



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0022531  
(43) 공개일자 2022년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*C07D 491/048* (2006.01) *A61K 31/4738*  
(2006.01)

*A61P 35/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*C07D 491/048* (2013.01)

*A61K 31/4738* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0103589

(22) 출원일자 2020년08월19일

심사청구일자 2020년08월19일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

김익연

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

남궁완

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

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다나

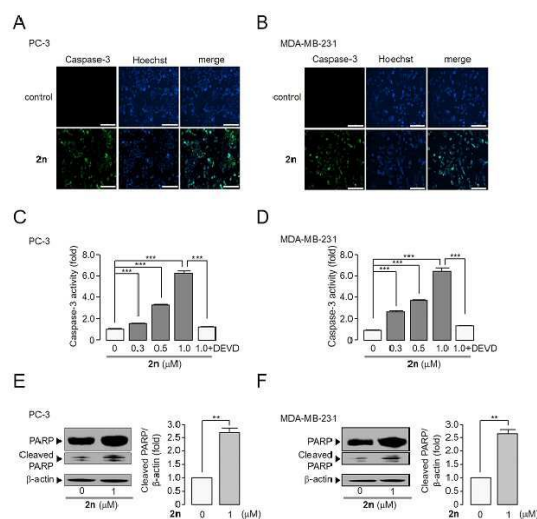
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 새로운 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체 제조방법 및 이를 포함하는 항암제 조성물

### (57) 요약

본 발명은 암의 예방 또는 치료 효과를 갖는 신규한 벤조퓨로[2,3-c] 이소퀴놀린 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 신규 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 특히 전립선암 및 유방암을 보다 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

### 대표도 - 도2



(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	2020110375
과제번호	NRF-2020R1A2C2005961
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	2020110211
과제번호	NRF-2017R1A2A2A05069364
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	1345315659
과제번호	NRF-2018R1A6A1A03023718
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

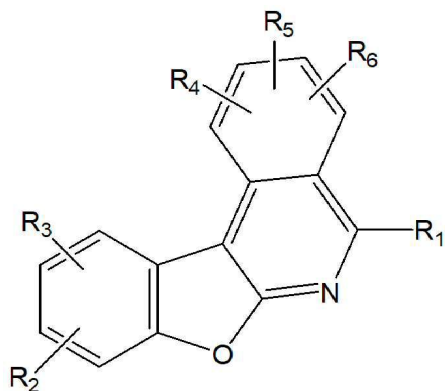
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R<sub>1</sub>은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,

상기 R<sub>1</sub>에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이며,

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이거나,

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 6원의 탄화수소 화합물을 형성하고,

상기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이며,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이다.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 화학식 2에서,

R<sub>1</sub>은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,

상기 R<sub>1</sub>에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이며,

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이고,

상기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이며,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이다.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 화학식 2에서,

$R_1$ 은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,

상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,

$R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_4$  알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐이고,

상기  $R_2$  및  $R_3$ 에서 비수소치환기는 할로젠이며,

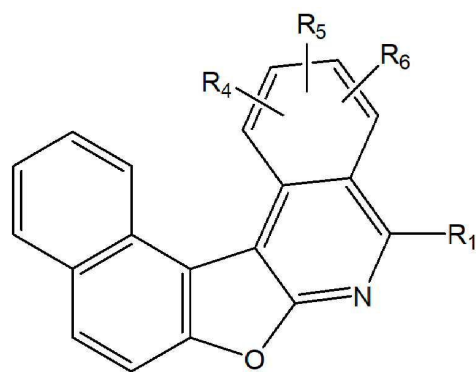
$R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 2a의 구조를 갖는 것인 화합물:

[화학식 2a]



상기 화학식 2a에서,

$R_1$ 은 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이고,

상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,

$R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.

#### 청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 화학식 2a에서,

$R_1$ 은 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이고,

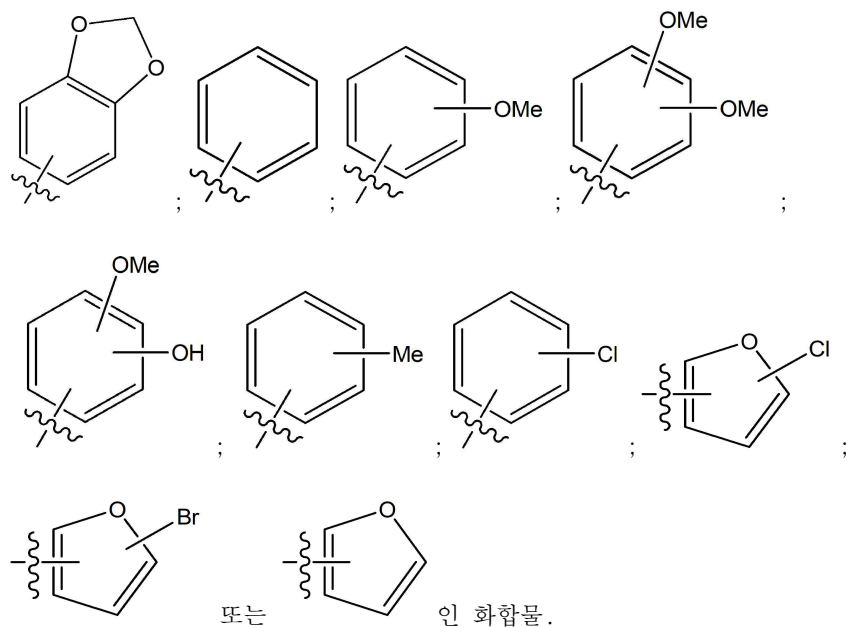
상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는, 할로젠 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,

$R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.

#### 청구항 6

제 1항 내지 제 3항에 있어서,

$R_1$ 은



#### 청구항 7

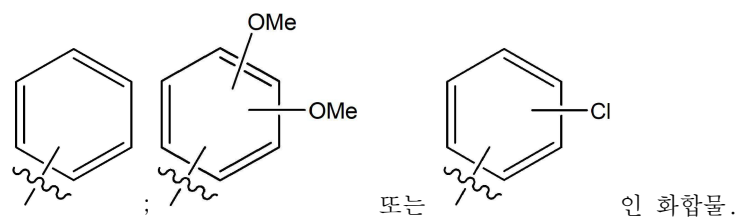
제 1항에 있어서,

상기 6원의 탄화수소 화합물은 벤젠인 화합물.

#### 청구항 8

제 4항 내지 제 5항에 있어서,

R<sub>1</sub>은



#### 청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물은,

2,3,9,10-테트라메톡시-5-(2-메톡시페닐)벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

2,3,9,10-테트라메톡시-5-(p-톨릴)벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

5-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,3,9,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

10-클로로-2,3-다이메톡시-8-메틸-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

10-(4-브로모페닐)-2,3-다이메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

2,3,9,10,11-펜타메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

2,3,4,9,10-펜타메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

5-(4-클로로페닐)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

2,3,4-트리메톡시-5-페닐나프토[1',2':4,5]퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;

5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4-트리메톡시나프토[1',2':4,5]퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 5-(4-클로로페닐)-2,3,4-트리메톡시나프토 [1',2':4,5]퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 2,3,4,10-테트라메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 5-(4-클로로페닐)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 5-(5-클로로퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 5-(퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 5-(5-브로모퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;  
 2-메톡시-5-(2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린-5-일)페놀;  
 2-메톡시-4-(2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린-5-일)페놀; 또는  
 5-(5-클로로퓨란-2-일)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린;인 화합물.

#### 청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 11

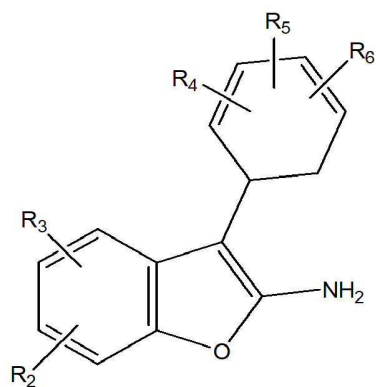
제 10항에 있어서

상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 군상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 삼중음성유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암 및 홍선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것인, 약학적 조성물.

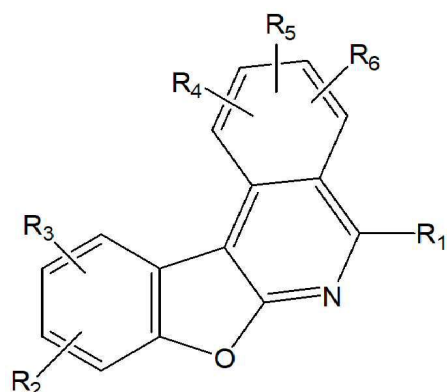
#### 청구항 12

화학식 1의 화합물과 화학식 3의 화합물을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 얻는 것을 포함하는 화학식 2의 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]

$R_1CHO$

상기 식에서,

$R_1$ 은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,

상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,

$R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_4$  알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이거나,

$R_2$  및  $R_3$ 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 6원의 탄화수소 화합물을 형성하고,

상기  $R_2$  및  $R_3$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,

$R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체 제조방법 및 이를 포함하는 항암제 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 전립선 암과 유방암을 포함한 호르몬 의존성 암은 미국과 전세계의 대다수의 암 발병률에 기여한다[비특허문헌

0001]. 2018년 한 해에만 미국에서 400,000 명 이상의 남성과 여성이 호르몬 암의 영향을 받았으며, 10 만 명 이상이 이 암으로 사망했다[비특허문헌 0001]. 지난 10 년 동안 이 암에 대한 이해가 분자 수준에서 증가했으며 이 두 암을 치료하는 치료제의 수가 크게 증가했다[비특허문헌 0002-0003].

[0003] 전립선 암과 유방암은 모두 지속적인 성장을 위해 남성과 여성 호르몬에 의존한다[비특허문헌 0003-0004]. 에스트로겐 수용체 (Estrogen receptor, ER)와 안드로겐 수용체 (Androgen receptor, AR)는 이 두 암의 성장 촉진제이며, 이 수용체를 조절하는 치료제가 암의 성장을 억제하는 데 자주 사용된다[비특허문헌 0005-0006]. 이 새로운 치료법은 암의 진행을 효과적으로 예방하고 환자 생존을 개선하지만 기존 약물에 대한 암 세포의 약물 내성 발달로 항암 치료가 어려워진다[비특허문헌 0001, 0007-0009].

[0004] 예를 들어, 엔잘루타마이드와 아비라테론을 포함한 안드로겐 박탈 요법 (Androgen deprivation therapy, ADT)은 전립선 암 치료에 사용되지만, 치료에 불응성인 경우 전립선 암의 약 20%가 거세 저항성 전립선 암 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)이 된다[비특허문헌 0010-0011].

[0005] 에스트로겐 신호 전달을 표적으로 하는 약물은 ER 및 프로게스테론 수용체 (progesterone receptors, PR)에 의해 영향을 받는 유방암 치료에서 치료 효과를 보여 주었다[비특허문헌 0012-0014]. 그러나 유방암의 10-20 %는 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로 ER 및 PR의 영향을 받지 않으며 표준 치료법이 없다. 현재, 안트라 사이클린-기반 화학 요법이 TNBC 치료에 사용되지만, 최적의 화학 요법 접근법은 여전히 논쟁의 여지가 있다[비특허문헌 0001, 0015]. 따라서, 전립선 암 및 유방암 치료에서, 새로운 분자 스캐폴드를 갖는 항암제의 개발이 요구된다

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) [비특허문헌 0001] CA Cancer J Clin., 68 (2018) 7-30.  
 (비특허문헌 0002) [비특허문헌 0002] EMBO Mol. Med., 10 (2018).  
 (비특허문헌 0003) [비특허문헌 0003] Endocr. Connect., 8 (2019) R10-r26  
 (비특허문헌 0004) [비특허문헌 0004] Urology., 57 (2001) 31-38.  
 (비특허문헌 0005) [비특허문헌 0005] Nat. Rev. Cancer., 10 (2010) 205-212.  
 (비특허문헌 0006) [비특허문헌 0006] Breast Cancer., 8 (2014) 15-38.  
 (비특허문헌 0007) [비특허문헌 0007] Ther. Adv. Med. Oncol., 8 (2016) 267-275.  
 (비특허문헌 0008) [비특허문헌 0008] Clin. Cancer Res., 21 (2015) 795-807.  
 (비특허문헌 0009) [비특허문헌 0009] Oncogene., 34 (2015) 1745-1757.  
 (비특허문헌 0010) [비특허문헌 0010] Nat. Rev. Urol., 15 (2018) 271-286.  
 (비특허문헌 0011) [비특허문헌 0011] Curr. Drug Targets., 13 (2012) 1308-1323.  
 (비특허문헌 0012) [비특허문헌 0012] Nat. Rev. Drug Discov., 2 (2003) 205-213.  
 (비특허문헌 0013) [비특허문헌 0013] Clin. Interv. Aging., 9 (2014) 1437-1452.  
 (비특허문헌 0014) [비특허문헌 0014] Clin. Breast Cancer., 14 (2014) 1-9.  
 (비특허문헌 0015) [비특허문헌 0015] Breast Care., 12 (2017) 102-107.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명자들은 항암, 특히 전립선암 세포인 PC-3 세포와 유방암 세포인 MDA-MB-231 세포를 억제하는 신규 물질을 찾고자 예의 연구한 결과, PC-3, 및 MDA-MB-231 세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 신규한 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린



유도체를 확인하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0008] 이에, 본 발명의 목적은, 암 세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 신규한 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은, 상기 신규한 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

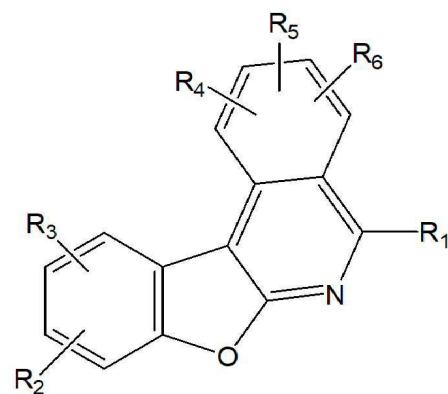
[0011] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터패대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성 중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 삼중음성유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 체장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 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] 상기과 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은, 하기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0014] [화학식 2]



[0015]

[0017] 상기 화학식 2에서,

[0018] R<sub>1</sub>은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,

[0019] 상기 R<sub>1</sub>에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이며,

[0020] R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이거나,

[0021] R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 6원의 탄화수소 화합물을 형성하고,

- [0022] 상기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이며,
- [0023] R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이다.
- [0024] 또한, 본 발명은 상기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0025] 또한, 본 발명은 상기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 양성 접액증, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 율름스암, 유방암, 삼중음성유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 횡장암, 침샘암, 카포시육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 항문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0026] 본 발명의 일 구현 예로서, 상기 조성물은 암세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으킬 수 있다.

### 발명의 효과

- [0027] 본 발명에 따른 신규 벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 암세포의 성장과 이동을 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 일으키는 활성을 나타내는바, 상기 유도체를 포함하는 약학적 조성물은 암의 예방 및 치료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은, 본 발명의 2n 화합물의 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 세포 생존력 및 이동에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다(A: PC-3 세포를 72 시간 동안 지시 된 농도에서 2n으로 배양, B-C: 스크래치 이동 분석을 PC-3 세포에서 수행, D: MDA-MB-231 세포를 72 시간 동안 지시 된 농도에서 2n으로 배양, E-F: 스크래치 이동 분석을 MDA-MB-231 세포에서 수행, 스크래치 이동 분석은, 세포를 0.3, 0.5 및 1  $\mu$ M의 2n으로 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 2는, 본 발명의 2n 화합물의 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 Caspase-3 활성 및 PARP의 절단에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다(A-B: 세포를 24 시간 동안 1  $\mu$ M의 2n과 인큐베이션 한 다음, 2  $\mu$ M의 Caspase-3 기질 및 1  $\mu$ M Hoechst 33342 를 20 분 동안 처리함, 흰색 막대는 200  $\mu$ m, C-D: 세포를 24 시간 동안 지시된 농도의 2n으로 배양한 다음, 1  $\mu$ M의 Caspase-3 기질을 30 분 동안 처리, Caspase-3 활성은 10  $\mu$ M Ac-DEVD-CHO (평균  $\pm$  S.E., n = 3-4)에 의해 억제됨, E-F: 세포를 24 시간 동안 2n으로 배양하였다. 웨스턴 블롯팅(western blotting)을 사용하여 PARP, 절단 PARP 및  $\beta$ -액틴을 검출함, \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001).
- 도 3은, 본 발명의 2o 화합물의 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 세포 생존력 및 이동에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다(A: PC-3 세포를 72 시간 동안 지시 된 농도에서 2o로 배양, B-C: 스크래치 이동 분석을 PC-3 세포에서 수행, D: MDA-MB-231 세포를 72 시간 동안 지시 된 농도에서 2o로 배양, E-F: 스크래치 이동 분석을 MDA-MB-231 세포에서 수행, 스크래치 이동 분석은, 세포를 0.1, 0.3 및 1  $\mu$ M의 2n으로 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 2o 화합물의 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 Caspase-3 활성 및 PARP의 절단에 대한 효과 실험 결과를 나타낸 그래프이다(A-B: 세포를 24 시간 동안 1  $\mu$ M의 2o와 인큐베이션 한 다음, 2  $\mu$ M의 Caspase-3 기질 및 1  $\mu$ M Hoechst 33342 를 20 분 동안 처리함, 흰색 막대는 200  $\mu$ m, C-D: 세포를 24 시간 동안 지시된 농도의 2o로 배양한 다음, 1  $\mu$ M의 Caspase-3 기질을 30 분 동안 처리, Caspase-3 활성은 10  $\mu$ M Ac-DEVD-CHO (평균  $\pm$  S.E., n = 3-4)에 의해 억제됨, E-F: 세포를 24 시간 동안 2o로 배양하였다. 웨스턴 블롯팅(western

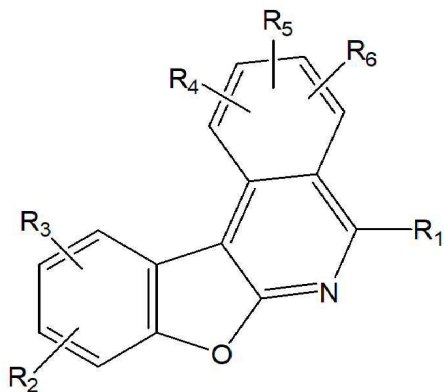
blotting)을 사용하여 PARP, 절단 PARP 및  $\beta$ -액틴을 검출함, \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ).

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 상세히 설명하기로 한다.

본 발명은, 하기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

$R_1$ 은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,

상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,

$R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_4$  알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이거나,

$R_2$  및  $R_3$ 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 연결되어 6원의 탄화수소 화합물을 형성하고,

상기  $R_2$  및  $R_3$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,

$R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.

"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.

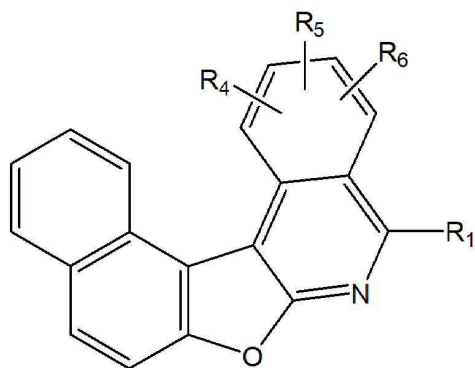
"알킬"은 일반적으로 명시된 수의 탄소원자 (예컨대, 1 내지 12개의 탄소원자)를 갖는 선형 및 분지형 포화 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기의 예는 제한 없이 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 n-헵틸 등을 포함한다. 알킬은 부착이 원자가 필요조건을 위반하지 않는다면 임의의 고리 원자에서 부모 기(parent group) 또는 기재(substrate)에 부착될 수 있다. 마찬가지로, 알킬기 또는 알케닐기는, 부착이 원자가 요구조건을 위반하지 않는다면 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있다.

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

"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.

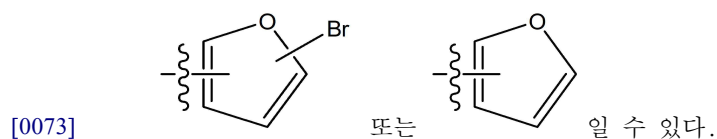
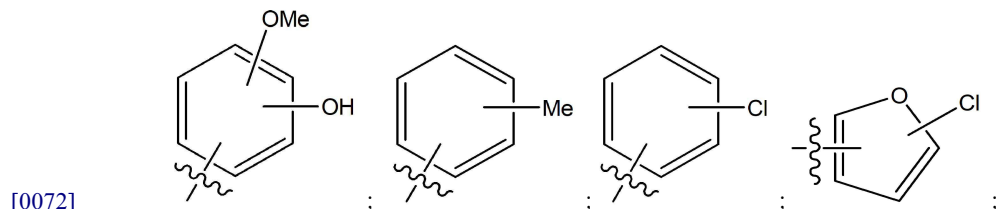
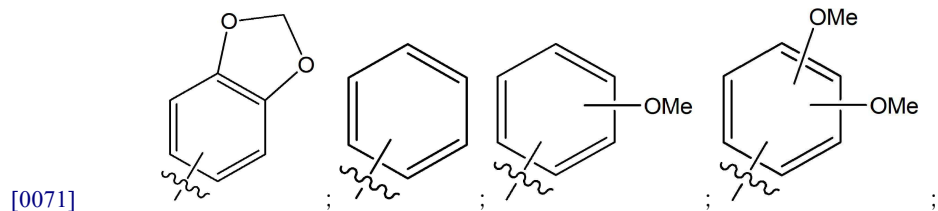
"하이드록시"는 구조식이 -OH 으로 표시되는 작용기이다.

- [0046] 본 발명의 한 구체 예에서, 상기 화학식 2에서,
- [0047]  $R_1$ 은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,
- [0048] 상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,
- [0049]  $R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_4$  알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이고,
- [0050] 상기  $R_2$  및  $R_3$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,
- [0051]  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.
- [0052] 본 발명의 한 구체 예에서, 상기 화학식 2에서,
- [0053]  $R_1$ 은 벤조디옥솔, 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 퓨란일이고,
- [0054] 상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,
- [0055]  $R_2$  및  $R_3$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_4$  알콕시 또는 하나 이상의 비수소치환기로 치환된 페닐이고,
- [0056] 상기  $R_2$  및  $R_3$ 에서 비수소치환기는 할로젠이며,
- [0057]  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.
- [0058] 본 발명의 다른 구체 예에서, 제 1항에 있어서,
- [0059] 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 2a의 구조를 갖는 것인 화합물일 수 있다.
- [0060] [화학식 2a]



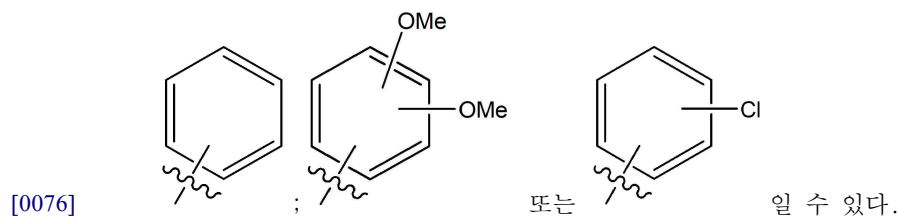
- [0061]
- [0062] 상기 화학식 2a에서,
- [0063]  $R_1$ 은 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이고,
- [0064] 상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,
- [0065]  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시,  $C_1$ - $C_4$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.
- [0066] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 상기 화학식 2a에서,
- [0067]  $R_1$ 은 하나 이상의 비수소치환기로 치환되거나 비치환된 페닐이고,
- [0068] 상기  $R_1$ 에서 비수소치환기는, 할로젠 또는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이며,
- [0069]  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는  $C_1$ - $C_4$  알콕시이다.

[0070] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, R<sub>1</sub>은



[0074] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 상기 6원의 탄화수소 화합물은 벤젠일 수 있다.

[0075] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, R<sub>1</sub>은



[0077] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 화학식 2의 화합물은

[0078] 2,3,9,10-테트라메톡시-5-(2-메톡시페닐)벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2a);

[0079] 2,3,9,10-테트라메톡시-5-(p-톨릴)벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2b);

[0080] 5-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,3,9,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2c);

[0081] 10-클로로-2,3-다이메톡시-8-메틸-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2d);

[0082] 10-(4-브로모페닐)-2,3-다이메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2e);

[0083] 2,3,9,10,11-펜타메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2f);

[0084] 2,3,4,9,10-펜타메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2g);

[0085] 5-(4-클로로페닐)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2h);

[0086] 2,3,4-트리메톡시-5-페닐나프토[1',2':4,5]퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2i);

[0087] 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4-트리메톡시나프토[1',2':4,5]퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2j);

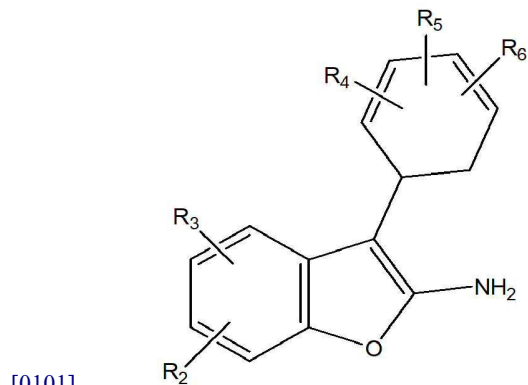
[0088] 5-(4-클로로페닐)-2,3,4-트리메톡시나프토 [1',2':4,5]퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2k);

[0089] 2,3,4,10-테트라메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2l);

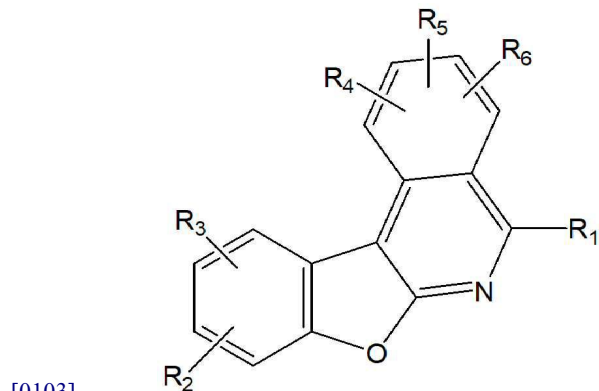
[0090] 5-(4-클로로페닐)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2m);

[0091] 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2n);

- [0092] 5-(5-클로로퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2o);
- [0093] 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2p);
- [0094] 5-(퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2q);
- [0095] 5-(5-브로모퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2r);
- [0096] 2-메톡시-5-(2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린-5-일)페놀 (2s);
- [0097] 2-메톡시-4-(2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린-5-일)페놀 (2t); 또는
- [0098] 5-(5-클로로퓨란-2-일)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2u);인 화합물이다.
- [0099] 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물과 화학식 3의 화합물을 반응시켜 화학식 2의 화합물을 얻는 것을 포함하는 화학식 2의 화합물의 제조방법을 제공한다.
- [0100] [화학식 1]



[화학식 2]





- [0111] 상기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>에서 비수소치환기는 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이며,
- [0112] R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이다.
- [0113] 한편, 본 발명의 상기 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다.
- [0114] 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 디카복실레이트, 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, 디하이드로젠 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, 디니트로 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.
- [0115] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 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.
- [0116] 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.
- [0117] 또한, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 이성질체, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.
- [0118] 본 발명은 상기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 상기 질환의 치료를 위한 상기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도, 및 치료상 유효량의 상기 화학식 2의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0119] 상기 암은 공지된 암이라면 제한 없이 적용되나, 몇 가지 구체예를 들면 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성종피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위 불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 삼중음성유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 횡격암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0120] 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이 화학식 2의 화합물은 특히 전립선암 및 유방암 세포의 성장과 이동

을 억제하고 세포자멸사를 유발하는 목적으로 사용할 수 있다.

[0121] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 전립선암 및 유방암을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0122] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 전립선암 및 유방암에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0123] 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.

[0124] 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 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

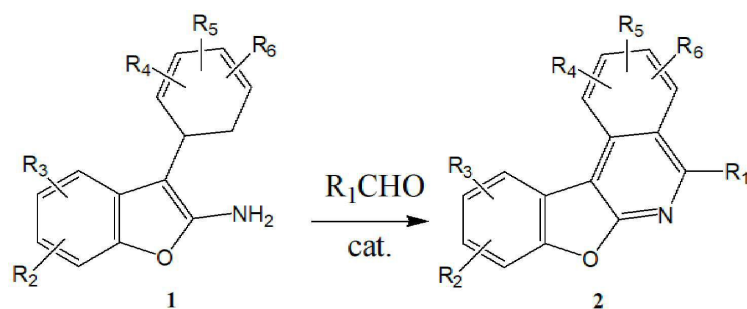
[0125] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수해/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래 의 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.

[0126] 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수율, 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.

[0127] 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.

[0128] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

# [0130] <실시예> 화합물의 기본적인 합성 방법



[0131]

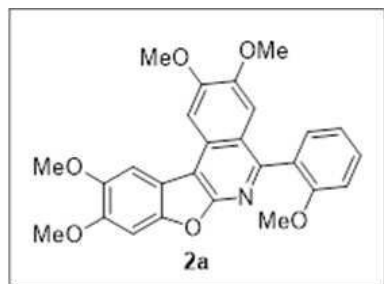
[0132] 3-(3,4-다이메톡시페닐)-5,6-다이메톡시벤조퓨란-2-아민 (50 mg, 0.15 mmol) 및 2-메톡시 벤즈알데하이드 (0.3 mmol, 2.0 당량)를 포함한 DCE (2mL) 용액에 Yb(OTf)<sub>3</sub> (0.03mmol, 0.2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 130 ℃에서 27 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub> (5 mL × 2)수용액으로 세척하였



다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 미 정제 생성물을 수득하였다. 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)로 정제하여 2a를 얻었다.

[0133] 상기 실시예의 방법으로 하기 실시예의 화합물들을 수득하였다.

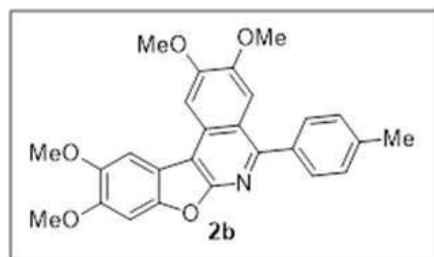
[0134] <실시예 1> 2,3,9,10-테트라메톡시-5-(2-메톡시페닐)벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2a)



[0135]

[0136] Brown solid (62 mg, 91%); mp: 229-231 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 158.7, 154.3, 153.2, 149.7, 149.4, 148.2, 146.4, 141.0, 129.8, 129.4, 122.6, 119.9, 115.3, 115.1, 114.9, 107.7, 107.5, 104.2, 101.5, 96.2, 57.1, 56.3, 56.1, 55.9, 55.5; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_6$  446.1598, found 446.1594.

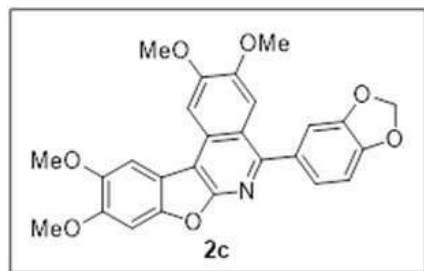
[0138] <실시예 2> 2,3,9,10-테트라메톡시-5-(*p*-톨릴)벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2b)



[0139]

[0140] Brown solid (34 mg, 52%); mp: 221-223 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.9, 154.8, 153.2, 149.6, 149.4, 148.2, 146.4, 138.5, 136.9, 130.1, 130.1, 129.8, 129.2, 129.2, 120.0, 115.2, 107.7, 107.4, 104.2, 101.5, 96.2, 57.1, 56.4, 56.1, 55.9, 21.5; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_5$  430.1649, found 430.1641.

[0142] <실시예 3> 5-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,3,9,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2c)

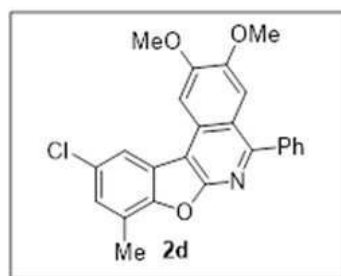


[0143]

[0144] Brown solid (21 mg, 30%); mp: 229-231 ° C;  $R_f$  = 0.2 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.9, 154.1, 153.3, 149.8, 149.5, 148.3, 148.1, 148.0, 146.5, 133.8, 129.9, 124.2, 120.0, 115.2, 110.7, 108.3, 107.6, 107.5, 104.4, 101.7, 101.5, 96.3, 57.2, 56.4, 56.2, 56.0; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_7$  460.1391, found 460.1391.

[0145]

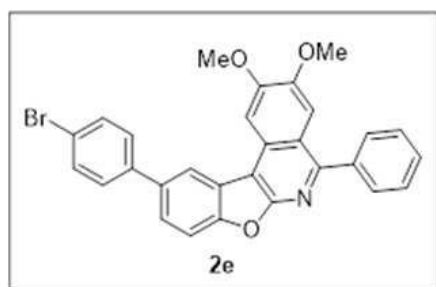
[0146] <실시예 4> 10-클로로-2,3-다이메톡시-8-메틸-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2d)



[0147]

[0148] Light yellow solid (36 mg, 56%); mp: 208-210 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 157.3, 153.9, 151.3, 148.6, 139.5, 130.6, 130.2, 130.2, 128.9, 128.6, 128.6, 128.5, 127.5, 124.3, 124.1, 120.1, 118.6, 107.8, 106.6, 101.6, 56.4, 55.9, 15.4; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3$  404.1048, found 404.1047.

[0150] <실시예 5> 10-(4-브로모페닐)-2,3-다이메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2e)

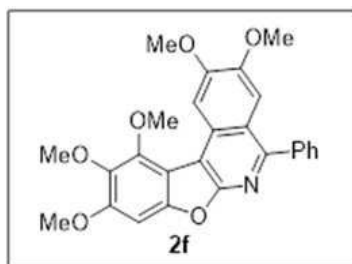


[0151]

[0152] Brown crystal (52.4 mg, 65 %); mp: 104-105.2 ° C;  $R_f$  = 0.2 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H),

7.64 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.89 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 159.6, 157.1, 153.9, 153.8, 148.5, 140.6, 139.6, 135.9, 133.9, 132.1, 130.7, 130.3, 130.2, 129.3, 129.0, 128.6, 125.9, 124.4, 121.6, 120.2, 120.0, 112.6, 107.8, 106.8, 101.8, 77.48, 56.3, 56.0; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3$  510.0699, found 510.0699.

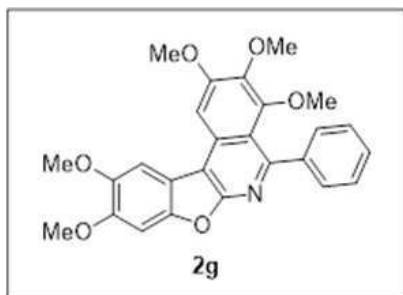
[0154] <실시예 6> 2,3,9,10,11-펜타메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2f)



[0155]

[0156] White solid (44 mg, 71%); mp: 163–165 ° C;  $R_f$  = 0.2 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.60–7.44 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 3.87 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.5, 155.0, 153.9, 152.9, 151.0, 148.3, 147.7, 139.9, 138.9, 130.2, 130.1, 130.1, 128.6, 128.5, 128.5, 120.3, 110.8, 108.3, 107.0, 105.6, 92.2, 62.5, 61.5, 56.5, 56.2, 55.9; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_6$  446.1598, found 446.1598.

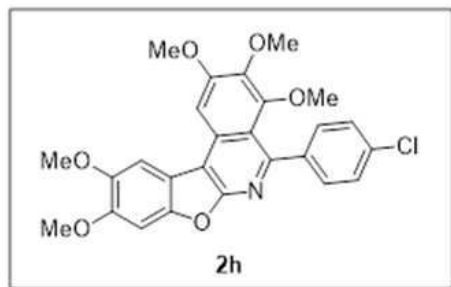
[0158] <실시예 7> 2,3,4,9,10-펜타메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2g)



[0159]

[0160] White solid (32 mg, 87%); mp: 211–213 ° C;  $R_f$  = 0.2 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47–7.39 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.9, 157.3, 155.0, 151.6, 149.8, 149.5, 146.6, 143.4, 141.1, 131.9, 128.9, 128.9, 127.4, 127.2, 127.2, 115.9, 115.2, 107.3, 104.5, 98.0, 96.4, 61.4, 61.1, 57.2, 56.4, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_6$  446.1598, found 446.1604.

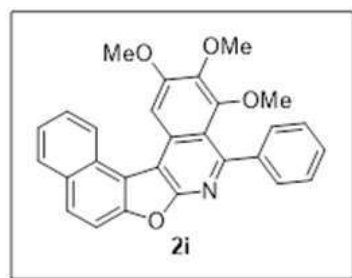
[0162] <실시예 8> 5-(4-클로로페닐)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2h)



[0163]

[0164] White solid (16.1 mg, 54%); mp: 259–260 ° C;  $R_f$  = 0.2 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 7.41 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8, 157.4, 153.4, 151.3, 150.0, 149.6, 146.7, 141.8, 141.2, 133.4, 131.9, 130.5, 130.5, 127.3, 127.3, 115.8, 115.1, 107.6, 104.5, 98.1, 96.4, 61.4, 61.1, 57.3, 56.5, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6$  480.1208, found 480.1203.

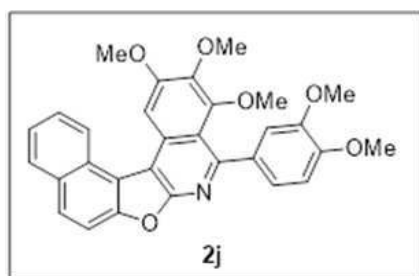
[0166] <실시예 9> 2,3,4-트리메톡시-5-페닐나프토[1',2':4,5]퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2i)



[0167]

[0168] White solid (21.6 mg, 87%); mp: 202–204 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 3H), 7.52–7.40 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.7, 156.6, 156.3, 152.8, 151.6, 143.4, 141.1, 132.2, 131.4, 130.1, 128.9, 128.9, 128.9, 128.5, 127.5, 127.2, 127.2, 126.2, 125.1, 124.7, 118.3, 116.4, 113.2, 108.8, 101.1, 61.4, 61.1, 56.3; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  436.1543, found 436.1545.

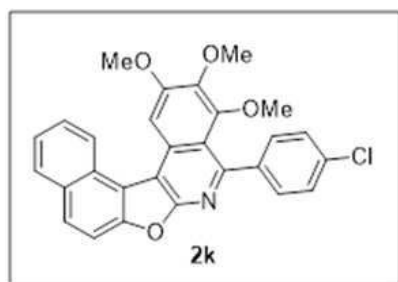
[0170] <실시예 10> 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4-트리메톡시나프토[1',2':4,5]퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2j)



[0171]

[0172] White solid (28 mg, 66%); mp: 212-214 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4, 156.4, 155.7, 152.5, 151.5, 148.7, 147.7, 141.0, 135.8, 132.2, 131.2, 129.9, 128.7, 128.3, 126.0, 124.9, 124.5, 121.8, 118.1, 116.1, 112.9, 112.6, 109.9, 108.4, 101.0, 61.3, 61.3, 56.2, 56.0, 55.9; **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{NO}_6$  496.1755, found 496.1752.

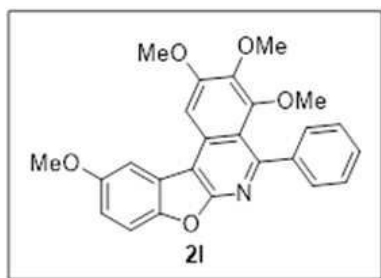
[0174] <실시예 11> 5-(4-클로로페닐)-2,3,4-트리메톡시나프토 [1',2':4,5]퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2k)



[0175]

[0176] White solid (16 mg, 40%); mp: 221-223 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.60- 7.54 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.6, 156.7, 154.7, 152.9, 151.3, 141.7, 141.2, 133.6, 132.2, 131.4, 130.5, 130.5, 130.2, 129.1, 128.5, 127.4, 127.4, 126.3, 125.1, 124.7, 118.2, 116.3, 113.2, 109.1, 101.2, 61.4, 61.1, 56.4; **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4$  470.1154, found 470.1149.

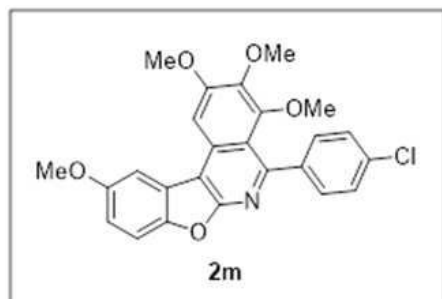
[0178] <실시예 12> 2,3,4,10-테트라메톡시-5-페닐벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2l)



[0179]

[0180] White solid (17.2 mg, 86%); mp: 180-181 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 157.8, 157.2, 156.2, 154.4, 151.8, 149.0, 143.4, 140.6, 132.7, 129.1, 128.8, 127.2, 126.2, 124.4, 122.0, 115.8, 112.7, 106.8, 102.9, 98.1, 61.4, 61.1, 56.3, 56.2; **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_5$  416.1492, found 416.1501.

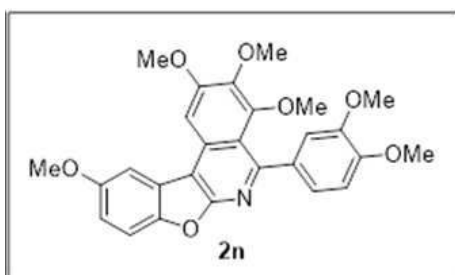
[0182] <실시예 13> 5-(4-클로로페닐)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2m)



[0183]

[0184] White solid (16 mg, 73%); mp: 189–191 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 25% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.25–7.12 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 157.9, 157.7, 156.2, 155.6, 154.3, 151.4, 149.0, 141.7, 139.1, 133.6, 132.7, 130.4, 128.6, 127.4, 124.3, 115.7, 112.9, 106.9, 102.8, 98.2, 61.4, 61.1, 56.3, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5$  450.1103, found 450.1101.

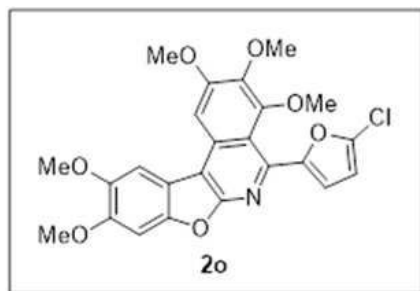
[0186] <실시예 14> 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-c]이소퀴놀린 (2n)



[0187]

[0188] White solid (14.7 mg, 64%); mp: 190–192 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 157.7, 156.8, 156.2, 151.8, 149.0, 148.8, 147.8, 141.2, 136.0, 132.8, 124.4, 121.9, 115.7, 112.7, 112.6, 112.6, 110.1, 106.8, 106.5, 98.1, 61.4, 61.4, 56.4, 56.2, 56.1, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_7$  476.1704, found 476.1703.

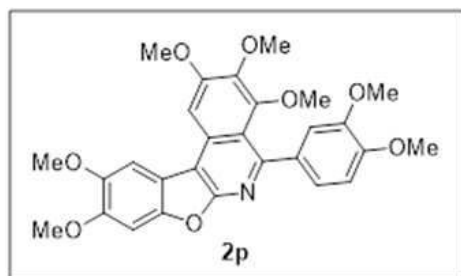
[0190] <실시예 15> 5-(5-클로로퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2o)



[0191]

[0192] Yellow solid (24 mg, 62%); mp: 184-186 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.5, 157.5, 154.5, 151.0, 150.2, 149.9, 146.7, 141.9, 141.3, 136.0, 131.6, 116.6, 114.8, 111.1, 108.9, 107.7, 104.3, 97.6, 96.2, 61.8, 61.2, 57.1, 56.4, 56.1; **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClNO}_7$  470.1001, found 470.1015.

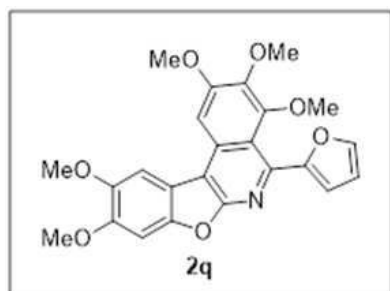
[0194] <실시예 16> 5-(3,4-다이메톡시페닐)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2p)



[0195]

[0196] Off-white solid (26 mg, 37%); mp: 222-224 ° C;  $R_f$  = 0.3 in 35% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8, 154.4, 153.4, 153.3, 153.3, 149.9, 149.6, 148.4, 146.6, 138.5, 135.3, 129.9, 119.9, 115.2, 107.7, 107.6, 107.5, 107.5, 104.5, 101.7, 96.4, 61.1, 57.2, 56.4, 56.4, 56.4, 56.4, 56.2, 56.0; **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_8$  506.1809, found 506.1809.

[0198] <실시예 17> 5-(퓨란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2q)

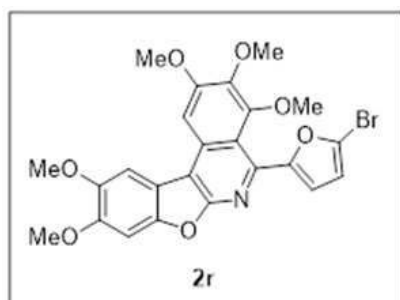


[0199]

[0200] White solid (19 mg, 52%); mp: 201-202 ° C,  $R_f$  = 0.3 in 35% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

7.59 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.76 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.59 – 6.56 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.6, 157.4, 154.7, 151.2, 150.1, 149.8, 146.7, 143.4, 142.4, 141.4, 131.7, 116.6, 115.0, 111.1, 109.3, 108.5, 104.3, 97.7, 96.2, 61.9, 61.3, 57.2, 56.5, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7$  458.1210, found 458.1219.

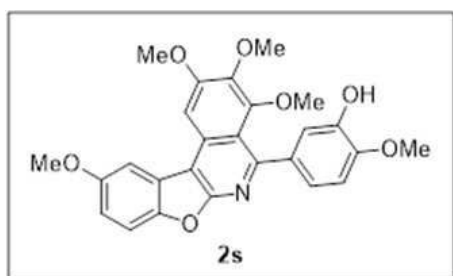
[0202] <실시예 18> 5-(5-브로모푸란-2-일)-2,3,4,9,10-펜타메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2r)



[0203]

[0204] White solid (13 mg, 31%); mp: 199–200 ° C,  $R_f = 0.3$  in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.72 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.5, 157.6, 156.9, 151.1, 150.4, 146.8, 142.0, 141.3, 131.7, 128.9, 121.6, 116.7, 114.9, 112.9, 111.4, 109.0, 104.5, 97.7, 96.3, 62.0, 61.3, 57.2, 56.5, 56.17; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_7$  536.0315, found 536.0314.

[0206] <실시예 19> 2-메톡시-5-(2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린-5-일)페놀 (2s)

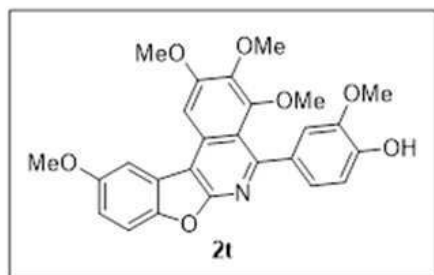


[0207]

[0208] Yellow solid (17 mg, 40%); mp: 174–175 ° C,  $R_f = 0.2$  in 35% EtOAc in hexane;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.46 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 157.7, 156.7, 156.1, 151.9, 149.0, 146.4, 144.5, 141.2, 136.8, 132.7, 124.4, 121.1, 115.8, 115.7, 112.6, 112.5, 109.6, 106.7, 106.5, 98.1, 61.4, 61.3, 56.3, 56.2, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NNaO}_7$  484.1367, found 484.1369.



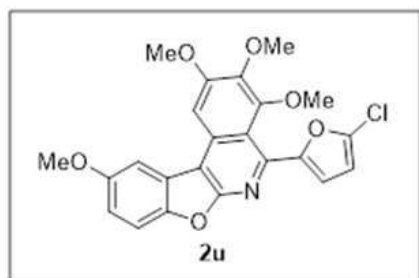
[0210] <실시예 20> 2-메톡시-4-(2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린-5-일)페놀 (2t)



[0211]

[0212] White solid (22 mg, 50%); mp: 211-212 ° C,  $R_f$  = 0.2 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 157.7, 156.8, 156.1, 151.8, 149.0, 145.5, 141.2, 135.4, 132.8, 124.4, 122.7, 115.7, 113.3, 112.6, 112.1, 106.8, 106.7, 106.4, 98.1, 98.1, 61.4, 61.3, 56.3, 56.2, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NNaO}_7$  484.1367, found 484.1364.

[0214] <실시예 21> 5-(5-클로로푸란-2-일)-2,3,4,10-테트라메톡시벤조퓨로[2,3-*c*]이소퀴놀린 (2u)



[0215]

[0216] Yellow solid (32 mg, 78%); mp: 179-180 ° C,  $R_f$  = 0.2 in 30% EtOAc in hexane;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 3.85 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 157.8, 156.1, 154.2, 151.0, 149.1, 144.0, 141.1, 136.2, 132.3, 123.9, 116.2, 113.4, 112.5, 111.3, 108.0, 107.7, 106.6, 97.6, 61.8, 61.1, 56.2, 56.1; HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClNO}_6$  440.0895, found 440.0895.

[0218] 실험예 1. 생물학적 평가 방법 및 조건

[0219] 세포 생존률 분석(Cell viability assay)

[0220] CellTiter 96® Aqueous One Solution 세포 증식 분석 키트 (Promega)를 세포 생존률 분석에 사용했다. PC-3 및 MDA-MB-231 세포를 2% FBS를 함유하는 배양 배지와 함께  $1.0 \times 10^3$ 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  $\pm$  표준오차로 제시하였다.

[0221] 인 비트로 스크래치 상처 분석(In vitro scratch wound assay)

[0222] PC-3 및 MDA-MB-231 세포를 96-웰 플레이트에서 배양하여 100% 포화(confluence)에 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.

#### [0223] Caspase-3 활성 분석(Caspase-3 activity assay)

[0224] PC-3 및 MDA-MB-231을 96-웰 플레이트에서 배양하여 대략 30 % 포화에 도달시켰다. 이후 시험 화합물을 24 시간 동안 처리하였다. 배양 배지를 2  $\mu$ M의 caspase-3 기질, NucView 488 또는 Caspase-3 억제제를 함유하는 포스 페이트 완충 식염수 (PBS)로 대체하고 실온에서 40 분 동안 배양하였다. 이후 1  $\mu$ M Hoechst 33342로 세포를 염 색한 후 NucView 488 및 Hoechst 33342의 형광 강도를 FLUOstar Omega microplate reader (BMG Labtech)로 측 정하고 Lionheart FX automated live cell microscope (BioTek)로 형광 이미지를 촬영했다.

#### [0225] 웨스턴 블롯 분석(Western blot analysis)

[0226] 웨스턴 블롯에 대한 샘플 제조는 알려진 방법으로 수행되었다 [PLoS One, 11 (2016) e0155771.]. 수득된 단백질 샘플을 4-12 % 트리스-글리신 프리캐스트 겔 (KOMA BIOTECH)에 의해 분리하고, PVDF 막으로 옮겼다. 이어서, 5% 탈지유(skim milk)와 0.1% 트윈20을 포함하는 트리스 완충 식염수(TBST)로 PVDF 막을 1 시간 동안 블로팅 (Blotting)했다. 이어서 막을 항-ANO1 항체 (Abcam), 항-절단 PARP 항체(BD Biosciences) 및 항-베타-액틴 항 체(Santa Cruz Biotechnology)를 포함하는 1 차 항체와 함께 배양한 후, HRP-접합된 항 2 차 IgG 항체(Enzo life science)와 배양하였다. 마지막으로, 화학 발광 단백질 검출은 ECL 플러스 웨스턴 블로팅 검출 시스템 (GE Healthcare)을 사용하여 수행되었다.

#### [0227] 실험예 2. 본 발명에 따른 화합물의 세포 독성 및 IC<sub>50</sub> 값

[0228] 본 발명에 따른 하기 표 1의 벤조퓨란-이소퀴놀린 유도체 처리에 의한 PC-3 및 MDAMB-231 억제 효력(IC<sub>50</sub> ( $\mu$  M))을 측정하였다.

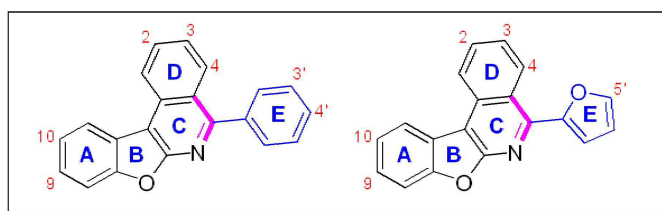


표 1

실시예	물질명	PC-3	MDA-MB-231	실시예	물질명	PC-3	MDA-MB-231
1	2a	27.9	37.5	12	2l	1.81	1.83
2	2b	35.3	21.0	13	2m	37.6	79.0
3	2c	43.0	87.0	14	2n	1.01	0.88
4	2d	18.5	49.4	15	2o	0.93	0.82
5	2e	21.8	52.8	16	2p	9.59	8.12
6	2f	21.3	41.4	17	2q	31.0	30.7
7	2g	5.35	5.71	18	2r	36.3	33.5
8	2h	84.1	42.4	19	2s	21.5	21.1
9	2i	15.1	17.2	20	2t	62.4	61.7
10	2j	3.27	3.63	21	2u	9.9	9.5
11	2k	20.3	43.1		psoralen	9.1	9.8

#### [0232] 실험예 3. PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 세포 생존율, 세포 이동 및 세포예정사(Apoptosis)에 대한 벤조퓨로 [2,3c]이소퀴놀린 유도체의 효과

[0233] PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 2n의 항암 효과를 조사하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 2n은 각각 0.57  $\pm$  0.24  $\mu$ M 및 0.46  $\pm$  0.2  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub> 값으로 PC-3 및 MDA-MB-231의 세포 생존율을 강력하게 억제하였다. 또한,

2n은 용량 의존적 방식으로 PC-3 및 MDA-MB-231 세포의 이동을 유의하게 억제하였다. 2n이 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 세포 자멸사를 유도하는지 여부를 조사하기 위해, caspase-3 활성 및 PARP 절단에 대한 2n의 효과를 조사하였다. 플루오로제닉 caspase-3 기질로 세포를 염색함으로써 caspase-3 활성을 평가하였다 (도 2A 및 2B). 2n은 용량 의존적 방식으로 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 caspase-3 활성을 유의하게 증가시켰다. 특히, 1  $\mu$ M의 2n은 caspase-3의 활성을 ~6 배 증가시켰고, 2n에 의해 유도된 caspase-3의 활성화는 caspase-3의 특이적 억제제인 Ac-DEVD-CHO에 의해 완전히 차단되었다 (도 2C 및 2D). PARP 절단에 대한 2n의 효과를 관찰하기 위해, PC-3 및 MDA-MB-231 세포를 24 시간 동안 1  $\mu$ M의 2n으로 처리하였다. 절단된 PARP의 수준은 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 2n 처리에 의해 유의하게 증가하였다 (도 2E 및 2F).

[0234]

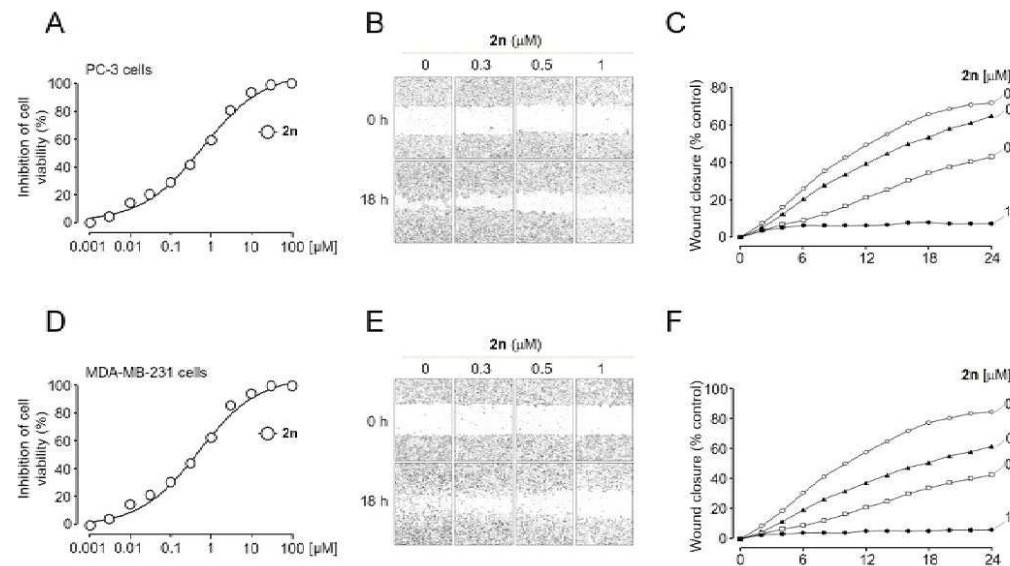
또한 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 2o의 항암 효과를 조사하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 2o는 각각  $0.38 \pm 0.19$   $\mu$ M 및  $0.37 \pm 0.20$   $\mu$ M의 IC<sub>50</sub> 값으로 PC-3 및 MDA-MB-231 세포의 세포 생존력을 유의하게 억제하였다. 또한, 2o는 용량 의존적 방식으로 PC-3 및 MDA-MB-231 세포의 이동을 강력하게 억제하였다. 2o가 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 세포 자멸사를 유도하는지 여부를 조사하기 위하여, caspase-3 활성 및 PARP 절단에 대한 2o의 효과를 조사하였다. 2o는 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 caspase-3 활성을 유의하게 증가시켰고, 2o에 의해 유도된 caspase-3의 활성화는 Ac-DEVD-CHO에 의해 완전히 차단되었다 (도 4A-4D). 또한, 절단된 PARP의 수준은 PC-3 및 MDA-MB-231 세포에서 2o 처리에 의해 유의하게 증가하였다 (도 4E 및 4F).

[0236]

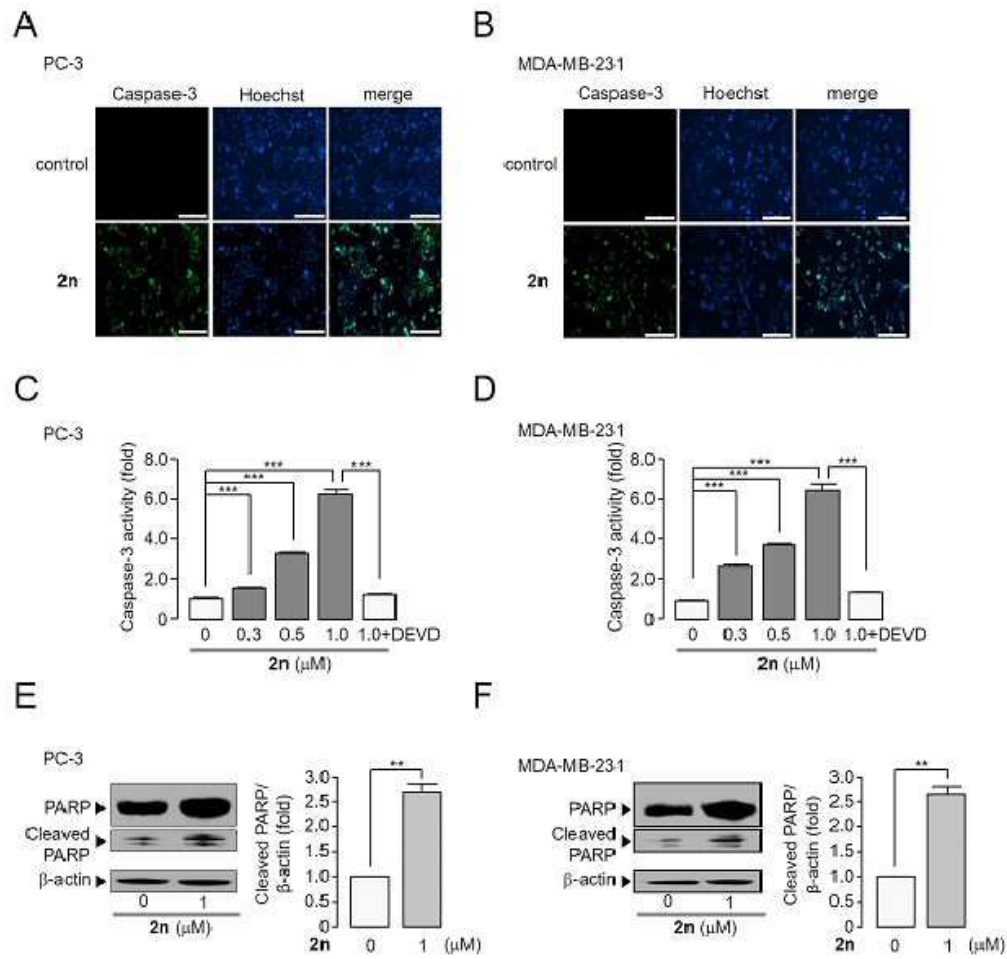
전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

## 도면

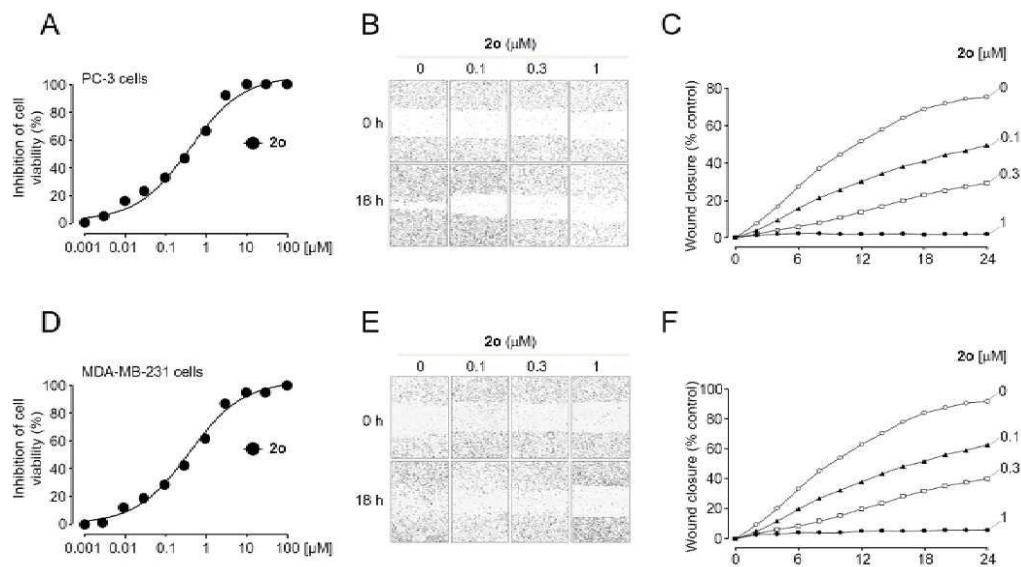
### 도면1



도면2



도면3



도면4

