

흑색종 세포증식 저해효능의 새로운 Benzaminoquinoline 유도체의 합성

남봉수 · 유경호[†]

한국과학기술연구원 바이오소재연구센터
(2009년 6월 30일 접수 ; 2009년 9월 1일 채택)

Synthesis of New Benzaminoquinoline Derivatives with Antiproliferative Activity against Melanoma Cell Line

Bong-Soo Nam · Kyung-Ho Yoo[†]

*Biomaterials Research Center, Korea Institute of Science and Technology,
P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea
(Received June 30, 2009 ; Accepted September 1, 2009)*

Abstract: Melanoma is the most serious type of skin cancer as a malignant tumor of melanocytes. In this work, the syntheses of a novel series of benzaminoquinoline derivatives **1a-c** and their antiproliferative activities against A375 human melanoma cell line were described. All the compounds ($IC_{50} = 0.78-1.02 \mu M$) showed superior antiproliferative activities to Sorafenib ($IC_{50} = 5.58 \mu M$) as a reference compound. These results suggested that benzaminoquinoline derivatives have potentials as a therapeutic agent for the treatment for melanoma.

Keywords : benzaminoquinolines, syntheses, antiproliferative activity, melanoma cell line

1. 서론

세계적으로 암은 감염성 질환 및 심혈관 질환에 이어 3위의 사망 원인이며, 서구사회에서는 심혈관계 질환 다음으로 2위의 사망원인인 질환이다. 현재 우리나라의 인구 4명 중 1명이 암으로 사망하여 한국인의 사망 원인 중 1위를 차지하고 있다. 암 발병률은 환자의 연령 증가와 함께 기하급수적으로 증가하고 있으며, 고령화 사회와 서구화된 식생활, 환경요인 등에 의

해 해마다 큰 폭으로 증가되고 있다.

최근에 항암제 시장은 Gleevec (Novartis)[1], Iressa (Astrazeneca)[2], Tarceva (Genentech)[3] 등의 중앙표적 화합물 신약과 Herceptin (Genentech/Roche), Rituxan (IDEC-Biogen), Avastin (Genentech/Roche), Erbitux (Imclone/BMS) 등의 중앙표적 항체 신약 등과 같은 혁신적 항암제가 상품화되어 기존 시장이 아닌 신규 시장을 창출함으로써 항암제 시장이 급격히 성장하고 있다.

현재 암 치료에 사용되고 있는 방법은 외과적 수술, 방사선 치료 및 약물 치료 등 세 가지가 있다. 일반적으로 외과적 수술은 다양한 암

[†]주저자 (e-mail: khyoo@kist.re.kr)

단계에서 적용될 수 있지만 암이 많이 진전되었거나 전이가 일어난 경우에는 외과적 수술만으로는 치료가 어려워 다른 방법과 병용하여 사용된다. 방사선 치료는 외과적으로 수술이 곤란한 부위나 방사선에 특히 민감한 암의 치료에 사용되는데 약물 치료와 병행하거나 외과적 수술 전후에 사용될 수 있다.

흑색종 (melanoma)은 멜라닌 세포가 존재하는 어느 부위에나 생기지만 특히 피부에 가장 많이 나타나는 대표적인 피부암이다. 일반적으로 백인에서 흔히 발생하며 동양인이나 흑인에서 드물게 발생되나 야외에서 일을 많이 하는 경우에 발병 위험성이 높다. 원인은 정확하게 밝혀지지 않았지만 멜라닌 색소를 만들어내는 피부세포인 멜라노사이트 (melanocyte)나 모반 세포가 악성화된 종양이라고 알려져 있으며 어떤 가족군에서는 유전적인 소인이 나타나기도 한다. 악성 흑색종은 가려움증이나 통증 같은 자각증상이 대개는 없으며 황갈색이나 검은색을 띄는 반점이나 결절로 나타나므로 자가진단이 어렵다. 질환의 20-50%는 기존에 있던 색소성 모반에서 발생하는데 특히 선천성 모반 세포성 모반이나 이형성 모반에서 발생빈도가 높으며, 화상 반흔이나 색소성 건피증 등이 있는 경우에도 발생할 위험성이 있는 것으로 알려져 있다.

악성 흑색종은 다른 피부암에 비하여 가장 예후가 나쁜 악성 피부 종양이므로 조기 진단 및 치료가 아주 중요하다. 치료는 수술을 통하여 병변을 절제하는데, 만약 절제술이 완전하지 않거나 불가능할 경우에는 화학요법, 레이저요법, 방사선요법 등을 시행하지만 아직까지 수술 이외에는 확실한 치료법이 없는 것으로 알려져 있다. 조기에 발견되지 않을 경우에는 흑색종은 피부 속으로 침투하여 신체의 다른 부위로 전이되며[4], 전이 흑색종은 5년 생존율이 15% 이하로서 평균 생존율은 6-8개월에 불과한 때

우 치명적인 피부암이다[5-8].

이에 대한 근본적인 치료제는 아직까지 개발되어 있지 않으며, 부작용을 수반한 증상 완화제로서의 한계성을 나타낸다. 진전된 흑색종에 대하여 면역요법제[9-11]를 포함하여 화학요법제 영역에서 지난 30년 동안에 유일하게 FDA 승인을 받은 의약품인 다카바진 (Dacarbazine, DTIC)[12,13]은 환자들에게 5% 미만의 완치율을 제공할 뿐이다. 전이 흑색종은 다카바진 및 테모졸로미드 (Temozolomide)[14]의 트리아진 (triazine)계, 카무스틴 (Carmustine, BCNU), 로무스틴 (Lomustine, CCNU) 및 포테무스틴 (Fotemustine)의 니트로소우레아 (nitrosourea)계, 시스플라틴 (cisplatin) 및 에톱시드 (etoposide)의 조합 요법 (combination therapies) 등에 대하여 높은 저항성 및 낮은 반응율을 나타낸다.

본 연구에서는 흑색종 치료제의 개발을 목적으로 Fig. 1에서와 같이 새로운 골격 구조를 가지는 benzaminoquinoline 유도체 **1a-c**의 합성 및 이들의 A375 흑색종 세포종식 저해효능을 검토하고자 한다.

2. 실험

2.1. 기기 및 시약

분석 기기는 NMR spectrometer (Bruker Avance 400, Germany)와 LC/MS (Waters ZQ 2000 LC/MS System, USA) 및 melting point apparatus (MPA 100, Stanford Research Systems, Inc., USA)를 사용하여 측정하였으며, thin layer chromatography (TLC)에는 실리카 겔 60 GF₂₅₄ (0.25 mm, Merck Co., Germany)로 도포되어 있는 유리판을 사용하였다. 반응에 사용한 시약들은 주로 Sigma-Aldrich 사의 것을 이용하였으며 반응에 이용한 용매는 J. T.

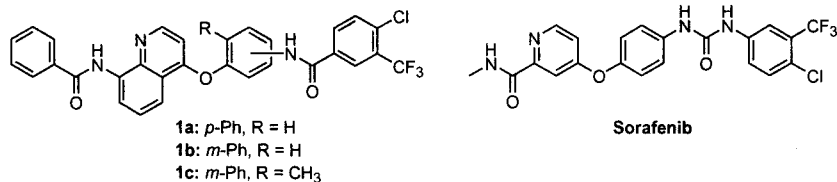


Fig. 1. Structures of Benzaminoquinoline Derivatives **1a-c** and Sorafenib.

Baker 사의 것을 정제없이 사용하였다. NMR 용매는 Sigma-Aldrich 사의 DMSO- d_6 와 $CDCl_3$ 를 사용하였으며, 시그널의 상대적인 위치는 용매 내에 들어있는 tetramethylsilane (TMS)을 기준으로 하거나 NMR 용매를 기준으로 하였다.

2.2. 실험 방법

4-Chloro-8-nitroquinoline (3)

4-Chloroquinoline **2** (5 g, 31 mmol)를 sulfuric acid (23 mL, 0.42 mol)에 용해시킨 후 nitric acid (4.5 mL, 0.11 mol)를 0 °C에서 천천히 적가시키고 상온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 0 °C로 냉각시킨 후 1.0M NH_4OH 로 중화시켰다. 여과한 후 고체를 ethyl acetate에 용해시킨 다음 sodium sulfate로 건조하고 여과하였다. 감압 증류로 용매를 제거하고 혼합물을 column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 3)을 이용하여 분리 및 회수 후 3.55 g의 목적 화합물 **3**를 얻었다. Yield: 55.7% (흰색 고체); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, J = 6.76 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.59 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 122.94, 124.33, 126.34, 127.41, 128.19, 140.81, 143.23, 148.96, 152.00.

4-(8-Nitroquinolin-4-yl)oxyaniline (4a)

화합물 **3** (176 mg, 0.85 mmol)와 4-aminophenol (93 mg, 0.85 mmol)를 DMF에 용해시킨 후 potassium *tert*-butoxide 1.0M solution in tetrahydrofuran (0.95 mL)를 상온에서 천천히 적가시키고 110 °C로 7시간 동안 가열 교반시켰다. 반응이 종결되면 ethyl acetate와 소금물로 추출한 후 무수 sodium sulfate로 건조하고 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 제거하고 혼합물을 column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 2)을 이용하여 분리 및 회수 후 140 mg의 목적 화합물 **4a**를 얻었다. Yield: 59.0% (적갈색 고체); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.77 (s, 2H), 6.66 (d, J = 5.54 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.16 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.37, 7.49

Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 1.37, 9.81 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 5.25 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 104.80, 116.27, 122.06, 122.59, 124.31, 124.43, 126.38, 140.95, 144.74, 145.31, 148.15, 153.60, 162.79.

3-(8-Nitroquinolin-4-yl)oxyaniline (4b)

화합물 **4a**의 합성에서와 동일한 방법을 이용하여 목적 화합물 **4b**를 얻었다. Yield: 23.4% (적갈색 고체); 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.45 (s, 2H), 6.39-6.43 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.09 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.26 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.18 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 105.32, 105.92, 107.13, 111.610, 121.61, 123.67, 125.41, 125.54, 130.64, 139.81, 147.98, 151.05, 153.81, 154.32, 161.16.

4-Chloro-*N*-[4-(8-nitroquinolin-4-yl)-oxyphenyl]-3-(trifluoromethyl)-benzamide (5a)

화합물 **4a** (100 mg, 0.36 mmol), HOBt (58 mg, 0.43 mmol), EDCI (104 mg, 0.54 mmol)와 4-chloro-3-(trifluoromethyl)benzoic acid (97 mg, 0.43 mmol)를 DMF (0.1M, 5 mL)에 용해시킨 후 상온에서 TEA를 적가시키고 80 °C로 가열 교반시켰다. 반응이 종결되면 ethyl acetate와 saturated $NaHCO_3$ 로 추출한 후 무수 sodium sulfate로 건조하고 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 제거한 후 혼합물을 column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 2)을 이용하여 분리 및 회수 후 125 mg의 목적 화합물 **5a**를 얻었다. Yield: 71.2% (갈색 고체); 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.82 (t, J = 1.50 Hz, 1H), 7.62-7.97 (m, 3H), 8.27 (dd, J = 2.03, 13.17 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.21, 10.86 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 1.33, 8.47 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.24 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 105.61, 121.41, 121.52, 122.36, 123.78, 123.97, 125.64, 126.20, 127.04, 127.09, 131.94, 133.38, 133.96, 134.64, 136.73, 139.85, 147.98, 149.17, 153.80, 161.30, 163.19.

4-Chloro-*N*-[3-(8-nitroquinolin-4-yl)oxyphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (5b)

화합물 **5a**의 합성에서와 동일한 방법을 이용하여 목적 화합물 **5b**를 얻었다. Yield: 97.0% (갈색 고체); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.89 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 6.77$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H), 8.35-8.38 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 10.74 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 106.72, 113.02, 116.78, 118.31, 121.71, 122.13, 124.34, 125.90, 126.26, 127.00, 127.31, 127.57, 131.23, 132.44, 133.87, 134.26, 134.59, 140.42, 141.18, 148.50, 154.09, 154.31, 161.35, 163.84.

4-Chloro-*N*-[4-(8-aminoquinolin-4-yl)oxyphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (6a)

화합물 **5a** (109 mg, 0.23 mmol)와 tin(II) chloride (250 mg, 1.1 mmol)를 ethanol (2.5 mL)에 용해시킨 후 30분 동안 교반·환류하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 증류하여 제거한 후 ethyl acetate와 saturated NaHCO_3 로 추출한 다음 무수 sodium sulfate로 건조하고 여과하였다. 용매를 감압 증류로 용매를 제거하여 26 mg의 목적 화합물 **6a**를 얻었다. Yield: 26.0% (갈색 고체); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.00 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 5.01$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.27$ Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 4H), 7.92-7.96 (m, 3H), 8.31 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 121.31, 121.56, 121.77, 121.77, 122.80, 122.90, 124.93, 126.95, 127.37, 127.57, 127.64, 127.75, 132.40, 133.83, 134.42, 134.44, 134.50, 136.54, 139.36, 146.05, 148.09.

4-Chloro-*N*-[3-(8-aminoquinolin-4-yl)oxyphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (6b)

화합물 **6a**의 합성에서와 동일한 방법을 이용하여 목적 화합물 **6b**를 얻었다. Yield: 65.1% (갈색 고체); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ 6.69 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.01-7.36 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.96$ Hz, 1H), 10.66-10.70 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 106.23, 107.29, 109.93, 112.19, 116.39, 117.44, 122.00, 127.54, 127.59, 127.97, 131.02, 132.44, 133.90, 134.36, 134.53, 139.44, 141.01, 145.84, 148.14, 155.21, 160.91, 163.81, 170.81.

4-Chloro-*N*-[4-(8-benzamidoquinolin-4-yl)oxyphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (1a)

화합물 **6a** (20.0 mg, 0.045 mmol), HOBt (7.3 mg, 0.054 mmol), EDCI (12.8 mg, 0.067 mmol)와 benzoic acid (6.6 mg, 0.054 mmol)를 DMF (0.1M, 1 mL)에 용해시킨 후 상온에서 TEA를 적가시키고 80 °C로 가열 교반시켰다. 반응이 종결되면 ethyl acetate와 saturated NaHCO_3 로 추출한 후 무수 sodium sulfate로 건조하고 여과하였다. column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 2)을 이용하여 분리, 회수 후 15.1 mg의 목적 화합물 **1a**를 얻었다. Yield: 61.4% (갈색 고체); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.76 (d, $J = 5.17$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.94$ Hz, 1H), 7.62-7.73 (m, 4H), 7.94-7.96 (m, 3H), 8.04-8.07 (m, 3H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 7.55$ Hz, 1H), 10.70 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 105.58, 116.19, 117.56, 120.97, 121.85, 122.84, 127.00, 127.23, 127.48, 129.53, 132.43, 132.65, 133.86, 134.47, 134.87, 136.99, 140.28, 150.05, 150.64, 162.16, 163.63, 164.95.

4-Chloro-*N*-[3-(8-benzamidoquinolin-4-yl)oxyphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (1b)

화합물 **1a**의 합성에서와 동일한 방법을 이용하여 목적 화합물 **1b**를 얻었다. Yield: 30.0% (흰색 고체); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.85 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.05$ Hz, 1H), 7.52-7.73 (m, 7H), 7.79 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.53

(d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.79-8.82 (m, 2H), 10.69 (s, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 105.90, 112.39, 115.66, 116.24, 117.21, 117.52, 120.64, 126.79, 126.95, 127.01, 127.86, 128.54, 129.06, 130.71, 131.97, 132.20, 133.41, 133.82, 134.09, 134.35, 139.90, 140.63, 150.23, 154.04, 154.34, 161.18, 163.36, 164.52.

***tert*-Butyl-4-methyl-3-(8-nitroquinolin-4-yl)oxyphenylcarbamate (7)**

화합물 **4a**의 합성에서와 동일한 방법을 이용하여 목적 화합물 **7**을 얻었다. Yield: 67.7% (흰색 고체); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 6.54 (d, $J = 5.17$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.65$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.46$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 5.15$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.21, 28.27, 80.87, 104.57, 111.76, 116.44, 122.22, 124.39, 124.46, 124.63, 126.26, 132.10, 138.30, 140.92, 148.09, 151.60, 152.62, 153.62, 161.25.

***tert*-Butyl-3-(8-aminoquinolin-4-yl)oxy-4-methylphenylcarbamate (8)**

화합물 **7** (26.3 mg, 0.06 mmol)을 methanol (0.15 mL)에 용해시킨 후, 5% palladium charcoal (28.5 mg, 0.013 mmol)을 가한다. 수소 풍선을 사용하여 3시간 동안 상온에서 교반시켰다. 반응이 종결된 후 celite를 통하여 여과하여 5% palladium charcoal을 제거하였다. 여과액을 감압·증류한 다음 column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 2)을 이용하여 분리 및 회수 후 16 mg의 목적 화합물 **8**을 얻었다. Yield: 73.0% (갈색 고체); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.49 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 5.06$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 7.47$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.30$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.65$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.31, 28.33, 80.79, 103.68, 110.03, 110.87, 112.06, 115.88, 121.57, 125.02, 126.77, 131.90, 137.88, 139.81, 143.75, 148.15, 152.50, 152.58, 161.34.

***tert*-Butyl-3-(8-benzamidoquinolin-4-yl)oxy-4-methylphenylcarbamate (9)**

화합물 **1a**의 합성에서와 동일한 방법을 이용하여 목적 화합물 **9**를 얻었다. Yield: 67.4% (흰색 고체); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.43 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 6.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60-7.73 (m, 4H), 8.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.08, 8.44$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 0.96, 7.68$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 10.69 (s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 14.73, 28.04, 79.30, 104.41, 115.60, 117.16, 120.17, 122.81, 126.80, 126.98, 129.04, 131.84, 132.16, 134.38, 139.32, 139.80, 150.28, 151.44, 152.64, 160.88, 164.52.

4-Methyl-3-(benzamidoquinolin-4-yl)-oxyaniline (10)

화합물 **9** (122 mg, 0.26 mmol)을 CH_2Cl_2 / TFA (1 : 1)에 용해시킨 후, 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 1M NaOH로 중화시킨다. Dichloromethane과 물로 추출한 후 무수 sodium sulfate로 건조하고 여과한 후 용매를 감압 증류하여 제거하여 88 mg의 목적 화합물 **10**을 얻었다. Yield: 91.4% (노란색 고체); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.92 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 2.16, 8.13$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 4H), 8.02-8.07 (m, 3H), 8.73 (d, $J = 5.18$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 1.06, 7.68$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 14.92, 104.84, 106.77, 112.72, 116.05, 116.20, 117.60, 120.74, 127.12, 127.46, 129.56, 132.51, 132.69, 134.48, 134.84, 140.26, 149.19, 150.77, 152.52, 161.64, 165.07.

4-Chloro-*N*-[3-(8-benzamidoquinolin-4-yl)oxy-4-methylphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide (1c)

화합물 **5a**의 합성에서와 동일한 방법을 이용하여 목적 화합물 **1c**를 얻었다. Yield: 44.0% (흰색 고체); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.13 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 7.60-7.74 (m, 7H), 7.91 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H), 8.10

(d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.69 (s, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 15.47, 100.84, 105.17, 113.56, 116.12, 117.72, 118.54, 120.75, 121.72, 124.44, 125.76, 126.97, 127.39, 127.50, 129.20, 129.55, 132.44, 132.68, 133.83, 134.33, 134.49, 134.59, 134.85, 138.82, 140.34, 150.76, 151.93, 161.31, 163.63, 165.01.

3. 결과 및 고찰

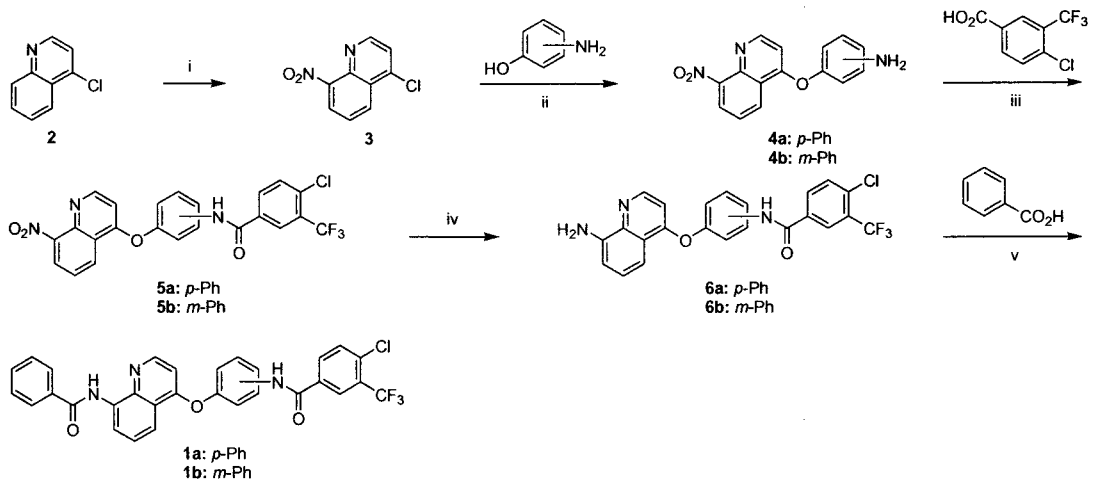
본 연구에서의 최종 목적 화합물인 6-benzaminoquinoline 유도체 **1a-b**는 Scheme 1에서와 같이 일련의 경로를 통해 합성하였다.

출발물질로서 4-chloroquinoline 화합물 (**2**)를 sulfuric acid 존재하에서 nitric acid와 반응시켜서 4-chloro-8-nitroquinoline 화합물 (**3**)을 합성하였다[15]. 화합물 **3**과 4-aminophenol 및 3-aminophenol을 *t*-BuOK 존재하에서 DMF를 용매로 사용하여 반응시켜서 핵심 중간체인 *p*-oriented 및 *m*-oriented quinolinylxy 화합물 **4a** 및 **4b**를 각각 합성하였다[16]. 화합물 **5a,b**는 화합물 **4a,b**와 4-chloro-3-trifluoromethylbenzoic acid로부터 *N*-hydroxybenzotriazole (HOBt), 1-ethyl-3-(3-

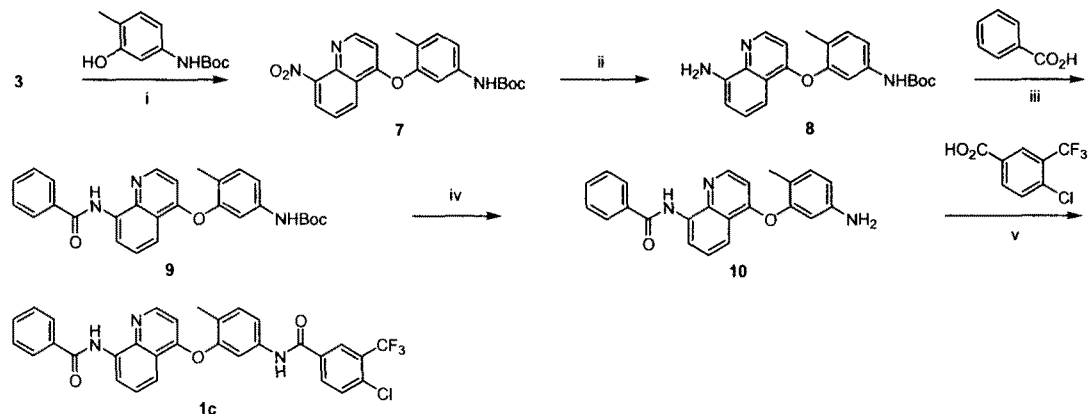
dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDCI) 및 triethylamine 존재하에서 amide coupling을 통하여 합성하였으며[17], 얻어진 화합물 **5a,b**의 nitro기를 stannous chloride을 이용하여 ethanol 내에서 환원 반응시켜서 amine 화합물 **6a,b**를 합성하였다. 이어서 화합물 **6a,b**와 benzoic acid를 화합물 **5a,b** 합성에서와 동일한 반응 조건하에서 반응시켜서 최종 목적물 화합물인 *p*-oriented 및 *m*-oriented 6-benzaminoquinoline 유도체 **1a,b**를 합성하였다.

한편, 구조적으로 제한된 형태를 제공하기 위하여 추가적인 methyl 기가 도입된 최종 목적 화합물인 **1c**는 Scheme 2에서와 같이 일련의 경로를 거쳐서 합성하였다.

출발물질로서 4-chloro-8-nitroquinoline 화합물 (**3**)과 Boc-protected methylaminophenol을 *t*-BuOK 존재하에서 DMF를 용매로 사용하여 반응시켜서 6-nitroquinolinylxy 화합물 **7**을 합성하였다. 얻어진 화합물 **7**의 nitro기를 5% palladium charcoal을 이용하여 methanol 내에서 환원 반응시켜서 핵심 중간체인 6-aminoquinolinylxy 화합물 **8**을 합성하였다. Benzamide 화합물 **9**는 화합물 **8**과 benzoic acid로부터 amide coupling을 통하여 합성하였으며, 이어서 trifluoroacetic acid를 이용하여 탈보호된 amine 화합물 **10**을 얻었다. 최종 목적



Scheme 1. Reagents and reaction conditions: (i) HNO_3 , H_2SO_4 , 0 °C to rt, 4 h; (ii) $t\text{-BuOK}$, DMF, 110 °C, 7 h; (iii) HOBt, EDCI, TEA, DMF, 80 °C, 12 h; (iv) SnCl_2 , EtOH, reflux, 30 min; (v) HOBt, EDCI, TEA, DMF, 80 °C, 12 h.



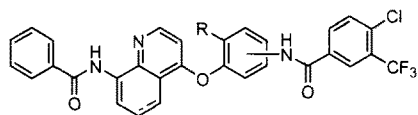
Scheme 2. Reagents and reaction conditions: (i) ^tBuOK, DMF, 110 °C, 7 h; (ii) 5% Pd/C, H₂, MeOH, rt, 3 h; (iii) HOBt, EDCI, TEA, DMF, 80 °C, 12 h; (iv) CH₂Cl₂/TFA (1:1) solution, rt, 1 h; (v) HOBt, EDCI, TEA, DMF, 80 °C, 12 h.

Table 1. Antiproliferative Activity of Benzaminoquinoline Derivatives **1a-c**.

Compds	Orientation	R	IC ₅₀ (μM)
1a	<i>p</i> -Ph	H	0.80 ± 0.03
1b	<i>m</i> -Ph	H	0.78 ± 0.05
1c	<i>m</i> -Ph	CH ₃	1.03 ± 0.02
Sorafenib			5.58

화합물인 **1c**는 Scheme 1에서의 화합물 **5a,b** 합성에서와 동일한 반응 조건을 통하여 합성하였다.

Table 1은 합성한 benzaminoquinoline 유도체 **1a-c**의 A375 human 흑색종 종양 세포 (melanoma cell line)에 대한 증식 저해효능을 나타낸다. 대조 물질로는 흑색종에 대하여 우수한 저해효능을 나타내는 것으로 알려진 Sorafenib (Nexavar)[18]를 사용하였다.



시험 결과 합성한 모든 화합물의 A375 human 흑색종 종양 세포에 대한 증식 저해효능 (IC₅₀ = 0.80 - 1.03 μM)이 대조물질인

Sorafenib (IC₅₀ = 5.58 μM) 보다 우수한 저해효능을 나타내었다. 구조적인 면에서는 *p*-oriented 화합물 **1a**와 *m*-oriented 화합물 **1b**는 의미있는 저해효능의 차이를 보여주지 않았다. 합성한 benzaminoquinoline 유도체 **1a-c** 중에서 화합물 **1b**가 가장 우수한 흑색종 세포 증식 저해효능 (IC₅₀ = 0.78 μM)을 나타내었다.

4. 결론

본 연구에서는 흑색종에 대한 세포증식 저해제로서 새로운 골격 구조를 가지는 benzaminoquinoline 유도체 **1a-c**를 분자 설계를 통하여 합성하였다. 이 중에서 *m*-oriented 화합물 **1b**는 A375 human 흑색종 종양 세포에 대하여 IC₅₀ 값이 0.78 μM로서 대조물질인 Sorafenib (IC₅₀ = 5.58 μM) 보다 탁월한 저해

효능을 나타내었다. 따라서, 본 연구는 benzaminoquinoline 골격 구조가 흑색종 종양 세포에 대하여 유효한 저해효능을 나타냄으로써 새로운 흑색종 치료제로서의 가능성을 가짐을 제시하였다.

감사의 글

이 연구는 한국과학기술연구원 기관고유사업의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. B. J. Druker and N. B. Lydon, Lessons Learned from the Development of an Abl Tyrosine Kinase Inhibitor for Chronic Myelogenous Leukemia, *J. Clin. Invest.*, **105**, 3 (2000).
2. D. Raben, B. A. Helfrich, D. Chan, G. Johnson, and P. A. Bunn, Jr., ZD1839, A Selective Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Alone and in Combination with Radiation and Chemotherapy as a New Therapeutic Strategy in Non-small Cell Lung Cancer, *Semin. Oncol.*, **29** (Supplement 4), 37 (2002).
3. R. Pérez-Soler, A. Chachoua, L. A. Hammond, E. K. Rowinsky, M. Huberman, D. Karp, J. Rigas, G. M. Clark, P. Santabárbara, and P. Bonomi, Determinants of Tumor Response and Survival with Erlotinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 3238 (2004).
4. C. Garbe, A. Hauschild, M. Volkenandt, D. Schadendorf, W. Stolz, U. Reinhold, R. D. Kortmann, C. Kettelhack, B. Frerich, U. Keilholz, R. Dummer, G. Sebastian, W. Tilgen, G. Schuler, A. Mackensen, and R. Kaufmann, Evidence and Interdisciplinary Consensus-based German Guidelines: Diagnosis and Surveillance of Melanoma, *Melanoma Res.*, **17**, 393 (2007).
5. J. A. Carlson, J. S. Ross, A. Slominski, G. Linette, J. Mysliborski, J. Hill, and M. Mihm, Jr., Molecular Diagnostics in Melanoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **52**, 743 (2005).
6. A. C. Buzaid and C. M. Anderson, The Changing Prognosis of Melanoma, *Curr. Oncol. Rep.*, **2**, 322 (2000).
7. M. R. Middleton, J. J. Grob, N. Aaronson, G. Fierlbeck, W. Tilgen, S. Seiter, M. Gore, S. Aamdal, J. Cebon, A. Coates, B. Dreno, M. Henz, D. Schadendorf, A. Kapp, J. Weiss, U. Fraass, P. Statkevich, M. Muller, and N. Thatcher, Randomized Phase III Study of Temozolomide versus Dacarbazine in the Treatment of Patients with Advanced Metastatic Malignant Melanoma, *J. Clin. Oncol.*, **18**, 158 (2008).
8. A. Y. Bedikian, M. Millward, H. Pehamberger, R. Conry, M. Gore, U. Trefzer, A. C. Pavlick, R. DeConti, E. M. Hersh, P. Hersey, J. M. Kirkwood, and F. G. Haluska, Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) Plus Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 4738 (2006).
9. D. H. Lawson, Choices in Adjuvant Therapy of Melanoma, *Cancer Control*, **12**, 236 (2005).
10. S. A. Rosenberg, M. T. Lotze, J. C. Yang, P. M. Aebersold, W. M. Linehan, C. A. Seipp, and D. E. White, Experience with the Use of High Dose Interleukin-2 in the Treatment of 652 Cancer Patients, *Ann. Surg.*, **210**, 474 (1989).
11. M. B. Atkins, M. T. Lotze, J. P. Dutcher, R. I. Fisher, G. Weiss, K. Margolin, J. Abrams, M. Sznol, D. Parkinson, M. Hawkins, C. Paradise, L. Kunkel, and S. A. Rosenberg, High-dose Recombinant Interleukin 2 Therapy for Patients with Metastatic Melanoma: Analysis of 270 Patients Treated between 1985 and 1993,

- J. Clin. Oncol.*, **17**, 2105 (1999).
12. C. M. Anderson, A. C. Buzaid, and S. S. Legha, Systemic Treatments for Advanced Cutaneous Melanoma, *Oncology*, **9**, 1149 (1995).
 13. L. Serrone, M. Zeuli, F. M. Sega, and F. Cognetti, Dacarbazine-based Chemotherapy for Metastatic Melanoma: Thirty-year Experience Overview, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **19**, 21 (2000).
 14. W. S. Fletcher, D. S. Daniels, V. K. Sondak, B. Dana, R. Townsend, H. E. Hynes, L. F. Hutchins, and J. R. Pancoast, Evaluation of Cisplatin and DTIC in Inoperable Stage III and IV Melanoma, *Am. J. Clin. Oncol.*, **16**, 359 (1993).
 15. A. L. Ruchelman, J. E. Kerrigan, T.-K. Li, N. Zhou, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, Nitro and Amino Substitution within the A-ring of 5H-8,9-dimethoxy-5-(2-N,N-dimethylaminoethyl) dibenzo[c,h][1,6]naphthyridin-6-ones: Influence on Topoisomerase I-Targeting Activity and Cytotoxicity, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3731 (2004).
 16. S. A. Laufer, D. M. Domeyer, T. R. F. Scior, W. Albrecht, D. R. J. Hauser, Synthesis and Biological Testing of Purine Derivatives as Potential ATP-competitive Kinase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **48**, 710 (2005).
 17. L. V. Dubey and I. V. Dubey, Side Reactions of Onium Coupling Reagents BOP and HBTU in the Synthesis of Silica Polymer Supports, *Ukr. Bioorg. Acta*, **1**, 13 (2005).
 18. S. M. Wilhelm, L. Adnane, P. Newell, A. Villanueva, J. M. Llovet, and M. Lynch, Preclinical Overview of Sorafenib, a Multikinase Inhibitor that Targets Both Raf and VEGF and PDGF Receptor Tyrosine Kinase Signaling, *Mol. Cancer Ther.*, **7**, 3129 (2008).