80 °C에서 6 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 흡인 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 적색 고체를 수득하였다. EtOH 여과액에 남아있는 생성물을 수득하기 위해; 여액을 감압하에 농축시키고 미정제 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 = 1 : 5)로 정제하여 추가의 생성물 4a를 수득하였다. 수율은 86 % (적색 고체, 42 mg)였다.

[0147]

다음과 같이 스케일업하여 합성하였다.

[0148]

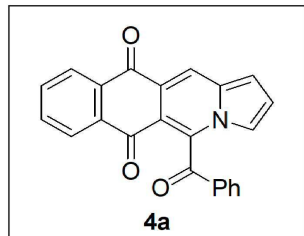
3a (1 g, 4.695 mmol), 나프토크논 (1.2 당량), 및 Et₃N (1 당량)이 포함된 EtOH (20 mL) 혼합물을 80 °C에서 10 시간 동안 교반 한 후, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 침전물을 흡인 여과하고, 헥산 (20 mL)으로 세척하고 건조시켜 적색 고체 (75 %)를 수득하였다. 여액을 감압하에 농축시키고 미정제 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 / EtOAc / CH₂Cl₂ = 10 : 1 : 2)로 정제하여 추가의 생성물 4a (10%)를 수득 하였다. 합한 수율은 85 % (적색 고체, 1.4 g)였다.

[0149]

상기 실시예 1의 방법으로 하기 실시예의 화합물들을 수득하였다.

[0150]

<실시예 2> 5-벤조일벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4a)

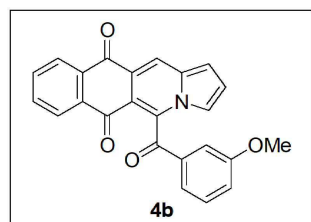


[0151]

[0152] Red solid (42 mg, 86%); mp: 233-234 ° C; R_f = 0.3 in 33% EtOAc in hexane; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 182.0, 181.0, 137.2, 134.9, 134.8, 134.7, 134.6, 134.1, 134.0, 133.2, 129.5, 128.7, 127.6, 121.6, 121.0, 119.8, 117.5, 115.5, 109.7; HRMS (ESI-QTOF) m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₄NO₃ 352.0968, found 352.0970.

[0153]

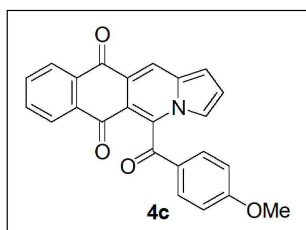
<실시예 3> 5-(3-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4b)



[0154]

[0155] Red solid (39 mg, 73%); mp: 284-285 ° C; R_f = 0.3 in 35% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 182.0, 180.9, 160.5, 137.1, 136.1, 134.8, 134.6, 134.1, 134.0, 133.1, 130.5, 127.6, 121.6, 121.5, 121.4, 120.9, 119.8, 117.4, 115.5, 112.3, 109.6, 55.6; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 382.1074, found 382.1076.

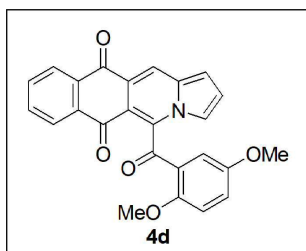
[0156] <실시예 4> 5-(4-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4c)



[0157]

[0158] Yellow solid (47 mg, 88 %); mp: 203-205 ° C; R_f = 0.3 in 35% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.8, 182.0, 181.2, 165.0, 137.6, 134.8, 134.5, 134.3, 134.0, 133.1, 131.2, 128.0, 127.6, 121.5, 121.1, 119.7, 117.6, 115.2, 114.8, 109.6, 55.8; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 382.1074, found 382.1072.

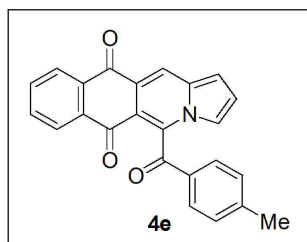
[0159] <실시예 5> 5-(2,5-다이메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4d)



[0160]

[0161] Red solid (36 mg, 62%); mp: 237-239 ° C; R_f = 0.3 in 35% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.00 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.8, 182.3, 181.4, 154.9, 154.4, 141.4, 134.9, 134.4, 134.3, 133.9, 133.0, 127.5, 124.9, 123.9, 121.4, 120.4, 119.2, 116.8, 114.5, 113.4, 113.2, 109.1, 56.71, 56.02; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 412.1179, found 412.1183.

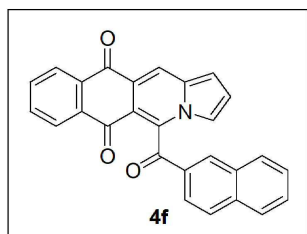
[0162] <실시예 6> 5-(4-메틸벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4e)



[0163]

[0164] Dark solid (48 mg, 94 %); mp: 239–241 ° C; R_f = 0.4 in 33% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 3H), 7.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.01 – 6.99 (m, 1H), 2.41 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.9, 182.0, 181.1, 146.0, 137.4, 134.8, 134.5, 134.2, 134.0, 133.1, 132.4, 130.2, 130.2, 128.9, 127.6, 121.5, 121.0, 119.7, 117.5, 115.3, 109.6, 22.0; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ 388.0944, found 388.0947.

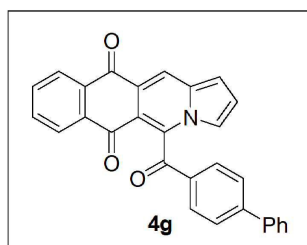
[0165] <실시예 7> 5-(2-나프토일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4f)



[0166]

[0167] Red solid (51 mg, 90 %); mp: 242–243 ° C; R_f = 0.4 in 35% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21–8.04 (m, 2H), 7.99 (d, J = 6.67 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85–7.70 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.2, 181.9, 181.0, 137.3, 136.5, 134.7, 134.5, 134.1, 133.9, 133.2, 132.7, 132.4, 130.8, 129.8, 129.6, 129.3, 128.0, 127.5, 127.1, 123.6, 121.6, 121.0, 119.8, 117.5, 115.6, 109.6; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{NO}_3$, 402.1125, found 402.1124.

[0168] <실시예 8> 5-([1,1'-바이페닐]-4-카보닐)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4g)

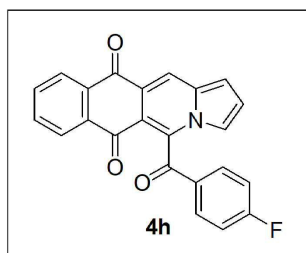


[0169]

[0170] Red solid (57 mg, 97%); mp: 260–262 ° C; R_f = 0.4 in 35% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.9, 182.1, 181.0, 147.5, 139.7, 137.2, 134.8, 134.6, 134.1, 134.0, 133.6, 133.2, 129.3, 129.1, 128.6,

128.2, 127.6, 127.4, 121.7, 121.0, 119.8, 117.5, 115.5, 109.7; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{29}H_{18}NO_3$ 428.1281, found 428.1283.

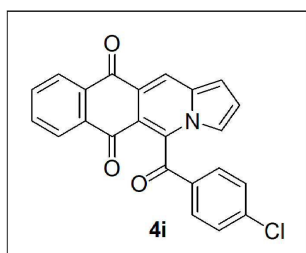
[0171] <실시예 9> 5-(4-플루오로벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4h)



[0172]

[0173] Red solid (50 mg, 96 %); mp: 229-231 ° C; R_f = 0.4 in 30% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.7, 182.0, 180.9, 168.0, 165.4, 136.6, 134.7, 134.6, 134.0, 133.2, 131.5, 131.4, 127.6, 127.5, 121.7, 120.9, 119.9, 117.3, 116.9, 116.7, 115.5, 109.7; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{13}FNO_3$ 370.0874, found 370.0873.

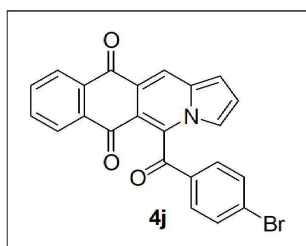
[0174] <실시예 10> 5-(4-클로로벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4i)



[0175]

[0176] Red solid (34 mg, 63 %); mp: 262-264 ° C; R_f = 0.4 in 30% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.1, 182.1, 180.9, 141.3, 136.5, 134.8, 134.7, 134.1, 134.0, 133.4, 133.2, 130.0, 129.9, 127.7, 127.6, 121.8, 121.0, 120.0, 117.3, 115.7, 109.8; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{13}ClNO_3$ 386.0578, found 386.0576.

[0177] <실시예 11> 5-(4-브로모벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4j)

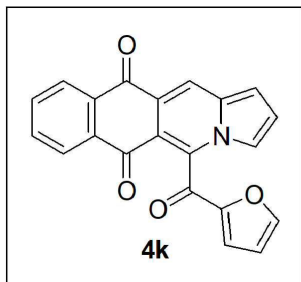


[0178]

[0179] Yellowish red solid (54 mg, 90 %); mp: 274-275 ° C; R_f = 0.4 in 30% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 182.1, 180.8, 136.4, 134.8, 134.7, 134.1, 134.0, 133.7, 133.2, 132.8, 130.1, 130.0, 127.7, 127.6, 121.8, 120.9, 119.9, 117.3, 115.7, 109.8; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3$ 430.0073, found 430.0072.

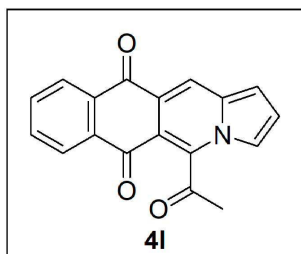
[0180] <실시예 12> 5-(푸란-2-카보닐)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4k)



[0181]

[0182] Red solid (43 mg, 91 %); mp: 249–251 ° C; $R_f = 0.4$ in 30% EtOAc in hexane; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.83–7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11–6.98 (m, 2H), 6.58 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.1, 180.9, 178.5, 151.7, 148.1, 135.5, 134.7, 134.6, 134.1, 134.0, 133.2, 127.6, 122.0, 120.9, 119.7, 119.6, 117.3, 115.8, 113.1, 109.7; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 342.0761, found 342.0761.

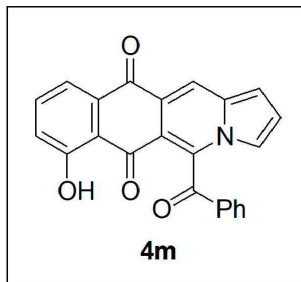
[0183] <실시예 13> 5-아세틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4l)



[0184]

[0185] Brown solid (28 mg, 70 %); mp: 203–205 ° C; $R_f = 0.4$ in 30% EtOAc in hexane; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.75 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 182.6, 180.9, 138.8, 134.9, 134.7, 134.1, 133.2, 127.7, 127.5, 121.5, 120.9, 119.9, 116.5, 113.6, 109.8, 30.1; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 290.0812, found 290.0814.

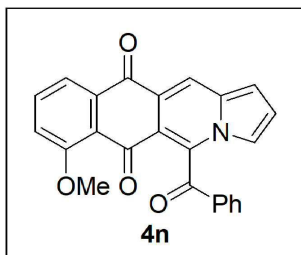
[0186] <실시예 14> 5-벤조일-7-하이드록시벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4m)



[0187]

[0188] Red solid (27 mg, 53%, brsm 69%); mp: 245-247 ° C; R_f = 0.3 in 30% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 186.5, 181.4, 163.1, 137.4, 136.6, 134.9, 134.8, 134.1, 133.1, 129.5, 128.7, 124.5, 121.8, 120.5, 120.1, 119.6, 118.1, 117.4, 115.2, 110.5; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 368.0917, found 368.0918.

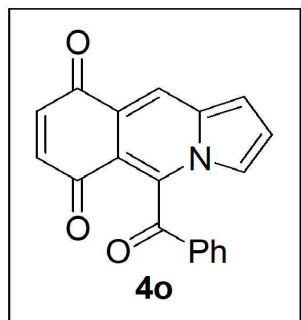
[0189] <실시예 15> 5-벤조일-7-메톡시벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4n)



[0190]

[0191] Red solid (52 mg, 97%); mp: 236-238 ° C; R_f = 0.2 in 30% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.4, 181.3, 181.2, 161.0, 137.0, 136.7, 135.5, 135.0, 134.4, 133.1, 129.3, 129.3, 128.9, 122.1, 121.0, 120.6, 120.1, 119.5, 117.8, 117.4, 117.3, 109.2, 56.7; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 382.1074, found 382.1074.

[0192] <실시예 16> 5-벤조일피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4o)

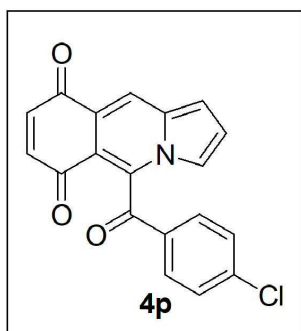


[0193]

[0194] 3a (30 mg, 0.14 mmol) 및 1,4-벤조퀴논 (2.5 당량)이 포함된 CH_3CN (7 mL) 혼합물에 Et3N (1 당량)을 실온에서 적가하였다. 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 미정제 잔류물을 용리제로

서 혼합 용매 (헥산 : EtOAc : CH₂Cl₂ = 3 : 1 : 2)를 갖는 실리카겔의 플러그를 통해 여과하여 극성 불순물을 제거하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : EtOAc : CH₂Cl₂ = 6 : 1 : 2)로 정제하여 4o를 적색 고체로서 수득하였다 (28 mg, 67 %). mp: 238-239 ° C; R_f = 0.4 in 30% EtOAc in hexane; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.12 - 6.93 (m, 4H), 6.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 183.3, 182.4, 141.1, 139.7, 136.9, 134.9, 134.7, 132.8, 129.4, 128.8, 128.7, 121.2, 120.0, 119.7, 117.9, 114.5, 110.4; HRMS (ESI-QTOF) m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₂NO₃ 302.0812, found 302.0812.

[0195] <실시예 17> 5-(4-클로로벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4p)

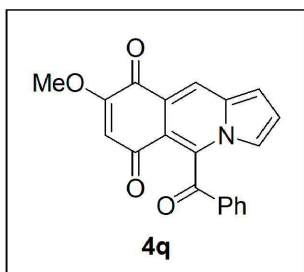


[0196]

[0197] Red Solid (19 mg, 46%); mp: 239-241 ° C; R_f = 0.3 in 25% EtOAc in hexane; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.8, 183.4, 182.3, 141.5, 141.3, 139.7, 136.2, 133.2, 132.8, 130.0, 129.9, 121.4, 120.0, 119.9, 117.8, 114.7, 110.6; HRMS (ESI-QTOF) m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₁ClNO₃ 336.0422, found 336.0421.

[0198] <실시예 18> 5-벤조일-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4q) 및 5-벤조일-7-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4q')

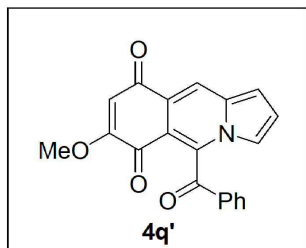
[0199] 4o (0.14 mmol)와 TEA (2 당량)이 포함된 MeOH (2 mL) 용액을 80 °C에서 12 시간 동안 가열 한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 잔여물을 30 % EtOAc이 포함된 헥산 용매로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3 : 1의 비율로 4q '및 4q를 적색 고체로서 (42 mg, 전체 91 %)수득하였다 (¹H NMR의 적분 값에 의해 결정). 4q '에 대한 스펙트럼 데이터는 혼합물로부터 기록되었다.



[0200]

[0201] Red solid (44 mg, 94%); mp: 210-213 ° C; R_f = 0.2 in 30% EtOAc in hexane; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.86 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 183.1, 177.4, 162.6, 135.8, 134.9, 134.6, 132.8, 129.3, 129.3, 128.6, 128.6,

122.0, 119.5, 119.2, 118.3, 114.4, 111.3, 110.8, 56.7; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{20}H_{14}NO_4$ 332.0917, found 332.0922.



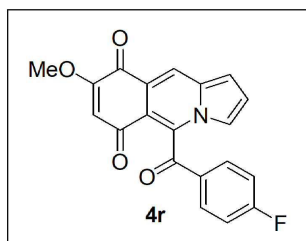
[0202]

[0203]

Red solid (31.5 mg, 68%); R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.8, 182.6, 178.3, 161.3, 134.8, 134.7, 132.8, 129.4, 128.7, 122.0, 120.3, 120.3, 119.7, 117.5, 112.6, 112.5, 110.8, 109.8, 56.6; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{20}H_{14}NO_4$ 332.0917, found 332.0911.

[0204]

<실시예 19> 5-(4-플루오로벤조일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4r)



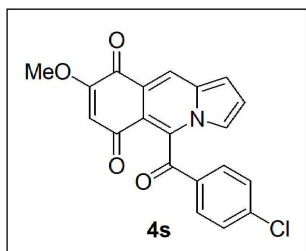
[0205]

[0206]

Red solid (45 mg, 93 %); mp: 260-262 ° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.5, 183.1, 177.3, 167.9, 165.4, 162.7, 135.3, 132.8, 131.5, 122.1, 119.6, 119.2, 118.2, 116.8, 116.6, 114.4, 111.3, 110.9, 56.8; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{20}H_{13}FNO_4$ 350.0823, found 350.0827.

[0207]

<실시예 20> 5-(4-클로로벤조일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4s)



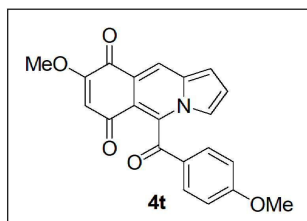
[0208]

[0209]

Red solid (38 mg, 74 %); mp: 267-269° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.88 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.9, 183.1, 177.3, 162.7, 141.2, 135.1, 133.4, 132.9, 129.9, 129.8, 122.1, 119.6, 119.2, 118.1, 114.6, 111.2, 110.9, 56.8; **HRMS** (ESI-

QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{20}H_{13}ClNO_4$ 366.0528, found 366.0530.

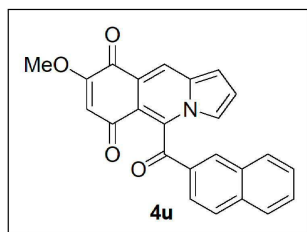
[0210] <실시예 21> 8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4t)



[0211]

[0212] Red solid (47 mg, 92 %); mp: 227-228 ° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.5, 183.0, 177.5, 164.9, 162.5, 136.1, 132.7, 131.2, 128.0, 121.9, 119.4, 118.4, 114.7, 114.0, 111.5, 110.7, 56.7, 55.7; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{21}H_{16}NO_5$ 362.1023, found 362.1027.

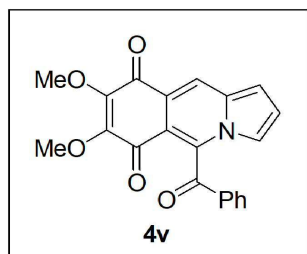
[0213] <실시예 22> 5-(2-나프토일)-8-메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4u)



[0214]

[0215] Red solid (51 mg, 95 %); mp: 278-279° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.86 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 191.1, 183.1, 177.5, 162.6, 136.5, 135.9, 132.9, 132.7, 132.5, 130.7, 129.8, 129.6, 129.3, 128.1, 127.2, 123.6, 122.1, 119.5, 119.4, 118.4, 114.5, 111.4, 110.8, 56.7; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{16}NO_4$ 382.1074, found 382.1073.

[0216] <실시예 23> 5-벤조일-7,8-다이메톡시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4v)

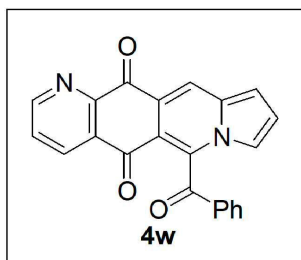


[0217]

[0218] Red solid (20 mg, 40%, brsm 82%); mp: 191-193° C; R_f = 0.3 in 30% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.96 (s, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.9, 180.1, 179.3, 150.6, 148.6, 136.5, 134.8, 132.8, 129.4, 128.8,

120.8, 119.3, 119.0, 117.8, 113.4, 110.2, 61.5; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{21}H_{16}NO_5$ 362.1023, found 362.1025.

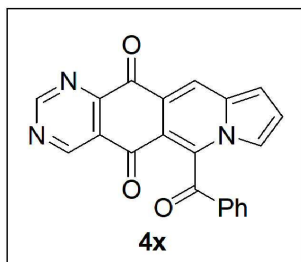
[0219] <실시예 24> 11-벤조일인돌리지노[7,6-g]퀴놀린-5,12-디온 (4w)



[0220]

[0221] Red solid (37 mg, 76%); mp: 299-301 ° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.9, 181.5, 179.4, 155.5, 150.2, 137.5, 135.9, 135.0, 134.6, 133.2, 131.3, 129.6, 129.3, 128.7, 128.1, 127.7, 120.6, 120.3, 118.0, 114.7, 110.5; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{22}H_{13}N_2O_3$ 353.0921, found 353.0928.

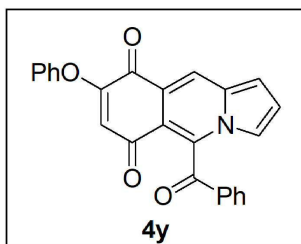
[0222] <실시예 25> 6-벤조일인돌리지노[6,7-g]퀴나졸린-5,12-디온 (4x)



[0223]

[0224] Red solid (15 mg, 30%, brsm 78%); mp: 334-335 ° C; R_f = 0.2 in 50% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.79-7.69 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 190.4, 180.8, 178.9, 162.3, 157.7, 155.2, 136.1, 135.0, 134.1, 132.6, 129.5, 128.7, 126.6, 121.7, 121.1, 120.5, 118.2, 114.7, 110.9; **HRMS** (ESI-QTOF) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{21}H_{12}N_3O_3$ 354.0873, found 354.0879.

[0225] <실시예 26> 5-벤조일-8-페녹시피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4y)



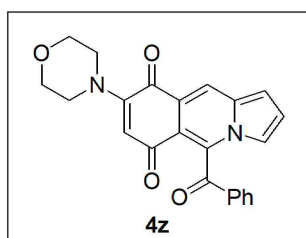
[0226]

[0227] Red solid (39 mg, 70%); mp: 213-214 ° C; R_f = 0.2 in 20% EtOAc in hexane; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 4H), 7.31-7.26 (m,

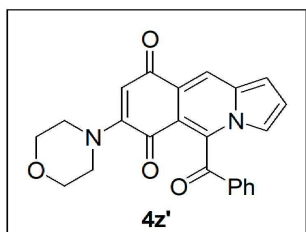
2H), 7.14–7.06 (m, 3H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 5.84 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 183.1, 177.2, 162.7, 152.8, 136.0, 134.9, 134.7, 132.9, 130.5, 130.5, 129.4, 128.6, 126.8, 122.1, 121.2, 119.6, 119.4, 118.5, 114.8, 114.4, 111.0; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 394.1074, found 394.1076.

[0228] <실시예 27> 5-벤조일-8-모폴리노피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4z) 및 5-벤조일-7-모폴리노피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4z')

[0229] 4o (0.14 mmol)이 포함된 CH_3CN (2 mL) 용액에 모폴린 (0.28 mmol)을 실온에서 적가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 40 % EtOAc이 포함된 헥산용매로 용리하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4z' 및 4z(6 : 1의 비율로 별도로 분리, 49 mg, 전체 수율 91 %)를 수득하였다. 4z'는 TLC에서 4z보다 극성이 높다.

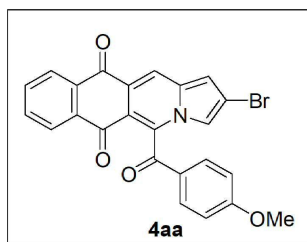


[0230] Red solid (36 mg, 67%); mp: 194–196 ° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.85 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.54 (d, J = 4.8 Hz, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.4, 181.7, 180.0, 155.1, 135.3, 134.5, 134.4, 132.9, 129.3, 128.6, 121.9, 121.1, 119.0, 117.8, 114.9, 113.5, 110.0, 66.6, 49.3; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ 387.1339, found 387.1339.



[0233] Red solid (46 mg, 86%); mp: 181–182 ° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.79–3.65 (m, 4H), 3.47–3.20 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.2, 181.7, 181.1, 154.3, 137.5, 134.8, 132.9, 129.5, 128.9, 120.4, 119.3, 119.2, 116.9, 116.1, 115.2, 108.9, 66.4, 49.2; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ 387.1339, found 387.1339.

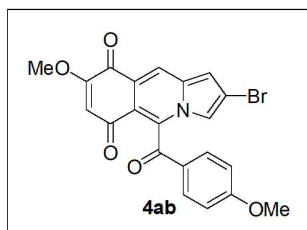
[0235] <실시예 28> 2-브로모-5-(4-메톡시벤조일)벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (4aa)



[0236]

[0237] Red solid (56 mg, 87%); mp: 234-235 ° C; R_f = 0.3 in 40% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.2, 181.7, 180.9, 165.2, 138.8, 136.5, 134.7, 134.6, 134.3, 134.2, 133.3, 131.3, 127.7, 122.2, 119.9, 116.9, 115.4, 115.0, 111.0, 109.9, 55.8; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrNO}_4$ 460.0179, found 460.0181.

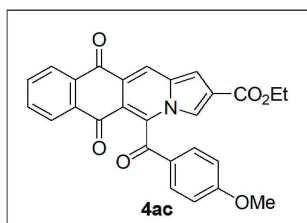
[0238] <실시예 29> 2-브로모-8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,9-디온 (4ab)



[0239]

[0240] Red solid (52 mg, 85%); mp: 253-255 ° C; R_f = 0.2 in 40% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.9, 182.7, 177.4, 165.1, 162.3, 135.2, 133.0, 131.2, 127.8, 120.4, 120.2, 117.7, 114.9, 114.8, 111.9, 111.7, 109.4, 56.8, 55.8; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrNO}_5$ 440.0128, found 440.0132.

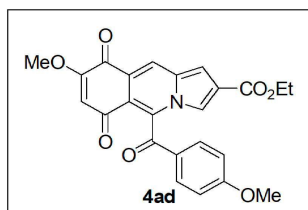
[0241] <실시예 30> 에틸5-(4-메톡시벤조일)-6,11-다이옥소-6,11-다이하이드로벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-2-카복실레이트 (4ac)



[0242]

[0243] Red solid (49 mg, 78%); mp: 313-315 ° C; R_f = 0.3 in 30% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.4 Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.1, 181.7, 180.8, 165.2, 163.4, 137.9, 134.9, 134.6, 134.4, 134.2, 133.1, 131.3, 127.8, 125.6, 122.8, 122.4, 119.8, 117.0, 116.5, 115.0, 109.8, 61.2, 55.8, 14.5; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ 454.1285, found 454.1289.

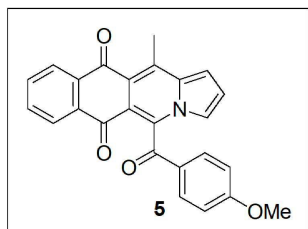
[0244] <실시예 31> 에틸8-메톡시-5-(4-메톡시벤조일)-6,9-다이옥소-6,9-다이하이드로피콜로[1,2-b]아이소퀴놀린-2-카복실레이트 (4ad)



[0245]

[0246] Red solid (44 mg, 73%); mp: 319-321 ° C; R_f = 0.2 in 30% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.8, 182.5, 177.2, 165.1, 163.3, 162.4, 136.5, 132.7, 131.3, 127.9, 125.4, 123.0, 120.6, 120.5, 115.3, 114.8, 111.8, 110.8, 61.2, 56.8, 55.8, 14.5; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_7$ 434.1234, found 434.1234.

[0247] <실시예 32> 5-(4-메톡시벤조일)-12-메틸벤조[g]피콜로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (5)

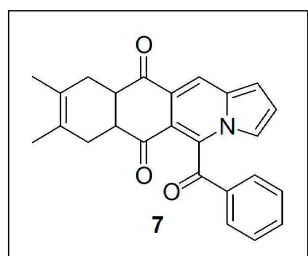


[0248]

[0249] Red solid (34 mg, 61%); mp: 196-197 ° C; R_f = 0.4 in 30% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 183.4, 182.7, 164.7, 137.3, 136.7, 136.3, 134.7, 134.6, 133.4, 133.3, 131.1, 128.2, 127.5, 127.1, 118.7, 118.0, 117.6, 116.4, 114.8, 108.8, 55.7, 18.0; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 396.1230, found 396.1229.

[0250] <실시예 33> 5-벤조일-8,9-다이메틸-6a,7,10,10a-테트라하이드로벤조[g]피콜로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (7)

[0251] 4a (0.14 mmol) 및 2,3-다이메틸-1,3-부타디엔 (2 당량, 0.28 mmol)이 포함된 EtOH (2 mL) 용액을 60 °C에서 18 시간 동안 교반한 후, 상온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고 헥산으로 세척하여 7을 황색 고체로서 수득하였다 (51 mg, 96 %).



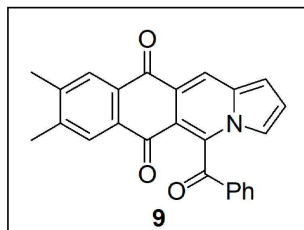
[0252]

[0253] Yellow solid (51 mg, 96%); mp: 200-201 ° C; R_f = 0.3 in 30% EtOAc in hexane; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (s,

1H), 7.01 (s, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 2.58 - 2.32 (m, 2H), 2.21 - 1.94 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.4, 135.7, 134.9, 134.7, 133.2, 129.4, 128.6, 123.5, 121.2, 120.6, 119.5, 116.8, 108.5, 47.2, 46.6, 30.7, 30.3, 19.1, 19.0; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 384.1594, found 384.1591.

[0254] <실시예 34> 5-벤조일-8,9-다이메틸벤조[g]피롤로[1,2-b]아이소퀴놀린-6,11-디온 (9)

[0255] 3a (0.14 mmol), 8 (1.2 당량) 및 트리에틸아민 (2 당량)이 포함된 EtOH (2 mL) 용액을 70 °C에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 20 % EtOAc를 포함하는 헥산용매를 사용하여, 용리를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 9를 적색 고체로서 수득하였다 (50 mg, 94 %).



[0256]

[0257] Yellow solid (50 mg, 94%); mp: 299-300 ° C; R_f = 0.3 in 30% EtOAc in hexane; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.4, 182.1, 181.2, 144.7, 144.0, 136.9, 135.0, 134.6, 133.1, 132.7, 132.0, 129.4, 128.6, 128.5, 121.3, 119.5, 117.2, 115.8, 109.3, 20.4, 20.3; HRMS (ESI-QTOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 380.1281, found 380.1280.

[0258] 실험예 1. 생물학적 평가 방법 및 조건

[0259] 세포 독성 분석(Cytotoxicity assay)

[0260] CellTiter 96® AQueous One Solution 세포 증식 분석 키트 (Promega)를 MTS 분석에 사용했다. PC-3 및 CAL-27 세포를 2% FBS를 함유하는 배양 배지와 함께 1.0×10^3 의 밀도로 96-웰 세포 배양 플레이트에 분주하였다. 화합물을 24 시간마다 72 시간 동안 처리하였다. MTS 용액을 각 웰에 적용하고 1 시간 동안 배양하였다. 490 nm에서의 흡광도는 Infinite M200 마이크로 플레이트 리더 (Tecan)를 사용하여 측정되었다. 절차를 3 회 반복하고 모든 데이터를 평균 \pm SEM으로 제시하였다.

[0261] 체외 스크래치 상처 분석(In vitro scratch wound assay)

[0262] PC-3 및 CAL-27 세포를 96-웰 플레이트에서 배양하여 100% 합류에 도달하였다. 상처 부위를 만들기 위해 96-웰 상처 제조기(MI: Essen BioScience)가 사용되었다. 상처 생성 후, 각 웰을 무 혈청 배지로 2 회 세척하고 2% FBS가 보충된 배양 배지와 함께 배양하였다. 상처의 이미지는 IncuCyte ZOOM (Essen BioScience, MI)을 사용하여 촬영하였고, 상처 치유의 백분율은 IncuCyte 소프트웨어로 분석되었다.

[0263] Caspase-3 활성 분석(Caspase-3 activity assay)

[0264] PC-3 및 CAL-27을 96-웰 배양 플레이트에 시딩하여 대략 30 % 합류에 도달시켰다. 시험 화합물을 24 시간 동안 처리하였다. 배양 배지를 1 μM 의 카스파 제 3 기질, NucView 488 또는 Caspase-3 억제제를 함유하는 포스페이트 완충 식염수 (PBS)로 대체하고 실온에서 30 분 동안 배양하였다. 1 μM Hoechst 33342로 염색한 후 NucView 488 및 Hoechst 33342의 형광 강도를 FLUOstar Omega microplate reader (BMG Labtech)로 측정하고 Lionheart FX automated live cell microscope (BioTek)로 형광 이미지를 촬영했다.

[0265] 웨스턴 블롯 분석(Western blot analysis)

[0266] 웨스턴 블롯에 대한 샘플 제조는 알려진 방법으로 수행되었다 [PLoS One, 11 (2016) e0155771.]. 수득 된 단백질 샘플을 4-12 % 트리스-글리신 프리캐스트 겔 (KOMA BIOTECH)에 의해 분리하고, PVDF 막으로 옮겼다. 이어서,

5 % 소 혈청 알부민 (BSA)이 포함된, 0.1 % 트윈 20 (TBST)이 보충된 트리스 완충 식염수로 막을 1 시간 동안 차단시켰다. 이어서 막을 항-ANO1 항체 (Abcam), 항-절단 PARP (BD Biosciences) 및 베타-액틴 (Santa Cruz Biotechnology)을 포함하는 1 차 항체와 함께 인큐베이션 한 후, HRP-접합된 항 2 차 IgG 항체(Enzo life science)와 인큐베이션 하였다. 마지막으로, 화학 발광 단백질 검출은 ECL 플러스 웨스턴 블로팅 검출 시스템 (GE Healthcare)을 사용하여 수행되었다.

[0267] 실험예 2. 본 발명에 따른 화합물의 세포 독성 및 IC50 값

[0268] 본 발명에 따른 하기 표 1의 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체 처리에 의한 PC-3 및 CAL-27 억제 효력을 측정하였다.

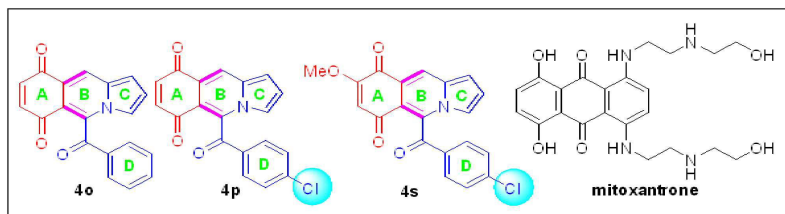


표 1

실시예	물질명	PC-3	CAL-27	실시예	물질명	PC-3	CAL-27
2	4a	0.42	1.26	21	4t	0.12	0.35
3	4b	0.26	0.78	22	4u	0.35	1.08
4	4c	0.39	1.21	23	4v	0.14	0.42
5	4d	0.48	1.43	24	4w	0.11	0.32
6	4e	2.17	2.89	25	4x	0.11	0.30
7	4f	0.42	1.30	26	4y	0.22	0.66
8	4g	2.06	2.73	27	4z	0.37	0.86
9	4h	0.27	0.80	28	4aa	2.74	2.55
10	4i	0.38	1.22	29	4ab	0.24	0.64
11	4j	0.38	1.14	30	4ac	4.10	3.88
12	4k	0.48	1.39	31	4ad	6.51	11.1
13	4l	0.38	1.07	32	5	0.18	0.53
14	4m	0.31	0.95	18	4q'	0.20	1.21
15	4n	0.20	0.59	27	4z'	0.27	1.37
16	4o	0.11	0.12	33	7	0.20	0.60
17	4p	0.024	0.027	34	9	0.38	1.06
18	4q	0.21	0.62		mitoxantrone	1.10	1.32
19	4r	0.23	0.11				

[0271] 실험예 3. PC-3 및 CAL-27 세포에서 세포 생존성, 세포 이동 및 세포예정사(Apoptosis)에 대한 퀴논-인돌리진 하이브리드 유도체의 효과

[0272] PC-3 및 CAL-27 세포에서 4o의 항암 효과를 조사하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 4o는 각각 $0.11 \pm 0.05 \mu\text{M}$ 및 $0.12 \pm 0.04 \mu\text{M}$ 의 IC50 값으로 PC-3 및 CAL-27 세포의 세포 생존력을 강력하게 억제하였다. 또한, 4o는 용량 의존적 방식으로 PC-3 및 CAL-27 세포의 세포 이동을 유의하게 억제하였다. 4o가 PC-3 및 CAL-27 세포에서 세포예정사를 유도하는지 여부를 조사하기 위해, Caspase-3 활성화 및 PARP 절단에 대한 4o의 효과를 조사하였다. 플루오로제닉 Caspase-3-기질로 세포를 염색함으로써 Caspase-3 활성을 평가하였다. 4o는 PC-3 및 CAL-27 세포에서 용량-의존적 방식으로 Caspase-3 활성을 유의하게 증가시켰고, Caspase-3의 4o-유도된 활성화는 Caspase-3의 특이적 억제제인 Ac-DEVD-CHO에 의해 완전히 차단되었다 (그림 4A-4D). PARP 절단에 대한 4o의 효과를 관찰하기 위해, 면역블로팅(immunoblotting)을 PC-3 및 CAL-27 세포에서 수행하였다. 절단된 PARP의 수준은 PC-3 및 CAL-27 세포에서 4o만큼 유의하게 증가되었다 (도 4E 및 4F).

[0273] 또한 PC-3 및 CAL-27 세포에서 4s의 항암 효과를 조사했다. 도 5에 도시된 바와 같이, 4s는 각각 0.07 ± 0.04

μM 및 $0.11 \pm 0.03 \mu\text{M}$ 의 IC_{50} 값으로 PC-3 및 CAL-27 세포의 세포 생존력을 유의하게 억제하였다. 또한, **4s**는 용량 의존적 방식으로 PC-3 및 CAL-27 세포의 세포 이동을 강력하게 억제하였다. **4s**가 PC-3 및 CAL-27 세포에서 세포예정사를 유도하는지 여부를 조사하기 위해, Caspase-3 활성화 및 PARP 절단에 대한 **4s**의 효과가 관찰되었다. **4s**는 PC-3 및 CAL-27 세포에서 용량-의존적 방식으로 Caspase-3 활성을 유의하게 증가시켰고, Caspase-3의 **4s**-유도된 활성화는 Ac-DEVD-CHO에 의해 완전히 차단되었다 (도 6A-6D). 또한, 절단된 PARP의 수준은 PC-3 및 CAL-27 세포에서 **4s** 만큼 유의하게 증가하였다 (도 6E 및 6F).

[0274]

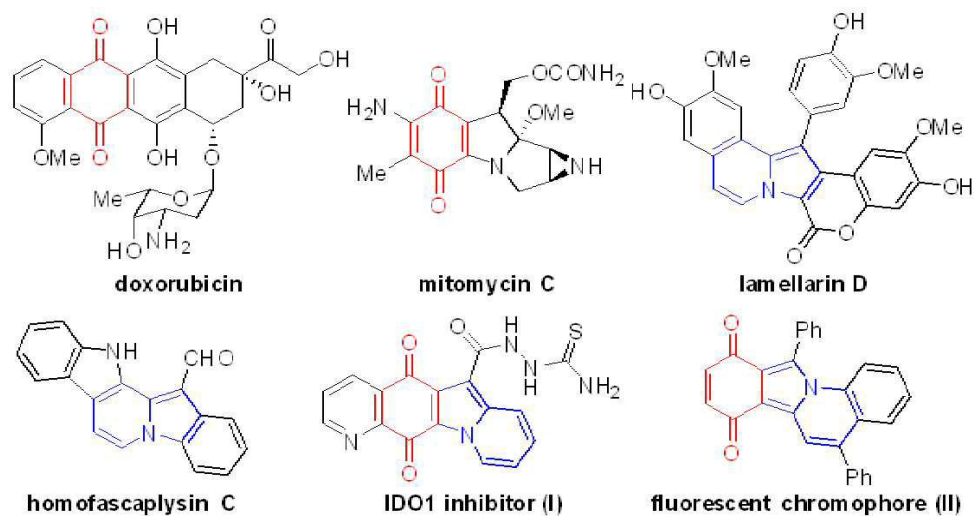
도 7에 도시된 바와 같이, **4p**는 각각 24.0 ± 8.0 및 $27.6 \pm 6.9 \text{ nM}$ 의 IC_{50} 값으로 PC-3 및 CAL-27 세포의 세포 생존력을 유의하게 억제하였다. 또한, **4p**는 용량 의존적 방식으로 PC-3 및 CAL-27 세포의 세포 이동을 강력하게 억제하였다. **4p**가 PC-3 및 CAL-27 세포에서 세포예정사를 유도하는지 여부를 조사하기 위해, Caspase-3 활성화 및 PARP 절단에 대한 **4p**의 효과가 관찰되었다. 플루오로제닉 Caspase-3 기질로 세포를 염색함으로써 Caspase-3 활성을 측정하였다 (도 8A 및 8B). 특히, $0.3 \mu\text{M}$ **4p**는 PC-3 및 CAL-27 세포에서 ~8 배까지 Caspase-3 활성을 증가시켰고, Caspase-3의 **4p**-유도된 활성화는 Ac-DEVD-CHO에 의해 완전히 차단되었다 (도 8C 및 8D). 또한, 절단된 PARP의 수준은 PC-3 및 CAL-27 세포에서 **4p**만큼 유의하게 증가하였다 (도 8E 및 8F).

[0276]

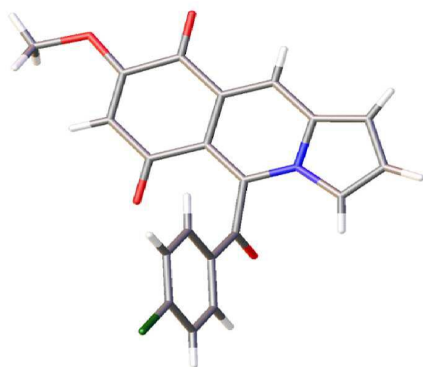
전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

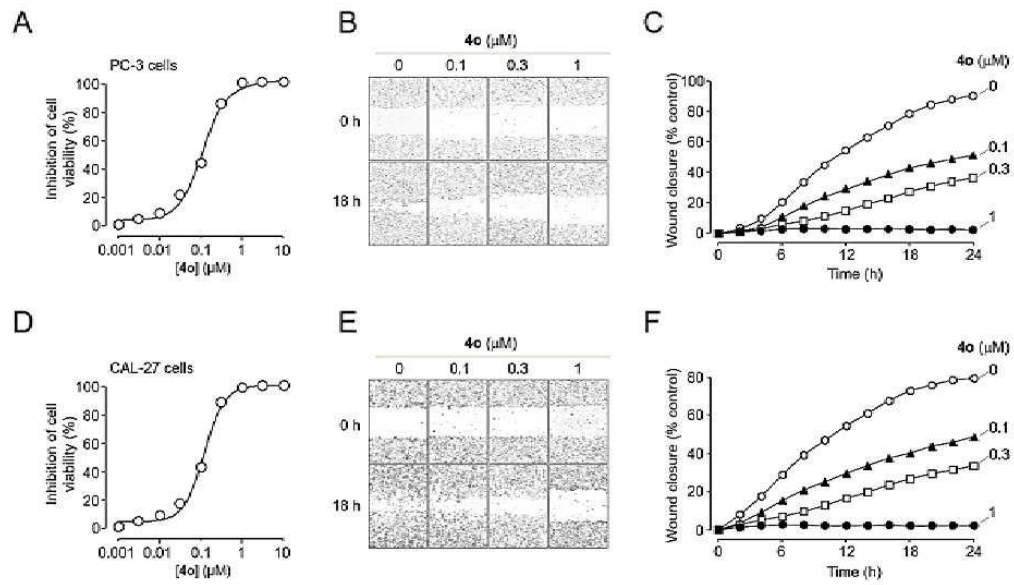
도면1



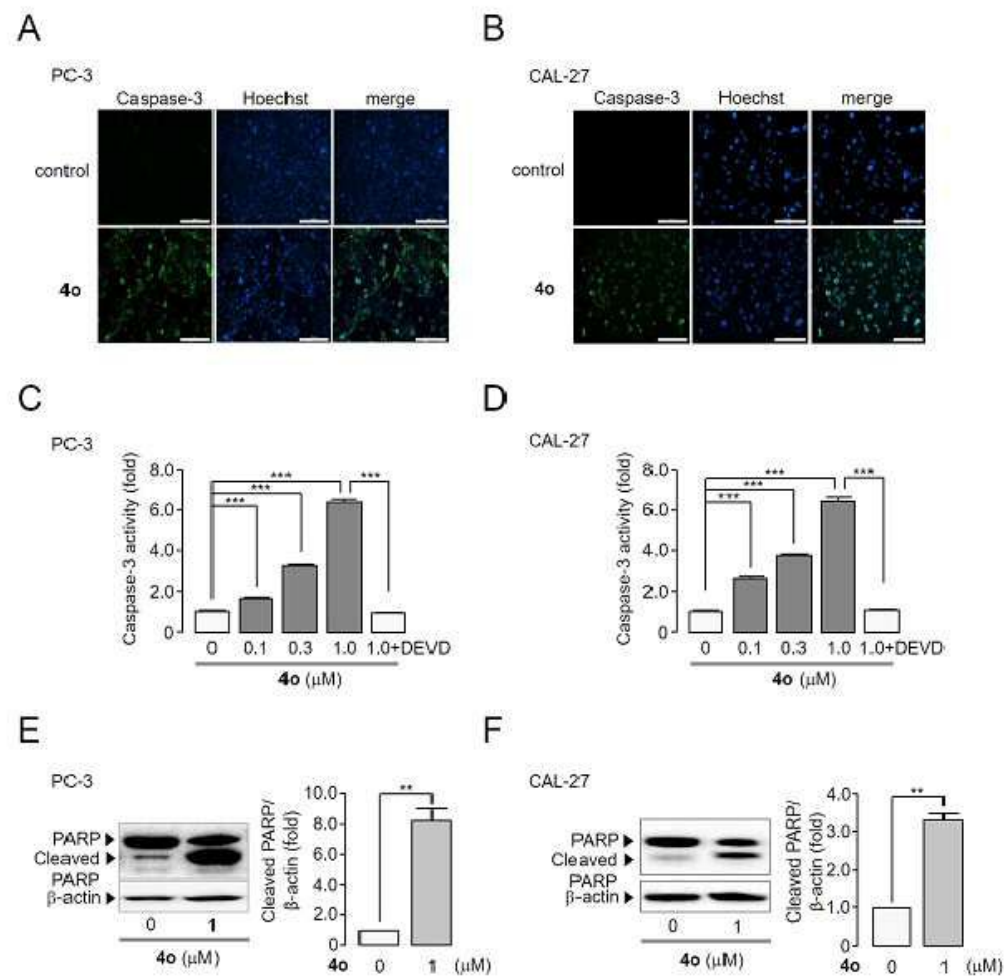
도면2



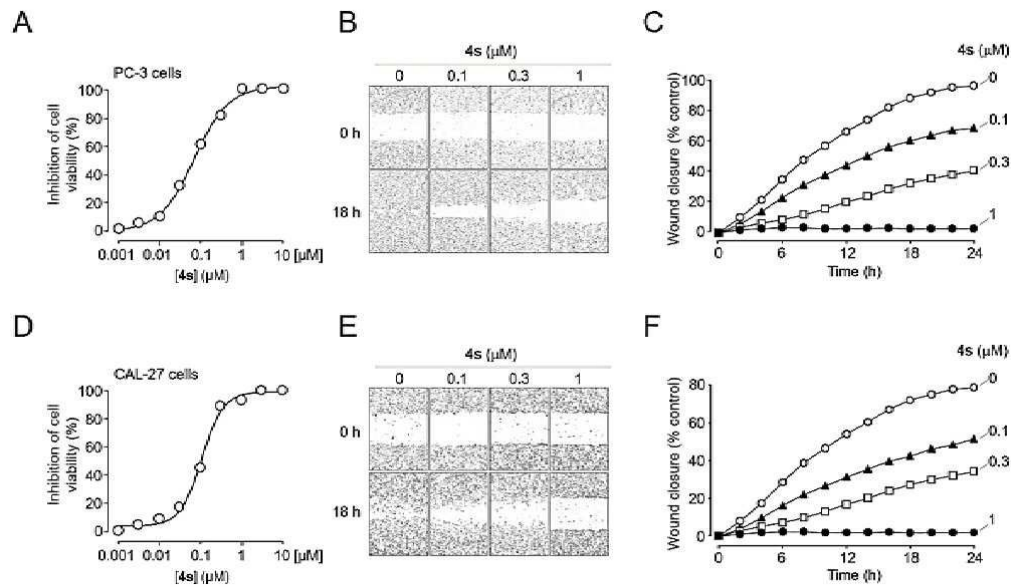
도면3



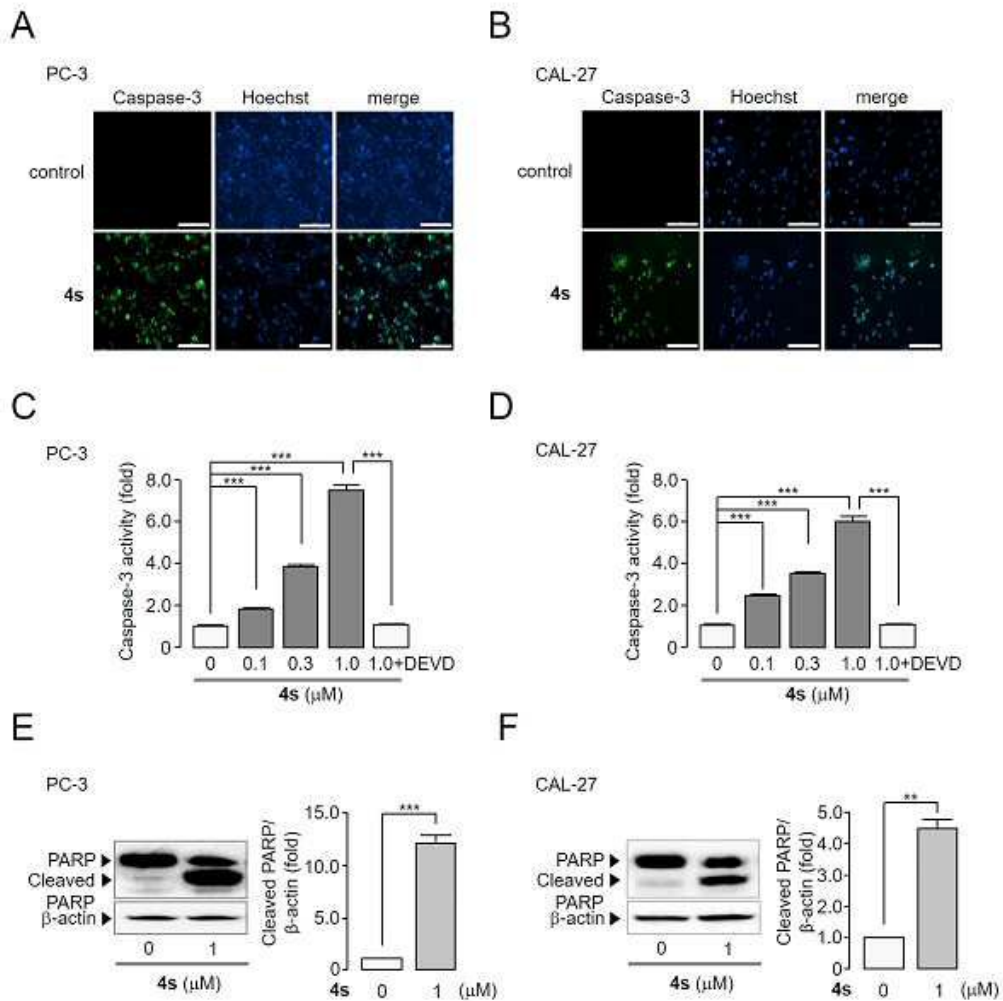
도면4



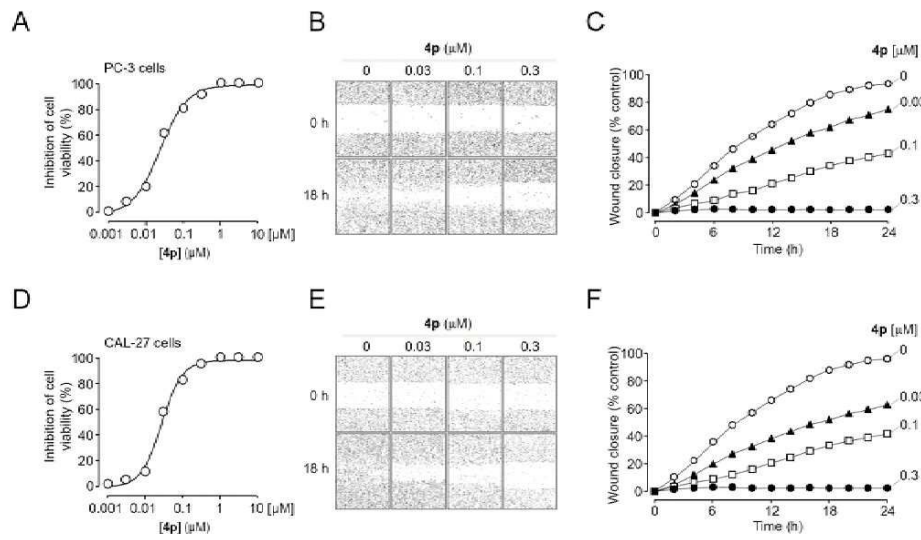
도면5



도면6



도면7



도면8

