



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석사학위논문

항비만작용을 갖는 세로토닌 수용체 (5-HT<sub>2C</sub>)  
항진제의 Isoxazole 유도체 합성과 생물학적 평가

Synthesis and Biological Evaluation of  
Isoxazole Derivatives as Antiobesity for  
Serotonin Receptor (5-HT<sub>2C</sub>) Agonists

상명대학교 교육대학원

교육학과 화학교육전공

박 상 은

항비만작용을 갖는 세로토닌 수용체 (5-HT<sub>2C</sub>)  
항진제의 Isoxazole 유도체 합성과 생물학적 평가

Synthesis and Biological Evaluation of  
Isoxazole Derivatives as Antiobesity for  
Serotonin Receptor (5-HT<sub>2C</sub>) Agonists

지도교수    백    두    종

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

상명대학교 교육대학원

교육학과 화학교육전공

박    상    은

2011 년    8    월

박 상 은 의

석사학위 논문을 인준함

심사위원장 강 상 욱 인

심사위원 강 태 범 인

심사위원 백 두 종 인

상명대학교 교육대학원

2011 년 8 월

# 차 례

List of figures .....	i
List of tables .....	ii
국문 요약 .....	iii
1. 서론 .....	1
1.1. 연구 배경 .....	1
1.2. 식욕조절의 기전 .....	3
1.3. 세로토닌(serotonin) .....	5
1.3.1 세로토닌 수용체 .....	8
1.4 작용기전별 비만치료제의 종류 .....	12
1.4.1. 항정신성 식욕억제제 .....	14
1.4.2. 소화 억제제 .....	17
1.4.3. 열 생성 촉진제 .....	18
2. 연구내용 .....	19
2.1. 화합물의 기본 골격 설계 .....	19
2.2. 화합물의 합성 .....	20
2.2.1. Isoxazole-4-carboxylic acid Moiety 합성 .....	21
2.2.2. Coupling 반응 .....	22
2.3. 생물학적 활성 .....	23
2.3.1. <i>In vitro</i> 결과 .....	24
3. 결론 .....	29
4. 실험 방법 .....	30
4.1 기기 및 시약 .....	30
4.2 합성 및 실험 방법 .....	31

4.2.1. Isoxazole-4-carboxylic acid Moiety 합성 .....	31
4.3 Coupling 반응 .....	47
참고문헌 .....	77
ABSTRACT .....	79

## List of Figures

Figure 1. Hypothalamus of Control Mechanism regulate the Energy balance according to the Signal Peripheral adipose tissue .....	4
Figure 2. Biosynthesis and Degradation of Serotonin .....	7
Figure 3. Chemical Structure of Obesity medicine .....	13
Figure 4. Structures of target Molecules .....	19

# List of Tables

Table 1. Classification and Nomenclature for the Various Population of 5-HT Receptors .....	10
Table 2. Drugs Used to Treat Obesity .....	12
Table 3. Activity about 5-HT <sub>2A</sub> and 5-HT <sub>2C</sub> .....	25



## 국 문 요 약

세계적으로 비만은 각종 성인병과 만성질환 및 만성 퇴행성질환으로 수많은 사람들의 건강을 위협할 뿐만 아니라 최근에는 암이라는 합병증 증세를 보여 비만인구의 생명을 위협하고 있다. 비만에 대한 관심이 점차 늘어나면서 다양한 비만 치료 약제가 개발되고 있지만 안전성을 가진 검증된 약제의 종류가 드물고 현재 개발된 다양한 약제는 각종 부작용으로 인하여 사용이 중단되고 있다. 현재 비만 환자들의 체중감량 목표를 달성하기 위한 방법으로는 실제로 수술 외에는 없다. 따라서 안전성을 갖춘 효과적인 새로운 비만 약제의 연구 및 개발이 절실한 상황이다.

비만치료제는 여러 가지 종류에 따라 인체에 작용하는 기전 또한 다양하다. 본 연구에서는 여러 작용기전 중 식욕억제에 관여하는 세로토닌 수용체(5-HT<sub>2C</sub>)에 작용하여 체중 감소 효과를 나타낼 것으로 기대하는 Isoxazole 유도체에 관심을 갖고 5-HT<sub>2C</sub>에 활성을 나타내는 신약 후보물질을 도출하여 기존의 비만치료제에서 나타나는 부작용을 해결하고 안전성과 약효를 증진시키고자 한다.

본 연구에서는 5-HT<sub>2C</sub> 항진제로서 작용할 것으로 예상하는 Isoxazole 유도체를 35개 합성하고 이것의 생물학적 활성을 측정하였다. 그 결과, R<sup>1</sup> 위치의 치환기가 각각 4-CF<sub>3</sub>, 4-Cl일 때, R<sup>2</sup> 위치의 치환기가 -H일 때의 화합물이 5-HT<sub>2A/2C</sub>에 높은 % inhibition을 나타내었다. 특히 1, 16, 18, 28, 29, 33번의 화합물은 5-HT<sub>2C</sub>에 IC<sub>50</sub>가 비교적 낮은 수치를 나타냄으로써 5-HT<sub>2C</sub> 항진제로서의 가능성을 보여주었다.

*In vitro* 시험 결과가 좋은 화합물을 선택하여 *in vivo* 시험을 수행할 예정이다.

# 1. 서론

## 1.1. 연구배경

비만은 단순히 개인의 의지만으로 해결할 수 있는 문제라기보다 유전적이며, 만성적인 요인을 포함하는 다양한 원인에 의해 유발되는 선진국에서 가장 흔한 대사질환이 되고 있다. 비만은 수많은 사람들의 건강을 위협할 뿐만 아니라 한 사람의 삶의 질에 악영향을 미치고 있으며 전 세계 국가들이 겪고 있는 가장 흔하고 심각한 건강문제가 되고 있다.<sup>1)</sup> 세계보건기구(WHO)에서는 비만을 '세계적인 역병'으로 언급하면서 비만관리를 중요한 전략 분야 중 하나로 인정하고 있다. 세계보건기구 통계자료에 의하면 비만 인구가 현재 2억 5천 만 명으로 분류되며 2015년에 이르면 약 3억 명 이상 늘어날 것으로 예측하고 있다. 우리나라 역시 비만인구가 급증하고 있으며 최근의 국내 통계자료에 의하면 성인 4명 중 1명이 체질량지수(BMI)<sup>a</sup> 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만으로 보고되고 있다.<sup>2)</sup> 비만은 생명과 직결되는 건강의 문제로서 당뇨병, 고혈압, 심장병, 수면무호흡증, 뇌졸중, 우울증, 일부 암의 위험도를 증가시키는 등의 합병증들을 일으킬 수 있으므로 그 심각성이 더해지고 있다. 이에 따라 비만 환자 개개인의 문제가 아니라 사회적 문제로 인식하여 반드시 치료해야 하는 만성질환으로 인식해야 한다는 시사점을 주고 있다.

미국식품의약국(FDA)에 따르면 항비만 약제는 서양인의 경우 체질량지수(BMI)가 30 kg/m<sup>2</sup>이상이면서 생활습관과 교정요법이 효과적이지 못

---

<sup>a</sup> BMI(Body mass index) 신장과 체중을 이용하여 몸속 지방의 양을 추정하는 것으로 비만도를 알아보는 가장 흔한 방식이다. (체질량 지수=몸무게(kg)/신장<sup>2</sup>(m))  
BMI 18~23은 정상체중, BMI 23~27.5는 과체중, BMI 27.5~32.5 비만, BMI 32.5~45는 고도 비만, BMI 45이상은 슈퍼고도비만으로 분류한다.

한 경우와  $27 \text{ kg/m}^2$  이상이면서 심혈관계 합병증인 고혈압, 제2형 당뇨병, 고지질증이나 수면 중 무호흡증이 동반된 경우로 규정된다.<sup>3)</sup> 동양인의 경우에는 체질량지수가  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 경우, 혹은  $23 \text{ kg/m}^2$  이상이면서 위와 같은 합병증이 동반된 경우로 규정된다.<sup>4)</sup>

항비만 약제는 1930년대부터 사용되었으나 심각한 부작용으로 인해 약물이 사용되다 사라지곤 하였는데 대표적인 예로 1990년대 서구의 식욕억제제인 펜플루라민(fenfluramine), 덱스펜플루라민(dexfenfluramine), 펜플루라민-펜타민(fenfluramine-phentermine)이 있다. 이를 복용했던 환자들이 심장판막질환으로 사망하는 경우 등 치명적인 부작용을 초래하게 되자 1997년 미국식품의약국(FDA)에서 사용금지처분을 내리게 되었다.<sup>5)</sup>

최근 우리나라에서는 미국식품의약국(FDA) 승인을 받은 시부트라민(sibutramine)과 올리스테트(orlistat)가 항비만 약제로 비만 환자들에게 처방되고 있다.

현재 안전성이 보장되어 처방될 수 있는 항비만 약제가 두 가지밖에 없기 때문에 비만치료에서 장기간 사용하여도 안전하고 효과적인 약제의 연구 및 개발이 절실히 요구된다.

본 연구에서는 여러 작용기전 중 식욕억제에 관여하는 세로토닌 수용체( $5\text{-HT}_{2C}$ )에 작용하여 체중 감소 효과를 나타낼 것으로 기대하는 Isoxazole 유도체에 관심을 갖고  $5\text{-HT}_{2C}$ 에 활성을 나타내는 신약 후보물질을 도출하여 기존의 비만치료제에서 나타나는 부작용을 해결하고 안전성과 약효를 증진시키고자 한다.

## 1.2. 식욕조절의 기전

식욕조절은 뇌의 시상하부의 섭식중추와 포만중추 조절에 의한 신호(signal)로 이루어져 있으며 이러한 조절기전으로 에너지 항상성을 유지한다. 섭식중추와 포만중추의 불균형으로 인하여 비만, 식욕부진과 같은 현상이 나타난다.<sup>6,7)</sup> 식욕조절에 관여하는 호르몬으로는 leptin, insulin, serotonin등이 있으며 cholecystokinin(CCK), neuropeptide Y(NPY), corticotropin-releasing hormone(CRH) 등과 같은 neuropeptide이 있다.

Neuropeptide 중 cholecystokinin(CCK), corticotropin-releasing hormone(CRH) 등은 미주신경의 구심성 신호와 같은 속효성 신호를 통하여 포만감 신호를 주어 더 이상의 음식을 섭취하지 않도록 한다. 이에 반하여 neuropeptide Y(NPY)는 배고픔 신호를 주는 대표적 neuropeptide이다.

지방세포의 지속성 신호는 에너지섭취와 에너지소비를 조절하여 전체 에너지균형을 조절한다. 현재 이러한 기전을 이용하여 새로운 비만치료제의 개발이 진행되고 있다. 식욕억제에 관여하는 지방조직의 신호에 밀접한 관계가 있는 호르몬으로 지방세포에서 생성되는 leptin과 췌장의  $\beta$ -세포에서 분비되는 insuline이 있다. 이들 호르몬은 지방량이 상승하면 분비가 증가하여 혈중 농도가 증가하고 시상하부의 수용체에 식욕억제 신호를 전달한다. 위장에서 주로 분비되는 ghrelin은 식전에 증가하고 식후에는 즉각적으로 감소한다.<sup>8)</sup> 혈중 ghrelin 농도는 지방량과 반비례하고 체중감량을 유발하는 처치를 할 때 증가한다.<sup>9,10)</sup> 따라서 ghrelin은 leptin과 insulin의 작용을 보완하는 역할(식욕증가)을 하는 것으로 추정된다.

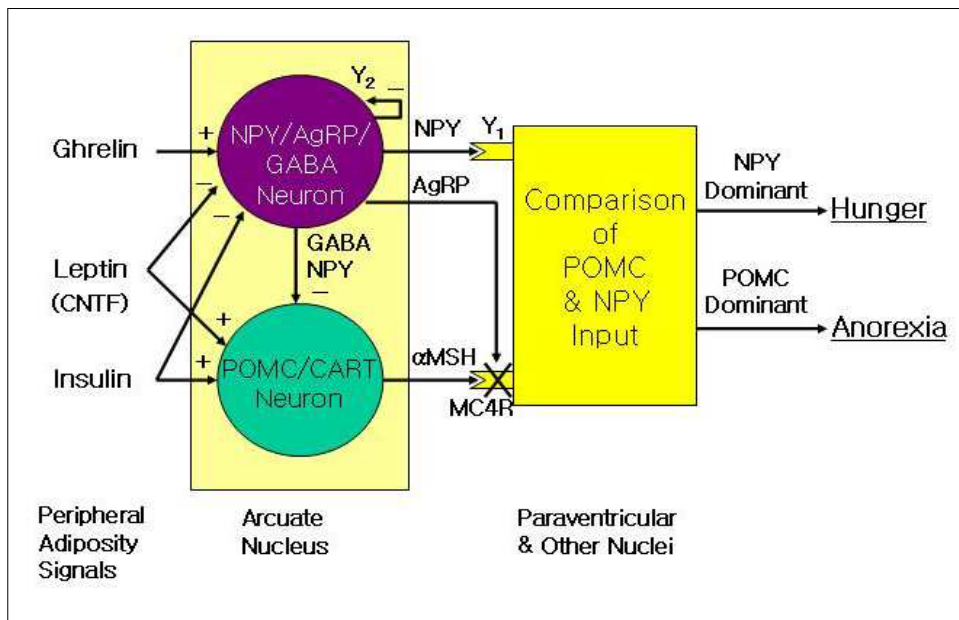


Figure 1. Hypothalamus of Control Mechanism regulate the Energy balance according to the Signal Peripheral adipose tissue

NPY=neuropeptide Y, AgRP=agouti-related protein,

MC4R=melanocortin 4 receptor,

GABA=gamma-aminobutyric acid,

POMC=pro-opiomelanocortin,

CART=cocaine-amphetamine-related transcript,

CNTF=ciliary neurotrophic factor

### 1.3. 세로토닌(serotonin)

세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 뇌에서 신경전달물질로 기능하는 화학물질 중 하나로서 내측 시상하부 중추에 존재한다. 세로토닌이 부족할 경우 우울증, 불안증 등이 생긴다. 뇌에 의해서 조절되는 수면, 식욕, 성욕, 고통 등을 활성화시키는 역할을 하는데 특히 세로토닌은 식욕에 있어서 중요한 조절자로 작용을 하는데 탄수화물 섭취와 가장 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 세로토닌은 위장에서 운동성을 조절하며 혈소판 내에 존재하는 세로토닌은 지혈작용의 역할을 하기도 한다.

1948년 Rapport 그룹은 혈소판에서 혈액을 응고시키는 인자를 혈청으로부터 분리 정제하여 구조를 밝힌 결과 serum과 근육을 경직시키는 tension의 의미에서 세로토닌으로 명명되었다.<sup>11)</sup> 포유류에 분포된 세로토닌의 양은 95%(~10 mg) 정도는 위 점막의 창자친크롬세포(enterochromaffin cell)에 분포하고 있으며 1~2% 정도는 심장, 신장 그리고 갑상선에 분포되어 있다.<sup>12)</sup>

뇌 속 중추신경계의 세로토닌 시스템은 세로토닌이 혈관 뇌벽을 쉽게 통과할 수 없기 때문에 자신의 운반자를 생산해야 한다. 이에 indoleamine 세로토닌은 필수아미노산 L-트립토판(L-Trp)으로부터 합성되어지며, 세로토닌 생합성 과정은 Figure 2와 같다.

Figure 2에 나타낸 바와 같이 트립토판 하이드록실라아제(hydroxylase)에 의해 생성된 5-hydroxytryptophan(5-HTP)은 방향족 아미노산 디카르복실라아제(decarboxylase)에 의해 세로토닌으로 형성된다. 트립토판 하이드록실라아제의 활성 디카르복반응속도가 결정되며 뇌 속의 L-트립토판의 활용에도 영향을 미친다.<sup>13)</sup> 생성된 세로토닌은 시냅스를 통해 각각의 수용체에 결합하여 생체 내복반응을 조절하기도 하고 생체 내복대사과정을

통해 다른 화합물로 전환되기도 한다. 다른 화합물로 전환되는 경로를 알아보면 먼저 일차 아민 옥시다아제(MAO; monoamine oxydase)에 의해 산화적 탈 아민화반응이 일어나 5-하이드록시트립토판을(~15%)과 5-hydroxyindole-3-acetic acid(5-HIAA) (~85%)로 분해된다. 또한 송과선에서 세로토닌은 *N*-Acetyl-transferase에 의해 아민에 아세틸기가 첨가되어 *N*-Acetyl-5-HT으로 변하며 더 나아가 O-메틸화 반응이 진행된다면 멜라토닌으로 전환된다.

5-HT는 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 없으므로 중추신경계로 영향을 줄 수 없다. 하지만 5-HT의 중간 대사산물인 5-HTP는 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있어서 세로토닌성 약물로 이용될 수 있다.

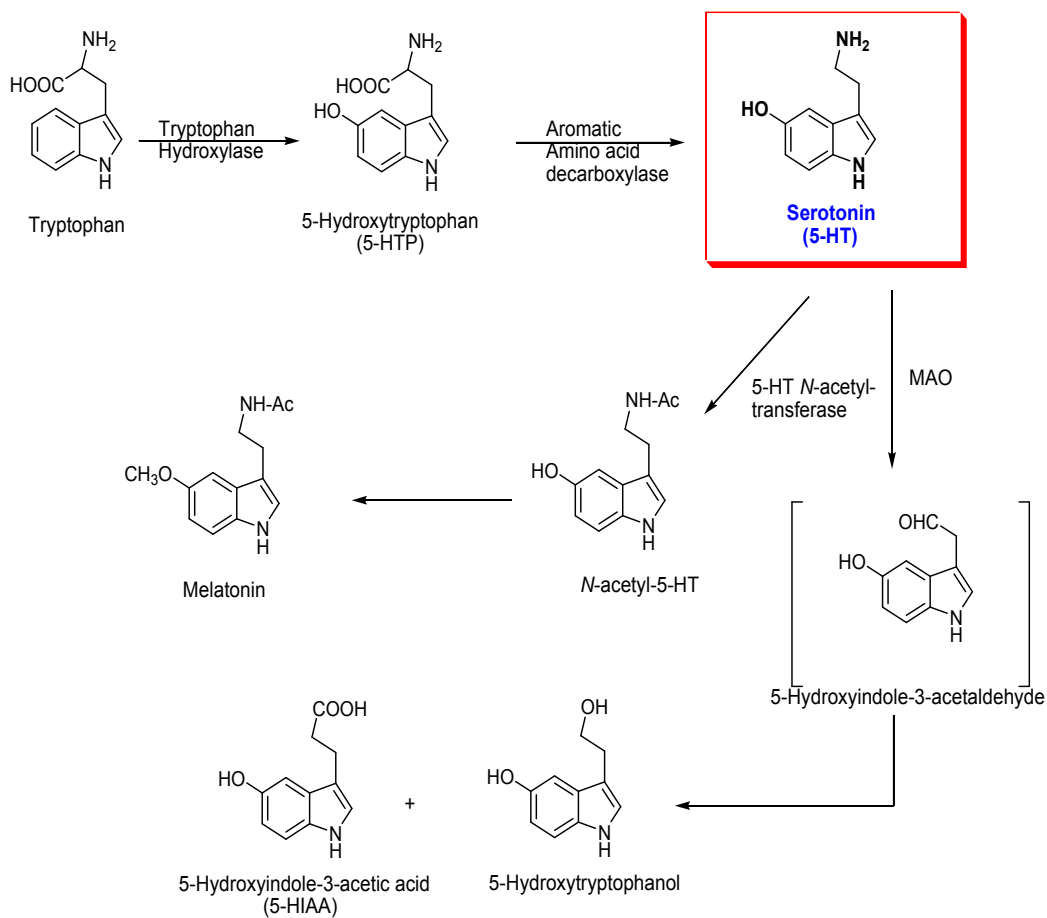


Figure 2. Biosynthesis and Degradation of Serotonin



### 1.3.1. 세로토닌 수용체

세로토닌 수용체는 1957년 Gaddum과 Picarelli에 의해서 발견되었다.<sup>14)</sup> 세로토닌 연구는 세로토닌 수용체가 처음 발견된 22년 후인 1979년 Peroutka의 연구로부터 시작되었다. 약리학 기술의 발달로 세로토닌 수용체가 agonist와 antagonist의 친화력에 따라 5-HT<sub>1</sub>과 5-HT<sub>2</sub>의 두 종류로 나눌 수 있다는 연구내용이었다.

세로토닌 수용체는 Table 1과 같이 7가지(5-HT<sub>1</sub> ~ 5-HT<sub>7</sub>)의 과(family)가 존재하며 이 있으며, 주요 아형(subtype)들은 구조적 약리학적으로 총 25종류의 수용체로 분류된다. 각각의 수용체들은 약리학적 성질, 아미노산 배열, 유전자 조직, 이차전달자(second messenger)와의 짝지음 방법에 따라 분류된다.

5-HT<sub>3</sub> 수용체는 이온통로기능을 하는데 이 수용체를 제외한 나머지 세로토닌 수용체들은 신경전달물질 수용체인 G-단백질(GPCR, G-Protein Coupled Receptor)과 관련된 수용체에 속한다.<sup>15)</sup>

세로토닌 수용체 중 5-HT<sub>1</sub> 수용체 5종류(5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>)의 아형들이 있는데 이들은 5-HT<sub>2</sub> 수용체들과 구조 및 세포내 신호전달 경로가 유사하여 5-HT<sub>1</sub> 아형에서 5-HT<sub>2C</sub> 수용체로 재분류 되어졌다.<sup>16,17)</sup> 5-HT<sub>2</sub> 수용체는 모두 3종류(5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) 아형으로 알려져 있다.

5-HT<sub>1</sub> 수용체와 5-HT<sub>2</sub> 수용체는 공통적으로 음식섭취에 중요한 역할을 한다. 5-HT<sub>1A</sub>는 음식섭취를 증가시키지만 곧 감소시켜 임상적으로 체중조절에 중요한 역할을 하지는 않고, 5-HT<sub>2C</sub>와 5-HT<sub>1B</sub>가 활성화되면서 음식섭취를 감소시킨다.

5-HT 항진제 중 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체의 활성화와 연관되어 나타나는 부작용이 밝혀짐에 따라 5-HT<sub>2C</sub> 항진제에 활성과 선택성을 가질 것이라고 예상되는 Isoxazole 유도체들의 합성과 생물학적 활성에 관한 연구를 진행하였다.

Table 1. Classification and Nomenclature for the Various Population of 5-HT Receptors

Populations and Subpopulations	Second Messenger System <sup>*</sup>	Currently Accepted Name <sup>†</sup>	Comments
<b>① 5-HT<sub>1</sub></b>			
5-HT <sub>1A</sub>	AC(-)	<b>5-HT<sub>1A</sub></b>	Cloned and pharmacological 5-HT <sub>1A</sub> receptors
5-HT <sub>1B</sub>	AC(-)	<b>5-HT<sub>1B</sub></b>	Rodent homolog of 5-HT <sub>1B</sub> receptor
5-HT <sub>1Bb</sub>			A mouse homolog of 5-HT <sub>1B</sub> receptor
5-HT <sub>1D</sub>			Sites identified in binding studies using human and calf brain homogenates
5-HT <sub>1Da</sub>	AC(-)	<b>h5-HT<sub>1D</sub></b>	A cloned human 5-HT <sub>1D</sub> subpopulations
5-HT <sub>1Db</sub>	AC(-)	<b>h5-HT<sub>1B</sub></b>	A second cloned human 5-HT <sub>1D</sub> subpopulations
5-HT <sub>1E</sub>	AC(-)	<b>5-HT<sub>1E</sub></b>	Sites identified in binding studies using brain homogenates and cloned receptor
5-HT <sub>1Ea</sub>			
5-HT <sub>1Eb</sub>	AC(-)	<b>5-HT<sub>1F</sub></b>	A cloned mouse homolog of 1-HT <sub>1F</sub> receptors
5-HT <sub>1F</sub>			A cloned human 5-HT <sub>1</sub> receptor population
<b>② 5-HT<sub>2</sub></b>			
5-HT <sub>2</sub>	PI	<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	Originally "5-HT <sub>2</sub> " receptors
5-HT <sub>2F</sub>	PI	<b>5-HT<sub>2B</sub></b>	5-HT <sub>2</sub> -like receptors originally found in rat fundus
5-HT <sub>1C</sub>	PI	<b>5-HT<sub>2C</sub></b>	Originally described as 5-HT <sub>1C</sub> (5-HT <sub>2B</sub> ) receptors

---

③ **5-HT<sub>3</sub>**

5-HT <sub>3</sub>	Ion Channel	<b>5-HT<sub>3</sub></b>	An ion channel receptor
-------------------	----------------	-------------------------	-------------------------

④ **5-HT<sub>4</sub>**

5-HT <sub>4</sub>	AC(+)	<b>5-HT<sub>4</sub></b>	5-HT <sub>4</sub> population originally described in functional studies
5-HT <sub>4S</sub>			Short form of cloned 5-HT <sub>4</sub> receptors
5-HT <sub>4L</sub>			Long form of cloned 5-HT <sub>4</sub> receptors
5-HT <sub>4(b)-(d)</sub>			Recently identified human 5-HT <sub>4</sub> receptor isoforms

⑤ **5-HT<sub>5</sub>**

<b>5-HT<sub>5A</sub></b>		<b>5-HT<sub>5A</sub></b>	Cloned mouse, rat and human 5-HT <sub>5</sub> receptor
--------------------------	--	--------------------------	--

<b>5-HT<sub>5B</sub></b>		<b>5-HT<sub>5B</sub></b>	Cloned mouse and rat 5-HT <sub>5A</sub> -like receptor
--------------------------	--	--------------------------	--

⑥ **5-HT<sub>6</sub>**      AC(+)      **5-HT<sub>6</sub>**      Cloned rat and human 5-HT receptor

⑦ **5-HT<sub>7</sub>**

5-HT <sub>7A</sub>	AC(+)	<b>5-HT<sub>7</sub></b>	Long form, cloned rat, mouse, guinea pig and human 5-HT receptors
--------------------	-------	-------------------------	---

5-HT <sub>7B</sub>	AC(+)	<b>5-HT<sub>7</sub></b>	Short form, cloned rat, mouse, guinea pig and human 5-HT receptors
--------------------	-------	-------------------------	--

5-HT <sub>7C</sub>		<b>5-HT<sub>7</sub></b>	Cloned rat, mouse, guinea pig and human 5-HT receptors
--------------------	--	-------------------------	--

5-HT <sub>7D</sub>		<b>5-HT<sub>7</sub></b>	Cloned guinea pig and human 5-HT receptors
--------------------	--	-------------------------	--

---

\*AC= Adenyl cyclase , (-): negatively coupled, (+): positively coupled, PI= Phospholipase coupled.

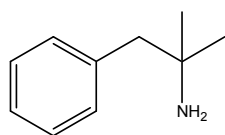
† From Hoyer et al.

## 1.4. 작용기전별 비만치료제의 종류

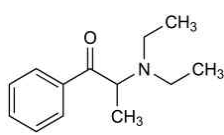
비만치료제는 Table 2 와 같이 중추신경계에 작용하여 식욕에 영향을 주는 항정신성 식욕억제제(Appetite suppressants)와 위장관에 작용하여 영양분의 흡수를 저하시키는 소화억제제(Digestive inhibitors), 중추신경계 혹은 말초 부위에 작용하여 에너지 소비를 늘리는 열 대사 촉진제(Thermogenic agents)로 구분할 수 있다.<sup>18,19)</sup>

Table 2. Drugs Used to Treat Obesity

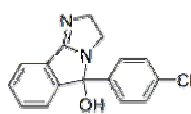
Mode of action	Generic (Trade) name
Centrally acting	
Noradrenergic Agents	Bensphetamine (Didrex)
	Diethylpropion (Tenuate, Tepanil)
	Mazindol (Mazanor, Sanorex)
	Phendimetrazine(Anorex, Obalan, Wehless)
	Phentermine (Adipex-P, Fastin, Lonamin)
	Phenylpropanolamine (Acutrim, Dexatrim)
Serotoninerbic Agents	Dexfenfluramine (Redux)
	Fenfluramine (Pondimin)
	Fluoxetine (Prozac, Lovan)
Noradrenergic/Serotoninerbic Agents	Sibutramine (Reductil, Meridia)
Peripherally acting (Nutrient absorption inhibitor)	
Lipase Inhibitor	Orlistat (Xenical)
Disaccharidase inhibitor	Acarbose (Glucobay)
Peripherally and centrally acting	
Thermogenic and anorectic	Ephedrine/Caffeine



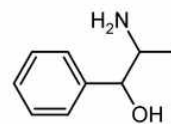
Phentermine



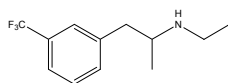
Diethylpropion



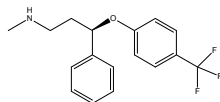
Mazindol



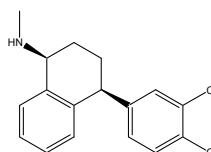
Phenylpropanolamine



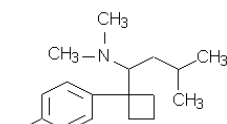
Fluramine



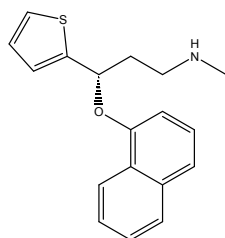
Fluoxetine



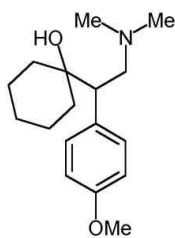
Sertraline



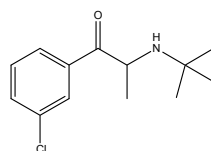
Sibutramine



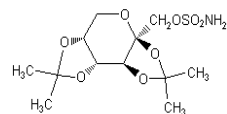
Duloxetine



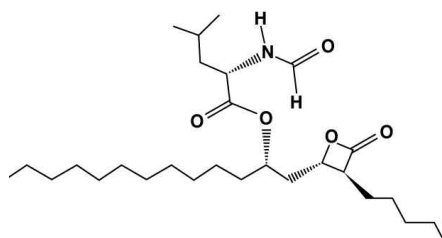
Venlafaxine



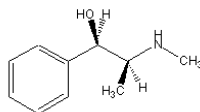
Bupropion



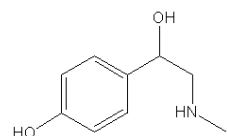
Topiramate



Orlistat



Ephedrine



Synephrine

Figure 3. Chemical Structure of Obesity medicine

### 1.4.1. 향정신성 식욕억제제

#### 1) Noradrenergic Agents

노르아드레날린계 향정신성 식욕억제제의 종류에는 Phendimetrazine, Phentermine, Mazindol, Diethylpropion이 대표적이다. 노르아드레날린계 약제는 중추신경계에 작용하여 아드레날린 수용체를 흥분시켜 작용이 일어난다. 많은 아드레날린성 약물들은  $\beta$ -아드레날린성 수용체를 통하여 식욕억제와 체중감소를 일으킨다. 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine)은  $\alpha$ -1 수용체에 결합하여 포만을 증대시켜 식욕을 억제하며 도파민성 약물은 체중감량을 일으킬 수 있으나 중독성 및 남용의 우려가 있어 FDA에서는 일부 약제를 단기간 사용 가능한 비만치료제로 승인하였다. 식약청에서는 향정신성 식욕억제제를 복용시 4주 이내 복용이 권장되며 3개월을 넘길 경우 심각한 부작용이 발생할 수 있다고 보아 식욕억제제 사용가이드라인을 발표하였다.<sup>20)</sup> 중추신경계는 노르아드레날린의 분비로 인한 자극으로 나타나는 부작용은 불안, 혈압 상승, 불면, 입마름, 변비, 빈맥, 고혈압이다.<sup>6)</sup> 이러한 부작용이 발생할 수 있기 때문에 약물 복용시 효과와 안전성에 대하여 우려를 보내고 있다.

노르아드레날린계 약제인 Bensphetamine는 남용 가능성이 높아 비만 치료제로 사용되지 않고 있으며 Diethylpropion는 1961s년 미국 FDA의 승인을 받았고 단기치료에는 효과가 입증되었으나 암페타민보다 교감신경이나 중추신경 자극 효과가 적은 것으로 보이며 잘 사용되지 않는다. Mazindol 역시 1973년 미국 FDA의 승인을 받았지만  $\beta$ -아드레날린성 수용체를 통해 아드레날린성 자극을 유발하며 남용 가능성이 커서 상용되지 않고 있다.<sup>1,21)</sup>

## 2) Serotonergic Agents

세로토닌계 약제는 세로토닌 분비에 관여하거나 세로토닌 수용체에 직접 작용하여 세로토닌 재흡수를 억제하는 작용기전을 갖는다. 세로토닌계 약제는 화학적으로는 암페타민과 유사하나 약리학적으로는 다른 펜플루라민(fenfluramine)의 도입으로 비만의 약물치료에 사용하게 되었다.

뇌의 시상하부는 섭식행동을 조절하는 신경전달물질의 조작에 가장 민감하게 반응하는데 시상하부에 세로토닌을 투여하면 섭취행동을 억제한다. 이러한 효과는 세로토닌 작용제의 말초 또는 중추적 투여 모두에서 볼 수 있으며 내인성 세로토닌의 유리에 기인할 것으로 생각된다.<sup>16)</sup> 세로토닌의 투여는 식이의 당질 섭취 비율이 줄고 단백질 섭취는 유지된다. 이러한 작용은 실험에서 세로토닌 분비를 촉진시키고 세로토닌의 재흡수는 차단하는 펜플루라민의 투여에서도 볼 수 있다. 또한 세로토닌 신경을 파괴하는 5,7-dihydroxytryptamine을 주사하여 뇌에서 세로토닌이 감소되면 반대작용이 나타나는 것을 볼 수 있다.

세로토닌 작용제의 대표적 약제로는 펜플루라민(fenfluramine)과 텍스펜플루라민(dexfenfluramine)이 있다. 이들은 신경접합부에서 세로토닌의 분비를 자극하고 신경 말단부에서 세로토닌 재흡수를 억제하는 약물이다. 주로 포만감을 증대시키는 효과가 있다. 하지만 펜플루라민(fenfluramine)과 텍스펜플루라민(dexfenfluramine)은 사용 후 부작용으로 심장판막 손상 가능성 때문에 자진 FDA 승인을 취소하여 현재 생산이 중단되었다.<sup>1,5)</sup> 또 하나의 세로토닌 작용제인 플루옥세틴(fluoxetine)은 현재 항우울제로 사용되고 있는 약제로, 신경 말단부에서 선택적으로 세로토닌의 재흡수를 억제하는 약제(SSRI)이다.<sup>21)</sup> 항우울제로 사용되지만 부작용으로 식욕억제와 체중감소가 나타나 비만치료제로 사용된 바 있다. 플루옥세틴(fluoxeti



ne)은 비만 치료제로 미국 FDA 승인을 받지 못한 약제이다.

### 3) Noradrenergic/Serotonergic Agents

노르아드레날린계와 세로토닌계의 혼합약품으로 아드레날린/세로토닌 재흡수를 억제하여 시상하부에서 이들의 농도를 증가시켜 포만감을 증대시킨다. 대표적 약제로 시부트라민(sibutramine)이 있는데 1997년 11월 미국에서 FDA 승인을 받았다. 시부트라민은  $\beta$ -phenethylamine 계의 약물로 처음에는 항우울제로 개발되었으나 체중감소 효과가 뚜렷하게 나타나 비만치료제로 사용하게 되었다. 시부트라민은 체질량지수가  $30 \text{ Kg/m}^2$  이상 또는 다른 위험인자(당뇨, 이상 지방 혈증)가 있는 체질량지수  $27 \text{ Kg/m}^2$  이상인 비만환자에게 허가된다. 부작용으로는 교감신경계의 자극으로 인한 두통, 입마름, 수면장애, 어지러움 등이 있다. 또한 시부트라민과 식욕억제제 등의 병용은 판막심장병 등 치명적인 부작용이 발생할 수 있으므로 주의를 요한다.<sup>1)</sup>

### 1.4.2. 소화 억제제

소화 억제제로 올리스태트(orlistat)는 Lipase 억제제로 장에서 지방 흡수를 억제하여 체중 감량을 유도하는 약제이다. 올레스트타(olestra)는 지방대용 역할을 하는 약제이다. 올리스태트(orlistat)는 영양분 섭취 억제를 통한 비만치료제 중 유일하게 1997년5월 FDA의 승인을 받은 약제인데 1997년 8월 부작용으로 유방암 가능성 때문에 FDA 승인을 자진 취소하였다가 1999년 다시 FDA 승인을 받은 약제이다.<sup>1)</sup> 중성지방과 유사한 구조를 가지고 있어 장내에서 위장관 리파제와 결합하여 식사를 통해 섭취한 지방이 장내에서 흡수될 수 있는 유리지방산과 monoacylglycerol 형태로 가수분해 되는 것을 방해하여 지방의 소화와 흡수를 억제하는 약물이다.<sup>2)</sup> 다른 효소에는 작용하지 않고 리파제에만 선택적으로 작용하며 섭취한 지방의 30% 정도를 배설시킨다. 일반적으로 섭취하는 음식의 구성 성분에서 지방이 차지하는 비율이 최소한 30% 이상일 때 보다 큰 효과를 보인다.

부작용으로 변질박증, 대변실금, 지방변 등이 있다. 부작용의 빈도는 지방섭취가 많을수록 자주 나타나며 지방 섭취를 줄이면 부작용을 줄일 수 있으며 시간이 지날수록 줄어든다.

### 1.4.3. 열 생성 촉진제

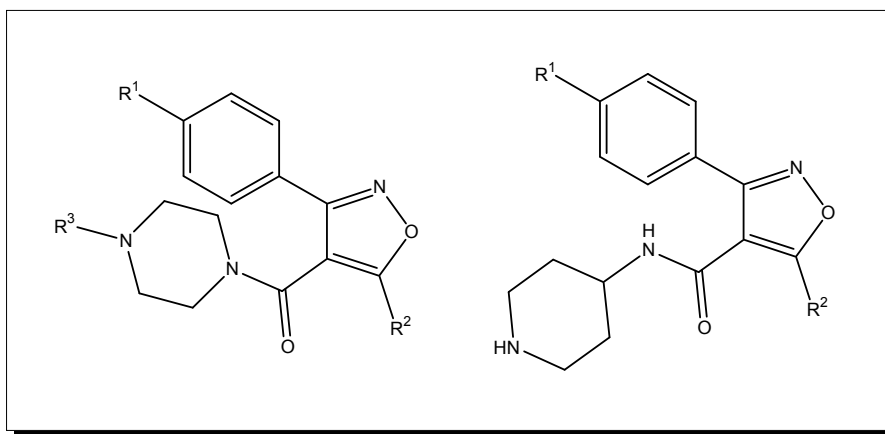
식욕을 억제하는 물질들과 달리 열 생성 촉진제는 열을 발생시킴으로써 에너지 소비를 증가시킨다.

에너지 소모를 증가시켜 체중감소를 일으킬 수 있는 물질로  $\beta$ -아드레노수용체 작용제가 있다.  $\beta$ -아드레노수용체 작용제는 열 발생 및 지방분해에 있어 중요한 역할을 한다. 교감신경계 아드레날린이  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ -수용체에 작용하여 식욕을 억제하는 기전을 이용한 약물이다.  $\beta_3$ -수용체가 활성화되면 지방이 축적된 내장에서 자유지방산을 유리시키고 지방과 당산화작용을 촉진시킨다. 또 에너지 소모를 촉진시키는 다른 물질로 uncoupling protein(UCP)을 들 수 있다. UCP는 미토콘드리아의 에너지 대사과정에서 생성된 수소 이온을 ATP 생산 없이 열로 방출시키는 역할을 한다. UCP는 주로 갈색지방세포에 분포하여 열 생성을 증가시키고 백색지방조직에서는 지방분해를 촉진시켜 지방세포의 크기와 지방분포, 렙틴 분비 및 인슐린 저항성에 관여하는 것으로 보인다.<sup>24)</sup>

현재 사용되고 있는 약물은 에페드린(ephedrine)으로 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine) 유도체로서 100년 전 마황에서 추출되었으며 한의학에서는 오래 전부터 사용되어왔다. 에페드린은 사람에게 투여 후 수 시간 내에 산소 소비량이 10% 정도 증가하는 것으로 보고되고 있으며, 에페드린 단독으로 사용하는 것 보다 카페인과 병행하면 효과가 증대된다. 에페드린(ephedrine)은 초기에 일시적으로 교감신경계의 작용이 증가하여 심박수의 증가와 발한 등의 부작용이 있다.

## 2. 연구내용

### 2.1. 화합물의 기본 골격 설계



R<sup>1</sup>      -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -Cl, -F, -CF<sub>3</sub>

R<sup>2</sup>      -H, -CH<sub>3</sub>

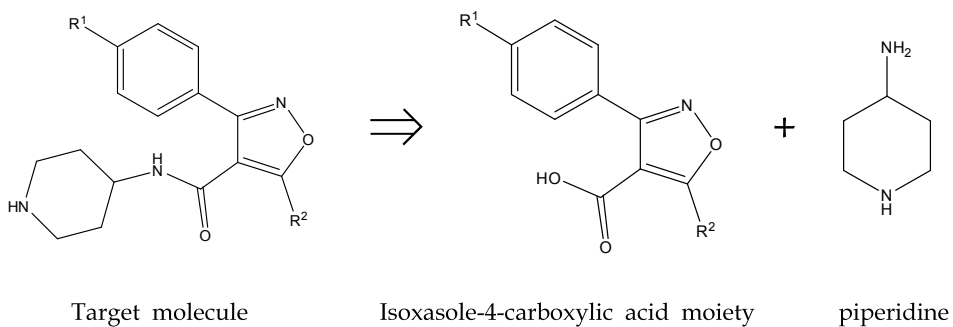
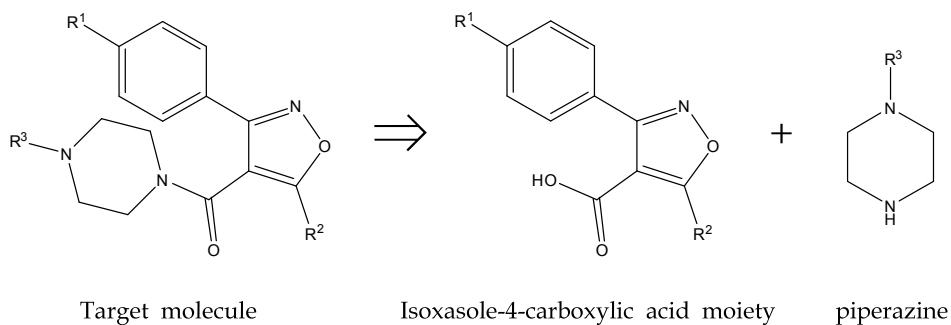
R<sup>3</sup>      -H, -CH<sub>3</sub>

Figure 4. Structures of target Molecules

이 화합물은 Isoxazole의 구조를 가지고 있으며 R<sup>1</sup>에서는 -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -Cl, -F, -CF<sub>3</sub> 치환기가 사용되었고 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>에서는 각각 -H, -CH<sub>3</sub> 치환기를 사용하여 그에 따른 활성을 알아보고자 하였다.

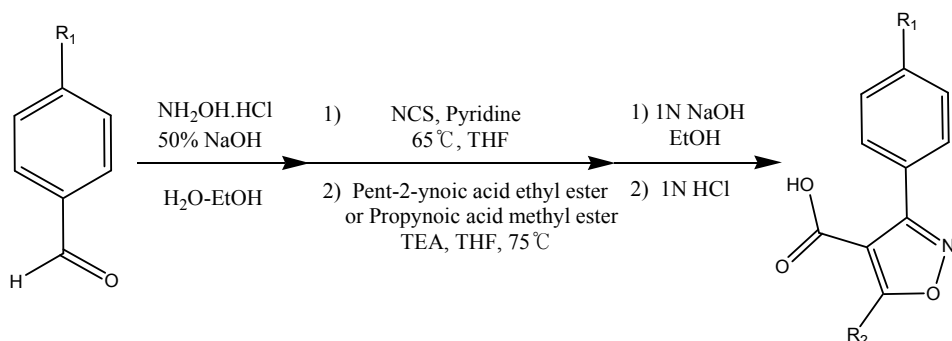
이와 같은 구조를 이용하여 총 35개의 화합물을 바탕으로 라이브러리를 구축하였다.

## 2.2. 화합물의 합성



본 연구에서 다루고자 하는 화합물은 다양한 치환체를 가지고 있는 Isoxazole 유도체와 piperazine, piperidine을 가진 아민 유도체와의 coupling 반응으로 합성하였다.

### 2.2.1. Isoxazole-4-carboxylic acid moiety

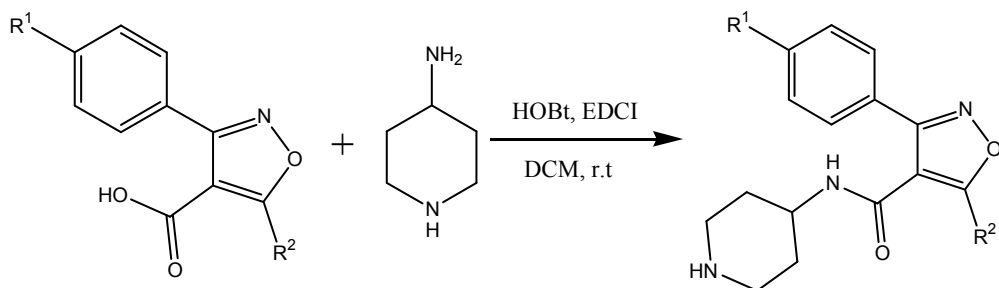
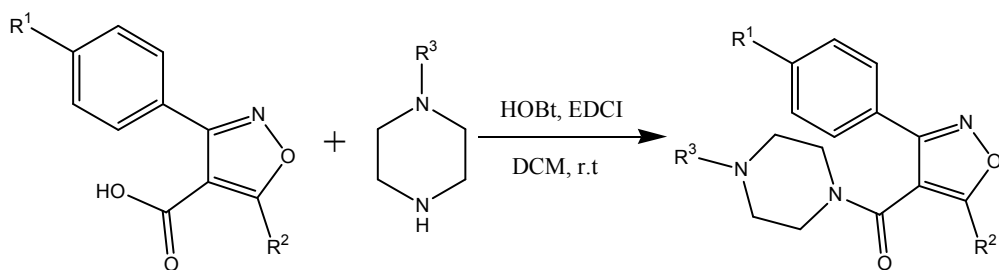


목적 화합물은 4-R<sub>1</sub>-benzaldehyde를 EtOH : 증류수 (1:1)에 녹여 50% NaOH 수용액과 NH<sub>2</sub>OH · HCl을 상온에서 2시간 동안 교반하며 반응시켜 4-R<sub>1</sub>-benzaldehyde oxime을 합성하였다. 이 반응물을 THF에 녹이고 NCS와 pyridine을 넣고 65℃에서 30분 환류한 다음 pent-2-ynoic acid ethyl ester 또는 propynoic acid methyl ester와 TEA를 넣고 75℃에서 1시간 동안 환류하여 Isoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester 합성하였다.

합성한 화합물을 EtOH에 녹이고 1 N NaOH를 첨가하여 80℃에서 3시간 동안 환류한 다음 1N HCl를 첨가하여 Isoxazole-4-carboxylic acid moiety를 얻었다.

수득률은 35~89% 이다.

## 2.2.2. coupling 반응



합성한 Isoxazole-4-carboxylic acid 유도체와 piperazine, piperidine을 가진 아민 유도체를 DCM 용매 하에서 HOBt와 EDCI를 사용하여 목적 화합물을 합성하였다.

수득률은 54~100% 이다.

## 2.3. 생물학적 활성

본 연구에서는 세로토닌 수용체 조절을 통한 비만 치료제로서 활성을 보일 것으로 예상되는 Isoxazole 유도체의 세로토닌 수용체(5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>)에 대한 생리활성(%-inhibition, IC<sub>50</sub>)을 생체외(*in vitro*)에서 측정하였다. 생물학적 활성 실험은 한국화학연구원에서 진행하였다.

합성하여 확보된 라이브러리는 세로토닌 수용체 (5-HT<sub>2A/2C</sub>)에 대한 생리활성(%-inhibition, IC<sub>50</sub>)을 *in vitro*에서 측정하였다. 세로토닌 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 결합 시험을 위하여 [<sup>3</sup>H]Ketaserin 1 nM, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 막 (15 µg/well), 여러 농도의 시험약물, 5 nM CaCl<sub>2</sub>, 0.1% ascorbic acid 및 10 µg/mL saponin을 포함한 50 mM Tris-HCl 완충액 (pH 7.4) 등을 가하여 최종 부피 0.25 mL의 반응 혼합물을 만들고 이를 25°C에서 60 분간 배양하였다. 배양 후, 이노텍 하비스터를 이용하여 0.05% Brij에 미리 적신 Whatman GF/C 유리섬유필터를 통하여 신속히 여과하여 반응을 종결시키고 차가운 50 mM Tris-HCl 완충용액으로 세척하였다. 필터는 멜티텍스로 덮고, 샘플백에 봉인하여 오븐에서 건조시킨 후, 마이크로베타 플러스로 카운트하였다. 비특이적 결합은 0.5 µM Mianserin의 존재 하에 측정하였다. 시험약물의 IC<sub>50</sub> 값은 7~8 단계 농도의 약물을 2개의 시험관에서 3회 반복 실험하여 얻은 등온선을 비직선형 회귀 분석법으로 계산하여 얻었다. 세로토닌 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 결합 실험을 위해서는 시험 약물, [<sup>3</sup>H]Mesulergine 1 nM, 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 막 (4 µg/well), 0.1% ascorbic acid 및 10 µM paragyline을 포함한 50 mM Tris-HCl 완충액 (pH 7.7) 등을 가하여 최종 부피 0.25 mL의 반응 혼합물을 만들고 이를 37°C에서 30 분간 배양하였다. 배양 후, 이노텍 하비스터를 이용하여 1% BSA에 미리 적신 Whatman GF/C 유리섬유필터를 통하여 신속히 여

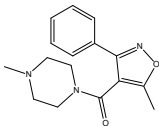
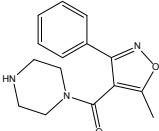
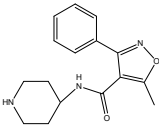
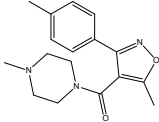
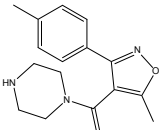
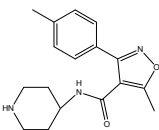
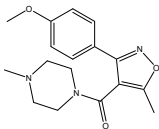
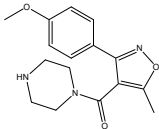
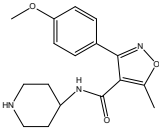


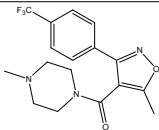
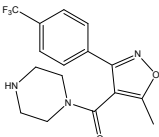
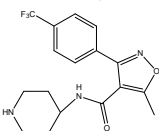
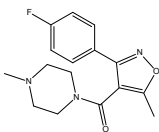
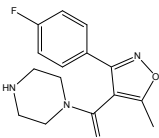
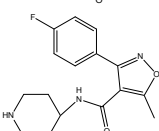
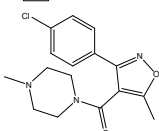
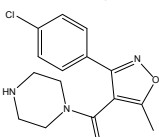
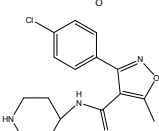
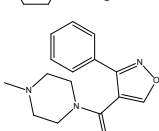
과하여 반응을 종결시키고 차가운 50 mM Tris-HCl 완충용액으로 세척하였으며, 이하의 과정은 위의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 결합시험과 동일하게 실시하였다.

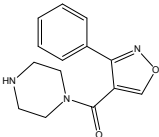
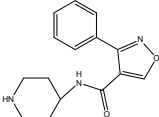
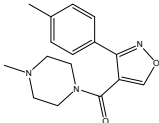
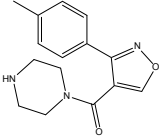
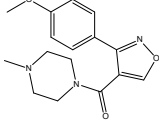
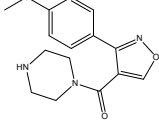
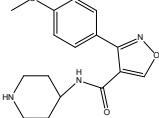
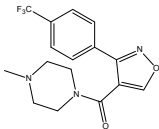
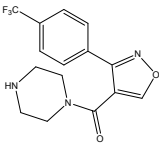
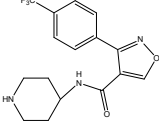
### 2.3.1. *In vitro* result

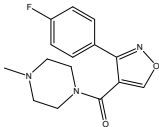
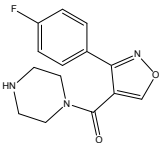
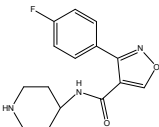
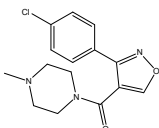
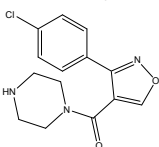
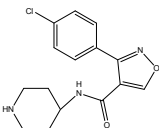
본 연구에서 합성된 화합물의 세로토닌 수용체(5-HT<sub>2A/2C</sub>)에 대한 생리활성을 통해 치환체에 따른 영향을 보고자 하였다. Table 3에 나타낸 35개의 화합물 중 1, 16, 18, 28, 29, 33번 화합물은 5-HT<sub>2A/2C</sub>에 높은 % inhibition을 나타내었으며 IC<sub>50</sub>가 비교적 낮은 수치를 나타냄으로써 5-HT<sub>2C</sub> 항진제로서의 가능성을 보여주었다. 하지만 5-HT<sub>2C</sub>에만 선택적으로 활성을 보이는 뚜렷한 결과를 얻지 못하였기 때문에 5-HT<sub>2C</sub> 항진제로서의 활성과 선택성을 높이기 위한 보다 많은 연구가 요구된다.

Table 3. Activity about 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub>

No.	R	5-HT <sub>2A</sub> receptor		5-HT <sub>2C</sub> receptor	
		%-inhibition (@ 10μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	%-inhibition (@ 10μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
1		63	4.5	65	> 5.4
2		7	> 10	13	> 10
3		86	3.1	8	> 10
4		3	> 10	17	> 10
5		0	> 10	10	> 10
6		14	> 10	27	> 10
7		17	> 10	29	> 10
8		8	> 10	9	> 10
9		3	> 10	4	> 10

10		42	> 10	45	> 10
11		41	> 10	30	> 10
12		44	> 10	48	> 10
13		4	> 10	22	> 10
14		10	> 10	21	> 10
15		0	> 10	6	> 10
16		0	> 10	23	5.4
17		46	> 10	44	> 10
18		33	> 10	72	2.8
19		49	> 10	15	> 10

20		3	> 10	24	> 10
21		3	> 10	31	> 10
22		20	> 10	27	> 10
23		22	> 10	43	> 10
24		68	4.4	32	> 10
25		0	> 10	17	> 10
26		13	> 10	18	> 10
27		65	6.6	46	> 10
28		77	2.3	58	5.8
29		85	1.5	64	4.2

30		1	> 10	0	> 10
31		0	> 10	16	> 10
32		22	> 10	32	> 10
33		76	4.1	56	6.5
34		40	> 10	46	> 10
35		17	> 10	30	> 10

### 3. 결론

본 연구에서는 세로토닌 수용체 조절을 통한 비만치료제로서 세로토닌 수용체(5-HT<sub>2C</sub>)에 활성을 나타낼 것으로 예상되는 Isoxazole 유도체들의 합성과 생물학적 활성에 관한 연구를 수행하였다. 새로운 기본 골격을 설계하여 총 35개의 라이브러리를 확보하였다.

결과를 살펴보면 R<sup>1</sup> 위치의 치환기가 각각 4-CF<sub>3</sub>, 4-Cl일 때, R<sup>2</sup> 위치의 치환기가 -H일 때의 화합물이 5-HT<sub>2A/2C</sub>에 높은 % inhibition을 나타내었다. 특히 1, 16, 18, 28, 29, 33번의 화합물은 5-HT<sub>2C</sub>에 IC<sub>50</sub>가 비교적 낮은 수치를 나타냄으로써 5-HT<sub>2C</sub> 항진제로서의 가능성을 보여주었다.

*in vitro* 시험 결과가 좋은 화합물을 선택하여 *in vivo* 시험을 수행할 예정이다. 본 연구의 결과는 유사 구조의 화합물 합성과 약효의 증진 및 개선을 위한 방안을 제공할 수 있을 것이다.

이 결과를 바탕으로 5-HT<sub>2C</sub> 항진제로서의 활성과 선택성을 높이기 위한 연구가 요구되며 빠른 시간 안에 신약 선도 후보물질이 도출될 수 있기를 기대한다.

## 4. 실험방법

### 4.1. 기기 및 시약

반응에 사용한 시약들은 주로 Aldrich, Fluka, Samchun, TCI사의 것을 구입하여 사용하였다. 정제가 필요한 경우에는 기존의 알려진 방법대로 정제하여 사용하였다.

용매로 사용한 THF는 사용 전에 sodium metal과 benzophenone을 넣고 증류하여 사용하였다.

유기 화합물의 분리 및 정제에 사용한 column chromatography의 실리카겔은 Merck사의 Silica gel 60 (0.063~0.200 mm)를 사용하였다. 소량의 화합물을 분리 및 정제에 사용한 YAMAZEN사의 MPLC와 BÜCHI사의 Glass oven B-585 Kugelrohr를 사용하였다. MPLC는 HI-Flash column 2L, inject column M size를 사용하였다.

반응의 진행 정도를 확인하기 위해 사용한 thin layer chromatography (TLC)는 silica gel 60 F254 (0.25 mm)로 도포되어 있는 유리판을 이용하였으며, TLC상의 화합물 확인은 UV lamp (wavelength 254 nm)를 이용하였다.

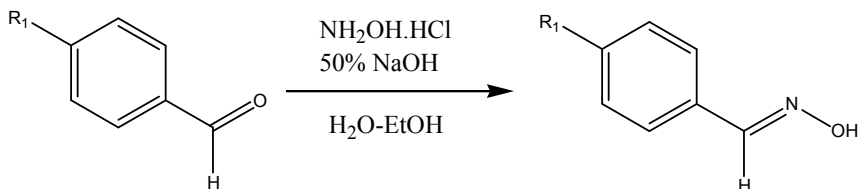
FT-NMR spectrum은 Bruker사의 Avance 300 (250 MHz)을 사용하였으며, chemical shift는 ppm 단위로 표시하였다. FT-NMR의 spectrum의 기록은 chemical shift, 수소수, 다중도 (s=singlet, d=doublet, t=triplet, dd=doublet of doublets, m=multiplet), coupling constant (Hz) 순으로 기록하였다.

NMR용 용매로는  $\text{CDCl}_3$  (Cambridge Isotope Laboratories, Inc.)을 사용하였다.

## 4.2. 합성 및 실험 방법

### 4.2.1. Isoxazole-4-carboxylic acid moiety 합성

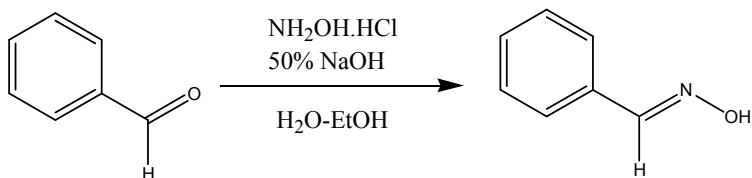
#### 1) Oxime 합성



#### Procedure I :

증류수에 benzaldehyde를 넣고 교반하며 증류수와 같은 양의 EtOH을 넣었다. NH<sub>2</sub>OH · HCl과 50% NaOH 수용액을 상온에서 2시간 동안 교반하며 반응시켰다. TLC로 반응 완료를 확인 후 증류수를 가한 다음 ethyl acetate로 추출하였다. 유기 층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축시켰다. 농축한 화합물은 column chromatography로 정제하여 고체 oxime을 얻었다.

#### (1) Benzaldehyde oxime



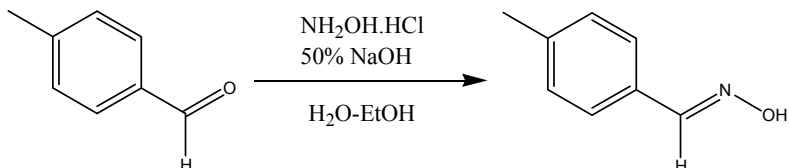
I 과 같은 방법으로 benzaldehyde (7.00 g, 65.7 mmol)와 hydroxylamine hydrochloride (9.17 g, 132 mmol), 50% NaOH (5.28 g, 132 mmol)를 사용하여



목적 화합물 6.85 g (56.6 mmol, 86%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.17 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.48 (3H, m)

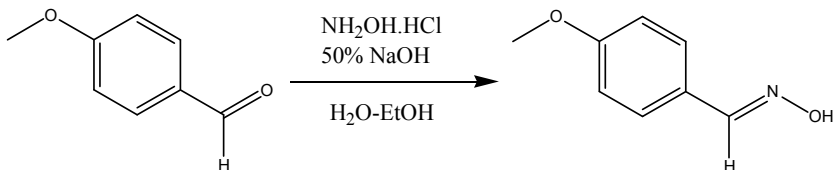
(2) 4-Methylbenzaldehyde oxime



I 과 같은 방법으로 4-methylbenzaldehyde (8.00 g, 66.0 mmol)와 hydroxylamine hydrochloride (9.18 g, 132 mmol), 50%  $\text{NaOH}$  (5.28 g, 132 mmol)을 사용하여 목적 화합물 7.63 g (56.4 mmol, 85%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.19 (1H, s), 7.52 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 2.39 (3H, s)

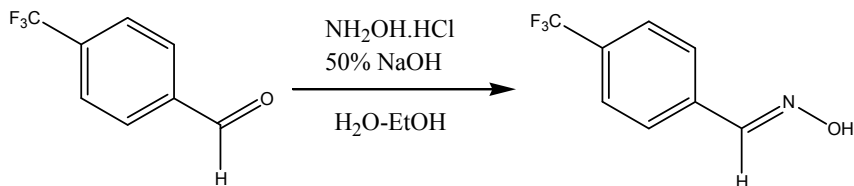
(3) 4-Methoxybenzaldehyde oxime



I 과 같은 방법으로 4-methoxybenzaldehyde (8.00 g, 58.8 mmol)와 hydroxylamine hydrochloride (8.17 g, 118 mmol), 50%  $\text{NaOH}$  (4.70 g, 118 mmol)을 사용하여 목적 화합물 7.48 g (49.5 mmol, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.17 (1H, s), 7.68 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 3.76 (3H, s)

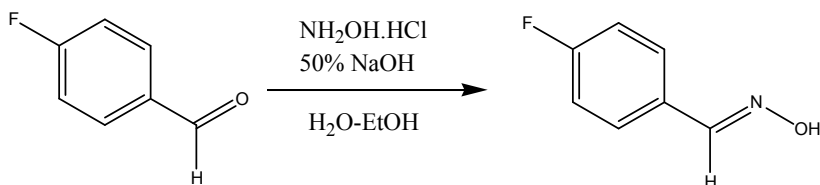
(4) 4-Trifluoromethyl-benzaldehyde oxime



I 과 같은 방법으로 4-trifluoromethyl-benzaldehyde (8.00 g, 45.9 mmol)와 hydroxylamine hydrochloride (6.39 g, 91.9 mmol), 50% NaOH (3.68 g, 91.9 mmol)을 사용하여 목적 화합물 7.52 g (39.8 mmol, 87%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.18 (1H, s), 7.67 (4H, m)

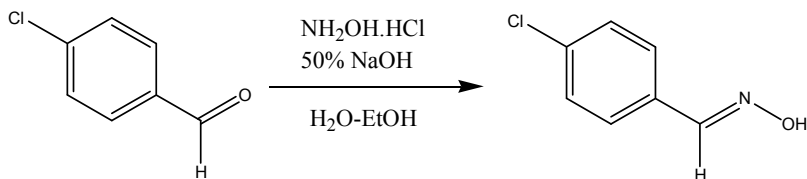
(5) 4-Fluorobenzaldehyde oxime



I 과 같은 방법으로 4-fluorobenzaldehyde (8.00 g, 64.5 mmol)와 hydroxylamine hydrochloride (8.96 g, 128 mmol), 50% NaOH (5.16 g, 128 mmol)을 사용하여 목적 화합물 6.80 g (48.9 mmol, 76%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.15 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.10 (2H, m)

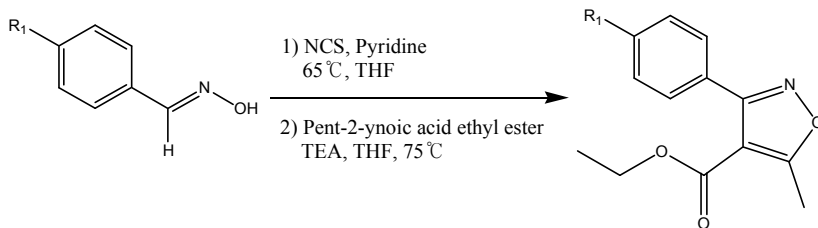
(6) 4-Chloro-benzaldehyde oxime



I 과 같은 방법으로 4-chlorobenzaldehyde (8.00 g, 95.2 mmol)와 hydroxylamine hydrochloride (13.2 g, 190 mmol), 50% NaOH (7.61 g, 190 mmol)을 사용하여 목적 화합물 7.70 g (49.5 mmol, 52%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.16 (1H, s), 7.76 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz)

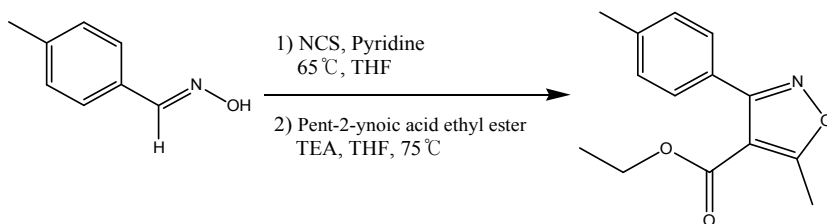
## 2) 5-Methylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester 합성



### Procedure II :

Procedure I 에서 얻은 oxime을 THF에 녹이고 NCS와 pyridine을 넣고 65°C에서 30분 환류하였다. vial에 THF와 pent-2-ynoic acid ethyl ester, TEA를 잘 섞어 반응 화합물에 적가하고 75°C에서 1시간 동안 환류하였다. TLC로 반응 완료를 확인 후 상온에서 냉각 시킨 후 증류수를 가한 다음 ethyl acetate로 추출하였다. 유기 층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축시켰다. 농축한 화합물은 column chromatography (EA : n-Hex)로 정제하여 목적 화합물을 얻었다.

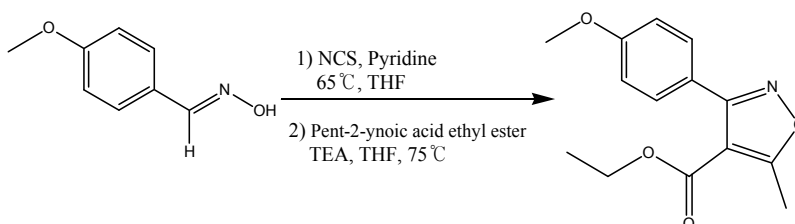
### (1) 5-Methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester



II 와 같은 방법으로 4-methylbenzaldehyde oxime (3.82 g, 28.3 mmol), NCS (4.53 g, 33.9 mmol), pyridine (0.22 g, 2.83 mmol), pent-2-ynoic acid ethyl ester (2.54 g, 22.6 mmol), TEA (3.43 g, 33.9 mmol)을 사용하여 목적 화합물 6.29 g (27.4 mmol, 97%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.55 (2H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 7.23 (2H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 4.25 (2H, q,  $J$  = 8.3 Hz), 2.68 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.26 (3H, t,  $J$  = 8.1 Hz)

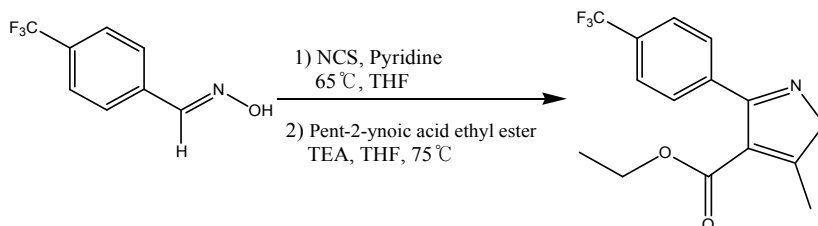
(2) 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester



II 와 같은 방법으로 4-methoxybenzaldehyde oxime (3.74 g, 24.7 mmol), NCS (3.96 g, 29.7 mmol), pyridine (0.20 g, 2.47 mmol), pent-2-ynoic acid ethyl ester (2.22 g, 19.8 mmol), TEA (3.00 g, 29.7 mmol)을 사용하여 목적 화합물 6.14 g (23.50 mmol, 95%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.58 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 6.95 (2H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 4.25 (2H, q,  $J$  = 6.8 Hz), 3.81 (3H, s), 2.69 (3H, s), 1.25 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz)

(3) 5-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester

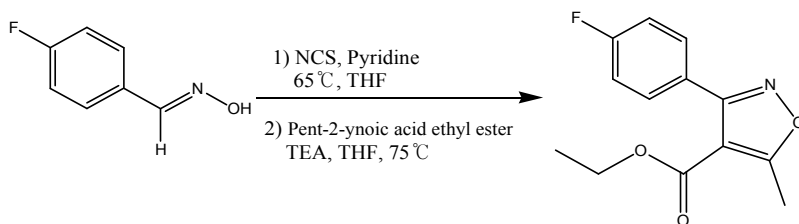


II 와 같은 방법으로 4-trifluoromethylbenzaldehyde oxime (3.76 g, 19.9 mmol),

NCS (3.19 g, 23.9 mmol), pyridine (0.16 g, 1.99 mmol), pent-2-ynoic acid ethyl ester (1.78 g, 15.9 mmol), TEA (2.41 g, 23.9 mmol)을 사용하여 목적 화합물 5.83 g (19.5 mmol, 98%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.73 (2H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 7.65 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 4.23 (2H, q,  $J$  = 8.7 Hz), 2.76 (3H, s), 1.28 (3H, t,  $J$  = 8.9 Hz)

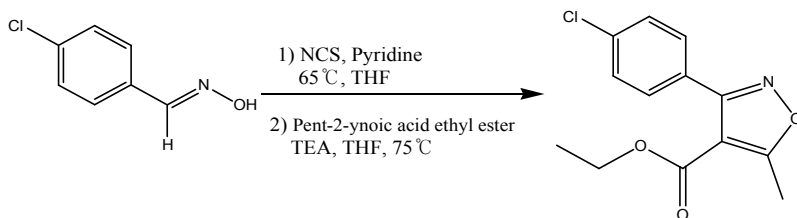
(4) 3-(4-Fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester



II 와 같은 방법으로 4-fluorobenzaldehyde oxime (3.40 g, 24.4 mmol), NCS (3.92 g, 29.3 mmol), pyridine (0.19 g, 2.44 mmol), pent-2-ynoic acid ethyl ester (2.19 g, 19.6 mmol), TEA (2.97 g, 29.3 mmol)을 사용하여 목적 화합물 5.12 g (20.5 mmol, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.83 (2H, dd,  $J$  = 8.6, 5.8 Hz), 7.12 (2H, t,  $J$  = 8.3 Hz), 4.27 (2H, q,  $J$  = 8.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.25 (3H, t,  $J$  = 8.2 Hz)

(5) 3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester

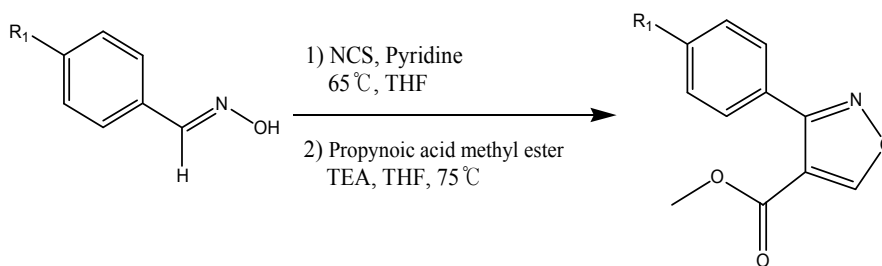


II 와 같은 방법으로 4-chlorobenzaldehyde oxime (3.40 g, 24.4 mmol), NCS (3.92 g, 29.3 mmol), pyridine (0.19 g, 2.44 mmol), pent-2-ynoic acid ethyl ester

(2.19 g, 19.5 mmol), TEA (2.97 g, 29.3 mmol)을 사용하여 목적 화합물 5.12 g (20.5 mmol, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.79 (2H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 7.45 (2H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 4.28 (2H, q,  $J$  = 8.3 Hz), 2.67 (3H, s), 1.27 (3H, t,  $J$  = 8.5 Hz)

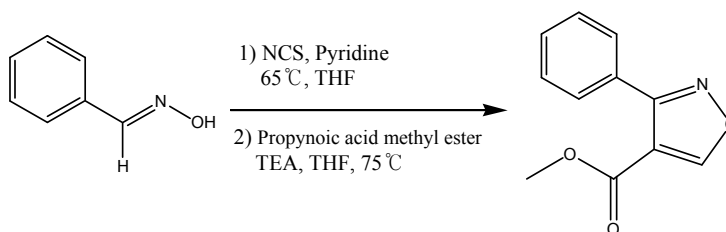
### 3) Isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester 합성



### Procedure III :

Procedure I 에서 얻은 oxime을 THF에 녹이고 NCS와 pyridine을 넣고 65°C에서 30분 환류하였다. vial에 THF와 propynoic acid methyl ester, TEA를 잘 섞어 반응 화합물에 적가하고 75°C에서 1시간 동안 환류하였다. TLC로 반응 완료를 확인 후 상온에서 냉각 시킨 후 증류수를 가한 다음 ethyl acetate로 추출하였다. 유기 층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축시켰다. 농축한 화합물은 column chromatography (EA : n-Hex)로 정제하여 목적 화합물을 얻었다.

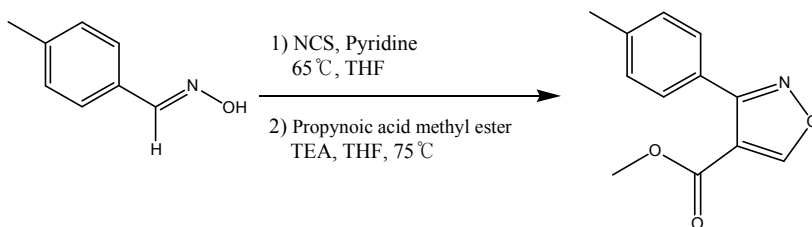
### (1) 3-Phenylisoxazole-4-carboxylic acid methyl ester



Ⅲ과 같은 방법으로 benzaldehyde oxime (4.00 g, 33.0 mmol), NCS (5.29 g, 39.6 mmol), pyridine (0.26 g, 3.30 mmol), propynoic acid methyl ester (2.91 g, 34.7 mmol), TEA (4.01 g, 39.6 mmol)을 사용하여 목적 화합물 5.78 g (28.4 mmol, 86%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.84 (2H, m), 7.48 (3H, m), 7.26 (1H, s), 4.01 (3H, s)

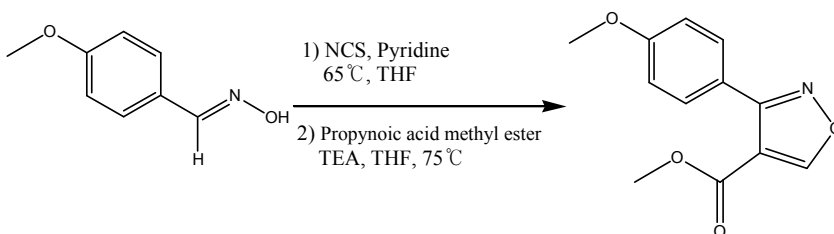
(2) 3-p-Tolylisoxazole-4-carboxylic acid methyl ester



Ⅲ과 같은 방법으로 4-methylbenzaldehyde oxime (3.82 g, 28.3 mmol), NCS (4.53 g, 33.9 mmol), pyridine (0.22 g, 2.83 mmol), propynoic acid methyl ester (2.49 g, 29.7 mmol), TEA (3.43 g, 33.9 mmol)을 사용하여 목적 화합물 5.47 g (25.2 mmol, 89%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.98 (1H, s), 7.70 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.33 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 3.96 (3H, s), 2.40 (3H, s)

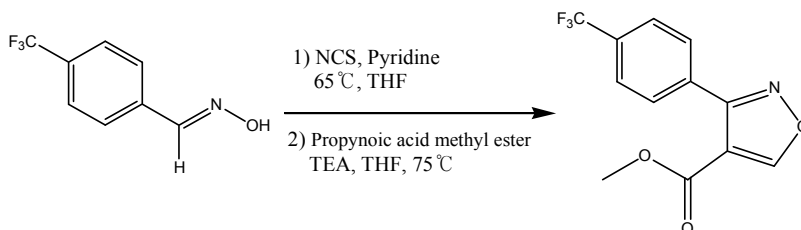
(3) 3-(4-Methoxyphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester



Ⅲ과 같은 방법으로 4-methoxybenzaldehyde oxime (3.74 g, 24.7 mmol), NCS (3.96 g, 29.7 mmol), pyridine (0.20 g, 2.47 mmol), propynoic acid methyl ester (2.18 g, 26.0 mmol), TEA (3.00 g, 29.7 mmol)을 사용하여 목적 화합물 4.82 g (20.7 mmol, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.85 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 7.04 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 3.81 (3H, s), 3.75 (3H, s)

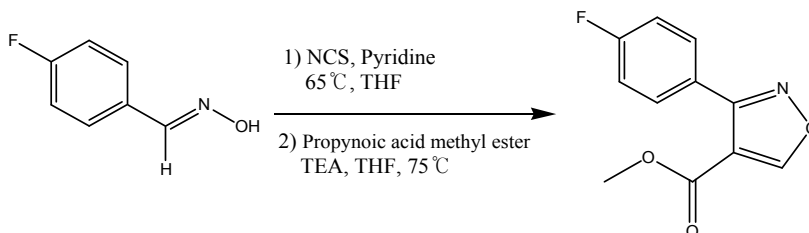
(4) 3-(4-Trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester



Ⅲ과 같은 방법으로 4-trifluoromethylbenzaldehyde oxime (3.76 g, 19.9 mmol), NCS (3.19 g, 23.9 mmol), pyridine (0.16 g, 1.09 mmol), propynoic acid methyl ester (1.75 g, 20.9 mmol), TEA (2.41 g, 23.9 mmol)을 사용하여 목적 화합물 4.57 g (16.8 mmol, 85%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.98 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.67 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.30 (1H, s), 4.02 (3H, s)

(5) 3-(4-Fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester

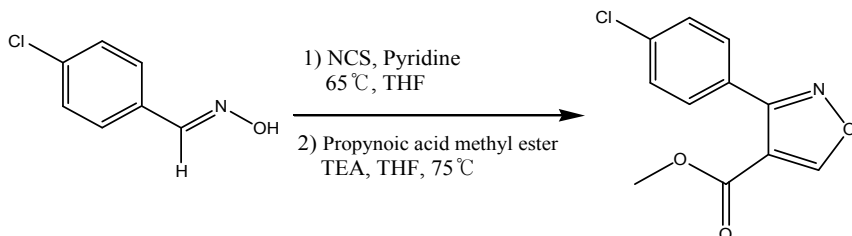


Ⅲ과 같은 방법으로 4-fluorobenzaldehyde oxime (3.40 g, 24.4 mmol), NCS (3.92 g, 29.3 mmol), pyridine (0.19 g, 2.44 mmol), propynoic acid methyl ester (2.16 g, 25.7 mmol), TEA (2.97 g, 29.33 mmol)을 사용하여 목적 화합물 4.44 g (20.1 mmol, 82%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.80 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.12 (2H, m), 3.75 (3H, s)



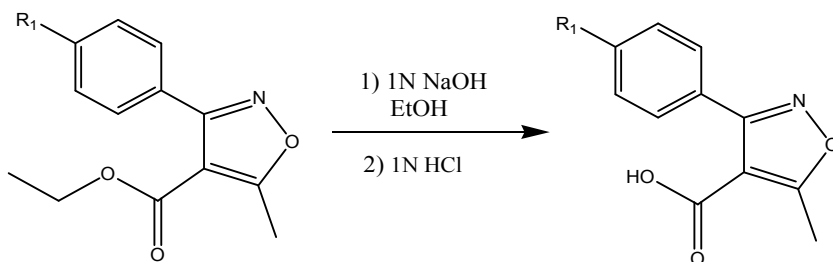
(6) 3-(4-Chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester



Ⅲ과 같은 방법으로 4-chlorobenzaldehyde oxime (3.85 g, 24.8 mmol), NCS (3.97 g, 29.7 mmol), pyridine (0.20 g, 2.48 mmol), propynoic acid methyl ester (2.18 g, 26.0 mmol), TEA (3.01 g, 29.7 mmol)을 사용하여 목적 화합물 4.92 g (20.7 mmol, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.77 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 4.01 (3H, s)

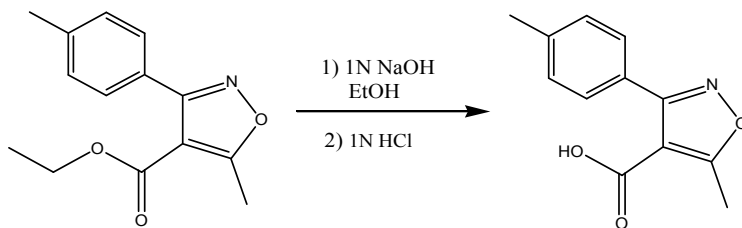
4) 5-Methylisoxazole-4-carboxylic acid의 합성



**Procedure IV :**

Procedure II에서 얻은 ethyl ester를 EtOH에 녹이고 1N NaOH를 첨가하여 80°C에서 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가한 다음 물층을 분리하였다. 분리하여 얻은 물층에 1N HCl를 첨가하여 고체가 생성되기 시작하면 pH 4-5로 맞추고 여과하여 목적 화합물을 얻었다. 여과한 물층의 여액을 DCM으로 추출한 다음 유기 층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축시켜 물층에 남아있는 목적 화합물을 얻었다.

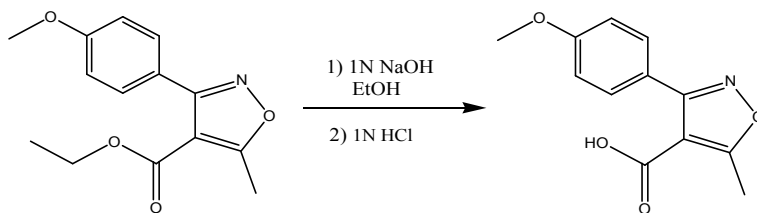
(1) 5-Methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid



IV와 같은 방법으로 5-methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester (6.29 g, 27.4 mmol)에 NaOH 1.1 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 2.68 g (12.3 mmol, 45%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.74 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 2.76 (3H, s), 2.42 (3H, s)

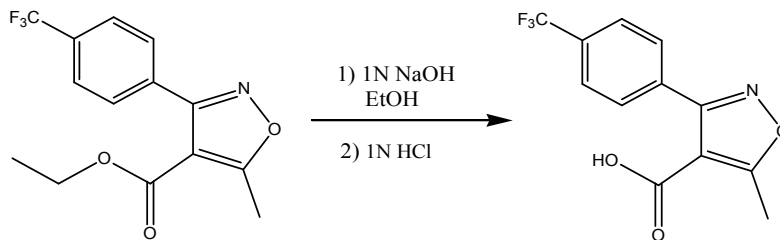
(2) 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid



IV와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester (6.14 g, 23.5 mmol)에 NaOH 0.9 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 2.19 g (9.39 mmol, 40%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.61 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.00 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 3.86 (3H, s), 2.76 (3H, s)

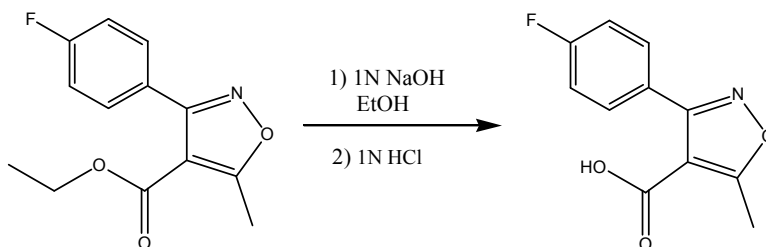
(3) 5-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid



IV와 같은 방법으로 5-methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester (5.83 g, 19.5 mmol)에 NaOH 0.8 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 2.06 g (7.60 mmol, 39%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.74 (4H, m), 2.81 (3H, s)

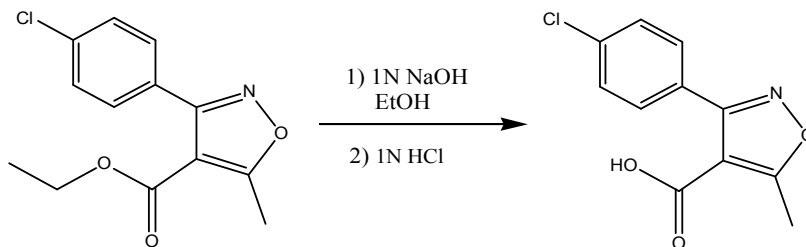
(4) 3-(4-Fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid



IV와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester (5.12 g, 20.5 mmol)에 NaOH 0.8 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 1.59 g (7.19 mmol, 35%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.65 (2H, dd,  $J$  = 8.9, 5.3 Hz), 7.15 (2H, t,  $J$  = 8.7 Hz), 2.78 (3H, s)

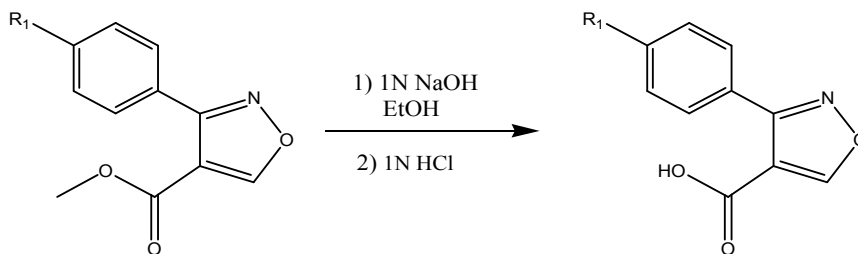
(5) 3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid



IV와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester (5.86 g, 22.1 mmol)에 NaOH 0.9 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 1.95 g (8.21 mmol, 37%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.62 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.45 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 2.79 (3H, s)

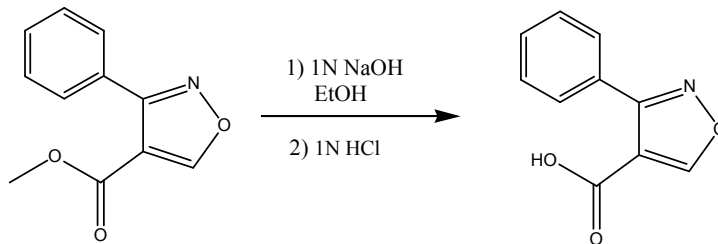
5) Isoxazole-4-carboxylic acid의 합성



**Procedure V :**

Procedure III에서 얻은 methyl ester를 EtOH에 녹이고 1N NaOH를 첨가하여 80℃에서 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리하였다. 분리하여 얻은 물층에 1N HCl를 첨가하여 고체가 생성되기 시작하면 pH 4-5로 맞추고 여과하여 목적 화합물을 얻었다. 여과한 물층의 여액을 DCM으로 추출한 다음 유기 층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축시켜 물층에 남아있는 목적 화합물을 얻었다.

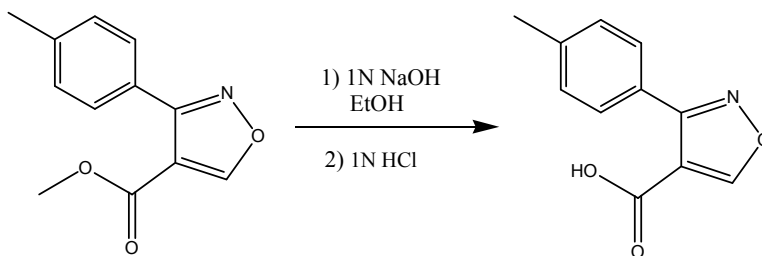
(1) 3-Phenylisoxazole-4-carboxylic acid



V와 같은 방법으로 3-phenylisoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (5.78 g, 28.4 mmol)에 NaOH 1.1 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 2.60 g (13.7 mmol, 48%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.85 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.26 (1H, s)

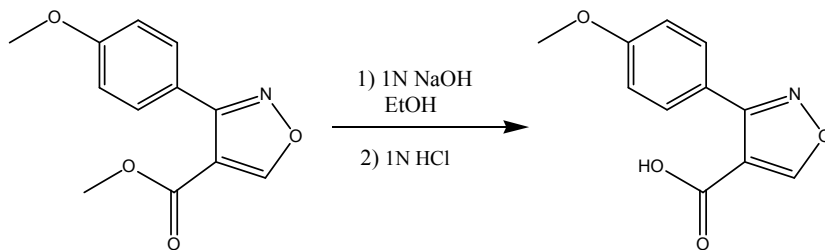
(2) 3-p-Tolylisoxazole-4-carboxylic acid



V와 같은 방법으로 3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (5.47 g, 25.2 mmol)에 NaOH 1.0 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 2.31 g (10.6 mmol, 42%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.74 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.31 (2H, m), 2.42 (3H, s)

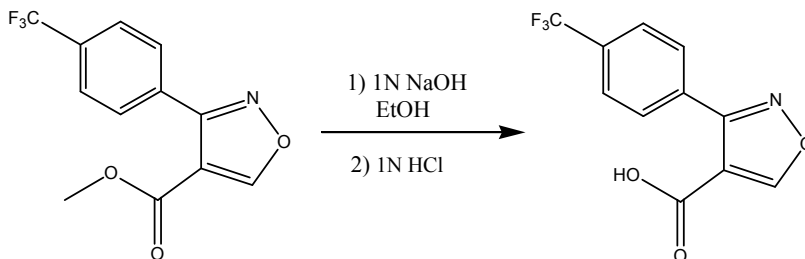
(3) 3-(4-Methoxyphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid



V 와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (4.82 g, 20.7 mmol)에 NaOH 0.8 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 2.04 g (9.31 mmol, 45%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.75 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.00 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz), 3.87 (3H, s)

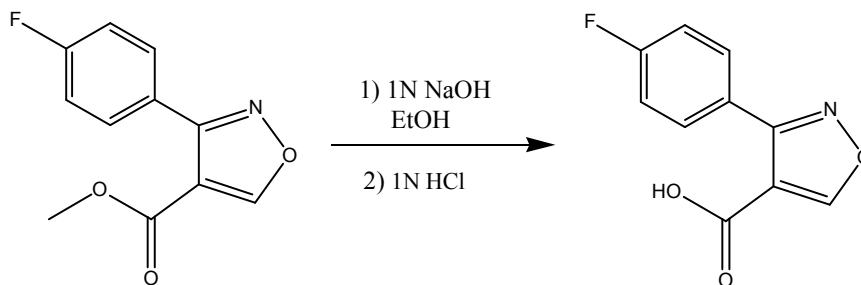
(4) 3-(4-Trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid



V 와 같은 방법으로 3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (4.57 g, 16.8 mmol)에 NaOH 0.7 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 1.52 g (5.91 mmol, 35%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.98 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.77 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.38 (1H, s)

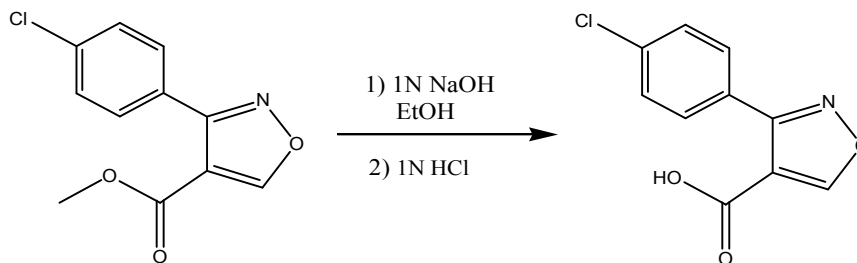
(5) 3-(4-Fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid



V와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (4.44 g, 20.1 mmol)에 NaOH 0.8 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 1.59 g (7.68 mmol, 38%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.79 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.17 (2H, m)

(6) 3-(4-Chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid



V와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (4.92 g, 20.7 mmol)에 NaOH 0.8 mL를 넣고 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후 DCM을 가하여 물층을 분리한 다음 1N HCl를 첨가하여 pH 4-5로 맞추어 목적 화합물 1.92 g (8.59 mmol, 41%)을 얻었다.

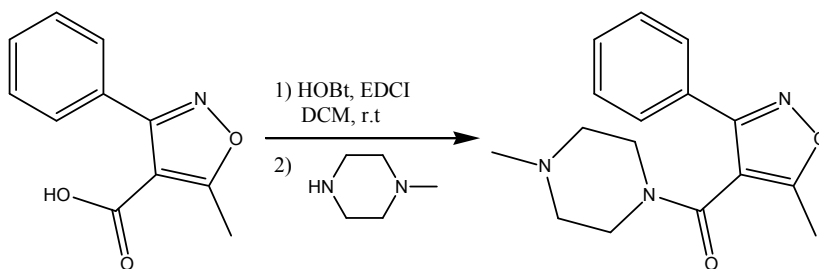
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.89 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.31 (1H, s)

### 4.3. Coupling

#### Procedure VI :

Procedure IV, V에서 얻은 화합물들을 각각 DCM 6~8 mL에 녹이고 HOBt를 첨가하여 5분간 실온에서 교반한 후 EDCI를 넣고 2시간 정도 교반하였다. 교반 상태에서 Piperazine, Piperidine을 가진 아민 유도체를 넣고 1~3시간 정도 교반하며 TLC로 반응을 확인하였다. 반응 완료 후 DCM으로 3회 추출하고 유기 층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축시켜 목적 화합물을 얻었다.

#### (1) (5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone

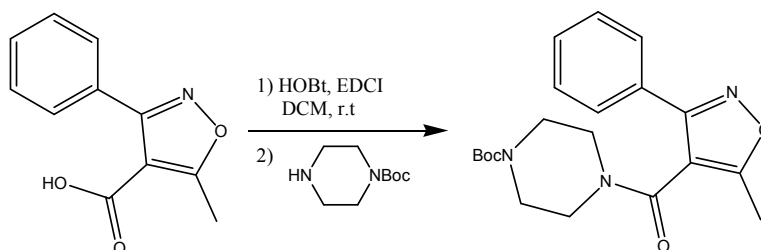


VI와 같은 방법으로 3-phenyl-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.98 mmol), HOBt (66 mg, 1.49 mmol), EDCI (377 mg, 1.97 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methyl-piperazine (118 mg, 1.18 mmol)을 사용하여 목적 화합물 291 mg (0.91 mmol, 92%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.62 (2H, m), 7.45 (3H, m), 3.73 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.84 (2H, bs)



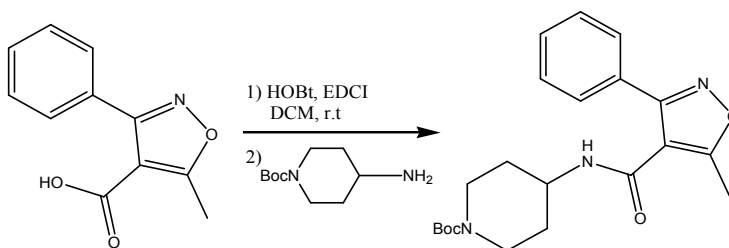
(2) 4-(5-Methyl-3-phenylisoxazole-4-carbonyl)piperazine-1-carboxylic acid  
*tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-phenyl-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.98 mmol), HOBt (66 mg, 1.49 mmol), EDCI (377 mg, 1.97 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (220 mg, 1.18 mmol)을 사용하여 목적 화합물 357 mg (0.96 mmol, 98%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.63 (2H, m), 7.48 (3H, m), 3.68 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.82 (2H, bs), 2.54 (3H, s), 1.42 (9H, s)

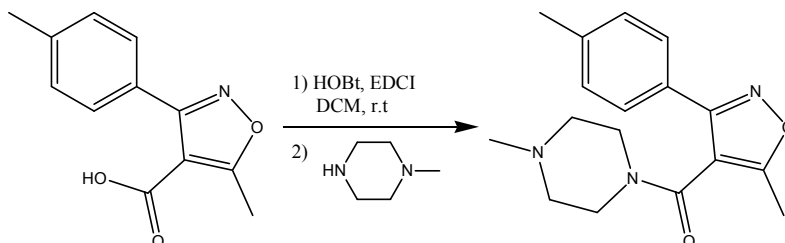
(3) 4-[(5-Methyl-3-phenylisoxazole-4-carbonyl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid  
*tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-phenyl-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.98 mmol), HOBt (66.0 mg, 1.49 mmol), EDCI (377 mg, 1.97 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (236 mg, 1.18 mmol)을 사용하여 목적 화합물 372 mg (0.98 mmol, 98%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.54 (5H, m), 5.23 (1H, s), 3.97 (1H, m), 3.79 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.73 (3H, s), 1.76 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.04 (2H, bs)

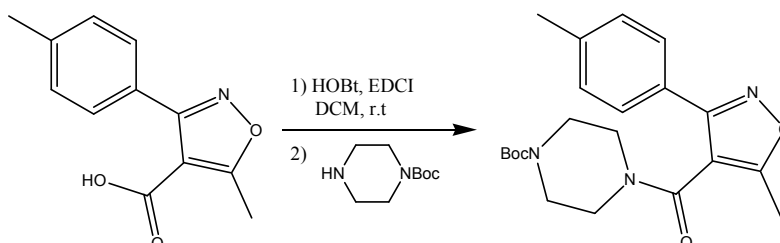
(4) (4-Methylpiperazin-1-yl)-(5-methyl-3-p-tolylisoxazol-4-yl)-methanone



VI와 같은 방법으로 5-methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.92 mmol), HOBt (62.2 mg, 0.46 mmol), EDCI (353 mg, 1.84 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (111 mg, 1.11 mmol)을 사용하여 목적 화합물 239 mg (0.80 mmol, 87%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.51 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 3.74 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.34 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.12 (2H, bs)

(5) 4-(5-Methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carbonyl)piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

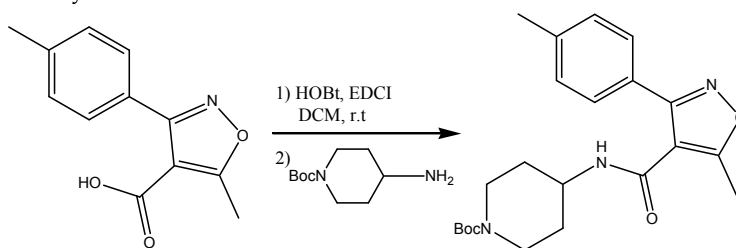


VI와 같은 방법으로 5-methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.92 mmol), HOBt (62.2 mg, 0.46 mmol), EDCI (353 mg, 1.84 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (203 mg, 1.11 mmol)을 사

용하여 목적 화합물 355 mg (0.92 mmol, 100%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.53 (2H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 7.28 (2H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 3.67 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.80 (2H, bs), 2.49 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.41 (9H, s)

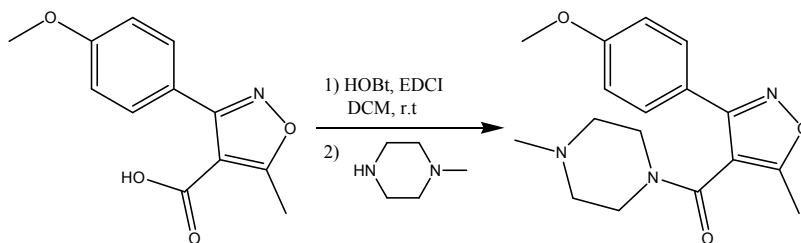
(6) 4-[(5-Methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carbonyl)amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 5-methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid (400 mg, 1.84 mmol), HOBt (12.4 mg, 0.92 mmol), EDCI (706 mg, 3.68 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (442 mg, 2.21 mmol)을 사용하여 목적 화합물 507 mg (1.45 mmol, 69%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.74 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 7.28 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 5.36 (1H, s), 3.95 (1H, m), 3.76 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.77 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.09 (2H, bs)

(7) [3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone

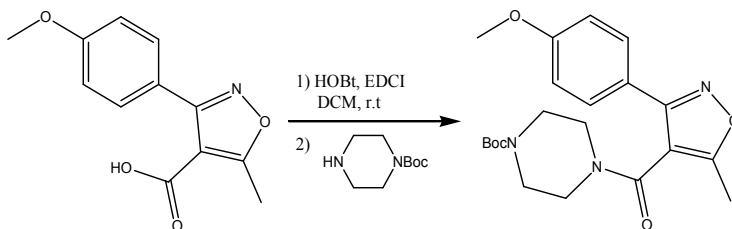


VI와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.86 mmol), HOBt (58 mg, 0.43 mmol), EDCI (329 mg, 1.72 mmol)를

넣고 교반한 후, 1-methyl-piperazine (103 mg, 1.03 mmol)을 사용하여 목적 화합물 271 mg (0.86 mmol, 100%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.55 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 3.78 (3H, s), 3.69 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.31 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.01 (2H, bs)

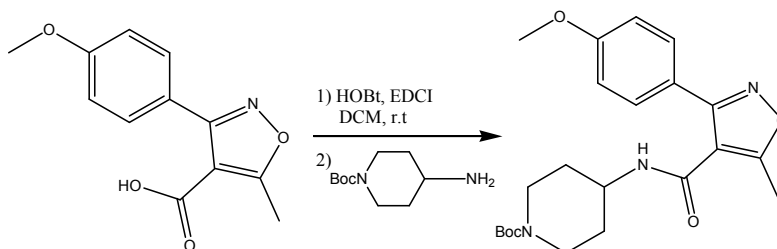
(8) 4-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.86 mmol), HOBt (58.0 mg, 0.43 mmol), EDCI (329 mg, 1.72 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (192 mg, 1.03 mmol)을 사용하여 목적 화합물 330 mg (0.82 mmol, 96%)를 얻었다.

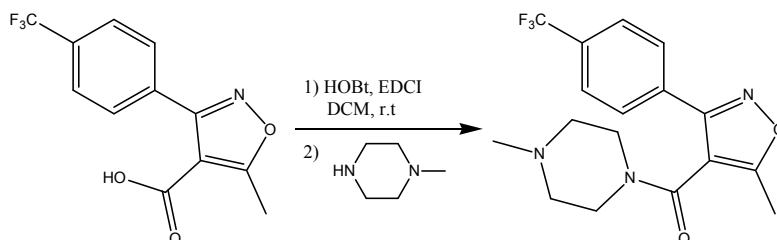
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.51 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 3.61 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.33 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.34 (9H, s)

(9) 4-[[3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.86 mmol), HOBt (58.0 mg, 0.43 mmol), EDCI (329 mg, 1.72 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (207 mg, 1.03 mmol)을 사용하여 목적 화합물 218 mg (0.77 mmol, 89%)를 얻었다.

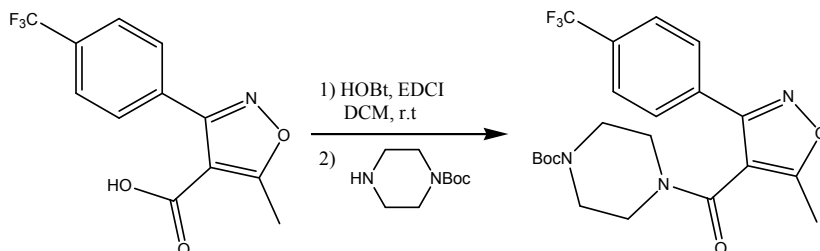
(10) (4-Methylpiperazin-1-yl)-[5-methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazol-4-yl]-methanone



VI와 같은 방법으로 3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (180 mg, 0.96 mmol), HOBt (45.0 mg, 0.33 mmol), EDCI (255 mg, 1.33 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methyl-piperazine (80 mg, 0.78 mmol)을 사용하여 목적 화합물 225 mg (0.64 mmol, 96%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.75 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.92 (2H, bs)

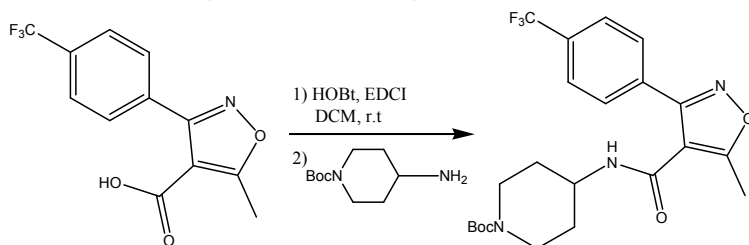
(11) 4-[5-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.74 mmol), HOBt (50 mg, 0.37 mmol), EDCI (283 mg, 1.47 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (165 mg, 0.88 mmol)을

사용하여 목적 화합물 181 mg (0.41 mmol, 56%)를 얻었다.

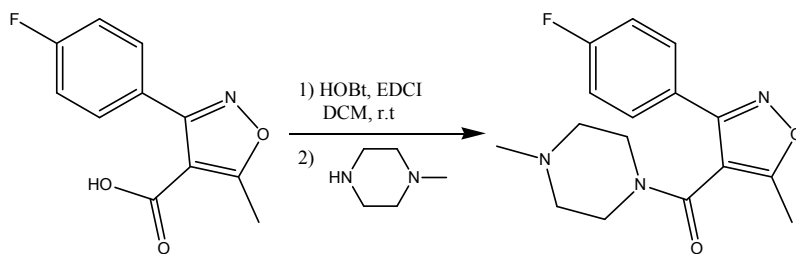
(12) 4-[[5-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.74 mmol), HOBt (50.0 mg, 0.37 mmol), EDCI (283 mg, 1.47 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (177 mg, 0.88 mmol)을 사용하여 목적 화합물 325 mg (0.72 mmol, 97%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.70 (4H, s), 5.34 (1H, s), 4.02 (1H, m), 3.87 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.70 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.16 (2H, m)

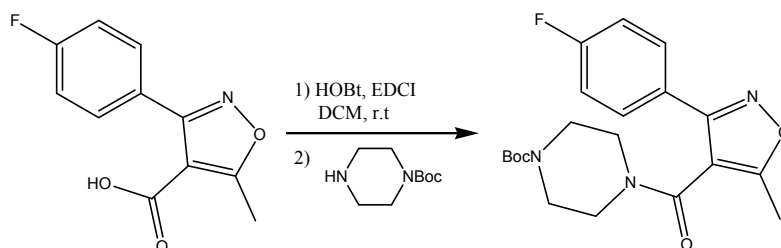
(13) [3-(4-Fluorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone



VI와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.97 mmol), HOBt (65.0 mg, 0.48 mmol), EDCI (371 mg, 1.94 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (117 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 목적 화합물 210 mg (0.73 mmol, 75%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.65 (2H, m), 7.14 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.11 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.08 (2H, bs)

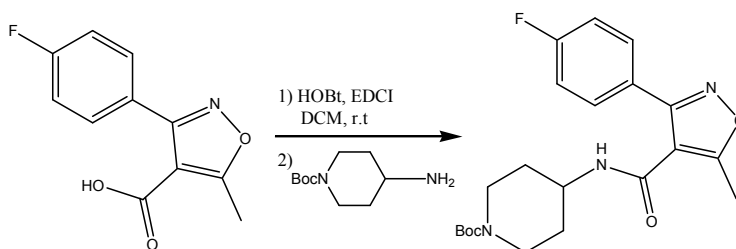
(14) 4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.97 mmol), HOBt (65.0 mg, 0.48 mmol), EDCI (371 mg, 1.94 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (216 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 목적 화합물 222 mg (0.59 mmol, 61%)를 얻었다.

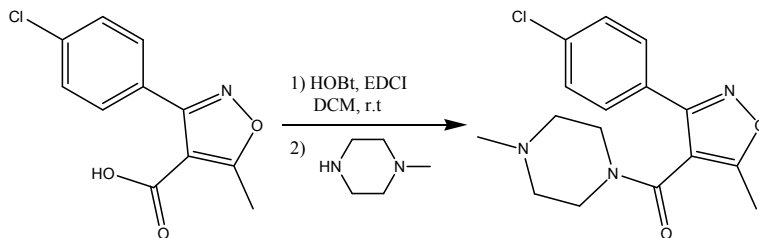
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.64 (2H, m), 7.16 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.40 (2H, m), 2.96 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.52 (3H, s), 1.42 (9H, s)

(15) 4-[[3-(4-Fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.97 mmol), HOBt (65.0 mg, 0.48 mmol), EDCI (371 mg, 1.94 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (232 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 목적 화합물 204 mg (0.52 mmol, 54%)를 얻었다.

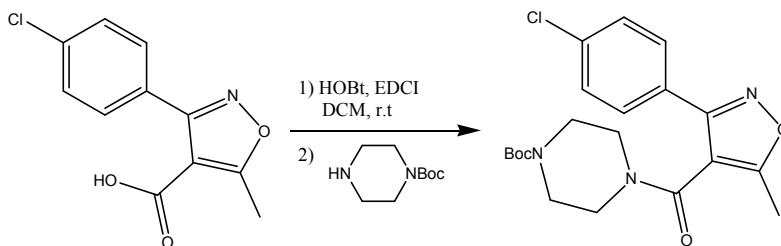
(16) [3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone



VI와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.84 mmol), HOBt (57.0 mg, 0.42 mmol), EDCI (323 mg, 1.68 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (101 mg, 1.01 mmol)을 사용하여 목적 화합물 255 mg (0.80 mmol, 95%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.59 (2H, m), 7.45 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.00 (2H, bs)

(17) 4-[3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

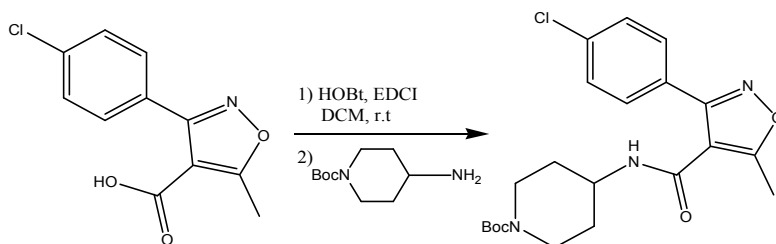


VI와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.84 mmol), HOBt (57.0 mg, 0.42 mmol), EDCI (323 mg, 1.68 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (188 mg, 1.01 mmol)을 사용하여 목적 화합물 266 mg (0.66 mmol, 78%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.56 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 3.66 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.47 (3H, s), 1.40 (9H, s)



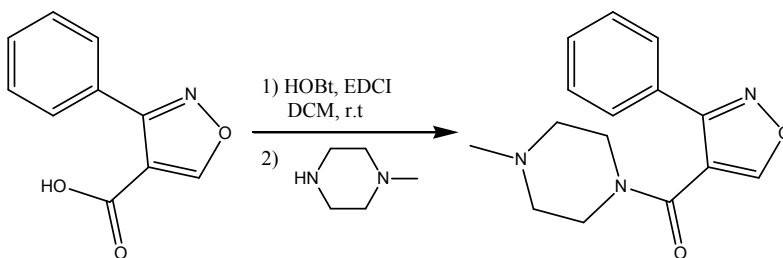
(18) 4-[[3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.84 mmol), HOBt (57.0 mg, 0.42 mmol), EDCI (323 mg, 1.68 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (203 mg, 1.01 mmol)을 사용하여 목적 화합물 333 mg (0.79 mmol, 93%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.52 (2H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 7.45 (2H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 5.43 (1H, s), 3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.09 (2H, m)

(19) (4-Methylpiperazin-1-yl)-(3-phenylisoxazol-4-yl)-methanone

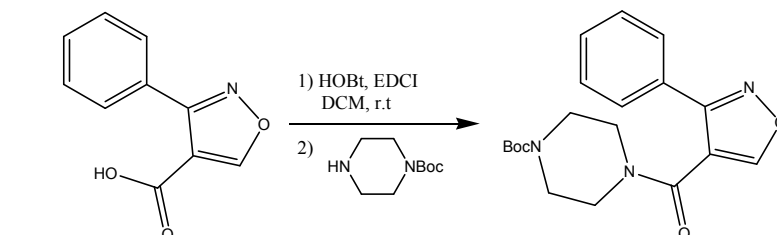


VI와 같은 방법으로 3-phenylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 1.06 mmol), HOBt (71 mg, 0.53 mmol), EDCI (405 mg, 2.11 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (127 mg, 1.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 270 mg (1.00 mmol, 94%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.81 (2H, m), 7.49 (3H, m), 7.23 (1H, s), 3.18 (2H, m), 2.77 (2H,

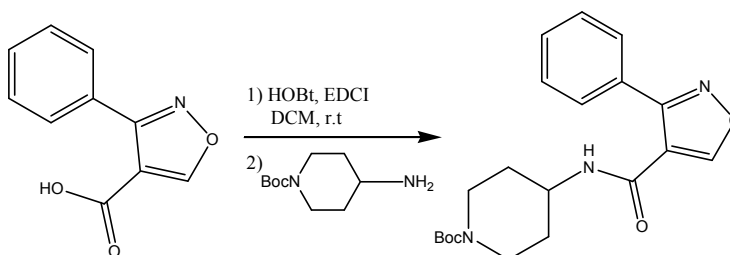
m), 2.04 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.42 (2H, m)

(20) 4-(3-Phenylisoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



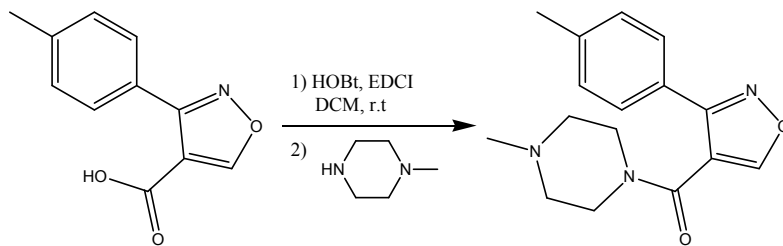
VI와 같은 방법으로 3-phenylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 1.06 mmol), HOBt (71 mg, 0.53 mmol), EDCI (405 mg, 2.11 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (236 mg, 1.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 329 mg (0.92 mmol, 87%)를 얻었다.

(21) 4-[(3-Phenylisoxazole-4-carbonyl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-phenylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 1.06 mmol), HOBt (71.0 mg, 0.53 mmol), EDCI (405 mg, 2.11 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (254 mg, 1.27 mmol)을 사용하여 목적 화합물 350mg (0.94mmol, 89%)를 얻었다.

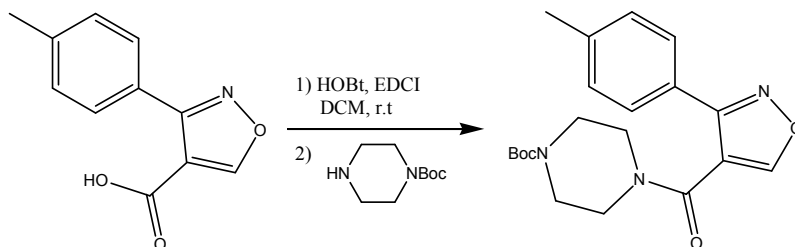
(22) (4-Methylpiperazin-1-yl)-(3-p-tolylisoxazol-4-yl)-methanone



VI와 같은 방법으로 3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.98 mmol), HOBT (67.0 mg, 0.49 mmol), EDCI (376 mg, 1.96 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (118 mg, 1.18 mmol)을 사용하여 목적 화합물 254 mg (0.89 mmol, 91%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.70 (2H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.05 (1H, s), 3.82 (4H, m), 2.54 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.36 (3H, s)

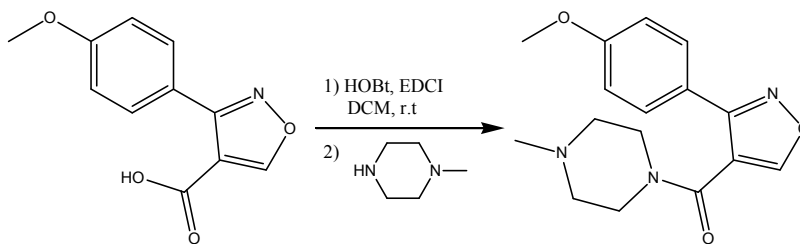
(23) 4-(3-p-Tolylisoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.98 mmol), HOBT (67.0 mg, 0.49 mmol), EDCI (376 mg, 1.96 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (220 mg, 1.18 mmol)을 사용하여 목적 화합물 267 mg (0.72 mmol, 73%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.69 (2H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 7.26 (2H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 7.04 (1H, s), 3.75 (4H, m), 3.54 (4H, m), 2.41 (3H, s), 1.48 (9H, s)

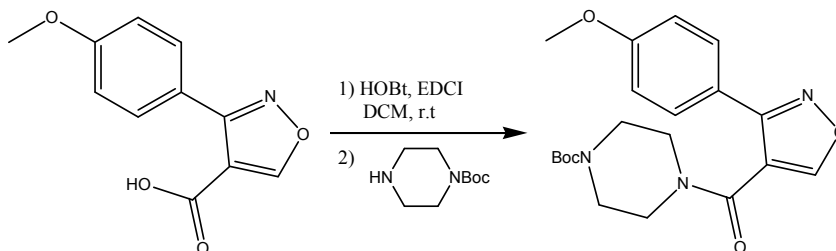
(24) [3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-4-yl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone



VI와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (150 mg, 0.68 mmol), HOBt (46.0 mg, 0.34 mmol), EDCI (261 mg, 1.36 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (82 mg, 0.82 mmol)을 사용하여 목적 화합물 182 mg (0.61 mmol, 89%)를 얻었다.

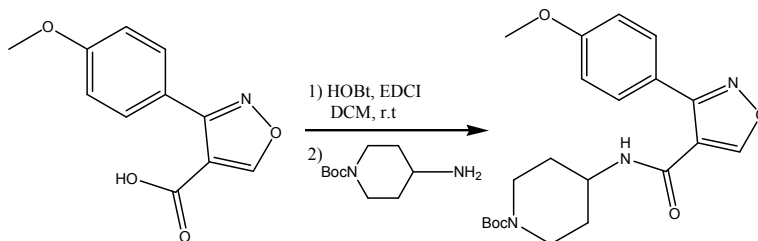
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.71 (2H, m), 7.13 (1H, s), 6.95 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.21 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.83 (2H, m), 1.16 (2H, m)

(25) 4-[3-(4-Methoxyphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



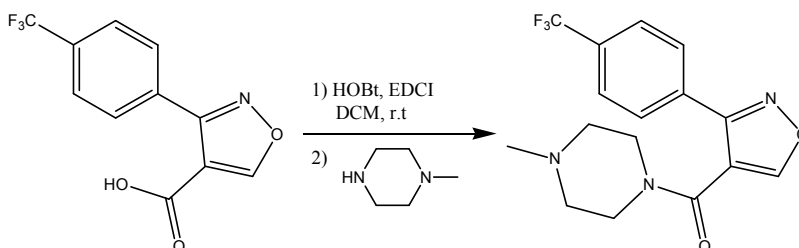
VI와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (150 mg, 0.68 mmol), HOBt (46.0 mg, 0.34 mmol), EDCI (261 mg, 1.36 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (152 mg, 0.82 mmol)을 사용하여 목적 화합물 187 mg (0.48 mmol, 71%)를 얻었다.

(26) 4-[[3-(4-Methoxyphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (150 mg, 0.68 mmol), HOBt (46.0 mg, 0.34 mmol), EDCI (261 mg, 1.36 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (163 mg, 0.82 mmol)을 사용하여 목적 화합물 233 mg (0.58 mmol, 85%)를 얻었다.

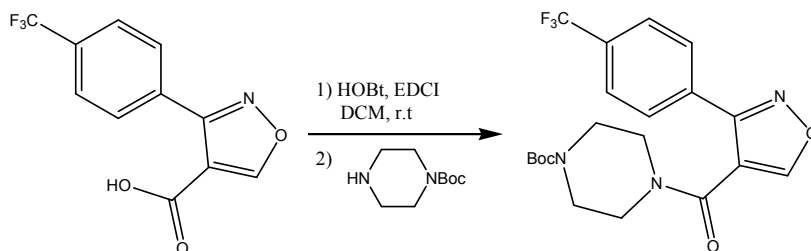
(27) (4-Methylpiperazin-1-yl)-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)isoxazol-4-yl]-methanone



VI와 같은 방법으로 3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (90 mg, 0.35 mmol), HOBt (24.0 mg, 0.18 mmol), EDCI (134 mg, 0.70 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (42.0 mg, 0.42 mmol)을 사용하여 목적 화합물 104 mg (0.31 mmol, 87%)를 얻었다.

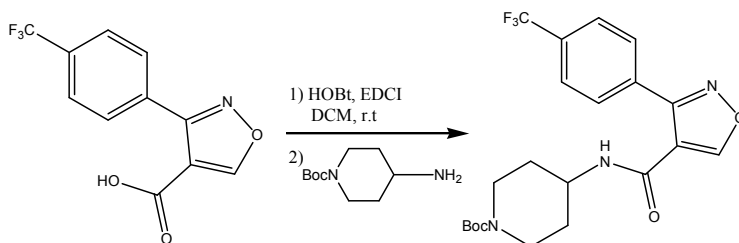
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.93 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.73 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.11 (1H, s), 3.81 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.22 (3H, s)

(28) 4-[3-(4-Trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



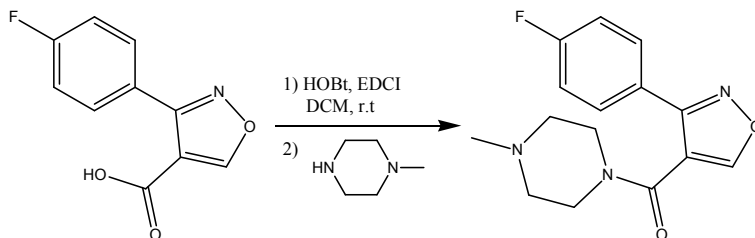
VI와 같은 방법으로 3-(4-trifluoromethylphenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid (130 mg, 0.51 mmol), HOBt (34.0 mg, 0.25 mmol), EDCI (194 mg, 1.01 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (113 mg, 0.61 mmol)을 사용하여 목적 화합물 154 mg (0.36 mmol, 72%)를 얻었다.

(29) 4-[[3-(4-Trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-trifluoromethylphenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid (130 mg, 0.51 mmol), HOBt (34.0 mg, 0.25 mmol), EDCI (194 mg, 1.01 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (122 mg, 0.61 mmol)을 사용하여 목적 화합물 133 mg (0.30 mmol, 66%)를 얻었다.

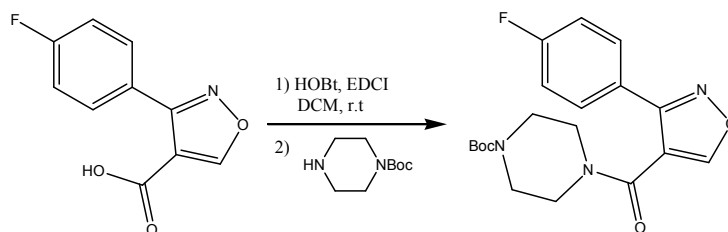
(30) [3-(4-Fluorophenyl)isoxazol-4-yl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone



VI와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.97 mmol), HOBt (65.0 mg, 0.48 mmol), EDCI (372 mg, 1.94 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (116 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 목적 화합물 242 mg (0.84 mmol, 86%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.60 (1H, s), 7.69 (2H, m), 7.18 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.98 (2H, m)

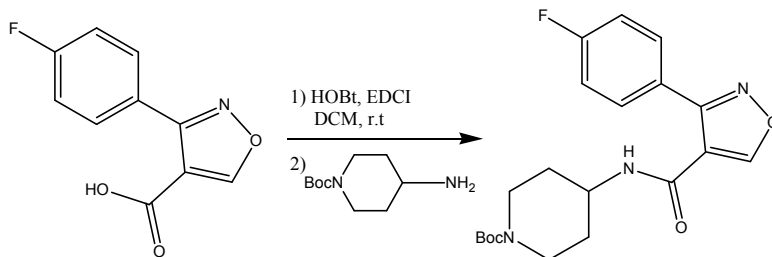
(31) 4-[3-(4-Fluorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid  
*tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.97 mmol), HOBt (65.0 mg, 0.48 mmol), EDCI (372 mg, 1.94 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (217 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 목적 화합물 325 mg (0.87 mmol, 89%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.58 (1H, s), 7.70 (2H, m), 7.26 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.83 (2H, m), 1.41 (9H, s)

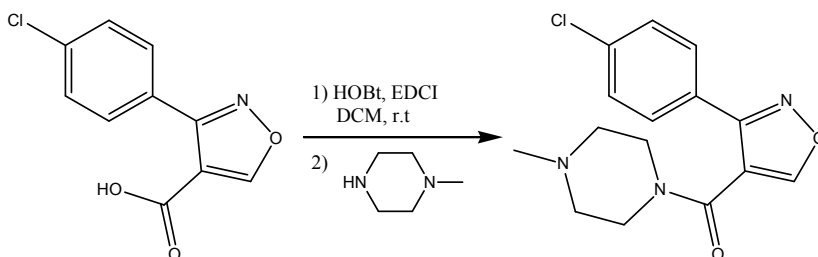
(32) 4-[[3-(4-Fluorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.97 mmol), HOBT (65.0 mg, 0.48 mmol), EDCI (372 mg, 1.94 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (289 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 목적 화합물 198 mg (0.68 mmol, 70%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.81 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.52 (1H, s), 4.11 (3H, m), 3.65 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.47 (11H, s)

(33) [3-(4-Chlorophenyl)isoxazol-4-yl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone



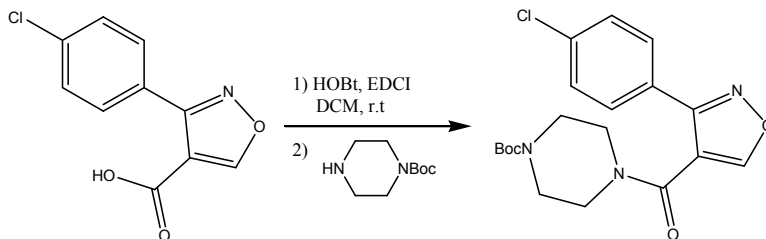
VI와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (150 mg, 0.67 mmol), HOBT (45.0 mg, 0.34 mmol), EDCI (257 mg, 1.34 mmol)를 넣고 교반한 후, 1-methylpiperazine (81 mg, 0.80 mmol)을 사용하여 목적 화합물 180 mg (0.59 mmol, 88%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.74 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.26 (1H, s), 3.80 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.34 (3H, s)



(34) 4-[3-(4-Chlorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid

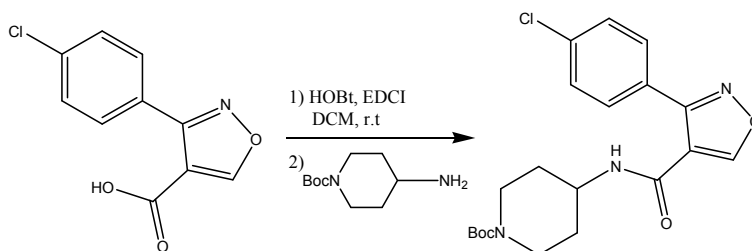
*tert*-butyl ester



VI와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.89 mmol), HOBt (60.0 mg, 0.45 mmol), EDCI (343 mg, 1.79 mmol)를 넣고 교반한 후, piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (200 mg, 1.07 mmol)을 사용하여 목적 화합물 253 mg (0.64 mmol, 72%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.77 (2H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 7.48 (2H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 7.08 (1H, s), 3.76 (4H, m), 3.55 (4H, m), 1.48 (9H, s)

(35) 4-[[3-(4-Chlorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



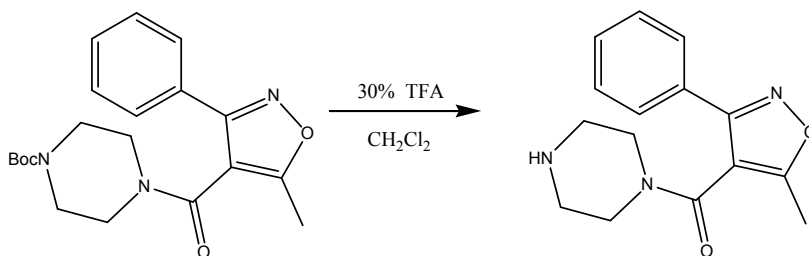
VI와 같은 방법으로 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid (200 mg, 0.89 mmol), HOBt (60.0 mg, 0.45 mmol), EDCI (343 mg, 1.79 mmol)를 넣고 교반한 후, 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (215 mg, 1.07 mmol)을 사용하여 목적 화합물 143 mg (0.35 mmol, 39%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.74 (2H, d,  $J$  = 7.1 Hz), 7.49 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 7.20 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.12 (3H, m), 2.92 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.47 (11H, s)

## Procedure VII :

Procedure VI에서 얻은 화합물을 methylene chloride에 녹인 후, trifluoroacetic acid를 천천히 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 methylene chloride로 묶혀 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액을 넣고 수층을 DCM로 추출한 다음 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축시켜 목적 화합물을 얻었다.

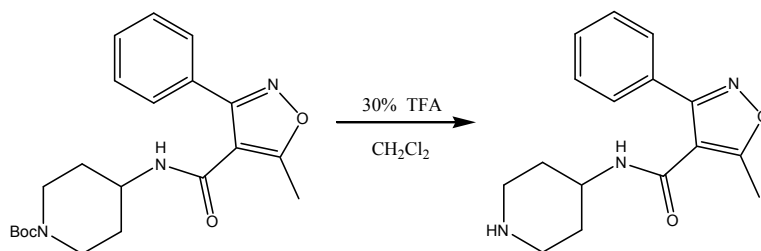
### (1) (5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-(5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (357 mg, 0.96 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.83 g, 33.6 mmol)를 사용하여 목적 화합물 238 mg (0.93 mmol, 96%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.66 (2H, m), 7.45 (3H, m), 3.70 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.30 (2H, bs)

### (2) 5-Methyl-3-phenyl-isoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide

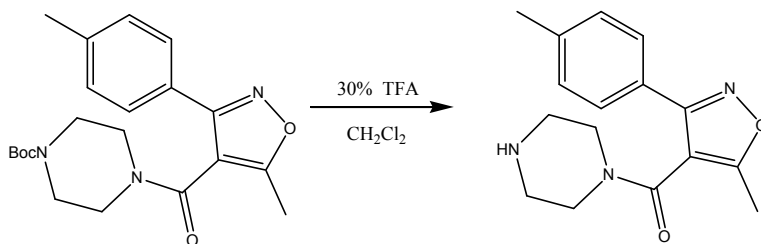


VII과 같은 방법으로 4-[(5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carbonyl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (372 mg, 0.97 mmol)과 trifluoroacetic acid

acid (4.18 g, 36.67 mmol)를 사용하여 목적 화합물 96 mg (0.34 mmol, 35%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.53 (5H, m), 5.27 (1H, s), 3.94 (1H, m), 2.86 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.62 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.05 (2H, bs)

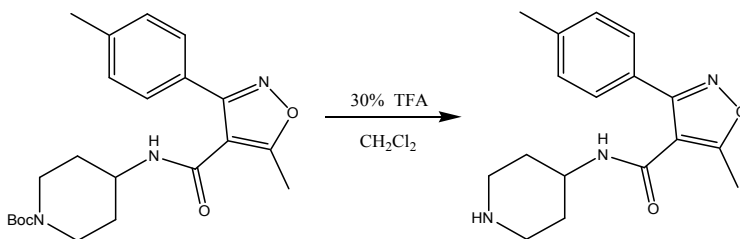
(3) (5-Methyl-3-p-tolylisoxazol-4-yl)-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-(5-methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (355 mg, 0.92 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.99 g, 35.0 mmol)를 사용하여 목적 화합물 210 mg (0.74 mmol, 80%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.44 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 3.59 (2H, m), 2.96 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.26 (2H, m)

(4) 5-Methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide

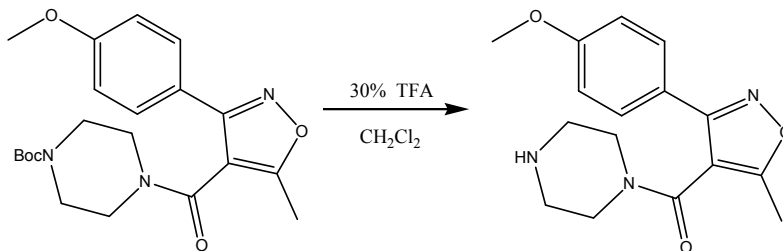


VII과 같은 방법으로 4-[(5-methyl-3-p-tolylisoxazole-4-carbonyl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (507 mg, 1.27 mmol)과 trifluoroacetic acid (5.50 g, 48.2 mmol)를 사용하여 목적 화합물 276 mg (0.93 mmol, 73%)를 얻었다.

다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.43 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 5.37 (1H, s), 3.93 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.61 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.82 (2H, m), 1.07 (2H, m)

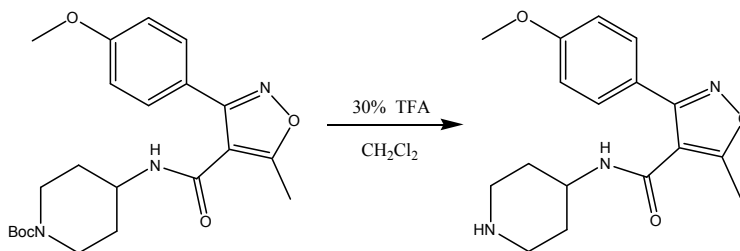
(5) [3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (330 mg, 0.82 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.56 g, 31.2 mmol)를 사용하여 목적 화합물 200 mg (0.66 mmol, 80%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.59 (2H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 6.96 (2H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 3.85 (3H, s), 3.71 (2H, m), 3.07 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.37 (2H, bs)

(6) 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide

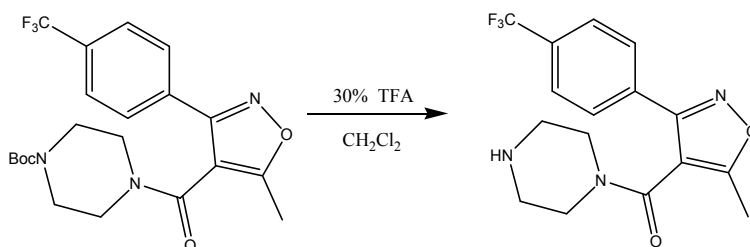


VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-

amino}-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (318 mg, 0.77 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.32 g, 29.1 mmol)를 사용하여 목적 화합물 131 mg (0.42 mmol, 54%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.51 (2H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 7.01 (2H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 5.30 (1H, s), 4.00 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.95 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.64 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.10 (2H, m)

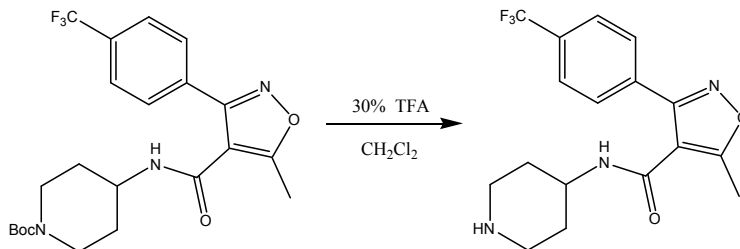
(7) [5-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazol-4-yl]-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[5-methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (181 mg, 0.41 mmol)과 trifluoroacetic acid (1.78 g, 15.65 mmol)를 사용하여 목적 화합물 67 mg (0.20 mmol, 48%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.80 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.69 (2H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 3.71 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.44 (2H, m)

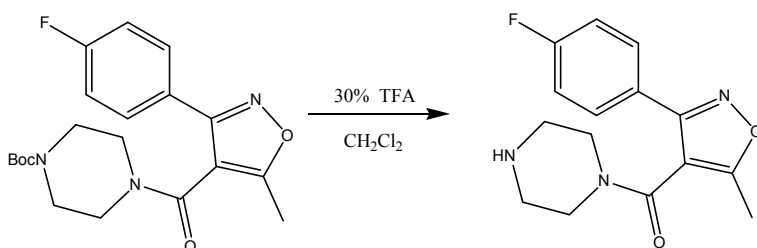
(8) 5-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



VII과 같은 방법으로 4-[[5-methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (325 mg, 0.72 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.10 g, 27.2 mmol)를 사용하여 목적 화합물 135 mg (0.38 mmol, 53%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.77 (4H, s), 5.30 (1H, s), 3.97 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.70 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.20 (2H, m)

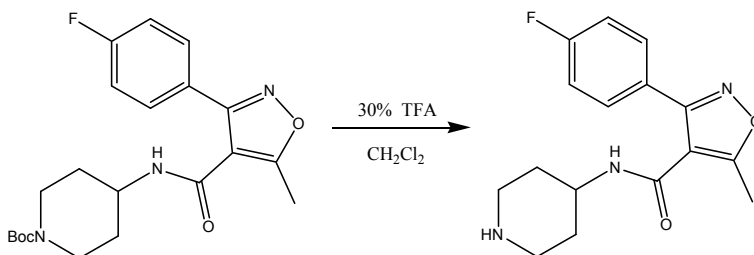
(9) [3-(4-Fluorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[3-(4-fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (222 mg, 0.59 mmol)과 trifluoroacetic acid (2.56 g, 22.5 mmol)를 사용하여 목적 화합물 57 mg (0.21 mmol, 35%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.66 (2H, m), 7.14 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.40 (2H, bs)

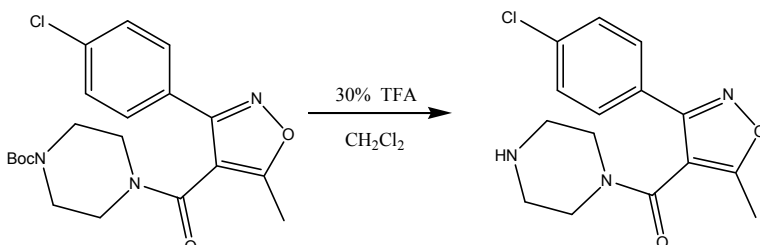
(10) 3-(4-Fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-fluorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (204 mg, 0.52 mmol)과 trifluoroacetic acid (2.25 g, 19.8 mmol)를 사용하여 목적 화합물 50mg (0.17 mmol, 33%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.56 (2H, m), 7.18 (2H, m), 5.39 (1H, s), 3.93 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.57 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.11 (2H, m)

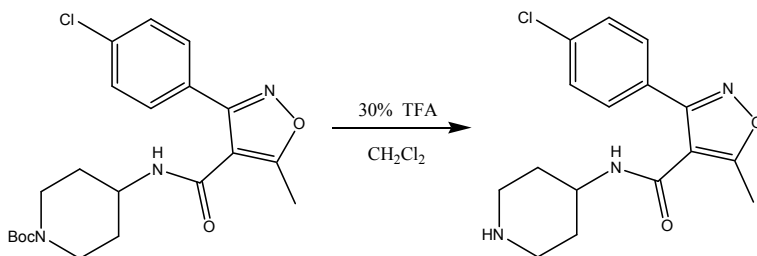
(11) [3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (266 mg, 0.66 mmol)과 trifluoroacetic acid (2.86 g, 25.1 mmol)를 사용하여 목적 화합물 73 mg (0.24 mmol, 36%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.59 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.69 (2H, m), 3.07 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.42 (2H, m)

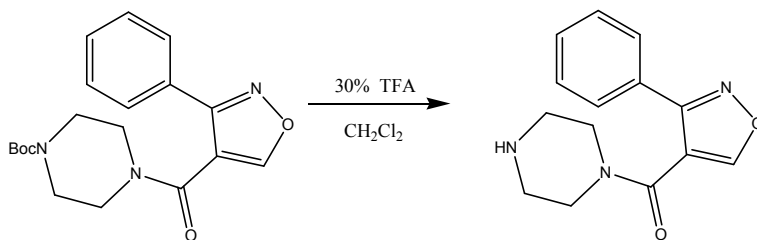
(12) 3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (333 mg, 0.79 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.42 g, 30.0 mmol)를 사용하여 목적 화합물 97.0 mg (0.30 mmol, 38%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.55 (4H, m), 5.22 (1H, s), 3.98 (1H, m), 3.01 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.66 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.08 (2H, m)

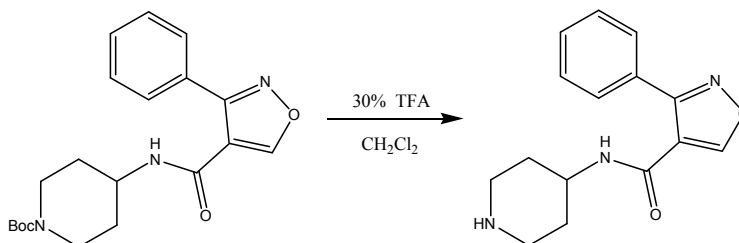
(13) (3-Phenylisoxazol-4-yl)-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-(3-phenylisoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (329 mg, 0.92 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.99 mg, 34.96 mmol)를 사용하여 목적 화합물 224 mg (0.79 mmol, 85%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.84 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.07 (1H, s), 3.76 (2H, m), 2.97 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.25 (2H, m)

(14) 3-Phenylisoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



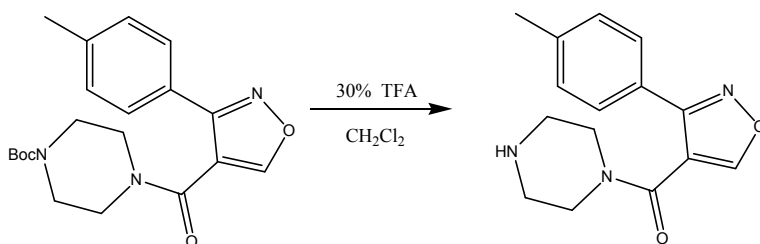
VII과 같은 방법으로 4-[(3-phenylisoxazole-4-carbonyl)-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (350 mg, 0.94 mmol)과 trifluoroacetic acid



(4.07 g, 35.72 mmol)를 사용하여 목적 화합물 210 mg (0.74 mmol, 78%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.83 (2H, m), 7.48 (3H, m), 7.08 (1H, s), 4.69 (1H, s), 3.81 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.33 (2H, m), 0.86 (2H, m)

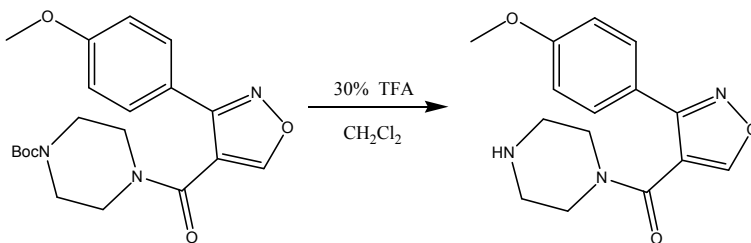
(15) Piperazin-1-yl-(3-p-tolylisoxazol-4-yl)-methanone



VII과 같은 방법으로 4-(3-p-tolylisoxazole-4-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (267 mg, 0.72 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.12 g, 27.4 mmol)를 사용하여 목적 화합물 129 mg (0.48 mmol, 66%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.71 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.28 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 3.76 (4H, m), 2.96 (4H, m), 2.41 (3H, s)

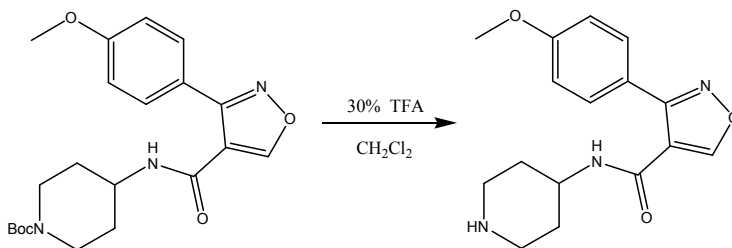
(17) [3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-4-yl]-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-

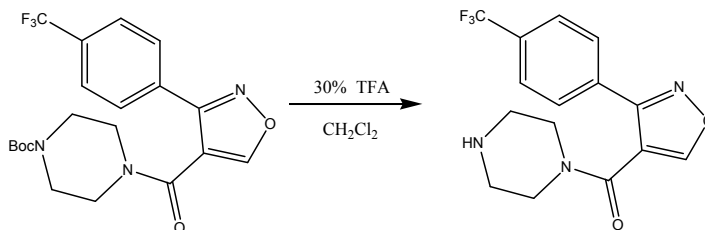
1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (187 mg, 0.48 mmol)과 trifluoroacetic acid (2.09 g, 18.4 mmol)를 사용하여 목적 화합물 54 mg (0.19 mmol, 38%)를 얻었다.

(18) 3-(4-Methoxyphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (233 mg, 0.58 mmol)과 trifluoroacetic acid (2.52 g, 22.1 mmol)를 사용하여 목적 화합물 71 mg (0.23 mmol, 40%)를 얻었다.

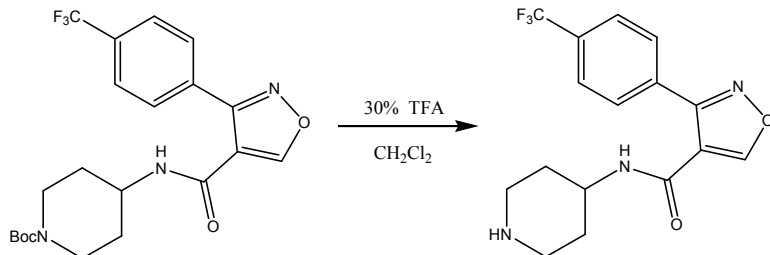
(19) Piperazin-1-yl-[3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazol-4-yl]-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (154 mg, 0.36 mmol)과 trifluoroacetic acid (1.57 g, 13.8 mmol)를 사용하여 목적 화합물 54 mg (0.17 mmol, 46%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.93 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.75 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.11 (1H, s), 3.78 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.29 (2H, m), 1.21 (2H, m)

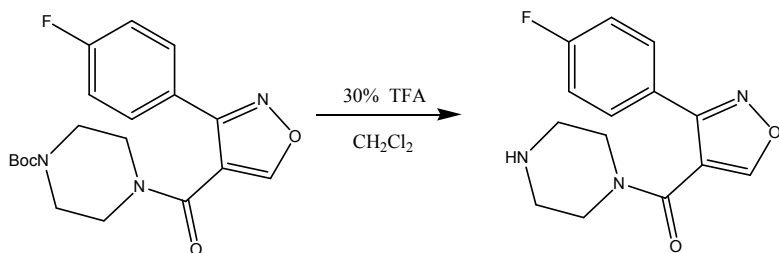
(20) 3-(4-Trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-trifluoromethylphenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (133 mg, 0.30 mmol)과 trifluoroacetic acid (1.31 g, 11.5 mmol)를 사용하여 목적 화합물 42.0 mg (0.12 mmol, 41%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.95 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.76 (2H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 7.20 (1H, s), 3.95 (2H, m), 3.34 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.13 (2H, m), 0.88 (2H, m)

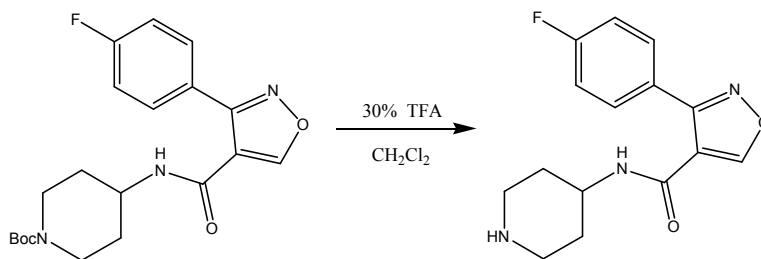
(21) [3-(4-Fluorophenyl)isoxazol-4-yl]-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (325 mg, 0.87 mmol)과 trifluoroacetic acid (3.77 g, 33.1 mmol)를 사용하여 목적 화합물 140 mg (0.51 mmol, 58%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  8.58 (1H, s), 7.70 (2H, m), 7.15 (2H, m), 3.69 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.44 (2H, m)

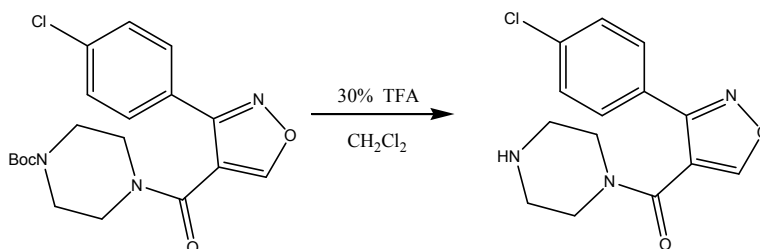
(22) 3-(4-Fluorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-fluorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (198 mg, 0.68 mmol)과 trifluoroacetic acid (2.945 g, 25.84 mmol)를 사용하여 목적 화합물 40.0 mg (0.21 mmol, 31%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.81 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.14 (1H, s), 6.52 (1H, s), 4.01 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.04 (2H, m), 0.85 (2H, m)

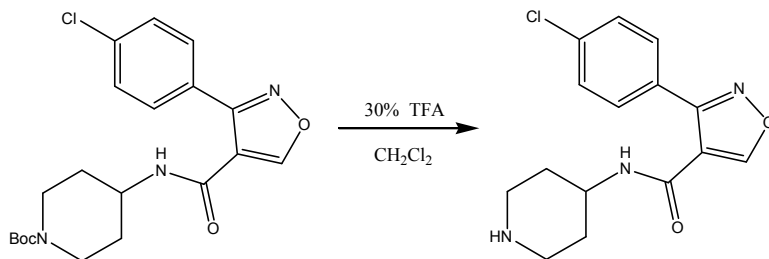
(23) [3-(4-Chlorophenyl)isoxazol-4-yl]-piperazin-1-yl-methanone



VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (253 mg, 0.64 mmol)과 trifluoroacetic acid (2.77 g, 24.3 mmol)를 사용하여 목적 화합물 81.0 mg (0.28 mmol, 43%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.74 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.04 (1H, s), 3.76 (4H, m), 2.97 (4H, m)

(24) 3-(4-Chlorophenyl)isoxazole-4-carboxylic acid piperidin-4-ylamide



VII과 같은 방법으로 4-[[3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (143 mg, 0.35 mmol)과 trifluoroacetic acid (1.52 g, 13.3 mmol)를 사용하여 목적 화합물 42.0 mg (0.14 mmol, 39%)를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.75 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.19 (1H, s), 6.53 (1H, s), 4.10 (1H, m), 3.17 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.06 (2H, m), 0.88 (2H, m)

## 참고문헌

- 1) 비만치료제 관련 특허동향, 한국보건산업진흥원, 보건산업기술동향, **2001**.
- 2) Report on 1998 National Health and Nutrition Survey. Ministry of Health and Welfare. **2000**.
- 3) Curioni, C. C.; Lourenco, P. M. *Int. J. Obes.* **2005**, *29*, 1168.
- 4) 임상비만학, 대한비만학회, 고려의학, **2001**.
- 5) Viviero, L. E.; Anderson, P. O.; Clark, F. R. *J. Emerg. Med* **1998**, *16*, 197.
- 6) 김미자; 김영옥; 정주호; 허영범. Anorexia 돌연변이 생쥐의 시상하부에서의 VIP와 CCK의 발현. 대한지역사회영양학회. **1998**, 121.
- 7) Mistry, A. M.; Swick, A. G.; Romsos, D. R. *J. Nutr.* **1997**, *127*, 2065.
- 8) Cummings, D. E.; Purnell, J. Q.; Frayo, R. S.; Schmidova, K.; Wisse, B. E.; Weigle, D. S. *Diabetes* **2001**, *48*, 1714.
- 9) Cummings, D. E.; Weigle, D. S.; Frayo, R. S.; Breen, P. A.; Ma, M. K.; Dellinger, E. P.; Purnell, J. Q. *N. Engl. J. Med* **2002**, *26*, 1623.
- 10) Nagaya, N.; Uematsu, M.; Kojima, M.; Date, Y.; Nakazato, M.; Okumura, H.; Hosoda, H.; Shimizu, W.; Yamagishi, M.; Oya, H.; Koh, H.; Yutani, C.; Kanagawa, K. *J. Am. Med Assoc.* **2001**, *33*, 2034.
- 11) Rapport, M.; Green, A.; Page, I. H. *Science* **1948**, *108*, 329.
- 12) Gerson, M. D. *Alternative Cancer Treatment*, Raven Press, New York, **1981**, 15.
- 13) Essman, W. B. *Serotonin distribution in tissues and fluids*, SP Medical and Scientific Books, New York, **1978**, 15.

- 14) Aram E. The Institution of Clinical Neuroscience. Ph.D. Thesis, Karolinska Institute of Psychiatry, Stockholm, Sweden, 2002.
- 15) Mark, A. M.; Yvette, I. S.; Stephen, M. M.; Andrei, G. V.; Yiyun, H.; Abraham, Z. S. *Biol. Psychiatry* **2004**, *55*, 217.
- 16) Barns, N. M.; Sharp T. A. *Obes. Res.* **1999**, *38*: 1083, 1152
- 17) 김영설, *대한비만학회지* **1994**, *3*, 31.
- 18) Yanovski, S. J.; Yanovski, J. A. *N. Engl. J. Med* **2002**, *346*, 591.
- 19) Padwal, R. S.; Majumdar, S. R. *Lancet* **2007**, *369*, 71.
- 20) 식욕억제제 사용가이드라인, 식품의약품안전청, **2010**.
- 21) Wong, D. T.; Bymaster, F. P.; Engleman, E. A. *Life Sci.* **1995**, *57*, 411.
- 22) Geck, A. M.; Yanovski, J. A.; Calis, K. A. *Pharmacotherapy* **2000**, *20*, 270.
- 23) Atkinson, R. L.; Hubbard, V. S. *Am. J. Clin. Nutrition* **1994**, *60*, 153.
- 24) Korner, J.; Aronne; L. J. *J. Clin. Endocr. Metab.* **2004**, *89*, 2616.

# ABSTRACT

## Synthesis and Biological Evaluation of Isoxazole Derivatives as Antiobesity for Serotonin Receptor (5-HT<sub>2C</sub>) Agonists

Sang-Eun Park

Department of Chemical Education

The Graduate School of Education, Sangmyung University

Obesity is not only related to individual behavior but also to environmental factors and genetic predispositions. However, appetite suppressant with safety and effectiveness is rare and various side effects are found in many agents developed. There are several types of antiobesity agents and the mechanisms of effect in human bodies vary as well. The present study aims at new drug candidates affecting the 5-HT<sub>2C</sub> Serotonin receptor and to develop a drug that shows no side effects like conventional antiobesity drugs have.

We designed compounds with an isoxazole structure as agonists of serotonin receptors. And we have synthesized 35 new compounds and measured their biological activity.

As results, it was found that the compounds with substituents such as 4-CF<sub>3</sub>, 4-Cl displayed high % inhibition to 5-HT<sub>2A/2C</sub>. Especially, the chemical compounds such as 1, 16, 18, 28, 29, 33 had relatively low IC<sub>50</sub> value, so showed potential as an enhancer of 5-HT<sub>2C</sub>.

It is planned to select some compounds with good results of in vitro test and perform in vivo test using them.



## 감사의 글

교육대학원 5학기의 모든 과정이 어느덧 본 논문과 함께 마무리되었습니다. 많은 분들의 도움과 격려로 인하여 모든 과정을 무사히 마치고 소중한 결실을 보게 되었습니다. 믿음과 사랑으로 저를 아껴주신 모든 분께 감사의 마음을 전합니다.

항상 부족하고 모자란 저에게 많은 가르침 주신 백두중 교수님께 감사드립니다. 모든 일에 열정을 다하시는 모습을 몸소 보여주신 강태범 교수님께 진심으로 감사드립니다. 학부시절부터 따뜻한 말씀으로 보살피 주신 한영희 교수님, 황영애 교수님께 감사를 드리고 언제나 밝은 웃음으로 따뜻한 관심을 가져주신 강상욱 교수님께도 진심으로 감사드립니다. 그리고 항상 아낌없는 조언과 사랑으로 격려해주신 김문식 교수님께 감사의 말씀을 드립니다.

늘 따뜻한 마음으로 걱정해주고 많은 도움을 주는 유기화학실험실 식구들 용호오빠, 성호오빠, 민선언니, 지연언니, 은주언니, 진교언니, 연희언니, 제숙언니 그리고 건승오빠, 명희, 영희 모두 감사드립니다. 지칠 때마다 서로 힘이 되어 준 동기 아름이, 지현이 그리고 덕연오빠 에게도 감사의 마음을 전합니다. 항상 친동생처럼 챙겨주시는 인숙언니, 힘들 때마다 격려의 말로 위로해주고 많은 도움을 주시는 진우오빠, 민수오빠 그리고 조교와 학생 사이를 넘어 대학원 후배가 된 원민이, 민아, 정아, 혜민이, 지은이 에게도 감사의 말을 전합니다.

마지막으로 이 자리에 있기까지 무한한 사랑으로 키워주신 할머니, 그 어떤 말로도 표현할 수 없을 만큼 세상에서 제일 사랑하고 존경하는 아버지, 자식 사랑이 무엇인지 가슴으로 느낄 수 있게 해주신 어머니, 기쁠 때나 슬플 때나 마음의 의지가 되는 든든한 남동생 상환이 에게 진심으로 감사의 마음을 전합니다. 그리고 항상 사랑과 믿음으로 기도해주시는 성덕 스님께 머리 숙여 깊은 감사를 드립니다.

저를 응원해주신 모든 분께 감사드립니다.

2011년 7월

박 상 은 올림