

4-카바모일옥시메틸-1-아자안트라퀴논 유도체들의 합성 및 세포독성

이희순[#] · 이승일 · 홍승수 · 조정숙* · 김영호**

충북대학교 약학대학, *동국대학교 의과대학 약리학 교실, **충남대학교 약학대학

(Received August 16, 1998)

Synthesis and Cytotoxicity of 4-Carbamoyloxymethyl-1-azaanthraquinones

Heesoon Lee[#], Seung-Il Lee, Seoung-Soo Hong,
Jungsook Cho* and Young-Ho Kim**

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

*College of Medicine, Dongguk University, Kyongbuk 780-714, Korea;

**College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

Abstract—In the course of developing novel antitumor intercalating agents, we synthesized 4-carbamoyloxymethyl-1-azaanthraquinones 7-12, incorporating the latent alkylating functionality. These compounds were designed to explore the effect of substituent on the nitrogen of carbamate. The target compounds were prepared by hetero Diels-Alder reaction as a key step followed by functionalization of benzylic methyl to the desired substituents. Growth inhibitory studies of the azaanthraquinones were conducted *in vitro* against human cancer cell lines (SNU-354: liver and MCF7: breast) and human epidermoid carcinoma cells that are sensitive (KB-3-1) and multidrug-resistant (KB-V-1). The compounds were less potent than doxorubicin against sensitive cell lines. However, the most active compound 12 was not cross-resistant with doxorubicin against KB-V-1.

Keywords □ Intercalating agent, anthracycline, mitoxatrone, ametantrone, doxorubicin, topoisomerase II, azaanthraquinone, and cytotoxic activity.

합성 안트라사이클린 유도체인 mitoxantrone과 ametantrone(Fig. 1)은 심독성이 없는 후보물질 도출 노력으로 개발된 항암제이다. 특히, mitoxantrone은 백혈병 등의 혈액암과 자궁암 및 유방암의 병용요법에 중요한 역할을 해왔다.¹⁾ mitoxantrone은 doxorubicin에 비해 심독성은 개선되었지만 항암활성의 범주가 좁고 myelosuppression 등의 독성이란 문제점을 안고 있다.²⁾ 이 계열 약물들의 작용기전에 대한 연구로부터 DNA에 intercalation에 의해 결합하고 topoisomerase II 촉매 반응의 주요 중간체인 "cleavable complex"

를 안정화 함으로써 topoisomerase II를 저해함이 밝혀졌다.¹⁾

안트라사이클린계 항암제에 비해 보다 우수한 유도체들을 개발하고자 하는 연구노력이 지속되어왔다.³⁻⁶⁾ 새로운 항암성 intercalating agent 개발의 일환으로 저자 등은 doxorubicin 및 mitoxantrone을 선도화합물로 이용하여 최근 3 또는 4-치환 1-아자안트라퀴논 유도체들의 합성 및 세포독성에 대해 발표하였다.⁷⁻⁹⁾ 본 연구에서는 생체내에서 환원적 활성화되어 알킬화 기능을 수행할 수 있거나 또는 수소결합 주개 및 받개로서의 기능을 수행할 수 있는 카바메이트를 함유하는 유도체들을 합성하여 촉매의 위치 및 촉매에 존재하는 질소의 치환기에 따른 구조활성관계를 검토하고자 하였다.

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0431-261-2811 (팩스) 0431-268-2732

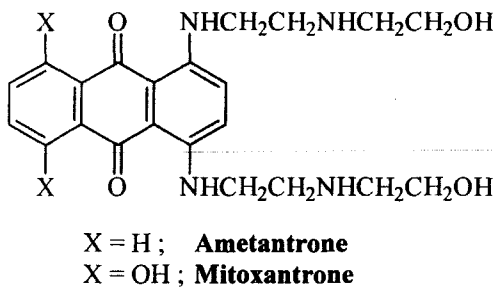


Fig 1. Structures of "Lead" Compounds.

실험방법

녹는점은 Buchi 510과 Electrothermal IA910 녹는점 측정기로 측정하였으며 보정하지 않았다. IR 스펙트라는 Perkin-Elmer 783 분광광도계로 측정하였으며 cm^{-1} 로 표시하였다. 핵자기 공명 ($^1\text{H-NMR}$) 스펙트라는 Gemini-200 또는 Bruker DPS300 분광광도계를 이용하여 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 측정하였으며, 화학적 이동(chemical shift)은 δ 단위로 coupling constant는 Hz로 나타내었다. 박층크로마토그래프(TLC)는 silica gel(Kieselgel 60F254, Merck)을 사용하였고, 칼럼크로마토그래피는 silica gel (Kieselgel 60 230~400 mesh, Merck)를 사용하였다. 세포배양에 필요한 시약 및 fetal bovine serum은 Gibco에서 구입하였으며, 기타 필요한 시약은 Sigma에서 구입하여 사용하였다.

1,4,9,10-Tetrahydro-4-methyl-9,10-dioxo-1-azaanthracene의 합성(3) - 1,4-Naphthoquinone(**1**)(3.527 g, 22.3 mmol)을 무수 dichloromethane 용액(100 mL)에 녹인 용액에 1-dimethylamino-1-aza-1,3-pentadiene(**2**)(4.92 g, 44.3 mmol)을 질소 기류하에 가하였다. 반응 혼합액을 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합액은 flash column chromatography(CH_2Cl_2 -hexane, 9:1)에 의해 직접 정제하여 보라색 고체 생성물(1.56 g, 31%)을 얻었다: mp. 156~157°C; IR (KBr) 3337, 3059, 2952, 1671, 1648 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ 1.25(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 3.83(m, 1H), 5.0(m, 1H), 6.20(dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6.87(br s, NH), 7.70(m, 2H), 8.10(m, 2H).

4-Methyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(4) - 1,4,9,10-Tetrahydro-4-methyl-9,10-dioxo-1-azaanthracene(**3**)(1.56 g, 6.9 mmol)의 CH_2Cl_2 (100

mL)용액에 MnO_2 (3 g, 34.5 mmol)를 현탁시키고 상온에서 24시간 교반한후 MnO_2 (3 g, 34.5 mmol)을 가한후 24시간을 더 교반하였다. 반응 혼합물을 celite pad를 통해 감압여과하고 여액을 농축한후 flash column chromatography ($\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$, 1:9)로 정제하여 노랑색 고체 생성물(1.078 g, 67%)을 얻었다: mp. 205 °C; IR (KBr) 2957, 1685, 1660 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ 2.92(s, 3H), 7.50(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.83(m, 2H), 8.28(m, 1H), 8.37(m, 1H), 8.91(d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

4-Bromomethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(5)

- 4-Methyl-1-azaanthracene-9,10-dione(**4**)(400 mg, 1.8 mmol)을 dichloroethane(100 ml)에 용해시킨후 그 용액에 N-bromosuccinimide(NBS)(1.922 g, 10.8 mmol)와 benzoylperoxide(53 mg)을 현탁시킨후 질소기류하에서 sun-Lamp와 함께 48시간 환류하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 용매를 제거한후 CH_2Cl_2 에 용해시켜 flash column chromatography ($\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$, 1:19)로 정제하여 노랑색 가루인 생성물(233 mg, 43%)를 얻었다: mp. 142(dec.) °C; IR (KBr) 2945, 1680 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ 5.21(s, 2H), 7.84(m, 3H), 8.33(m, 2H), 9.05(d, $J=5\text{Hz}$, 1H)

출발물질 (92 mg, 23%)은 회수하여 재 사용하였다.

4-Hydroxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(6)

- 4-Bromomethyl-1-azaanthracene-9,10-dione(**5**)(200 mg, 0.66 mmol)의 무수 DMF(20 ml)용액에 NaOAc(109 mg, 1.32 mmol)를 질소기류하에 현탁시키고 반응혼합물을 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수(100 ml)에 희석시키고 CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하였다. 유기층을 건조하여(무수 Na_2SO_4) 여과한후 감압하에 농축하여 crude 생성물을 얻었다. 이를 80% EtOH(60 ml)용액에 LiOH(60 mg, 1.44 mmol)를 현탁시키고 반응 혼합물을 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 묽은 HCl로 산성화 한후 SiO_2 를 소량 넣고 감압하에 용매를 제거하였다. Flash column chromatography(5% MeOH in CH_2Cl_2)로 정제하여 갈색 가루인 생성물(109 mg, 69%)을 얻었다: mp. 153(dec.) °C; IR(KBr) 3430, 2920, 1735, 1680 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$ 5.11(s, 2H), 5.70(s, OH), 7.91(t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 8.14(t, $J=4\text{Hz}$, 3H), 9.02(d, $J=5\text{Hz}$, 1H)

4-(N-Isopropyl)carbamoyloxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(7) - 4-Hydroxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione(**6**) (59 mg, 0.25 mmol), triethylamine(30 mg, 0.3 mmol), isopropylisocyanate(43 mg, 0.5 mmol) 및 dibutyltin diacetate 2 drops을 질소기류하에 가하였다. 반응혼합물은 상온에서 20 시간 교반한후 감압하에 농축하고 flash column chromatography(5% MeOH in CH₂Cl₂)로 정제하여 크림색 고체 생성물(43 mg, 52%)을 얻었다: mp. 187 (dec.) °C; IR (KBr) 3320, 1690, 1660, 1590 cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ 1.23(d, J=6Hz, 6H), 3.77(m, 1H), 4.81(m, 1H), 5.82(s, 2H), 8.27(m, 1H); 8.38(m, 1H), 9.06(d, J=5Hz, 1H).

4-(N-Phenyl)carbamoyloxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(8) - 4-Hydroxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione(**6**) (33 mg, 0.14 mmol), triethylamine(17 mg, 0.17 mmol), phenylisocyanate(33 mg, 0.28 mmol) 및 dibutyltin diacetate 2 drops을 사용하여 화합물(7)의 제법에 따라 처리한후 flash column chromatography(2% MeOH in CH₂-Cl₂)로 정제하여 크림색 고체 생성물(40 mg, 80%)을 얻었다: mp. 199 °C; IR(KBr) 3215, 2915, 1725, 1680, 1675, 1590 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.81(s, 2H), 7.00(m, 1H), 7.28(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.96(m, 3H), 8.20(m, 2H), 9.10(d, J=5Hz, 1H), 10.03(d, J=2Hz, 1H).

4-(N-t-Butyl)carbamoyloxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(9) - 4-Hydroxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione(**6**) (50 mg, 0.21 mmol), triethylamine(25 mg, 0.25 mmol), t-butylisocyanate(42 mg, 0.42 mmol) 및 dibutyltin diacetate 2 drops을 사용하여 화합물(7)의 제법에 따라 처리한후 flash column chromatography(2% MeOH in CH₂-Cl₂)로 정제하여 황색 고체 생성물(49 mg, 69%)을 얻었다: mp. 166~167°C; IR(KBr) 3329, 2968, 1726, 1683, 1668, 1590 cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ 9.13(d, J=5Hz, 1H), 8.45(dd, J=6Hz, J=3Hz, 1H), 8.33 (dd, J=6Hz, J=3Hz, 1H), 7.91(m, 2H), 7.89(d, J=5Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 5.00(s, NH), 1.39(s, 9H).

4-(N-Ethyl)carbamoyloxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(10) - 4-Hydroxymethyl-1-azaan-

thracene-9,10-dione(**6**) (50 mg, 0.21 mmol), triethylamine(50 mg, 0.50 mmol), ethyl isocyanate(50 mg, 0.42 mmol) 및 dibutyltin diacetate 5 drops을 사용하여 화합물(7)의 제법에 따라 처리한후 flash column chromatography(2% MeOH in CH₂Cl₂)로 정제하여 황색 고체 생성물 (51 mg, 78%)을 얻었다: mp. 220~221°C; IR (KBr) 3233, 2965, 1730, 1684, 1672 cm⁻¹; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.12(d, J=5Hz, 1H), 8.25(m, 2H), 8.00(m, 2H), 7.88(d, J=5Hz, 1H), 7.69(t, J=5Hz, NH), 5.76(s, 2H), 3.16(m, 2H), 1.20(t, J=7Hz, 3H).

4-(N-2-Chloroethyl)carbamoyloxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(11) - 4-Hydroxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione(**6**) (50 mg, 0.21 mmol), triethylamine(25 mg, 0.25 mmol), 2-chloroethyl isocyanate(44 mg, 0.42 mmol) 및 dibutyltin diacetate 2 drops을 사용하여 화합물(7)의 제법에 따라 처리한후 flash column chromatography (10% EtOAc in dichloromethane)로 정제하여 황색 고체 생성물(69 mg, 95%)을 얻었다: mp. 186~188°C; IR(KBr) 3239, 3047, 1735, 1682, 1673, 1590 cm⁻¹; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.12(d, J=5Hz, 1H), 8.23(m, 2H), 8.00(m, 2H), 7.89(d, J=5Hz, 1H), 6.41(t, J=5Hz, NH), 5.74(s, 2H), 3.76(m, 2H), 3.63(t, J=6Hz, 2H).

4-(N-Chloroacetyl)carbamoyloxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione의 합성(12) - 4-Hydroxymethyl-1-azaanthracene-9,10-dione(**6**) (50 mg, 0.21 mmol), triethylamine(25 mg, 0.25 mmol), 2-chloroacetyl isocyanate(86 mg, 0.84 mmol) 및 dibutyltin diacetate 5 drops을 사용하여 화합물(7)의 제법에 따라 처리한후 flash column chromatography (10% EtOAc in dichloromethane)로 정제하여 미황색 고체 생성물 (13 mg, 17%)을 얻었다: mp. 204°C; IR (KBr) 3300, 1759, 1720, 1671, 1590 cm⁻¹; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.12(d, J=5Hz, 1H), 8.23(m, 2H), 8.00(m, 2H), 7.89(d, J=5Hz, 1H), 6.41(t, J=5Hz, NH), 5.74(s, 2H), 4.52(s, 2H).

세포주 및 세포배양 - 인체간암세포주인 SNU 354과 인체유방암세포주인 MCF7은 2 mM L-glutamine과 10% fetal calf serum이 함유된 RPMI 1640 Media에서, 인체구강암 세포주인 KB-3-1과 그 내성세포주인

KB-V-1세포는 Dulbecco's modified Eagle's Medium(DMEM)을 사용하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하여 실험에 사용하였다.

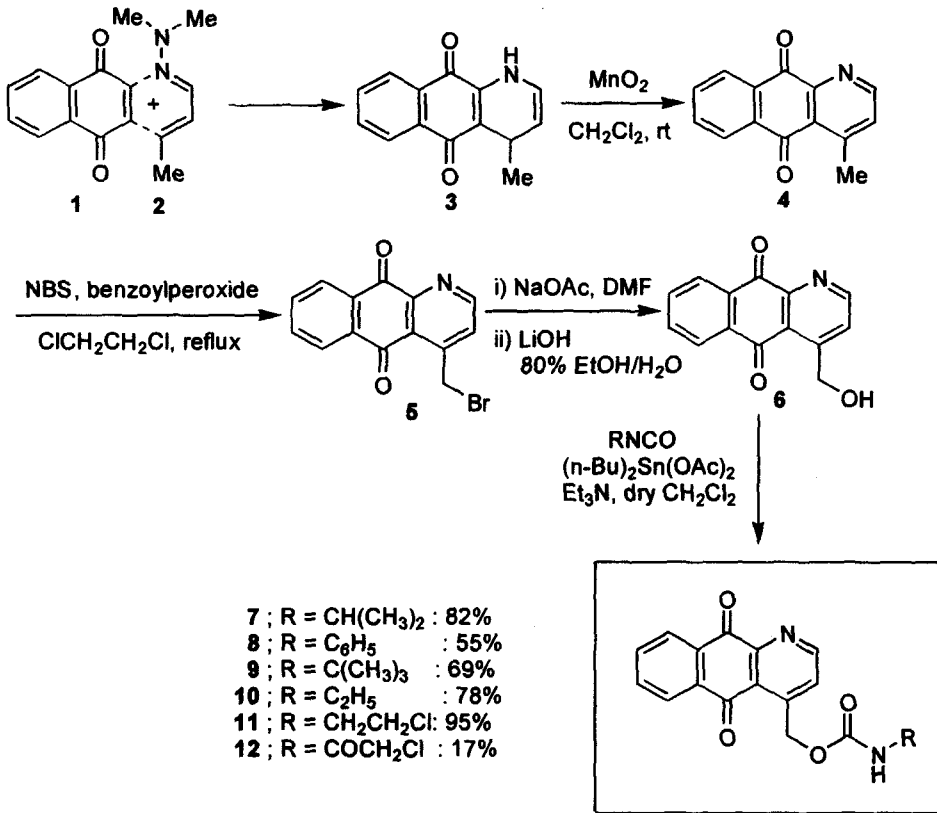
In vitro 항암활성(세포독성)검색 - 배양 세포주에 따라 RPMI와 DMEM 배지를 적절히 사용하여 96 well plate의 한 well당 대수증식기에 있는 각 cell line의 세포수가 2,500~10,000 cells/well이 되도록 접종하여 24시간 배양한 후, 단계별로 희석한 시료와 대조약물로 doxorubicin을 처리하여 최종 volume이 200 μ l가 되도록 하였다. 이를 다시 48시간 동안 CO₂ 배양기에서 배양한 후 세포를 고정시키기 위하여 cold 50% trichloroacetic acid 50 μ l를 가하고 4°C에서 1시간 동안 방치하였다. 고정된 세포는 물로 세척한 후에 0.4% sulforhodamine B (SRB) 용액 100 μ l를 가하여 30분 동안 반응시킨 후 1% acetic acid 용액으로 세척하여 건조하였다. 착색된 세포는 10 mM Tris 용액(pH 10.5)으로 용해시켜 540 nm에서 microtiter plate reader를 이용하여 흡광도를 측정하고, control에 대한 세포성장 저지

효과를 측정하여 각 시료의 ED₅₀을 구하였다.

결과 및 고찰

카바메이트를 함유하는 목적화합물들은 hetero Diels-Alder 반응을 이용하여 4-메틸-1-아자안트라퀴논 모핵을 합성하고 일련의 반응을 거쳐 6종의 유도체들을 합성하였다. 목적화합물들은 기 확립한 경로⁹⁾를 약간 변형하여 합성하였고 Scheme I에 요약하였다.

1,4-naphthaquinone(**1**)과 1-dimethylamino-1,3-pentadiene(**2**)을 diene으로 사용한 hetero Diels-Alder 반응을 거쳐 4-메틸-1-아자안트라퀴논(**3**)을 합성하고 모노브로모 중간체 **5**는 다양한 반응 조건을 검토한 후 가장 좋은 결과를 준 NBS(4.5 eq)에 benzoylperoxide(0.08 eq)를 3일동안 3번에 나누어 가하고 선텔프 및 환류조건하에서 43%의 수율로 얻었다. 이 반응에서 회수 되는 출발물질은 재 사용하였다. NaOAc와 처리하여 아세테이트 중간체를 확보한 후 80% 에탄올



Scheme I— Synthesis of 4-Carbamoyloxymethyl-1-azaanthraquinones.

Table 1 — *In vitro* Cytotoxic Activity of 4-Carbamoyloxymethyl-1-azanthraquinones

	IC ₅₀ ^a (μ M) of Cell Line ^b				
	SNU-354	MCF7	KB3-1	KB-V-1	RI ^c
7	3.91	10.5	>100	>100	—
8	>100	10.9	>100	>100	—
9	>100	>100	>100	80.4	<1
10	>100	27.5	>100	>100	—
11	>100	25.7	>100	>100	—
12	14.48	8.41	46.71	33.44	0.72
Doxorubicin	1.0	0.74	0.13	85.0	653.9

IC₅₀^a=concentration of compound (μ M) required to inhibit the cellular growth by 50% after 72 h of drug exposure, as determined by the SRB assay. Each experiment was run at least three times, and the results are presented as an average value. b Human cancer cell lines: SNU-354 (liver cancer cell), MCF7 (human breast cancer cell), KB-3-1 (human epidermoid carcinoma cell), KB-V-1 (human epidermoid carcinoma multidrug-resistant cell) cResistance index: IC₅₀ of resistance cell line/IC₅₀ of sensitive cell line.

용액에서 LiOH로 가수분해하여 목적 카바메이트 함유 유도체 합성의 주요 중간체인 4-hydroxymethyl-1-azanthraquinone(**6**)을 69%의 수율로 얻었다. 또한 아세테이트의 가수분해 반응 단계는 명확하게 구조가 규명되진 않았지만 hemiketal형의 부산물도 적은양이 함께 생성되었다. 이러한 형태의 부산물 생성은 히드록시기가 바로 이웃해 있는 부분적인 양전하를 띠 수 있는 퀴논 카르보닐 탄소를 공격함으로써 생성되는 것으로 설명될 수 있다. 중간체 **6**을 대용하는 isocyanates(2eq), 촉매량의 dibutyltindiacetate(2-4 drops), 및 triethylamine을 무수 dichloromethane에서 처리하여 목적하는 carbamate를 함유하는 유도체들 **7**(82%), **8**(55%), **9**(69%), **10**(78%), **11**(95%), 과 **12**(17%)를 각각 얻었다.

합성한 목적화합물들은 4종의 암세포주(SNU-354, MCF7, KB-3-1 및 내성암세포주 KB-V-1)에 대한 세포독성을 NCI에서 확립된 방법에 따라 검토하였다.¹⁰⁾ 대조화합물로는 doxorubicin을 사용하였고 그 결과는 Table I에 수록하였다.

Intercalating chromophore에 치환기 도입위치에 따른 세포독성의 변화를 검토하고자 치환기 도입 위치를 mitoxantrone의 치환기 위치를 고려하여 1-아자안트라퀴논 모핵의 4번위치로 설정하였고 이 위치의 치환기는 intercalating chromophore로 하여금 DNA의 염기쌍과 평행되게 삽입되게 할 것으로 기대된다. Carbamate를 함유하는 유도체들은 질소에 존재하는 치환기들의 세포독성에 대한 효과를 검토하고자 설계되었고, 화합물 **12**는 DNA와 intercalative 결합후에 공유결합을 형성할 수 있을 것으로 기대하여 설계하였다. 합성된 화합물들 중 가장 우수한 활성을 보이는 화합물은 클로로아세

틸 치환기를 함유하는 유도체 **12**이었다. 이 계열 유도체들은 3-치환 유도체들과는 달리 SNU-354 암 세포주에 대한 세포독성은 유도체 **7**과 **12**를 제외하고는 IC₅₀값을 구할 수 없을 정도로 미약하였다. 인체 유방암 세포주 MCF7에 대한 세포독성 결과로 부터 전체적으로 대조 화합물인 독소루비신에 비해 10~100배 약한 활성을 나타내었고 질소에 존재하는 알킬 또는 아릴치환기에 따른 세포독성의 차이는 뚜렷하게 나타나지 않았다. 화합물 **12**는 다제약물내성 암세포주에 대한 세포독성이 일반 암 세포주에 대한 세포독성과 유사하여 대조약물에 대한 세포독성보다 우수한 결과를 보이고 있어 저항성을 보이는 암 치료제 개발의 새로운 가능성을 제시하고 있다.

카바메이트를 함유하는 목적화합물들의 미약한 세포독성은 측쇄에 존재하는 치환기들이 intercalative 결합에 장애요인으로 작용함으로써 야기될 수 있거나 유도체들의 낮은 용해도에 기인한 것으로 생각된다. 그러나, 이들은 생체내에서 대사-환원 반응을 거친후 활성화 되어 세포독성을 나타낼 것으로 설계되었으므로 저산소상태에서 성장하는 암세포주에 대한 세포독성 등의 연구가 진행중에 있다.

감사의 말씀

본 연구는 96년도 한국과학재단 핵심전문연구비(KOSEF 961-0718-108-2)에 의해서 수행되었고 이에 감사드립니다.

문헌

1) Wakelin, L. P. G. and Waring, M. J. : DNA In-

- tercalating Agents. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol 2, 703-724; Hansch, C. Sammes, P. G., Taylor, J. B., Eds.; Pergamon Press: New York, (1990) and references cited therein.
- 2) Gandolfi, C. A., Beggiolin, G., Menta, E., Palumbo, M., Sissi, C., Spinelli, S., Johnson, F.: Chromophore-Modified Antitumor Anthracenediones: Synthesis, DNA Binding, and Cytotoxic Activity of 1,4-Bis((aminoalkyl)amino)benzo[g]-phthalazine-5,10-diones. *J. Med. Chem.*, **38**, 526-536, (1995) and references therein.
 - 3) Acamone F., Cassazza, A., Cassinelli, G., DiMarco, A. and Penco, S.: Doxorubicin and related compounds. II. Structure-activity considerations. In *Anthracycline antibiotics in cancer therapy*. Muggia F. M., Young, C. W. and Carter, S. K., (Eds): Martinus Nijhoff Publishers, Boston pp. 179 (1982).
 - 4) Mathe G., Maral, R. : Second-generation anthracyclines. In *Anthracycline antibiotics in cancer therapy*. Muggia F. M., Young, C. W., Carter, S. K., (Eds): Martinus Nijhoff Publishers, Boston, pp. 190 (1982).
 - 5) Oki, T. : Microbial transformation of anthracycline antibiotics and development of new anthracyclines. In *Anthracycline antibiotics*. El Khadem HS (Ed): Academic Press, New York, pp. 75 (1982).
 - 6) Acamone F. : The development of new antitumor anthracyclines. In *Anticancer agents based on natural product models*. Cassady J. M., Douros, J. D. (Eds): Academic Press, New York, pp. 1 (1984).
 - 7) Lee, H., Hong, S.-S. and Kim, Y.-H. : Synthesis and *in vitro* Evaluation of 3-Substituted-1-azaanthraquinones, *Bio Med. Chem. Lett.*, **6**, 933 (1996).
 - 8) 이희순, 최재영, 홍승수, 조정숙, 김영호 : 3-카바모일 옥시메틸-1-아자안트라퀴논 유도체들의 합성 및 세포독성, *약학회지*, **41**, 718 (1997).
 - 9) Lee H., Hong S.-S., Choi J.-Y., Cho J. and Kim Y.-H. : Synthesis and *in vitro* Evaluation of 4-Substituted-1-azaanthraquinones, *Arch. Pharm. Res.*, **21**, 73 (1998).
 - 10) Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D, Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenny, S., and Boyd, M. R. : New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, 1107 (1990).