



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](#)

工學碩士學位論文

카나비노이드 수용체-1의 억제제로서 리모나반트
의 유사체 합성과 약리효과 연구

Syntheses and biological evaluations of analogues of
rimonabant as a cannabinoid receptor-1 antagonist

亞州大學校大學院

分子科學技術學科

金 希 妍

카나비노이드 수용체-1의 억제제로서 리모나반트
의 유사체 합성과 약리효과 연구

Syntheses and biological evaluations of analogues of
rimonabant as a cannabinoid receptor-1 antagonist

指導 教 授 : 尹 性 和

이 論 文 을 工 學 碩 士 學 位 論 文 으 로 提 出 함

2008 年 2 月

亞 州 大 學 校 大 學 院

分 子 科 學 技 術 學 科

金 希 妍

金希妍의 工學碩士學位論文을 認准함

審 查 委 員 長 尹 性 和 印

審 查 委 員 朴 基 東 印

審 查 委 員 李 沐 烈 印

亞 州 大 學 教 大 學 院

2008年 2月

감사의 글

2년 동안의 석사 생활을 무사히 마칠 수 있게 도와주신 많은 분들께 감사의 말씀을 드립니다. 많이 부족한 제가 이 시간을 무사히 마칠 수 있었던 것은 주변에서 응원해주고 격려해주신 여러 분들의 도움이 있었기 때문에 가능한 일이었다고 생각합니다.

항상 사랑으로 대해주시고 아낌 없이 모든 것을 다 주시는 아버지와 어머니, 그리고 가장 좋은 친구인 동생 희영이에게 깊은 감사의 마음을 전합니다. 부족한 저를 자랑스럽게 여겨 주시는 할아버지, 할머니, 외할머니께 감사 드리며 비록 자주 만나지 못하지만 항상 마음 많은 함께 하고 있는 여러 친척분들께도 감사 드립니다. 부족하고 미숙한 저에게 많은 가르침을 주시고 연구의 길을 열어주신 윤성화 교수님께 진심으로 감사 드리며 아울러 폭넓은 지식을 쌓을 수 있도록 도와주신 이재의 교수님, 이석현 교수님, 박기동 교수님, 김재호 교수님, 이분열 교수님께 감사 드립니다.

실험실에서 2년 동안 함께 지내며 많이 가르쳐주고 도와준 실험실 분들께 감사의 말씀을 전합니다. 항상 실험실의 분위기를 밝게 만들어 준 호준 오빠, 같은 과제를 하면서 많이 가르쳐 준 영균 오빠, 모든 질문에 친절하고 관심 있게 대답해고 가르쳐 준 해언 오빠, 잘 모르고 있던 새로운 분야를 알게 해준 현지 언니께 감사 드리며 투정 부리고 귀찮게 하는 저를 언제나 싫은 내색 없이 도와주고 가르쳐준 주영 언니에게 진심으로 감사하다는 말을 전합니다. 부족한 선배여서 많이 도와주고 알려주지 못한 효재 오빠와 승철이, 경신 오빠에게 미안하고 또 감사하다는 말을 전합니다. 제가 연구하는 동안 여러 가지로 많은 도움을 주신 박상후 이사님, 임원빈 부장님, 문호상 선배님, 이수진 부장님, 남성일 선배님, 이주영 언니, 남상돈 선배님께도 감사 드립니다. 같은 대학원생으로서 항상 마음으로 응원하고 격려했던 경민 오빠, 상훈 오빠, 규형 오빠, 효섭이, 종훈이, 여진이에게도 감사의 마음을 전합니다. 힘들 때 많은 위로를 해주고 스트레스를 풀 수 있게 도와준 정빈이, 승현이, 성민이,

정민이, 지훈이에게 감사하며 만나지 못해도 항상 함께인 것처럼 의지가 되고 힘이 되는 경운이, 지현이, 수진이, 희태, 수민이, 진혁이, 기목이, 고운이에게도 감사의 마음을 전합니다. 지친 마음에 휴식을 주고 항상 보듬어준 은혜 언니와 윤태, 수영이, 그리고 사랑하는 모든 Glee 합창단 단원들과 The Bridge 멤버들에게도 감사의 마음을 전합니다.

지켜보시는 많은 분들께서 실망하시지 않도록 항상 열심히 하겠습니다. 이제까지 많은 도움을 주고 사랑과 격려를 다해 주신 모든 분들께 말로 다 할 수 없는 감사를 드리고 또한 이 모든 분들의 앞 날에 행복과 행운이 가득하기를 진심으로 기원합니다.

정들었던 실험실을 떠나며...

목차

Abbreviation

표 목록

그림 목록

국문 요약 ----- 2

I . 서론 ----- 3

1. 비만의 정의 ----- 4

2. 비만의 원인 ----- 4

3. 비만 관련 질병들 ----- 5

1) 내분비계와 혈관계의 변화 ----- 5

2) 뇌질환 ----- 6

3) 수면 장애 ----- 6

4) 손목 터널 증후군 ----- 7

4. 비만 치료제 ----- 7

1) Orlistat ----- 8

2) Sibutramine ----- 9

3) Rimonabant ----- 10

5. 카나비노이드 ----- 12

1) 카나비노이드 수용체 ----- 12

2) 카나비노이드 수용체와 비만 ----- 12

II . 신약도안 ----- 14

III. 결과 및 토의	15
1. Chemistry	15
2. Biological evaluations	19
1) <i>In vitro</i> test	19
2) <i>In vivo</i> test	21
IV. 실험 방법	23
1. Chemistry	23
2. Biological evaluations	40
1) <i>In vitro</i> test	40
2) <i>In vivo</i> test	41
V. 결론	42
VI. 참고문헌	43
Abstract	47
Appendix	49

Abbreviation

α	Alpha
min	Minute
hr	Hour
BMI	Body-mass-index
CB	Cannabinoid
r.t	Room temperature
CNS	Central nerve system
HF-DIO	High fat-diet induced obesity
FDA	The food and drug administration
WHO	World health organization
MC	Methyl cellulose
IL	Interlukin

표 목 록

표 1. WHO에 의해 제안된 BMI. -----	4
표 2. 미국 FDA에 체중 감소 효과를 나타내는 것으로 등록된 약. -----	8
표 3. 6a-e의 카나비노이드 수용체-1저해 효과. -----	16
표 4. 10a-n의 카나비노이드 수용체-1저해 효과. -----	17

그림 목록

그림 1. 항 비만에 대한 접근. -----	3
그림 2. 비만 관련 질병들. -----	5
그림 3. Orlistat, sibutramine과 rimonabant의 구조. -----	8
그림 4. Rimonabant의 항 비만 작용, 대사 효과와 주요 부작용. -----	14
그림 5. 카나비노이드 수용체-1을 막았을 때의 대사 효과. -----	10
그림 6. Rimonabant의 구조 -----	14
그림 7. HF-DIO mice에 rimonabant와 화합물 10h 를 복강 투여 후 체중의 변화. ----	22
그림 8. HF-DIO mice에 rimonabant와 화합물 10h 를 복강 투여 후 사료 소비량의 변화.-----	27
그림 9. FT-IR of (Z)-methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate 3 -----	50
그림 10. ¹ H NMR of (Z)-methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate 3 -----	50
그림 11. ¹³ C NMR of (Z)-methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate 3 -----	51
그림 12. FT-IR of methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate 4 -----	51
그림 13. ¹ H NMR of methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate 4 -----	52
그림 14. ¹³ C NMR of methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate 4 -----	52
그림 15. FT-IR of 1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-	

3-yl)ethanone 5 -----	53
그림 16. ¹ H NMR of 1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone 5 -----	53
그림 17. ¹³ C NMR of 1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone 5 -----	54
그림 18. ¹ H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone oxime 6a -----	54
그림 19. ¹³ C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone oxime 6a -----	55
그림 20. ¹ H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-methyl oxime 6b -----	55
그림 21. ¹³ C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-methyl oxime 6b -----	56
그림 22. ¹ H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-benzyl oxime 6c -----	56
그림 23. ¹³ C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-benzyl oxime 6c -----	57
그림 24. ¹ H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-perfluorobenzyl oxime 6d -----	57
그림 25. ¹³ C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-perfluorobenzyl oxime 6d -----	58
그림 26. ¹ H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-phenyl oxime 6e -----	58
그림 27. ¹³ C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-	

pyrazol-3-yl)ethanone O-phenyl oxime 6e -----	59
그림 28. FT-IR of (5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol 7 -----	59
그림 29. ¹ H NMR of (5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol 7 -----	60
그림 30. ¹³ C NMR of (5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol 7 -----	60
그림 31. FT-IR of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde 8 -----	61
그림 32. ¹ H NMR of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde 8 -----	61
그림 33. ¹³ C NMR of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde 8 -----	62
그림 34. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime 9 -----	62
그림 35. ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime 9 -----	63
그림 36. ¹³ C NMR of ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime 9 -----	63
그림 37. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime 10a -----	64
그림 38. ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime 10a -----	64
그림 39. ¹³ C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-	

pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime 10a -----	65
그림 40. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime 10b -----	65
그림 41. ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime 10b -----	66
그림 42 ¹³ C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime 10b -----	66
그림 43. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime 10c -----	67
그림 44. ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime 10c -----	67
그림 45. ¹³ C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime 10c -----	68
그림 46. FT-IR of ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl oxime 10d -----	68
그림 47. ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl oxime 10d -----	69
그림 48. ¹³ C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl oxime 10d -----	69
그림 49. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime 10e -----	70
그림 50. ¹ H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime 10e -----	70
그림 51. ¹³ C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-	

pyrazole-3-carbaldehyde O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime **10e** ----- 71

그림 52. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-benzylcarbamoyl oxime **10f** ----- 71

그림 53. ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-benzylcarbamoyl oxime **10f** ----- 72

그림 54 ¹³C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-benzylcarbamoyl oxime **10f** ----- 72

그림 55. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime **10g** ----- 73

그림 56. ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime **10g** ----- 73

그림 57. ¹³C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime **10g** ----- 74

그림 58. FT-IR of ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime **10h** ----- 74

그림 59. ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime **10h** ----- 75

그림 60. ¹³C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime **10h** ----- 75

그림 61. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime **10i** ----- 76

그림 62. ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime **10i** ----- 76

그림 63. ¹³C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-

pyrazole-3-carbaldehyde O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime **10i** ----- 77

그림 64. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl oxime **10j** ----- 77

그림 65. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl oxime **10j** ----- 78

그림 66. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl oxime **10j** ----- 78

그림 67. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime **10k** ----- 79

그림 68. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime **10k** ----- 79

그림 69. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime **10k** ----- 80

그림 70. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime **10l** ----- 80

그림 71. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime **10l** ----- 81

그림 72. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime **10l** ----- 81

그림 73. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenethylcarbamoyl oxime **10m** ----- 82

그림 74. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenethylcarbamoyl oxime **10m** ----- 82

그림 75. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-

pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenethylcarbamoyl oxime **10m** ----- 83

그림 76. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime **10n** ----- 83

그림 77. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime **10n** ----- 84

그림 78. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime **10n** ----- 84

Syntheses and biological evaluations of
analogues of rimonabant
as a cannabinoid receptor-1 antagonist

국문 요약

카나비노이드 수용체의 이름은 마리화나의 주 성분인 δ^9 -THC (δ^9 -tetrahydrocannabinol)에서 유래되었으며 크게 카나비노이드 수용체-1과 카나비노이드 수용체-2로 나눌 수 있다. 이 중 카나비노이드 수용체-1은 중추신경계에 많이 분포하고 있고 식욕에 관련되어 있으며 이 수용체를 저해하여 비만 치료제를 개발하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근에 개발된 rimonabant는 중추신경계의 카나비노이드 수용체-1을 저해하여 체중을 감소시키고 식욕을 줄일 뿐 아니라 금연에도 효과가 있음이 연구를 통해 밝혀졌다. 하지만 중추신경계에 작용하여 우울증, 불안증, 불면증 등의 부작용을 나타내기 때문에 일부 우울증 환자에게는 사용을 금지하고 있다.^{27, 28} 실제로 약을 복용한 환자 중 자해하거나 자살을 기도한 사례가 있었으며 이를 이유로 미국 FDA에서는 승인을 불허하였다.

본 연구는 이러한 rimonabant의 부작용은 줄이고 약효가 개선된 약물을 개발하기 위해 oxime 구조를 가지는 rimonabant의 유사체를 합성하고 그 약리효과를 분석하였다. Rimonabant의 오른쪽 부분에 hydrophobic한 구조를 도입하기 위해 ketone 중간체를 합성하고 5가지의 hydroxylamine과 반응하여 oxime 구조의 화합물 **6a-e**를 합성하였다. 두 번째로 chain의 길이가 길어진 화합물을 합성하여 카나비노이드-1 수용체의 pocket size를 알아보려고 하였다. 중간체 화합물의 ketone기를 aldehyde기로 전환하여 oxime 화합물을 합성하고 이를 14가지 isocyanate와 반응하여 carbamoyl oxime 화합물 **10a-n**을 합성하였다.

총 19개의 화합물을 *in vitro* 실험한 결과 rimonabant 대비 50%의 약효를 보이는 화합물 **10h**를 도출하여 카나비노이드 수용체-1의 pocket에 rimonabant보다 bulky한 분자가 도입될 수 있는 공간이 있음을 확인하였다. *In vivo* 실험을 통하여 화합물 **10h**를 비만을 유도한 쥐에 복강 투여하였을 경우 체중 감소율은 rimonabant의 30%이고 식욕 억제율은 rimonabant의 50%임을 확인하였다.

I . 서론 (Introduction)

현재 비만은 세계적인 건강 문제로 인식되고 있다. 북미지역과 유럽에서는 20년 전에 비해 비만 환자의 수가 두 배 이상 많아졌으며 전체 성인 인구의 반이 과체중이거나 비만인 것으로 알려져 있다. 비만은 제 2형 당뇨병 (type 2 diabetes; non-insulin dependent diabetes), 심혈관계 질환, 여러 종류의 암과 같은 비 전염성 질병의 원인이 된다. 비만인구의 증가에 따라 당뇨를 비롯한 비만 관련 질병의 발생 빈도 또한 높아지고 있으며 이는 세계적으로 큰 문제가 되고 있고 이에 따른 경제적 부담도 계속 증가하고 있다.¹

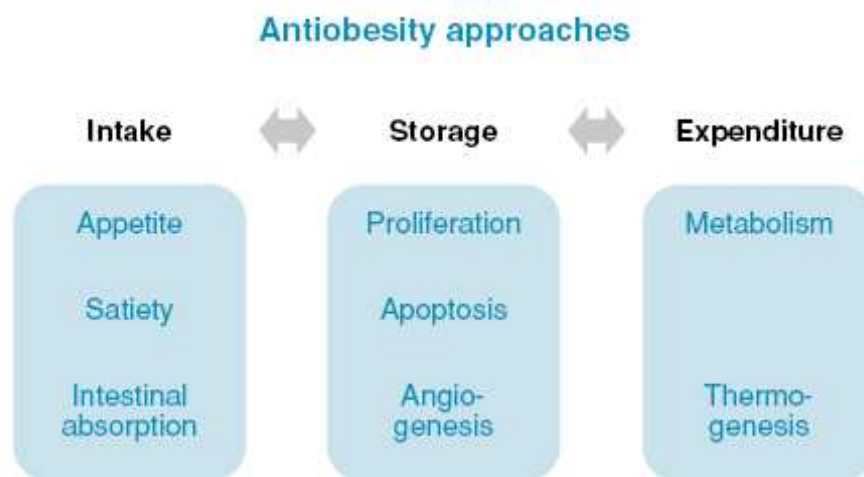


그림 1. 항 비만에 대한 접근.²

1. 비만의 정의

비만은 체내에 잉여 지방이 과잉 생성되고 축적되는 것을 말한다. 간접적인 지방 성분 측정 방법으로는 BMI (body-mass-index), 허리 둘레, 허리/엉덩이 둘레 비율, 피부를 잡았을 때 잡히는 두께의 측정 등이 있는데 체내 지방을 추론하는데 보통 BMI (체중을 신장의 제곱으로 나눈 값)를 많이 사용한다. 하지만 BMI는 체내의 지방과 근육의 질량을 적절히 구분하지 못하는 단점을 가지고 있기 때문에 복부 비만 혹은 내장 비만이나 비만 관련 합병증을 더 자세히 조사할 경우, 이를 반영할 수 있는 허리둘레나 허리/엉덩이 둘레 비율을 추가로 측정해야 한다.

표 1. WHO에 의해 제안된 BMI.

BMI (kg/m ²)	Categories
<18.5	Underweight
18.5–24.9	Normal weight
25–29.9	Overweight
>30	Obesity

2. 비만의 원인

비만은 생활 방식과 복잡한 유전적 조건의 상호작용에 의해 만들어진다. 과다한 음식 섭취와 필요한 에너지 소비량의 감소는 우리 몸의 항상성을 유지하는 체계에 위험을 가져오게 된다.

3. 비만 관련 질병들

고대 그리스 의학자 히포크라테스는 “비만은 그 자체가 질병일 뿐 아니라 다른 병의 시작이다.”라고 말했듯이,³ 비만은 체내에 물리적, 내분비적 변화를 가져온다.

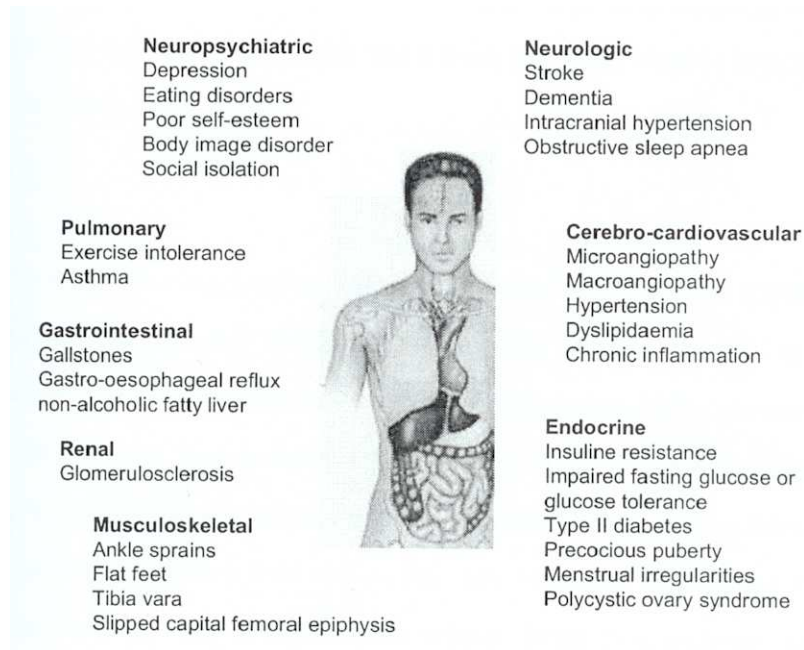


그림 2. 비만 관련 질병들. ⁴

1) 내분비계와 혈관계의 변화

지방세포는 peptide와 non-peptide 화합물을 만들고 혈액 내로 분비하는 역할을 하는데 내분비 기능을 하는 다른 기관들과 마찬가지로, 지방세포가 분비하는 호르몬의 불균형은 몸 전체의 항상성 유지에 영향을 미친다. 지방세포에서 분비하는 resistin과 TNF- α 등은 말초 조직에서의 인슐린 감수성을 감소시키고 인슐린 저항성을 높이며 제 2형 당뇨병의 원인이 된다. 과체중 환자는 C-reactive protein과 IL-6의 양이 증가하고 이는 만성적인 면역 저하를 가져온다.⁴ 고혈압은 과체중이거나 비만인 사람에게 가장

공통적으로 나타나는 질병 중 하나로⁵ 체중이 10 kg 증가하면 수축기 혈압은 3.0 mm Hg 높아지고 확장기 혈압은 2.3 mm Hg 증가한다.⁶ 비만에 의해 유발된 고혈압과 고지혈증은 뇌 혈관계, 심혈관계 질병과 대동맥 박리 등의 위험성을 증가시킨다.

2) 뇌질환

비만은 고혈압과 고지혈증의 발병 가능성을 높여 뇌졸중의 위험 또한 증가시킨다.⁷ 복부 비만의 경우에는 인슐린 저항성, 혈관 내피세포 손상, 혈액 유변학적 질병 발생 등의 여러 가지 이유로 뇌졸중의 발생 위험이 더 높아진다.⁸

중년의 과체중과 비만은 미래에 치매에 걸릴 위험성을 높인다. 비만은 혈관계 질환과 당뇨에 기여하여 치매의 발병 위험을 높인다. 나이가 많아지면 비만과 치매의 연관성이 줄어드는데 이는 치매 초기에 체중이 감소하는 증상이 있기 때문이다.⁹

Honolulu heart Program에서 조사한 결과 중년 나이의 사람들 중 체중 상위 25%인 사람이 하위 25%인 사람에 비해 미래에 파킨슨 병에 걸릴 위험이 3배 높다고 한다.¹⁰ 비흡연자를 대상으로 한 복부 비만과 이후 파킨슨 병의 발병에 대한 연구도 있었으나 복부비만 환자에서 파킨슨병의 발병 위험이 높아지는 이유는 아직 밝혀지지 않았다.

11

3) 수면 장애

비만과 수면의 관계는 복잡하며 상호 보완적이다. 적게 자고 얇게 자는 것은 비만과 관련이 있다.^{12, 13} 잠이 줄어들게 되면 교감신경 활성의 증가와 탄수화물 조절의 손상으로 체중이 증가하게 되고,¹⁴ 또한 식욕이 증가하게 되는데 이는 수면 부족이 식욕을 낮추는 호르몬인 leptin의 분비를 줄이고 음식을 먹기 전에 분비되어 식욕을 촉진하는 호르몬인 ghrelin level을 증가시키기 때문이다.¹⁵ 결국 수면 부족은 깨어 있는 시간을 늘

리고, 또한 먹는 시간도 늘리게 되는 것이다.

4) 손목 터널 증후군

비만은 압박성 신경병증의 위험을 높인다. 날씬한 사람에 비해 비만 환자에서 손목 터널 증후군이 2.5배 많이 진단되었다.¹⁶ BMI가 1 증가할 때 마다 손목 터널 증후군의 위험은 8% 증가한다고 보고되어 있다.¹⁷

4. 비만 치료제

현재 시판중인 비만치료제의 종류에는 오랜 기간 투여가 허용된 약과 짧은 기간 동안만 투여가 허가된 약, 개발 당시에는 비만 치료의 목적으로 개발되지 않았으나 투여한 환자들에게 부가적인 작용으로 체중 감소의 효과가 나타나 비만의 치료에 사용되는 약 등이 있는데 이를 표 2에서 나타내었다.

표 2. 미국 FDA에 체중 감소 효과를 나타내는 것으로 등록된 약물.¹⁸

Generic name	Trade names	Status	Usual dose	Comments
Drugs approved by the U.S. FDA for long-term treatment of overweight patients				
Orlistat	Xenical		120 3 times a day	May have GI side effects
Sibutramine	Meridia; Reductil		5-15 mg/day	Raises blood pressure
Rimonabant	Accompia in Europe	Under review	20 mg/day	GI side effects, mood effects
Drugs approved by the U.S. FDA for short-term treatment of overweight patients				
Benzphetamine	Bontril	DEA-III		
Diethylpropion	Tenuate; Tepanil	DEA-II		
Phendimetrazine		DEA-III		
Phentermine	Fastin	DEA-II		
Drugs approved by the U.S. FDA for purposes other than weight loss				
Metformin	Glucophage			Antidiabetic
Bupropion	Wellbutrin			Antidepressant and prevention of weight gain after cessation of smoking
Zonisamide	Zonegran			Antiepileptic
Topiramate	Topamax			Antiepileptic

비만 치료제 중 비만 환자에게 오랜 기간 투여가 허용된 약물인 orlistat, sibutramine, rimonabant에 대하여 더 알아보고자 한다.

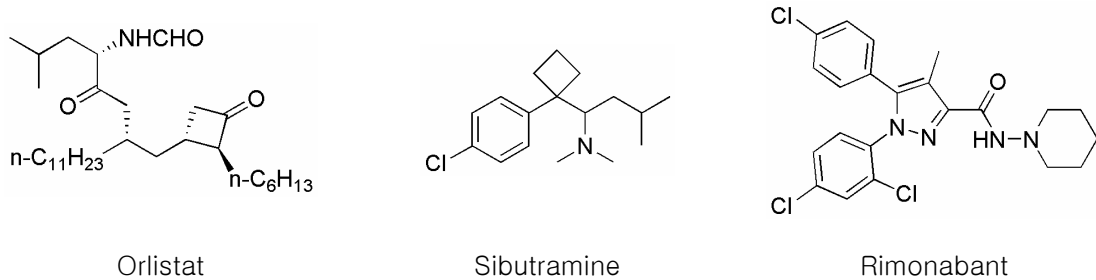


그림 3. Orlistat, sibutramine과 rimonabant의 구조.

1) Orlistat (Xenical®)

Orlistat은 스위스의 로슈사에서 개발하여 1999년 4월에 미국 FDA의 승인을 받았으며 Xenical®이라는 이름으로 판매하고 있다. Orlistat은 박테리아에 존재하는 리파아제 억제제의 유사체로 장 내의 리파아제의 활성을 억제함으로써 음식을 통해 섭취된 triglyceride의 분해를 억제하여 농도 의존적으로 장 내로 흡수되는 지방산의 양을 감소시킨다. 흡수되지 않고 대변으로 분비되는 지방의 최대량은 32%에 달한다¹⁹ Orlistat의 표준 용량은 하루에 120 mg씩 3회 투여이다.^{20, 21}

Orlistat의 임상시험은 2년에 걸쳐 진행하였고, 약을 복용한 사람은 위 약을 복용한 사람에 비해 12개월 후 평균 2.89 kg의 체중이 감소하였으며 대부분의 체중은 실험을 시작하고 6개월 안에 감소하였다. 또한 감소한 체중이 유지되는 시간은 약을 복용한 기간에 비례하여 지속되었다.²²

이러한 체중 감소 효과는 몇 가지 대사 지표를 향상시켰다. 실험 결과 orlistat은 혈중 내의 triglyceride를 감소시키고 당 내성을 향상시켰으며 수축기와 확장기의 혈압을

감소시켰다. 또한 LDL 콜레스테롤의 level도 감소하였는데 이는 orlistat의 체중 감소 효과가 섭취한 지방의 흡수에 의한 것임을 나타내는 것이다.²³ 이 것은 orlistat 투약 환자의 지질 지표가 식사 직후에 많은 변화를 보인다는 것으로도 설명할 수 있다.

Orlistat의 주요 부작용으로는 지방변, 헛 배부름 등이 있고 식품으로 섭취하지 않은 지방은 내장에 잔존하게 되는 단점이 있다. 이런 부작용들은 고지방 식품을 섭취하였을 때 더 심하게 나타나며 대부분의 부작용들은 약 복용 초기에 나타나고 시간이 흐를수록 사라진다.²⁰

2) Sibutramine (Meridia[®], Reductil[®])

Sibutramine은 미국 애보트사에서 판매하는 비만 치료제로 우울증 치료제로 개발하던 중 환자의 체중이 감소하는 것이 발견되어 비만 치료제로 개발되었다. 중추신경계에 작용하여 노르에피네프린, 세로토닌 분비 저해제로 작용하며 적은 양의 도파민 재흡수도 억제한다. 이 약은 주로 식욕 억제제로 작용하지만 에너지의 발산을 증가시키는 역할도 한다. Sibutramine을 만성적으로 투여하면 체중이 감소하고 감소하는 체중의 대부분은 투약 후 6개월 이내에 일어나며 이후의 투약은 감소된 체중을 유지하는데 도움을 준다. 약을 하루에 10~20 mg씩 44~54주 투여하면 평균 4.45 kg의 체중이 감소하는데,²⁴ 이 효과는 orlistat과 비슷하다.

Sibutramine의 투여는 몇 가지 대사 지표를 향상시킨다. 1년간 투약한 결과 공복 시 혈당과 포도당과 결합한 혈색소이며 혈당이 높아지면 많이 생성되는 당화 혈색소가 감소하였다. Plasma의 triglyceride는 감소되었으며 HDL 콜레스테롤의 level은 약간 증가되었다. 수축기와 확장기의 혈압은 4.6~5.2 mm Hg 증가하였으며 심박은 분당 5.9회 증가하였다.²⁴ 3개월에서 6개월 단기 투여하였을 때는 혈압의 변화는 없었으나 심박의 변화는 나타났다.²⁵ Sibutramine의 최종 순환반응은 말초와 중추의 작용의 균형에 의한

것이고 바닥 교감신경 톤에 의지한다.²⁶ 현재 sibutramine의 심혈관계 부작용을 명확히 하기 위한 연구가 진행 중이다.

3) Rimonabant (Acomplia®)

Rimonabant는 사노피사에서 개발하여 영국과 여러 유럽 국가에서 Acomplia®라는 이름으로 시판되고 있다.

Rimonabant는 체 내의 cannabinoid receptor-1 (CB1 receptor)에 길항제 (antagonist)로 작용하여 식욕 억제 효과를 나타낸다. Rimonabant의 체중감소 효과는 orlistat이나 sibutramine과 비슷하며 2년 동안 매일 5 mg을 투여한 사람은 3.4 kg, 20 mg을 투여한 사람은 6.6 kg이 감량하였다. Rimonabant 20 mg을 투약하였을 경우 허리 둘레가 감소하고, HDL 콜레스테롤과 triglyceride level, 인슐린 저항성 등이 향상되었으며 기분 장애의 발생 빈도는 다른 두 약에 비해 높았다. 하지만 20 mg의 약을 투여한 사람들 중에는 임상실험을 중도 포기하는 사람들의 비율이 높았는데 이는 메스꺼움, 어지러움, 불안증 등이 나타났기 때문이었다.²⁷ 사노피사에서는 미국 FDA에 허가 신청을 하였으나 2007년 6월, FDA의 자문위원회에서 중추 신경계의 부작용을 이유로 시판을 거부를 권고한 후 사노피사가 미국 내 승인을 잠정 철회하였다.

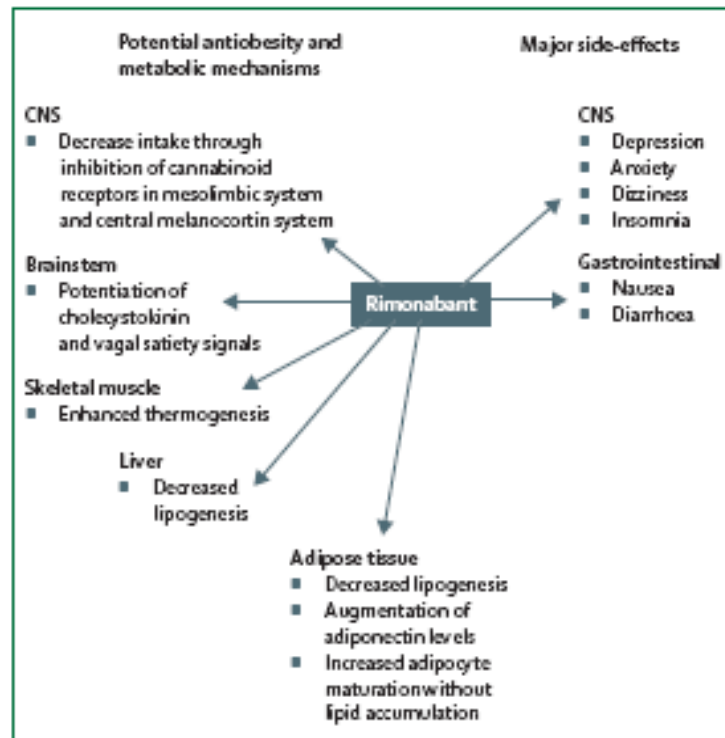


그림 4. Rimonabant의 항 비만 작용, 대사 효과와 주요 부작용.²⁸⁾

5. 카나비노이드

카나비노이드 수용체의 이름은 마리화나 (*Cannabis sativa*)의 향정신성 성분인 δ^9 -THC (δ^9 -tetrahydrocannabinol)에서 유래되었다. 마리화나는 4000년 전부터 약으로 사용되어왔으나 향정신성 효과로 인해 사용이 금지되었다. 1980년대에 수용체와 이에 따른 기작이 밝혀졌다.

1) 카나비노이드 수용체

1992년에 카나비노이드 수용체-1이 G-단백질 연결 수용체 (G-protein coupled receptor, GPCR)에 속한다는 것이 밝혀졌다. 카나비노이드 수용체에는 크게 카나비노이드 수용체-1과 카나비노이드 수용체-2의 두 가지가 있는데 카나비노이드 수용체-1은 뇌신경에 주로 존재하며 기저 핵, 소뇌, 해마, 대뇌 피질 등에 많이 존재한다. 상대적으로 폐, 고환, 자궁, 혈관 조직 등의 말초 조직에는 발현빈도가 낮다. 카나비노이드 수용체-1에 효현제 (agonist)를 작용하면 adenylyl cyclase의 생성을 억제하고 N-과 Q-type의 voltage-operated 칼슘 채널을 억제하며 A-type 칼륨 채널을 자극한다. 두 번째 카나비노이드 수용체인 카나비노이드 수용체-2는 1993년에 발견되었으며 카나비노이드 수용체-1과 아미노산 수준에서 44%의 유사성을 가진다. 카나비노이드 수용체-2는 말초의 면역 세포에 존재하며 효현제를 작용하면 adenylyl cyclase는 억제하지만 이온 채널에는 작용하지 않는다.

2) 카나비노이드 수용체와 비만

서기 300년의 기록에 마리화나가 식욕을 증진시킨다는 내용이 있고, 1933년에 군인들을 대상으로 마리화나의 식욕 증진 효과를 연구한 일이 있다.^{29, 30} 많은 시간이 흘러 현재에는

마리화나의 몇 가지 성분들이 분리 정제되어 카나비노이드라는 이름으로 불리게 되었다. 현재 마리화나는 마약류로 분류되어 의학적인 사용이 금지되었으나 미국 FDA에서는 특정한 암 혹은 HIV 환자의 식욕 증진과 구토 억제를 위해 마리화나의 주 성분인 δ^9 -THC를 사용할 수 있도록 하였다. 카나비노이드에 대한 수년간의 동물 실험을 통해 카나비노이드의 식욕 증진 효과뿐 아니라 수용체의 저해제를 사용하여 내인성 카나비노이드 계(endocannabinoid system)을 통해 음식 섭취를 조절할 수 있다는 것을 알아내었다.

1990년대 중반에 아난다마이드라는 이름의 내인성 카나비노이드가 처음으로 발견되었다.²⁹ 여러 동물 실험을 통해 내인성 카나비노이드가 음식 섭취와 과식을 촉진한다는 것이 밝혀졌다.³¹

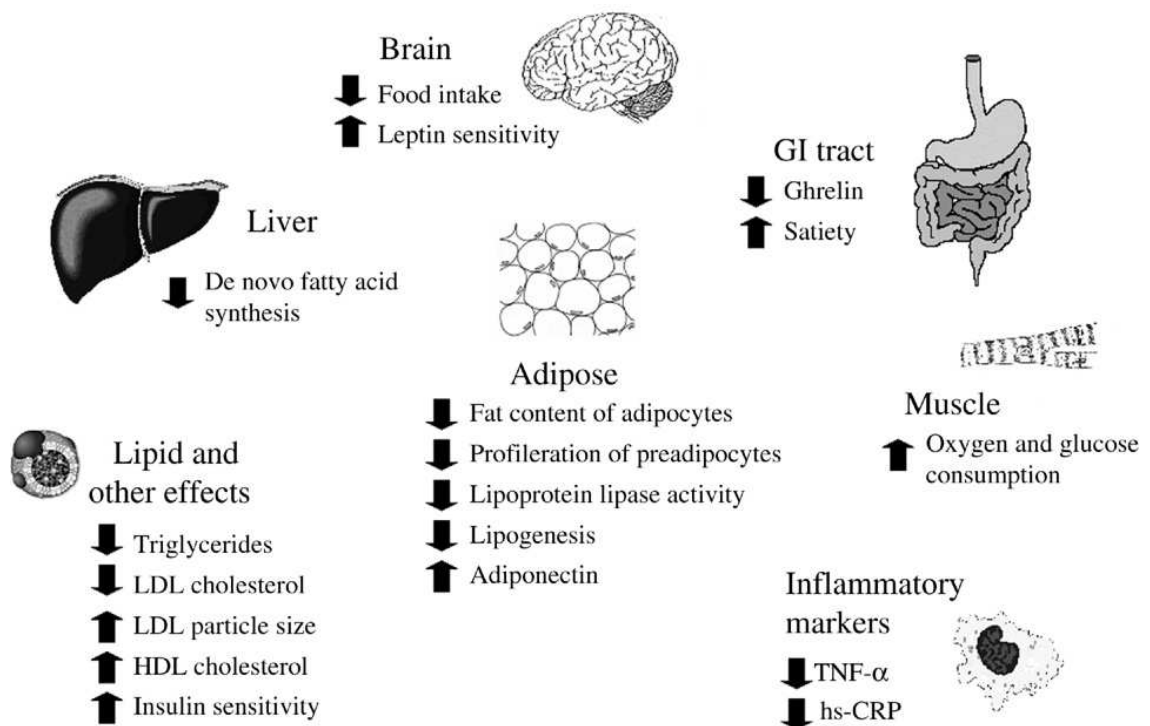


그림 5. 카나비노이드 수용체-1을 막았을 때의 대사 효과.³²

II. 신약 도안 (Drug design)

앞에서 소개한 세 가지의 비만 치료제 중 rimonabant를 선정하여 이 약의 약효는 유지하고 중추 신경계 부작용은 줄일 수 있는 약을 개발하고자 하였다.

Rimonabant의 오른쪽 구조인 amino piperidine 기를 변화하여 chain의 길이를 바꾼 화합물을 합성하였다. Rimonabant의 pyrazole ring의 오른쪽 구조를 변형시켜 먼저 amide기를 oxime기로 바꾼 화합물을 합성하고 이의 약리효과를 연구하였다. 두 번째로 chain의 길이를 연장한 화합물을 합성하여 카나비노이드 수용체-1의 pocket의 크기를 알아보려고 하였다. Oxime 화합물의 중간체를 ketone에서 aldehyde로 변화한 후, carbamate 구조를 도입하여 carbonyl기를 포함하는 유사체를 합성하고 약리효과를 연구하였다.

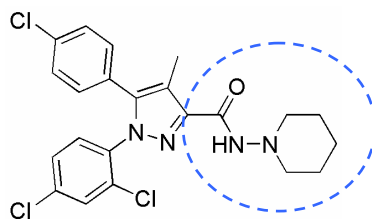
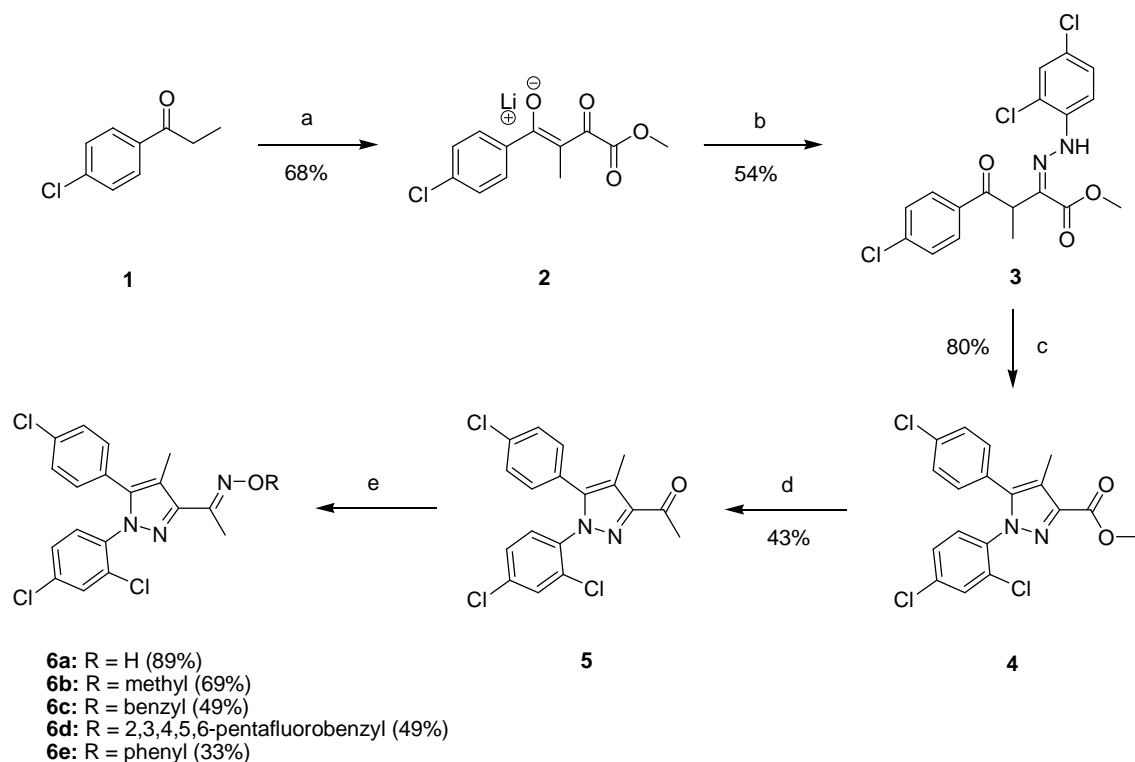


그림 6. Rimonabant의 구조

III. 결과 및 토의 (Results and Discussion)

1. Chemistry

Scheme 1



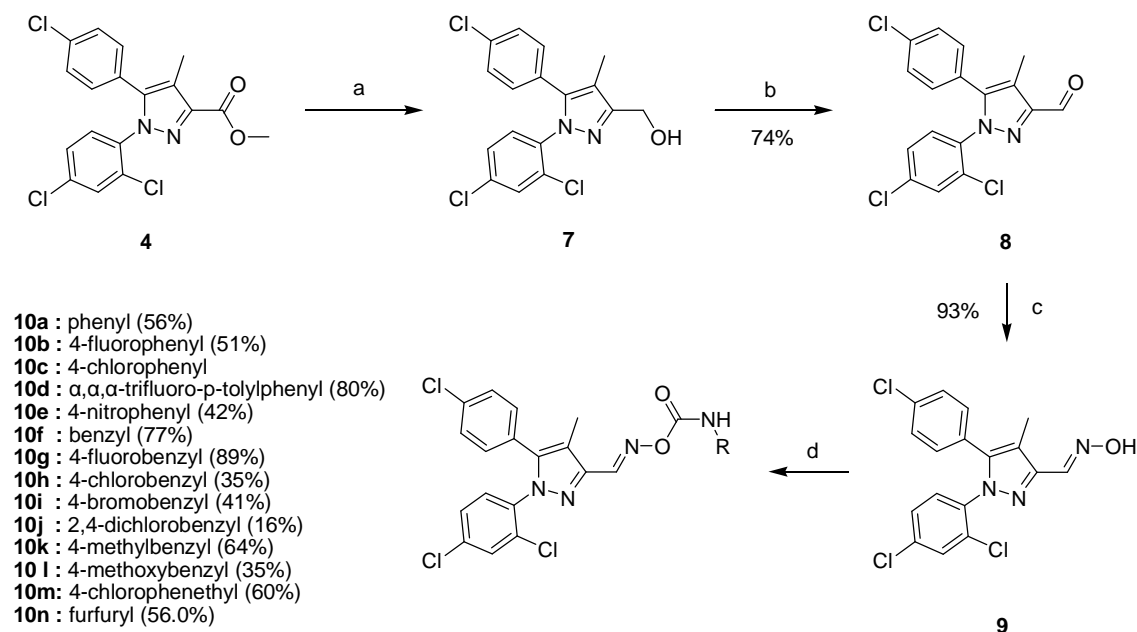
Reagents and conditions : (a) dimethyl oxalate, 1.0 M LiHMDS in tetrahydrofuran, diethyl ether, -78°C to r.t, 15 hr; (b) 2,4-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride, MeOH, r.t, 20 hr; (c) AcOH, reflux, 27 hr; (d) trimethyl aluminum, N,N'-dimethylethylenediamine, toluene, 90°C , 2 hr; (e) $\text{H}_2\text{N-OR}$, pyridine, EtOH, reflux, 1-2 hr

Scheme1을 통해 다양한 oxime 구조를 가진 화합물들을 합성하고자 하였다. 반응 (a)를 통해 화합물 **1**과 dimethyl oxalate를 반응하였다. 염기 촉매로 tetrahydrofuran에 1.0 M 농도로 녹아있는 lithium bis(trimethylsilyl)amide를 사용했다. 화합물 **1**을 diethyl ether에 녹인 후 -78°C 로 냉각하고 희석한 염기를 적하하였다. 적하 진행 도중 반응 온도가 높아지기

때문에 천천히 적하하였고 염기가 첨가되면서 석출되었던 화합물 **1**이 다시 되었다. 적하 완료 후 냉각상태에서 30분간 교반 후 dimethyl oxalate를 첨가하고 반응 온도를 상온으로 올렸다. 반응이 진행되면서 연한 노란색 고체가 생성되었고 15시간 교반 후 반응을 종결하고 여과하여 고체 화합물을 얻었다. 얻은 고체는 diethyl ether로 여러 번 씻었으며 정제과정 없이 바로 다음 반응을 진행하였다. 반응 (b)를 통해 화합물 **2**와 2,4-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride를 반응하였다. 화합물 **2**를 methanol에 녹인 후 2,4-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride를 첨가하고 상온에서 20시간 동안 반응하였다. 화합물 **2**와 2,4-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride는 methanol에 완전히 녹았으며 반응이 진행되면서 연한 노란색 고체가 생성되는 것을 확인하였다. 반응 종료 후 여과하여 고체를 얻었으며 특별한 정제 과정 없이 다음 반응을 진행하였다. 반응 (c)를 통해 화합물 **3**을 고리화 하여 화합물 **4**를 합성하였다. Acetic acid에 화합물 **3**을 녹인 후 27시간 동안 환류하였다. 상온에서는 화합물 **3**이 acetic acid에 완전히 녹지 않았으나 온도를 올리자 깨끗하게 녹아 붉은 색을 띠었다. 반응 종결 후 상온으로 냉각하자 고체가 생성되었고 이를 여과하여 증류수로 5회 씻고 고체를 ethyl acetate에 녹인 후 sodium sulfate로 수분을 제거하였다. 농축 후 ethyl acetate와 hexane으로 재결정 하여 화합물 **4**를 얻었다.³³ 반응 (d)는 화합물 **4**의 ester기를 ketone기로 치환하여 화합물 **5**를 얻었다. Toluene에 녹아있는 trimethylaluminum 시약을 toluene에 희석한 후 0 °C로 냉각하고 N,N'-dimethylethylenediamine을 적하하였다. 적하완료 후 반응 온도를 상온으로 올려 1시간 교반하고 toluene에 녹인 화합물 **4**를 넣은 후 반응 온도를 90 °C로 올려 2시간 교반하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 1*N* HCl 수용액으로 quenching한 후에 ethyl acetate로 2회 추출하고 증류수와 brine으로 2회 씻었다. Work-up 후 모아진 유기 층을 농축하고 컬럼으로 정제하여 화합물 **5**를 얻었다.³⁴ 반응 (e)를 통해 화합물 **5**와 다양한 hydroxylamine을 ethanol에 녹여 1시간에서 2시간 동안 환류하여 화합물 **6**를 얻었다. 화합물 **5**는 상온에서 ethanol에 녹지 않았으나 온도를 높이자 투명하게 녹았다. 반응 종결 후 상온으로 식히면

고체가 석출되었는데 이를 ethyl acetate에 녹인 후에 workup 하였다. Work-up 후 모아진 유기 층을 농축하고 컬럼으로 정제하여 화합물 **6**를 얻었다.

Scheme 2



Reagents and conditions : (a) LAH, diethyl ether, 0 °C to r.t, 20 min; (b) MnO₂, CHCl₃, 0 °C to r.t, 35 hr; (c) hydroxylamine hydrochloride, pyridine, EtOH, reflux, 40 min; (d) RNCO, THF, r.t, 14–50 hr

Scheme 2를 통해 다양한 carbamoyl oxime 구조를 가진 화합물을 합성하였다. 반응 (a)를 통해 화합물 **4**를 lithium aluminum hydride를 이용하여 환원하였다. 반응 용매로 diethyl ether를 사용했는데 화합물 **4**가 diethyl ether에 잘 녹지 않아 과량 사용하여 녹인 후 적하하였다. 적하 완료 후 상온으로 온도를 올려 20분 교반한 뒤 반응을 종결하였다. 반응 종결 후 얼음과 1*N* HCl 수용액을 넣어 quenching하고 생성된 고체를 ethyl acetate에 녹였다. Work-up 후 특별한 정제 과정 없이 용매만 제거하여 foam 상태의 화합물 **7**을 얻었다. 반응 (b)를 통해 화합물 **7**의 alcohol기를 aldehyde기로 산화하여 화합물 **8**을 얻었다. 산화제로는 manganese (II) oxide를 사용했고 chloroform을 용매로 하여 상온에서 반응하였다.

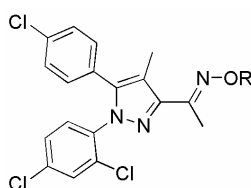
반응 종결 후 manganese (II) oxide는 celite로 여과하였으며 여과 후 여 액은 용매를 제거하고 컬럼으로 정제하였다. 반응 (c)를 통해 화합물 **8**을 hydroxylamine hydrochloride와 반응하여 화합물 **9**를 얻었다. Ethanol을 용매로 하여 40분 동안 환류하였다. 반응 종결 후 상온으로 식히자 고체가 생성되었는데 이 고체를 여과하여 ethyl acetate에 녹인 후 용매를 제거하여 화합물 **9**를 얻었다. 반응 (d)를 통해 화합물 **9**를 isocyanate 시약과 반응하여 화합물 **10**을 얻었다. 반응은 ethanol을 용매로 상온에서 14시간에서 45시간 진행하였고 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼으로 정제하여 화합물 **10**을 얻었다.

2. Biological evaluations

1) *In vitro* test

카나비노이드 수용체-1에 대한 저해 활성은 rat 대뇌 피질의 homogenate에서 카나비노이드 수용체-1의 효현제인 CP-55,940과의 경쟁반응을 통해 측정하였다. *In vitro* 실험 결과는 알려진 카나비노이드 수용체-1의 길항제인 rimonabant와 비교하여 IC₅₀ (전체 수용체의 50%를 저해하는 약물 농도)로 나타내었다. (relative IC₅₀, rimonabant의 IC₅₀를 10 nM로 고정하고 이에 비례하여 계산한 화합물 **6a-e**와 **10a-n**의 IC₅₀)

표 3. **6a-e**의 카나비노이드 수용체-1 저해 효과.

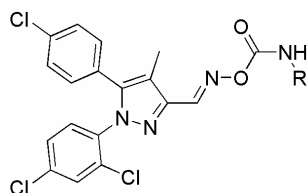


Compound	R	Relative IC ₅₀ (nM)
Rimonabant		10
6a	H	10
6b	Methyl	150.7
6c	Benzyl	866.4
6d	2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl	>300
6e	phenyl	82.9

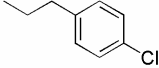
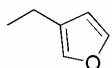
화합물 **6a-e**의 경우 대조물질인 rimonabant에 비해 낮은 활성을 나타내었으며 그 중 화합물 **6a**가 동등한 활성을 보이는 것으로 나타났다. 화합물 **6a-e**의 구조에서는 약효를 개선할 수 없을 것으로 판단하고 methyl ketone기를 aldehyde기로 단순화한 후

oxime에 carbamate moiety를 도입하여 화합물 **10a-n**을 합성하였다.

표 4. 10a-n의 카나비노이드 수용체-1 저해 효과.



Compound	R	Relative IC ₅₀ (nM)
Rimonabant		10
10a		134.3
10b		35.9
10c		124.1
10d		>500
10e		275.2
10f		316.7
10g		101.3
10h		20.7
10i		54.9
10j		202.7
10k		152.5
10l		123.4

10m		589.2
10n		26.6

Oxime에 carbamate moiety를 도입하여 carbamoyl oxime 화합물 **10a-e**를 합성하였다. 합성한 화합물 중 화합물 **10h**의 IC_{50} 가 rimonabant의 1/2배 정도로 가장 좋게 나타났다. 합성한 화합물 중 화합물 **10b**와 **10i**도 1/5~1/4배 정도로 높게 나타났다. Carbamate기와 phenyl ring 사이 chain의 길이에 따라 비교해보면 phenyl type (**10c**의 relative IC_{50} =124.1)이거나 phenethyl type (**10m**의 relative IC_{50} =589.2)인 화합물에 비해 benzyl type (**10h**의 relative IC_{50} =20.7)이 더 높은 활성을 나타냄을 확인할 수 있다.

2) *In vivo* test

7주된 수컷 C57BL/6 mice에 35.5 (w/w)% high fat 사료를 4개월간 공급하여 DIO (diet induced obesity)를 유발하였다. 그 후 rimonabant 3 mpk와 10h 3, 10 mpk를 1주일간 투여하여 mice의 체중과 사료소비량의 변화를 관찰하였다.

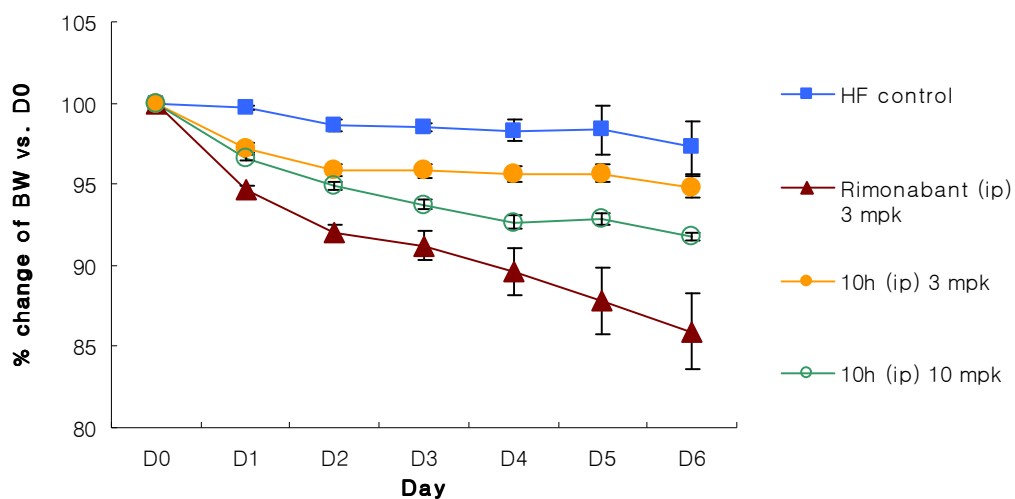


그림 7. HF-DIO mice에 rimonabant와 화합물 **10h**를 복강 투여 후 체중의 변화.

Rimonabant와 화합물 **10h** 모두 mouse에 투여한 결과 체중이 감소하는 것을 알 수 있었다. 화합물 **10h**의 경우 대조물질인 rimonabant에 비해 감소 효과가 적었으며 화합물 **10h**를 10 mpk 투여한 경우 rimonabant를 3 mpk 투여한 경우에 비해 절반의 체중 감소 효과를 나타내었다.

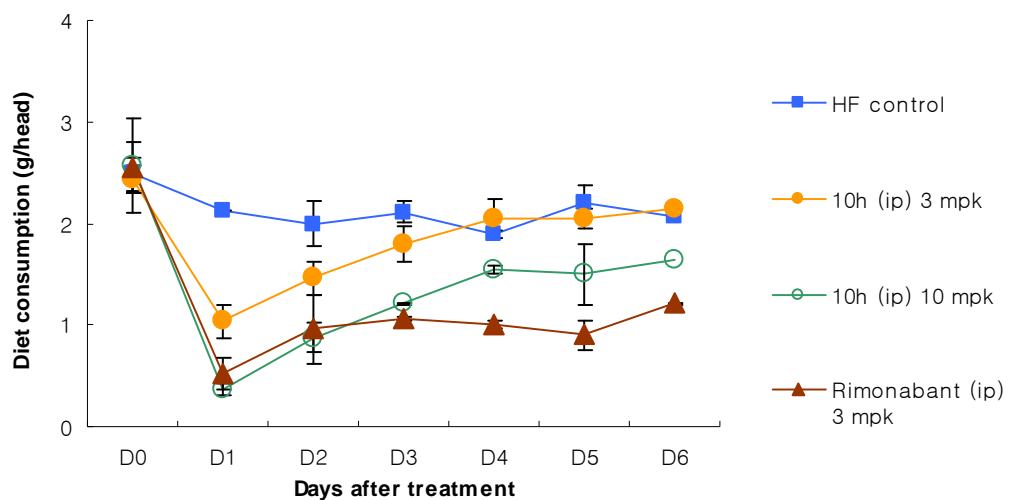


그림 8. HF-DIO mice에 rimonabant와 화합물 **10h**를 복강 투여 후 사료 소비량의 변화.

Rimonabant와 화합물 **10h** 모두 mouse에 투여 시 사료 소비량을 감소시켰다. 투여 초반에는 사료 소비량의 감소 폭이 컸으나 시간이 갈수록 줄어드는 것을 확인할 수 있었다. 화합물 **10h**를 3 mpk 투여하였을 경우 초기에는 사료 소비량의 감소 폭이 rimonabant 3 mpk와 비슷했으나 실험 종료 시에는 절반의 효과밖에 나타내지 못하였다.

위의 결과를 통해 화합물 **10h**는 rimonabant에 비해 그 약효는 낮으나 체중 감소와 식욕 억제의 효과를 모두 나타냄을 확인할 수 있었다.

IV. 실험 방법 (Experimental section)

1. Chemistry

반응에 사용되는 모든 용매는 HPLC grade를 사용하였고, 반응 시약은 Aldrich사의 것을 사용하였다. Thin-layer chromatography (TLC)와 plate thin-layer chromatography (PTLC)는 Merck 60 F₂₅₄ 250 µm silica gel plate를 사용하였다. 녹는점은 Fischer-Jhons 녹는점 측정 장치를 사용하여 온도 보정 없이 측정하였다. ¹H NMR과 ¹³C NMR은 Varian-Mercury 400 MHz spectrometer를 사용하였고, infrared spectra (IR)은 KBr pellet과 NaCl disk를 사용하여 Nicolet-IR spectrometer 550을 이용하였다.

Lithium (Z)-1-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-2-methyl-3,4-dioxobut-1-en-1-olate (2)

4'-Chloropropiophenone **1** (15.0 g, 88.9 mmol)을 diethyl ether (100 mL)에 넣어서 녹인 후 -78 °C로 냉각했다. Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0 M solution in tetrahydrofuran (97.7 mL, 97.7 mmol)를 diethyl ether (200 mL)에 희석하여 1시간 동안 냉각상태에서 적하하였다. 적하 완료 후 냉각상태에서 30분 더 교반하였다. Dimethyl oxalate (11.5 g, 97.7 mmol)를 넣고 반응 온도를 상온으로 올려 교반하였다. 15시간 후 반응을 종결하고 생성된 고체를 여과하여 노란색 고체 화합물 lithium (Z)-1-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-2-methyl-3,4-dioxobut-1-en-1-olate을 얻었다. (15.8 g, 68%); mp >300 °C

(Z)-Methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate (3)

(Z)-1-(4-Chlorophenyl)-4-methoxy-2-methyl-3,4-dioxobut-1-en-1-olate **2** (15.0 g,

57.5 mmol)을 methanol (170 mL)에 녹인 후 2,4-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride (13.5 g, 63.5 mmol)을 넣었다. 상온에서 20시간 교반 후 생성된 고체를 여과하여 노란색 고체 화합물 (Z)-methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate를 얻었다. (12.4 g, 54%); mp 172 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3244, 2987, 2955; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47–1.49 (d, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.66–4.72 (q, 1H), 7.12–7.17 (q, 1H), 7.26–7.28 (d, 1H), 7.40–7.42 (d, 3H), 7.86–7.89 (d, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.22, 44.81, 52.17, 115.03, 118.99, 126.35, 127.82, 128.66, 128.83, 129.55, 129.59, 134.33, 138.26, 139.09, 162.48, 198.50

Methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (4)

(Z)-Methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate (10.0 g, 25.0 mmol)을 acetic acid (100 mL)에 녹이고 27시간 환류하였다. 반응 종결 후 상온으로 냉각한 후 ethyl acetate로 3회 추출하였다. 유기 층을 sodium bicarbonate 포화 수용액을 넣어 pH 7로 만들었다. 유기 층을 brine으로 2회 씻은 후 무수 황산나트륨으로 수분을 제거하고 감압증류 하였다. 얻어진 화합물을 컬럼 크로마토그래피 (ethyl acetate : hexane = 1 : 5)로 정제하여 연한 주황색 화합물 methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate을 얻었다. (8.0 g, 80%); mp 135 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3428, 3091, 2947, 1719; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.34 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.06–7.09 (m, 2H), 7.26–7.34 (m, 4H), 7.36–7.37 (d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.63, 51.92, 119.05, 126.69, 127.56, 128.67, 129.87, 130.42, 130.62, 132.76, 134.79, 135.59, 135.82, 142.31, 142.65, 162.75

1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone (5)

Trimethylaluminum 2.0 M solution in toluene (25.3 mL, 50.6 mmol)을 toluene (40 mL)에 녹인 후 0 °C로 냉각하였다. 냉각 상태에서 N,N'-dimethylethylene diamine (1.20 g, 13.9 mmol)을 적하하였다. 적하 완료 후 반응 온도를 상온으로 올려 1시간 동안 교반하였다. Methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate **4** (5.00 g, 12.6 mmol)을 넣고 반응 온도를 90 °C로 올려 2시간 동안 반응하였다. 반응종료 후 상온으로 식히고 1*N* HCl 수용액으로 quenching하였다. Ethyl acetate로 3회 추출하고 유기 층을 brine으로 2회 씻었다. 무수황산나트륨으로 유기 층의 수분을 제거한 후 감압증류하여 용매를 제거했다. 얻어진 화합물을 컬럼 크로마토그래피 (ethyl acetate : hexane = 1 : 6)로 정제하여 흰색 고체 화합물 1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone을 얻었다. (2.06 g, 43%); mp 135 °C; IR (KBr, cm⁻¹) 3340, 3107, 3057, 2964, 2921, 2858, 1902; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.03–7.06 (d, 2H), 7.27–7.30 (m, 4H), 7.41 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.89, 27.48, 117.69, 126.82, 127.72, 128.69, 130.12, 130.30, 130.65, 132.69, 134.71, 135.72, 135.79, 142.69, 149.21, 195.27

General Procedure for Preparation of O-Alkyl Oximes 6a–6e

1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5**를 ethanol에 녹인 후 hydroxylamine hydrochloride 시약과 pyridine을 넣고 환류하였다. 반응을 종결하고 상온으로 식힌 후 ethyl acetate와 증류수를 넣고 교반하였다. 물 층을 ethyl acetate로 3회 추출한 후 유기 층을 brine으로 2회 씻었다. 무수황산나트륨으로 유기 층의 수분을 제거한 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 화합물을 얻었다.

(E)-1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone oxime (6a)

1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5** (200 mg, 0.500 mmol)를 ethanol (5 mL)에 녹인 후 hydroxylamine hydrochloride (51.3 mg, 0.737 mmol)과 pyridine (55.4 mg, 0.737 mmol)을 넣고 1시간 동안 환류하였다. 반응 종결 후 상온으로 식히고 생성된 고체를 여과하여 얻은 후 이를 ethyl acetate에 녹여 무수 황산나트륨으로 수분을 제거하고 감압증류로 용매를 제거하여 흰색의 고체 화합물 (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone oxime 을 얻었다. (185 mg, 89%); mp 204 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.04–7.07 (d, 2H), 7.24–7.28 (m, 4H), 7.37–7.38 (d, 1H), 8.79 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 10.99, 12.28, 114.37, 127.54, 127.65, 128.62, 130.08, 130.51, 130.73, 132.86, 134.45, 135.33, 136.10, 142.27, 148.03, 153.30

(E)-1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-methyl oxime (6b)

1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5** (200 mg, 0.500 mmol)를 ethanol (5 mL)에 녹인 후 methoxylamine hydrochloride (58.5 mg, 0.737 mmol)과 pyridine (55.4 mg, 0.737 mmol)을 넣고 2시간 반 동안 환류하였다. 반응 종결 후 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1: 10) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-methyl oxime를 얻었다. (140 mg, 69%); mp 150 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.95–6.97 (q, 2H), 7.14–7.17 (m, 4H), 7.26–7.27 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.00, 12.49, 62.04, 114.55, 127.56, 127.68, 128.54, 130.00, 130.49, 130.67, 132.83, 134.31, 135.18, 136.16, 142.11, 147.99, 151.69

(E)-1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone

O-benzyl oxime (6c)

1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5** (100 mg, 0.300 mmol)를 ethanol (5 mL)에 녹인 후 O-benzylhydroxylamine hydrochloride (57.5 mg, 0.368 mmol)과 pyridine (28.5 mg, 0.368 mmol)을 넣고 2시간 반 동안 환류하였다. 반응 종결 후 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 15) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-benzyl oxime을 얻었다. (62.0 mg, 49%); mp 120 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.90–6.92 (d, 2H), 7.09–7.14 (m, 5H), 7.19–7.22 (m, 3H), 7.28–7.30 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.09, 12.68, 76.14, 114.63, 127.47, 127.53, 127.61, 128.03, 128.06, 128.48, 129.94, 130.44, 130.63, 132.74, 134.24, 135.11, 136.11, 138.02, 142.02, 147.98, 152.14

(E)-1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone

O-perfluorobenzyl oxime (6d)

1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5** (100 mg, 0.300 mmol)를 ethanol (5 mL)에 녹인 후 O-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)hydroxylamine hydrochloride (90.8 mg, 0.368 mmol)과 pyridine (28.5 mg, 0.368 mmol)을 넣고 1시간 반 동안 환류하였다. 반응 종결 후 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 15) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-perfluorobenzyl oxime을 얻었다. (74.0 mg, 49%); mp 115 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.05 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.92–6.94 (q, 2H), 7.12–7.16 (m, 4H), 7.24–7.25 (t, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3) 10.80, 12.38, 62.45, 114.72, 127.51, 127.60, 128.56, 130.03, 130.44, 130.71, 132.79, 134.42, 135.30, 136.10, 138.40, 142.25, 144.35, 146.86, 147.40, 153.71

(E)-1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone

O-phenyl oxime (6e)

1-(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5** (100 mg, 0.300 mmol)를 ethanol (5 mL)에 녹인 후 O-phenylhydroxylamine hydrochloride (53.9 mg, 0.368 mmol)과 pyridine (28.5 mg, 0.368 mmol)을 넣고 1시간 반 동안 환류하였다. 반응 종결 후 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 10) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-phenyl oxime을 얻었다. (40.0 mg, 33%); mp 146 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.01–7.03 (m, 1H), 7.06–7.09 (m, 2H), 7.22–7.34 (m, 9H), 7.38–7.39 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 11.51, 13.09, 114.29, 114.95, 121.84, 127.48, 127.67, 128.66, 129.16, 130.10, 130.49, 130.77, 132.86, 134.51, 135.40, 136.10, 142.43, 147.57, 155.09, 159.31

(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol (7)

Lithium aluminum hydride (1.30 g, 35.0 mmol)을 diethyl ether (50 mL)에 넣고 0 °C로 냉각했다. Methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate **4** (7.00 g, 18.0 mmol)를 diethyl ether (200 mL)에 녹인 후 25분 동안 적하하였다. 적하 완료 후 반응 온도를 상온으로 올려 20분간 교반하였다. 반응 종료 후 1N HCl 수용액으로 quenching하고 ethyl acetate로 3회 추출하였다. 유기 층을 brine으로 2회 씻은 후 무수황산나트륨으로 수분을 제거하였다. 감압증류로 용매를 제거하여 연한 노란색의 고체 화합물 (5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-

pyrazol-3-yl)methanol을 얻었다. (6.60 g, 99%); mp 118 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3292, 3080, 3054, 2926, 2865; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.18 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 7.29–7.37 (m, 5H), 8.14–8.16 (d, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.36, 56.95, 114.87, 123.44, 127.80, 129.61, 129.92, 130.32, 132.24, 135.39, 135.51, 135.67, 140.37, 146.88, 152.30

5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde (8)

(5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol **7** (4.70 g, 13.0 mmol)을 chloroform (80 mL)에 녹인 후 $-18\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각했다. Manganese (IV) oxide (22.2 g, 260 mmol)를 넣은 후 반응 온도를 상온으로 올려 교반 했다. 35시간 동안 교반 한 후 반응을 종결하고 celite로 여과하여 manganese (IV) oxide를 제거했다. 감압 증류하여 용매를 제거한 후 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 6) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde를 얻었다. (3.50 g, 74%); mp $201\text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) 3107, 3053, 2955, 2730, 2618, 2554, 1912, 1711, 1687; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.34 (s, 3H), 7.08–7.11 (m, 2H), 7.28–7.37 (m, 5H), 7.41–7.42 (d, 1H), 10.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.96, 117.11, 126.17, 127.68, 128.64, 129.96, 130.07, 130.44, 132.37, 134.79, 135.39, 135.88, 142.94, 149.34, 187.27

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime (9)

5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde **8** (2.50 g, 6.80 mmol)을 ethanol에 녹인 후 hydroxylamine hydrochloride (700 mg, 9.60 mmol)과 pyridine (760 mg, 800 μL , 9.60 mmol)을 넣고 환류하였다. 40분 동안 환류한 후 반응을 종결하고 상온으로 식혔다. 증류수를 넣고 교반 한 후 생성된 고체를 여과하고

증류수로 2회 씻었다. 얻어진 고체를 ethyl acetate에 녹인 후 무수황산나트륨으로 수분을 제거하고 감압 증류하여 용매를 제거했다. Hexane을 넣고 교반 한 후 여과하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime을 얻었다. (2.40 g, 92%); mp 216 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3217, 3129, 2989, 2923, 2882, 2794, 1910, 1486; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25 (s, 3H), 7.05–7.07 (d, 2H), 7.26–7.29 (m, 4H), 7.38–7.39 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.18, 114.98, 127.16, 127.72, 128.72, 130.10, 130.41, 130.64, 132.79, 134.66, 135.58, 135.85, 142.38, 145.16, 145.51

General Procedure for Preparation of Carbamoyl Oximes 10a–10m

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9**를 tetrahydrofuran (4 mL)에 녹인 후 isocyanate 시약을 넣고 상온에서 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 화합물을 얻었다.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime (10a)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (100 mg, 0.300 mmol)를 tetrahydrofuran (4 mL)에 녹였다. Phenyl isocyanate (93.9 mg, 0.800 mmol)을 넣고 상온에서 21시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 3) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime을 얻었다. (73.0 mg, 56%); mp 166 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3380, 3275, 3139, 3075, 2923, 1719; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (s,

3H), 7.07–7.13 (m, 3H), 7.24–7.32 (m, 6H), 7.40–7.41 (d, 1H), 7.47–7.49 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.39, 115.88, 119.33, 124.82, 126.52, 127.84, 128.87, 129.01, 130.18, 130.23, 130.63, 132.64, 135.06, 135.50, 136.01, 136.65, 143.02, 143.20, 148.77, 151.48; Anal. Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 57.68; H, 3.43; N, 11.21. Found: C, 56.93; H, 3.43; N, 10.96.

**(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde
O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime (10b)**

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.53 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. 4-Fluorophenyl isocyanate (217 mg, 1.60 mmol)을 넣고 상온에서 14시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 3) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime를 얻었다. (140 mg, 51%): mp 161 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3383, 3275, 3146, 3050, 2921, 1904, 1729; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H), 6.97–7.01 (t, 2H), 7.07–7.09 (d, 2H), 7.29–7.31 (d, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.27, 115.47, 115.70, 115.88, 121.12, 121.21, 126.44, 127.77, 128.79, 130.08, 130.19, 130.56, 132.55, 132.67, 132.69, 134.98, 135.43, 135.94, 142.96, 143.07, 148.88, 151.69, 157.93, 160.34; Anal. Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{FN}_4\text{O}_2$: C, 55.67; H, 3.11; N, 10.82. Found: C, 55.24; H, 3.20; N, 10.61.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime (10c)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (100 mg, 0.300 mmol)를 tetrahydrofuran (4 mL)에 녹였다. 4-Chlorophenyl isocyanate (121 mg, 0.800 mmol)을 넣고 상온에서 14시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 3) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime을 얻었다. (80.0 mg, 58%): mp 157 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3353, 3091, 2923, 1904, 1725; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 7.07–7.09 (d, 2H), 7.26–7.32 (m, 6H), 7.40–7.44 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.31, 115.91, 120.47, 126.44, 127.79, 128.83, 128.94, 129.14, 130.13, 130.19, 130.57, 132.58, 135.03, 135.31, 135.43, 135.99, 143.00, 143.03, 148.98, 151.35; Anal. Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2$: C, 53.96; H, 3.02; N, 10.49. Found: C, 53.36; H, 3.05; N, 10.44.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-4-(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl oxime (10d)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.530 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. α,α,α -Trifluoro-*p*-tolyl isocyanate (296 mg, 1.60 mmol)을 넣고 상온에서 20시간 동안 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 4) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-(trifluoromethyl)-phenylcarbamoyl oxime를 얻었다. (240 mg, 80%): mp 167 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3360, 3074,

2938, 2198, 1904, 1737; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 7.07–7.09 (d, 2H), 7.28–7.32 (t, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.55–7.62 (q, 4H), 8.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.29, 116.00, 118.76, 122.50, 125.20, 125.69, 126.01, 126.18, 126.22, 126.43, 127.81, 128.85, 130.14, 130.19, 130.59, 132.59, 135.07, 135.44, 136.03, 139.89, 142.97, 143.07, 149.29, 151.16; Anal. Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 52.89; H, 2.84; N, 9.87. Found: C, 52.66; H, 2.88; N, 9.77.

**(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde
O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime (10e)**

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (150 mg, 0.400 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. 4-Nitrophenyl isocyanate (130 mg, 0.800 mmol)을 넣고 상온에서 20시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 3) 크로마토그래피로 정제하여 노란색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime을 얻었다. (90.0 mg, 42%); mp 130 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 3029, 2922, 1913, 1737; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.29 (s, 3H), 7.24–7.26 (d, 2H), 7.44–7.46 (d, 2H), 7.55–7.57 (q, 1H), 7.69–7.77 (m, 4H), 8.20–8.23 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 10.729 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.78, 115.26, 118.00, 124.84, 126.63, 128.18, 128.57, 129.47, 130.99, 131.40, 131.65, 133.67, 134.88, 135.41, 141.85, 142.40, 142.89, 144.69, 150.57, 150.89; Anal. Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4$: C, 52.91; H, 2.96; N, 12.86. Found: C, 52.31; H, 3.06; N, 12.61.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-benzylcarbamoyl oxime (10f)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.530 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. Benzyl isocyanate (147 mg, 1.10 mmol)을 넣고 상온에서 35시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 4) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-benzylcarbamoyl oxime를 얻었다. (210 mg, 77%): mp 185 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3428, 3282, 3057, 2923, 1767; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.23 (s, 3H), 4.52-4.54 (d, 1H), 6.48-6.50 (t, 1H), 7.03-7.05 (d, 2H), 7.24-7.30 (m, 5H), 7.32-7.33 (d, 4H), 7.38-7.39 (d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.25, 45.21, 115.83, 126.57, 127.27, 127.49, 127.79, 128.59, 128.81, 130.14, 130.23, 130.59, 132.64, 134.97, 135.52, 135.94, 137.63, 142.85, 143.30, 148.46, 154.86; Anal. Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 58.44; H, 3.73; N, 10.90. Found: C, 58.65; H, 3.79; N, 10.91.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime (10g)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.530 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. 4-Fluorobenzyl isocyanate (160 mg, 1.10 mmol)을 넣고 상온에서 30시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 3) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime를 얻었다. (250 mg, 89%): mp 188 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3428, 3275, 3045, 2931, 2857,

1904, 1770; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 4.48–4.49 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.99–7.06 (m, 5H), 7.25–7.32 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.22, 44.51, 115.36, 115.57, 115.87, 126.55, 127.81, 128.83, 129.01, 129.10, 130.15, 130.22, 130.58, 132.64, 133.53, 135.01, 135.51, 135.97, 142.89, 143.23, 148.51, 154.84, 160.78, 163.22; Anal. Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{FN}_4\text{O}_2$: C, 56.46; H, 3.41; N, 10.54. Found: C, 56.54; H, 3.55; N, 10.42.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime (10h)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (1.00 g, 2.60 mmol)를 tetrahydrofuran (20 mL)에 녹였다. 4-Chlorobenzyl isocyanate (0.900 g, 5.30 mmol)을 넣고 상온에서 50시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (ethyl acetate : hexane = 1 : 2) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime을 얻었다. (510 mg, 35%): mp 189 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3427, 3321, 3080, 3042, 2931, 2869, 1896, 1753; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25 (s, 3H), 4.48–4.49 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.04–7.06 (d, 2H), 7.28–7.30 (m, 7H), 7.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.21, 44.46, 115.85, 126.48, 127.78, 128.62, 128.66, 128.80, 130.11, 130.19, 130.54, 132.58, 133.21, 134.96, 135.45, 135.93, 136.22, 142.85, 143.15, 148.53, 154.84; Anal. Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2$: C, 54.77; H, 3.31; N, 10.22. Found: C, 54.88; H, 3.46; N, 10.06.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime (10i)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.53 mmol)를 tetrahydrofuran (10 ml)에 녹였다. 4-Bromobenzyl isocyanate (225 mg, 1.10 mmol)을 넣고 상온에서 45시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 3) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime을 얻었다. (130 mg, 41%): mp 179 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 3275, 3041, 2931, 2858, 1912, 1760; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 4.47-4.48 (d, 2H), 6.52 (t, 1H), 7.03-7.06 (d, 2H), 7.19-7.21 (d, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.39-7.40 (d, 1H), 7.44-7.46 (d, 2H), 8.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.24, 44.59, 115.90, 121.40, 126.56, 127.81, 128.84, 129.01, 130.16, 130.23, 130.59, 131.66, 132.66, 135.03, 135.53, 135.99, 136.79, 142.91, 143.22, 148.59, 154.87; Anal. Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrCl}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 50.66; H, 3.06; N, 9.45. Found: C, 50.88; H, 3.15; N, 9.41.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl oxime (10j)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.530 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. 2,4-Dichlorobenzyl isocyanate (212 mg, 1.10 mmol)을 넣고 상온에서 25시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 4) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl

oxime을 얻었다. (50.0 mg, 16%): mp 178 °C; IR (KBr, cm^{-1}): ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H), 4.56–4.57 (d, 2H), 6.75–6.78 (t, 1H), 7.06–7.08 (d, 2H), 7.22–7.32 (m, 5H) 7.39–7.41 (m, 3H), 8.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.42, 42.77, 115.83, 126.57, 127.34, 127.83, 128.86, 129.24, 130.19, 130.63, 130.91, 132.67, 133.82, 134.02, 134.16, 135.06, 136.00, 142.95, 143.28, 148.76, 154.77; Anal. Calcd. For $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_5\text{N}_4\text{O}_2$: C, 51.53; H, 2.94; N, 9.62. Found: C, 47.64; H, 2.74; N, 7.88.

**(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde
O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime (10k)**

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.53 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. 4-Methylbenzyl isocyanate (156 mg, 1.10 mmol)을 넣고 상온에서 40시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 4) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime을 얻었다. (180 mg, 64%); mp 177 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3428, 3283, 3051, 2923, 2858, 1912, 1767; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.47–4.48 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.03–7.06 (d, 2H), 7.12–7.14 (d, 2H), 7.20–7.22 (d, 2H), 7.24–7.29 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.22, 21.14, 44.93, 115.769, 126.55, 127.23, 127.75, 128.76, 129.19, 130.20, 130.55, 132.58, 134.58, 134.91, 135.88, 137.11, 142.80, 143.28, 148.37, 154.78; Anal. Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 59.16; H, 4.01; N, 10.61. Found: C, 58.13; H, 3.97; N, 10.42.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime (10l)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.530 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. 4-Methoxybenzyl isocyanate (172 mg, 1.10 mmol)을 넣고 상온에서 35시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 4) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime을 얻었다. (100 mg, 35%); mp 177 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3428, 3283, 3051, 3011, 2923, 2843, 1776; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.23 (s, 3H) 3.78 (s, 3H), 4.45–4.46 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.84–6.86 (d, 2H), 7.04–7.06 (d, 2H), 7.24–7.29 (t, 6H), 7.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.19, 44.64, 55.23, 113.90, 115.77, 126.51, 127.75, 128.66, 128.75, 129.69, 130.07, 130.19, 130.54, 132.55, 134.89, 135.45, 135.86, 142.78, 143.25, 148.32, 154.74, 158.79; Anal. Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_3$: C, 57.42; H, 3.89; N, 10.30. Found: C, 56.40; H, 3.94; N, 9.93.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

O-4-chlorophenethylcarbamoyl oxime (10m)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (200 mg, 0.530 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. 4-Chlorophenethyl isocyanate (191 mg, 1.10 mmol)을 넣고 상온에서 52시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 4) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenethylcarbamoyl

oxime을 얻었다. (180 mg, 60%); mp 174 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3416, 3321, 3082, 3042, 2931, 2867, 1904, 1753; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.09 (s, 3H), 2.86–2.90 (t, 2H), 3.58–3.63 (q, 2H), 6.18–6.21 (t, 1H), 7.05–7.07 (q, 2H), 7.14–7.16 (d, 2H), 7.24–7.25 (d, 1H), 7.26–7.28 (m, 3H), 7.29–7.30 (m, 1H), 7.30–7.31 (d, 1H), 7.39–7.40 (d, 1H), 8.45 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.10, 35.13, 41.98, 115.66, 126.51, 127.79, 128.63, 128.81, 129.95, 130.13, 130.19, 130.57, 132.24, 132.59, 134.97, 135.50, 135.92, 136.74, 142.83, 143.25, 148.40, 154.67; Anal. Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2$: C, 55.54; H, 3.59; N, 9.96. Found: C, 55.63; H, 3.59; N, 9.95.

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime (10n)

(E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9** (150 mg, 0.410 mmol)를 tetrahydrofuran (10 mL)에 녹였다. Furfuryl isocyanate (97.0 mg, 0.820 mmol)을 넣고 상온에서 40시간 교반 했다. 반응 종결 후 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 (tetrahydrofuran : hexane = 1 : 2) 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 화합물 (E)-5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime을 얻었다. (110 mg, 56%); mp 185 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 3283, 3051, 2931, 1776; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H), 4.50–4.51 (d, 2H), 6.28–6.31 (d, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.05–7.07 (d, 2H), 7.28–7.30 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 10.22, 38.22, 107.40, 110.32, 115.85, 126.53, 127.78, 128.78, 130.10, 130.20, 130.57, 132.59, 134.93, 135.47, 135.90, 142.11, 142.83, 143.22, 148.50, 150.58, 154.54; Anal. Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_3$: C, 54.84; H, 3.40; N, 11.12. Found: C, 54.47; H, 3.43; N, 10.90.

2. Biological evaluation

1) *In vitro* test

i) 화합물의 준비

Cold CP-55,940 (Tocris, 0949)를 DMSO에 녹여 10 mM의 용액을 만든 후 binding buffer (50 mM Tris/HCl, 3 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.25% BSA, pH 7.4)에 희석하여 100 μ M 농도의 non-specific binding 용액을 준비하였다. 그리고 DMSO를 binding buffer에 희석하여 0.5% 농도의 total binding 용액을 준비하였다. Hot CP-55,940 (NEN life science, NET-1051)을 DMSO에 1 μ M로 녹인 후 binding buffer에 희석하여 2.222 nM 농도의 radio-ligand 용액을 준비하였다. 합성한 화합물과 대조물질인 rimonabant는 DMSO에 녹여 20 mM 용액을 만든 후 binding buffer에 희석하여 100 μ M 용액으로 준비하였다. 실험 시 binding buffer에 희석하여 세 가지의 농도로 준비하였다. (Rimonabant의 경우 1 nM, 10 nM, 100 nM, 화합물 **6a-e**과 **10a-n**의 경우 10 nM, 100 nM, 1000 nM)

ii) 단백질의 준비

-70 $^{\circ}$ C에 보관한 rat brain cortex를 25 $^{\circ}$ C 수욕상태에서 5분간 녹인 후 16000 rpm으로 20초간 homogenate하고 binding buffer에 희석하여 556 mg/ml로 만들었다. 상온에서 5분간 방치하여 침전물을 가라앉힌 후 상등액만 사용하였다.

iii) 실험 방법

Well plate에 단백질 90 μ L와 radio-ligand 90 μ L를 넣고 cold CP-55,940, 0.5% DMSO 용액, 혹은 화합물 용액을 넣어 30 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 incubation하였다. Cell harvester로 GF/C filter membrane 96 well plate (Packard, 6005174)에 binding 시키고 binding buffer로 15회 씻어준 후 1시간 동안 실온에 방치하여 membrane을 건조하였다. Scintillation cocktail (Microscint-20, Perkin-Elmer)을 20 μ L/well에 가한 후 실온에서 1시간 동안 equilibration하고 Top-counter로 radio-activity를 측정한 후 세가지 농도에서 non-specific binding의 radio-activity를 제한 값을 기준으로 total-binding의 radio-activity에 대한 inhibition %를 구하였다. 각 농도의 값을 점으로 찍고 선형으로 연결하여 inhibition %의 값이 50%가 되는 농도를 구하였다.

2) *In vivo* test

7주 된 수컷 C57BL/6 mice에 35.5 (w/w)% high fat 사료를 4개월간 공급하여 DIO (Diet Induced Obesity) model을 유발하였다. 7일 동안 매일 오후 2시에 체중 및 사료량을 측정한 후 vehicle (0.5% MC) 및 약물 (rimonabant 3 mpk, **10h** 3, 10 mpk)를 복강투여 하였다.

V. 결론 (Conclusions)

현재 세계적인 문제로 대두되고 있는 비만에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 비만 치료제도 꾸준히 개발되고 있다. 최근 화제가 되었던 rimonabant는 체중을 줄이고 담배도 끊을 수 있는 등 여러 가지 장점을 가지고 있지만 중추신경계에 나타나는 우울증, 불안증, 불면증 등의 부작용 때문에 우울증 환자에게는 쓸 수 없다는 단점을 가지고 있다. 본 연구에서는 이러한 rimonabant의 부작용은 줄이면서 약효는 유지할 수 있는 비만 치료제를 개발하기 위하여 여러 유사체를 합성하고 이의 약리 효과를 측정하였다.

카나비노이드 수용체-1의 pocket 크기를 알아보기 위해 chain의 길이가 다른 여러 화합물을 합성하였다. 카나비노이드 수용체-1을 저해하는 효과를 *in vitro* test로 검색한 결과 O-alkyl oxime 계열의 화합물은 대조물질인 rimonabant에 비해 저해 활성이 10배에서 최고 1000배 떨어지는 것으로 밝혀졌으며 carbamoyl oxime 계열의 화합물은 저해 활성이 높은 것을 확인하였다. 이를 통해 카나비노이드 수용체-1의 pocket에 rimonabant보다 bulky한 화합물이 도입될 수 있는 공간이 존재함을 확인하였다. 그 중 3-chlorobenzyl 구조를 가지는 화합물 **10h**가 가장 좋은 약리효과를 나타냈으며 rimonabant에 비해 수용체 저해 활성이 50% 낮은 것을 확인하였다. 탄소 체인의 길이를 고려하면 phenyl기를 가지는 화합물 **10c**와 phenethyl기를 가지는 화합물 **10m**에 비해 benzyl기를 가지는 화합물 **10h**의 약리효과가 6배 이상 높음을 확인하였다. 가장 저해 활성이 좋은 화합물 **10h**를 비만을 유도한 쥐에 복강 투여한 결과 rimonabant의 50%의 약효를 보였는데, rimonabant에 비해 좋은 약효를 얻지 못하였으나 쥐의 체중이 감소하고 사료 섭취량이 줄어드는 것을 확인하였다.

VI. 참고 문헌 (Reference)

1. J.C.G. Halford, *Appetite*, 46, pp.6–10, 2006
2. Karl G. Hofbauer, Janet R. Nicholson, and Olivier Boss. “The Obesity Epidemic: Current and Future Pharmacological Treatments.” *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47, pp.565–592, 2007
3. Lavie, C. J., Milani, R. V. “Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox?” *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, pp.677–679, 2003
4. Schindler, T. H., Cardenas, J., Prior, J. O., Facta, A. D., Kreissk, M. C., Zhang, X. L., Sayre, J., Dahlbom, M., Licinio, J., and Schelbert, H. R. “Relationship between increasing body weight, insuline resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function”. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, pp.1188–1195. 2006
5. Must, A., Jacques, P. F., Dallal, G. E., Bajema, C. J., and Dietz, W. H. “Long-term morbidity and mortality of overweight adolescent. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935.” *N. Engl. J. Med.* 327, pp.1350–1355, 1992
6. Anon, “Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.” *N. Engl. J. Med.* 339, pp.1349–1357, 1998
7. Thomas, F., Bean, K., Pannier, B., Oppert, J. M., Guize, L., and Benetos, “A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factor.” *Hypertention*, 46, pp.654–659, 2005
8. Suk, S., H., Sacco, R., L., Borden-Albala, B., Cheun, J. F., Pittman, J. G., Elkind, M.

S., and Paik, M. C. "Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study." *Stroke*, 34, pp.1586–1592, 2003

9. Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C. P., Jr., and Yaffe, K. "Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study." *BMJ*, 330, pp.1360, 2005

10. Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Sanderson, W. T., Burchfiel, C. M., Kashon, M., Sharp, D. S., Masaki, K. H., Curb, J. D., and Petrovitch, H. "Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from Honolulu-Asia Aging Study." *J. Neurol.* 250, Suppl 3, pp.III30–III39, 2003

11. Chen, X., Wu, B., and Kendler, K. S. "Association study of the Epac gene and tobacco smoking and nicotine dependence." *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet* 129, pp.116–119, 2004

12. Gangwisch, J. and Heymsfield, S. "Sleep deprivation as a risk factor for obesity: Result based on the NHANES I." *Obesity Research*, 12, pp.A11, 2004

13. Gangwisch, J. E., Malaspina, D., Boden-Albala, B., and Heymsfield, S. B. "Inadequate sleep as a risk factor for obesity: Analyses of the NHANES I." *Sleep*, 28, pp.1289–1296, 2005

14. Spiegel, A., Nabel, E., Volkow, N., Landis, S., and Li, T. K. "Obesity on the brain." *Nat Neurosci*, 8, pp.552–553, 2005

15. Spiegel, K., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Copinschi, G., Penev, P. D., and Van Cauter, E. "Leptin levels are dependent on sleep duration: Relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, pp.5762–5771, 2004

16. Werner, R. A., Albers, J. W., Franzblau, A., and Armstrong, T. J. "The relationship

between body mass index and the diagnosis of capal tunnel syndrome.” *Muscle Nerve*, 17, pp.632–636, 1994

17. Nordstorm, D. L., Vierkant, R. A., DeStefano, F., and Layde, P. M. “Risk factor for capal tunnel syndrome in a general population.” *Occup. Environ. Med.* **1997**, 54, 734–740.

18. GEORGE A. BRAY and DONNA H. RYAN “Drug Treatment of the Overweight Patient.” *GASTROENTEROLOGY*, 132, pp.2239–2252, 2007

19. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, et al. “Retrospective population-based analysis of the dose–response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers”. *Clin. Pharmacol. Ther.* 56, pp.82–85, 1994

20. Hauner H. *Orlistat*. See Ref. 127, pp.219–243, 2004

21. Curran MP, Scott LJ. “Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity”. *Drugs*, 64, pp.2845–2864, 2004

22. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, et al. “Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity”. *Ann. Intern. Med.* 142, pp.532–546, 2005

23. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, et al. “Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial”. *JAMA*, 281, pp.235–242, 1999

24. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. “The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review”. *Arch. Intern. Med.* pp.994–1003, 2004

25. Ryan DH. *Sibutramine*. See Ref. 127, pp.245–266, 2004

26. Birkenfeld AL, Schroeder C, Pischon T, Tank J, Luft FC, et al. “Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation in obese hypertensive patients—sibutramine and blood pressure”. *Clin. Auton. Res.* 15, pp.200–206, 2005

27. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. “Effects of the

- cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study". *Lancet*, 365, pp.1389-1397, 2005
28. Raj S., Padwal, Sumit R., Majumdar "Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant" *Lancet*, 369, pp.71-77, 2007
29. Kirkham TC, Williams CM. "Endogenous cannabinoids and appetite" *Nutr. Res. Rev.* 14, pp.65-86, 2001
30. Siler JF, Sheep WL, Bates LB, et al. "Marihuana smoking in Panama" *Mil. Surg.* 73, pp.269-280, 1993
31. Williams CM, Kirkham TC. "Anandamide induces overeating: Mediation by central cannabinoid (CB1) receptors" *Psychopharmacology (Berl)*, 143, pp.315-317, 1999
32. Danielle Duffy and Daniel Rader, "Endocannabinoid Antagonism: Blocking the Excess in the Treatment of High-Risk Abdominal Obesity" *TCM*, Vol. 17, No. 2., 2007
33. Rouxi L., Qian L., Pusheng F., Sonyuan L., Susanthi R. F., Deirdre McC., Roger P. and Alexandros M. " Structure-activity relationships of pyrazole derivatives as cannabinoid receptor antagonists" *J. Med. Chem.* 42, pp.769-776, 1999
34. Eun-Ae Chung, Chang-Woo Cho, and Kyo Han Ahn, "Direct Conversion of Carboxylic Esters into Ketones Using Organoaluminum Complexes" *JOC*, 63, pp.7590-7591, 1998

Abstract

Cannabinoids derive their name from *Cannabis sativa* (marijuana). Cannabinoid receptors (CB receptors) exist in our body and their two subtypes, cannabinoid receptor-1 (CB₁ receptor) and cannabinoid receptor-2 (CB₂ receptor), have a difference in location and effect. CB₁ receptors are found in high abundance in central nerve system and they have an antagonistic effect on obesity. Rimonabant, the first CB₁ receptor blocker, was initially intended as an anti-obesity and smoking-cessation dual-purpose drug. However, it has some side effects such as nausea, dizziness, diarrhea, vomiting, headache and depression. In this July, FDA advisory panel voted not to recommend approval for the product over concerns that the drug may be linked to psychiatric adverse events. Accordingly, Sanofi-aventis withdrew its US marketing application for rimonabant.

As a part of program of a developing new anti-obesity agent, we have investigated a series of oxime analogues of rimonabant for the purpose of reducing the CNS side effect while the affinity of an antagonistic CB₁ receptor activity is maintained. We successfully synthesized the oxime analogues **6a-e** of the CB₁ receptor antagonist rimonabant to introduce a hydrophobic moiety from ketone and hydroxylamine compounds. Second, we synthesized the carbamoyl oxime analogues **10a-n** of the CB₁ receptor antagonist rimonabant to know the pocket size of CB₁ receptor. We stretch chain length from aldehyde instead of ketone, hydroxylamine hydrochloride and isocyanate compounds.

Among the synthesized compounds, 4-chlorophenyl carbamoyl oxime moiety (**10h**) showed about an half potency in CB₁ receptor inhibition compared to rimonabant. Compound **10h** showed the reduction of the body weight and feeding behavior of HF-DIO mice, but the activity was less than rimonabant, 30% for body weight reduction and 50%

for appetite reduction.

Appendix

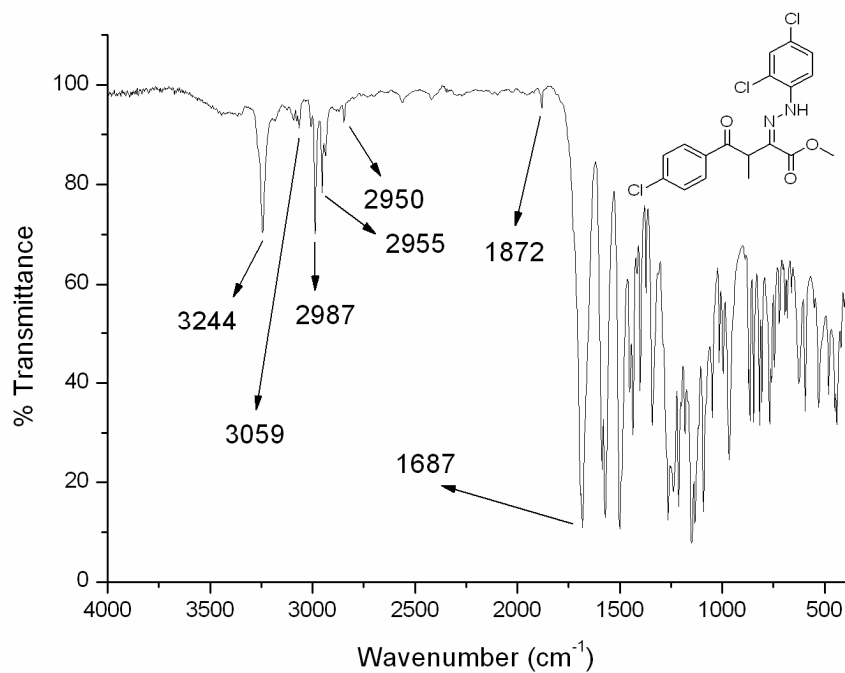


그림 9. FT-IR of (Z)-methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate **3**

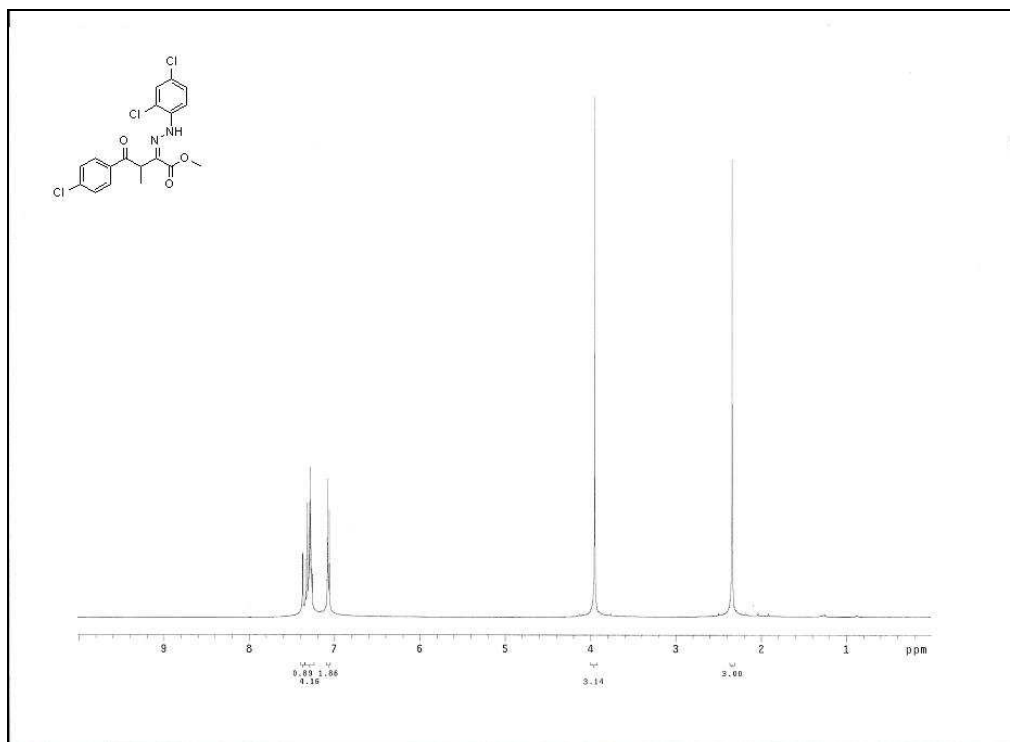


그림 10. ^1H NMR of (Z)-methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate **3**

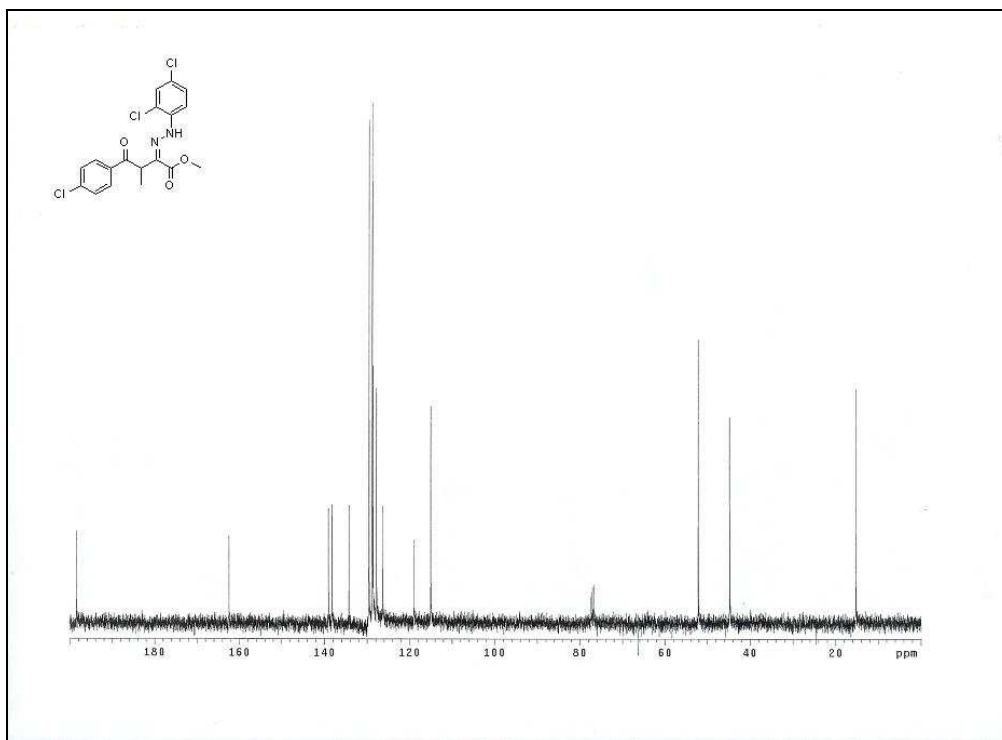


그림 11. ^{13}C NMR of (Z)-methyl 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-(2,4-dichlorophenyl)hydrazono)-3-methyl-4-oxobutanoate **3**

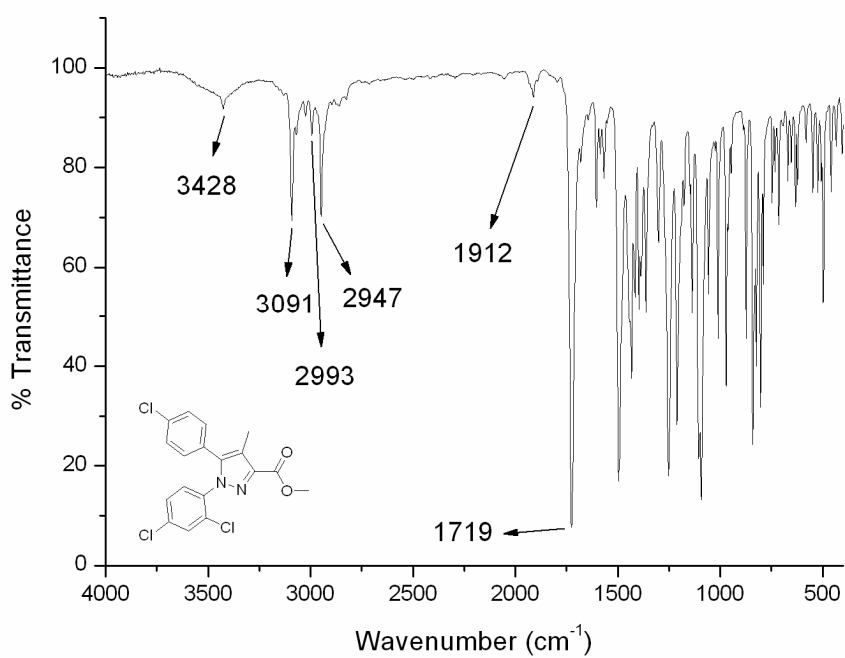


그림 12. FT-IR of methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate **4**

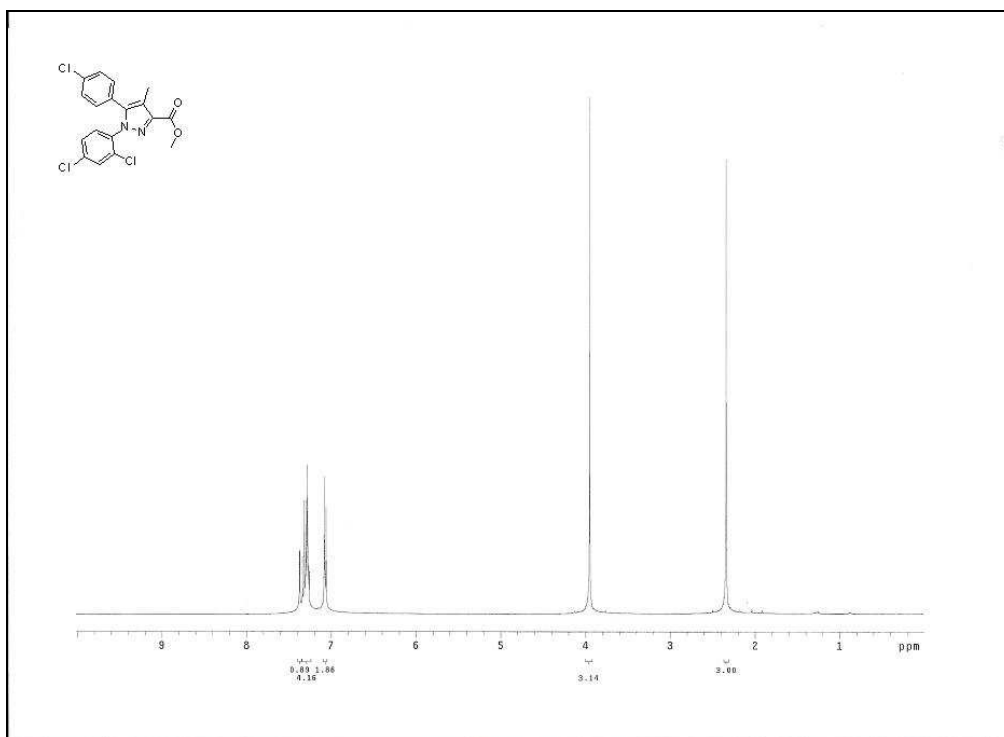


그림 13. ^1H NMR of methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate **4**

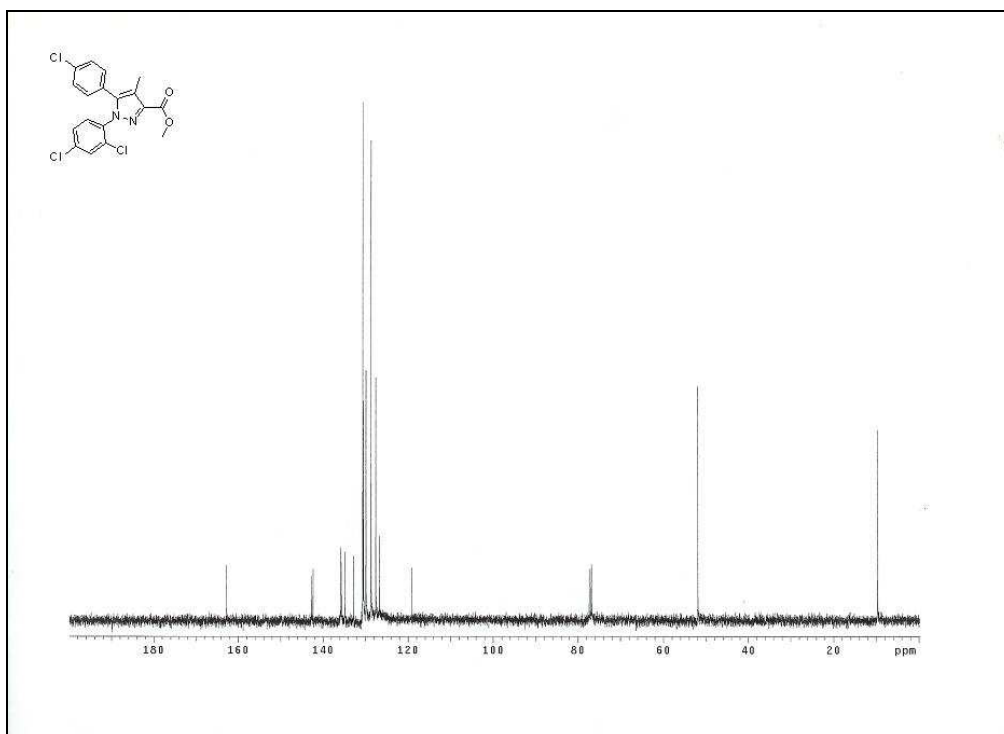


그림 14. ^{13}C NMR of methyl 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate **4**

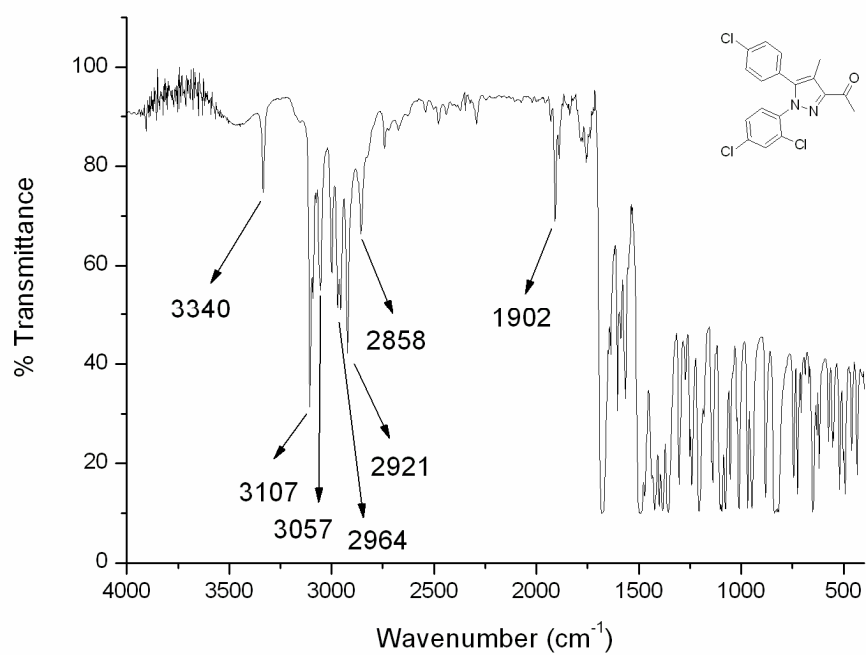


그림 15. FT-IR of 1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5**

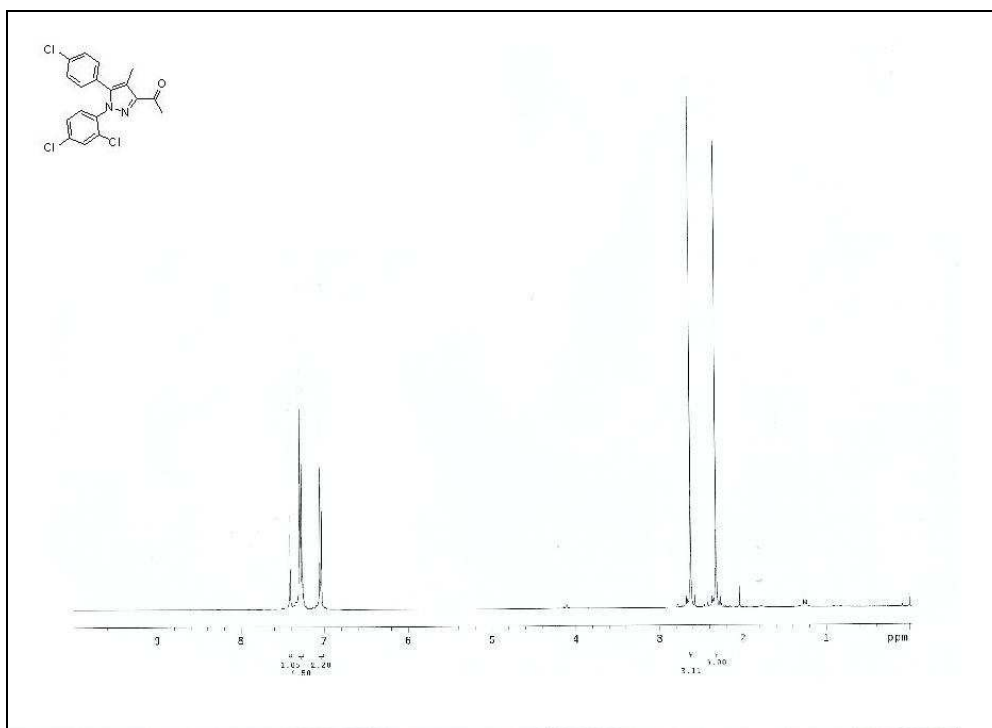


그림 16. ^1H NMR of 1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5**

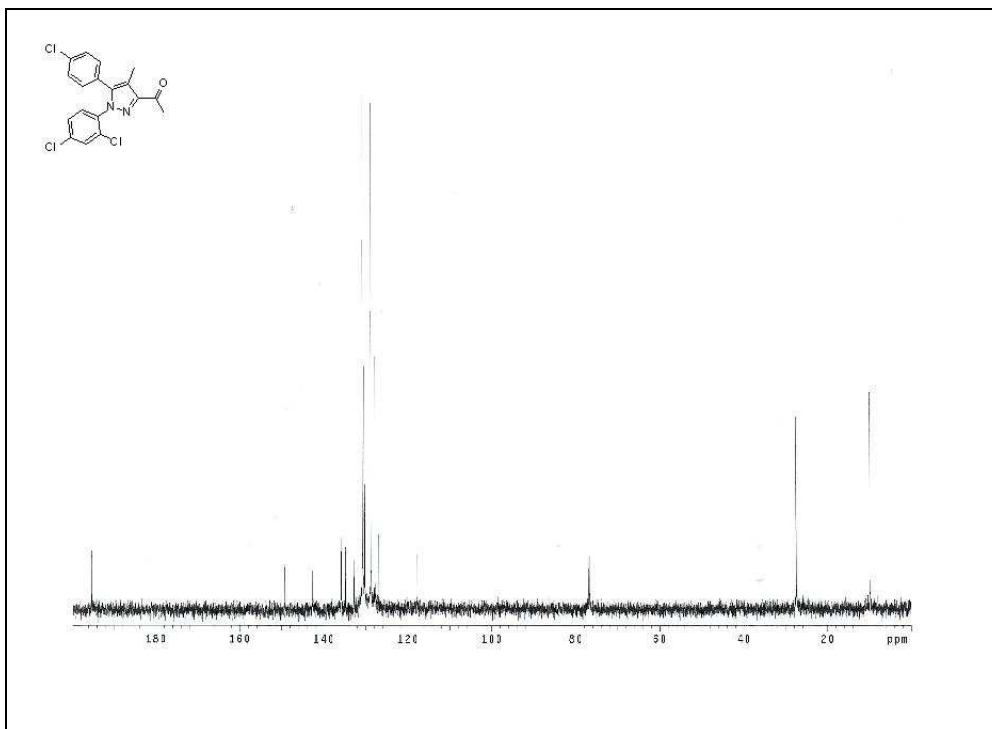


그림 17. ^{13}C NMR of 1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone **5**

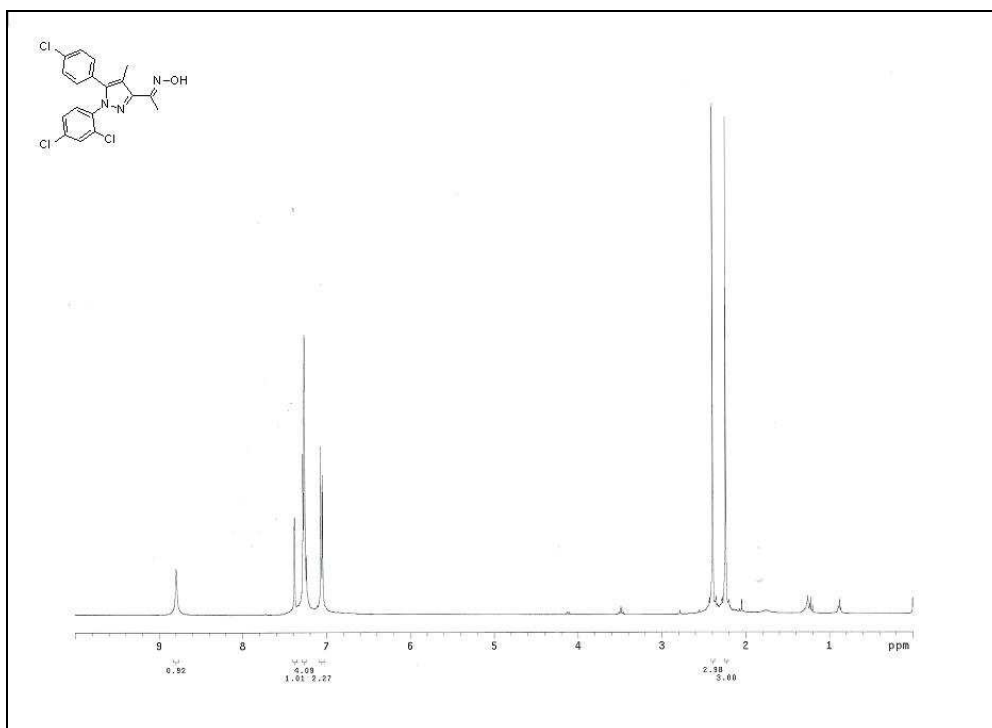


그림 18. ^1H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone oxime **6a**

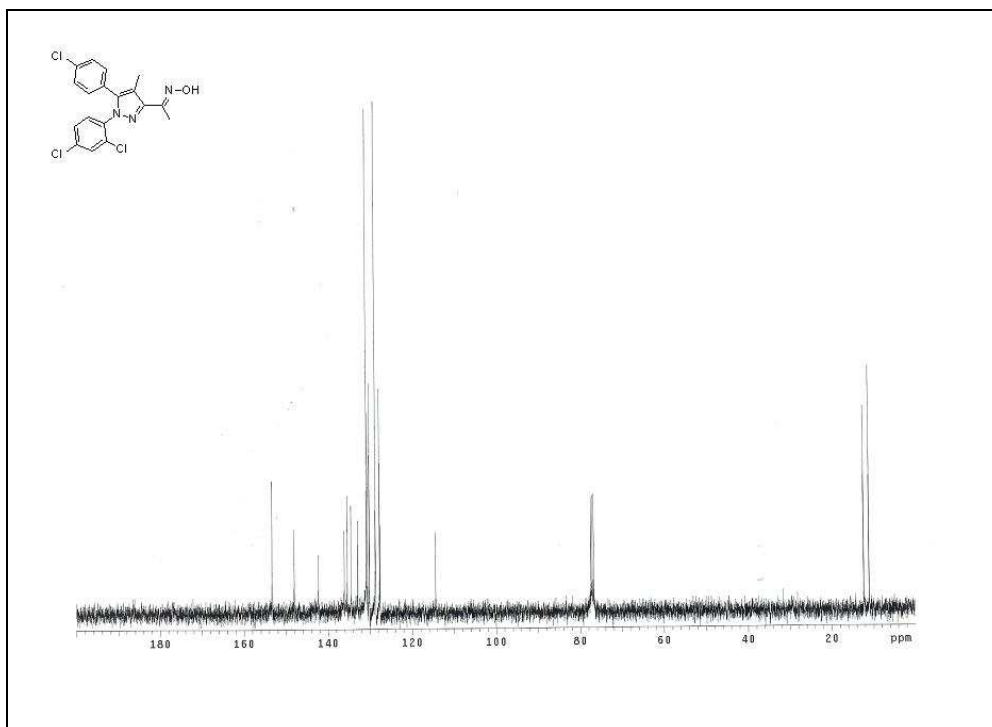


그림 19. ^{13}C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone oxime **6a**

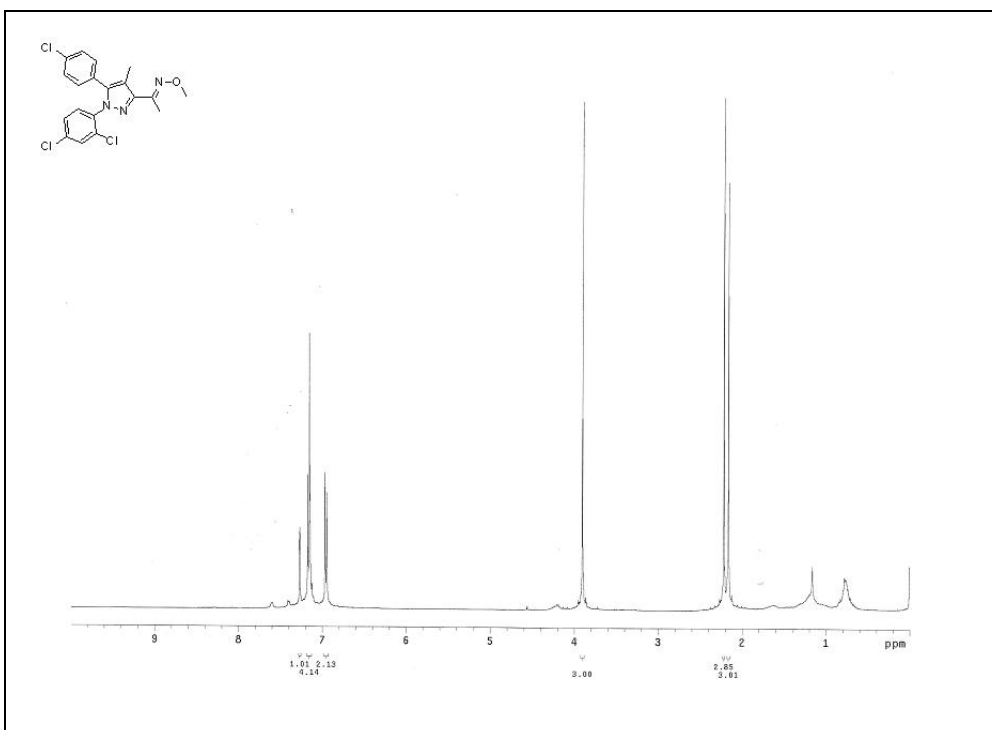


그림 20. ^1H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-methyl oxime **6b**

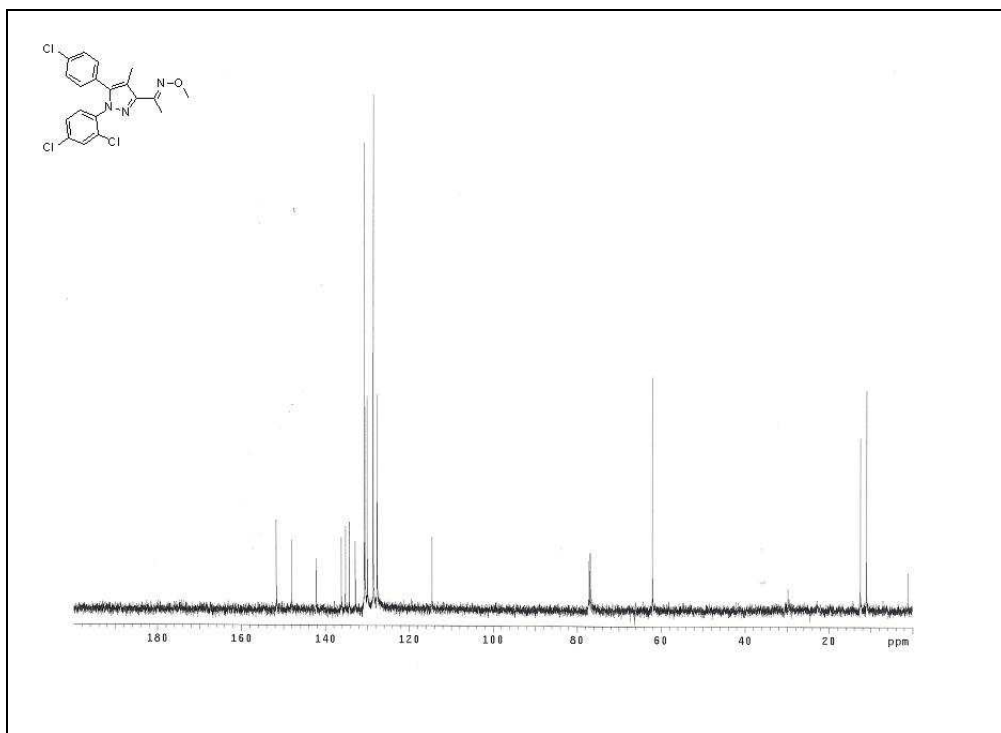


그림 21. ^{13}C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-methyl oxime **6b**

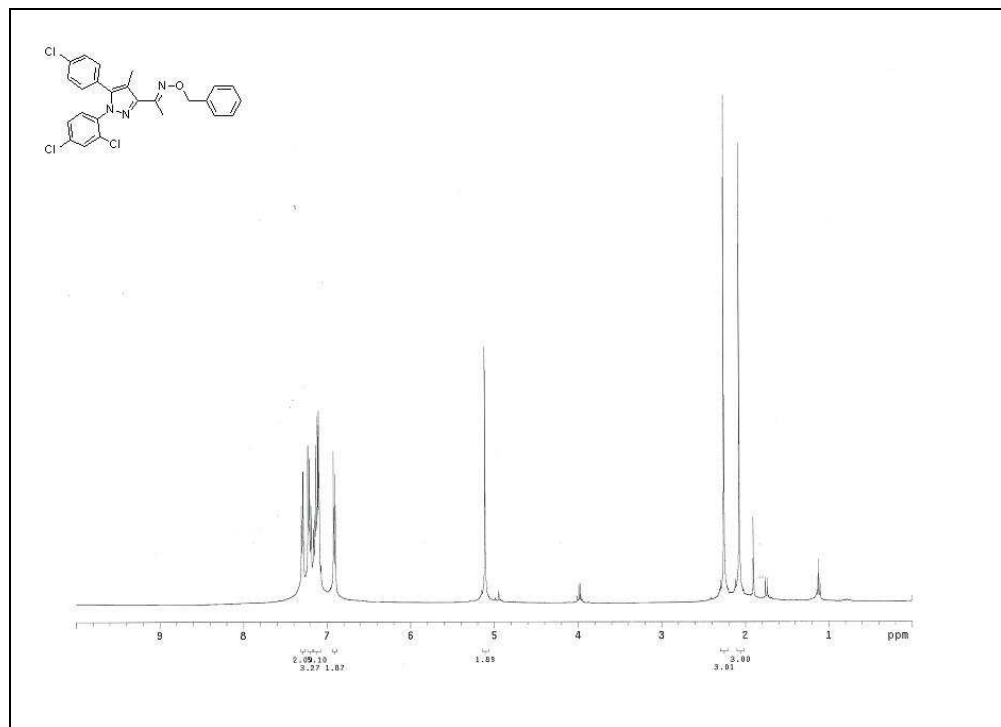


그림 22. ^1H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-benzyl oxime **6c**

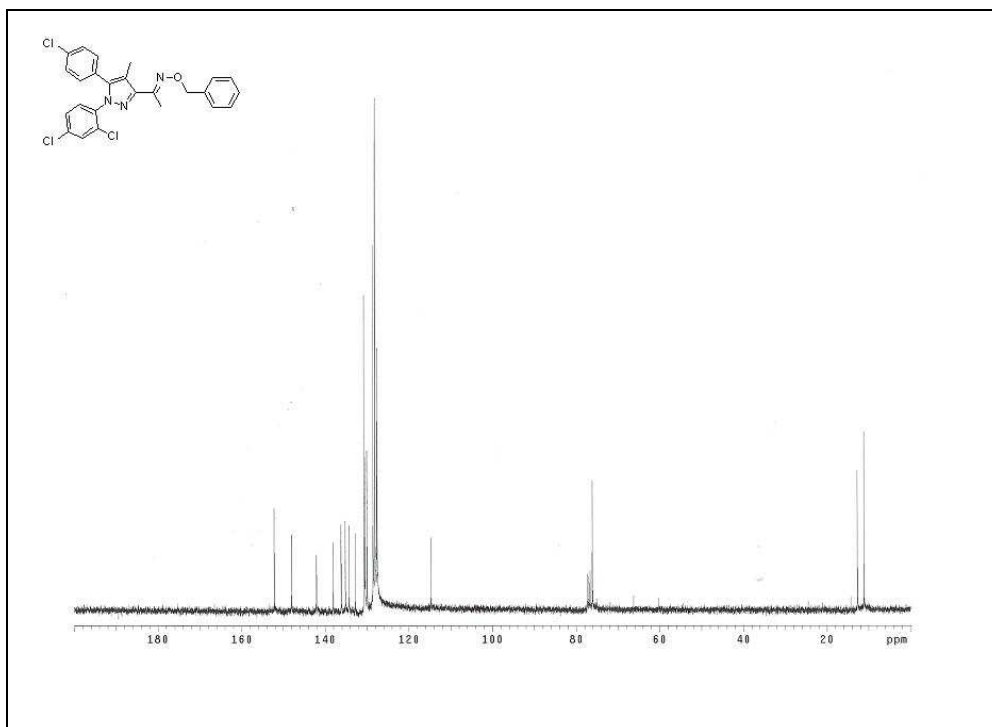


그림 23. ^{13}C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-benzyl oxime **6c**

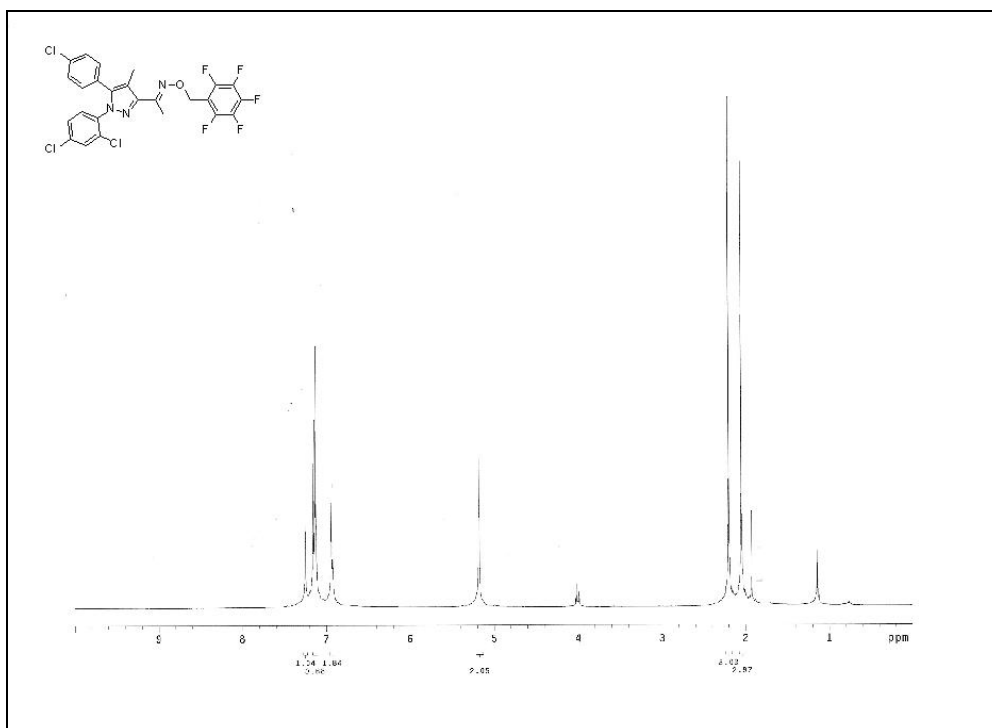


그림 24. ^1H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-perfluorobenzyl oxime **6d**

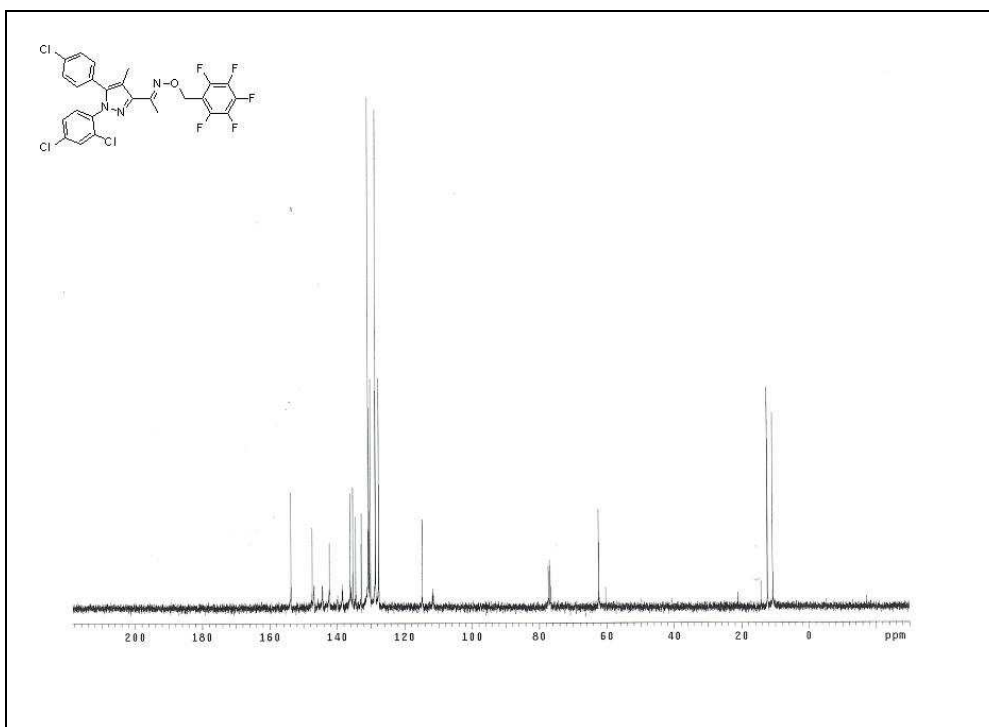


그림 25. ^{13}C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-perfluorobenzyl oxime **6d**

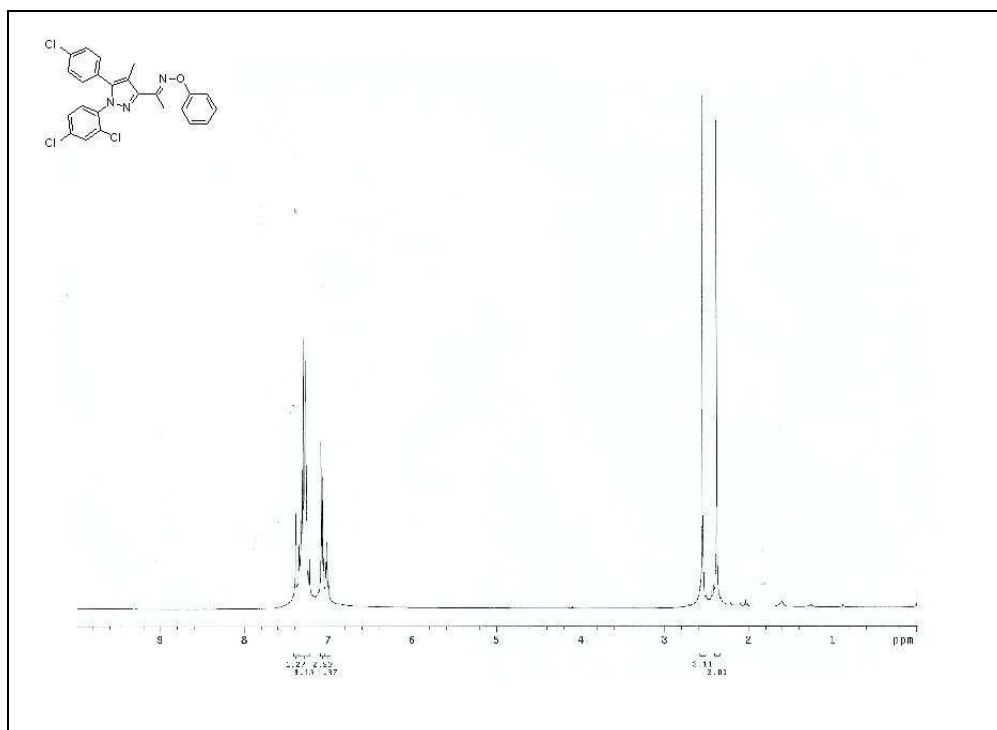


그림 26. ^1H NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-phenyl oxime **6e**

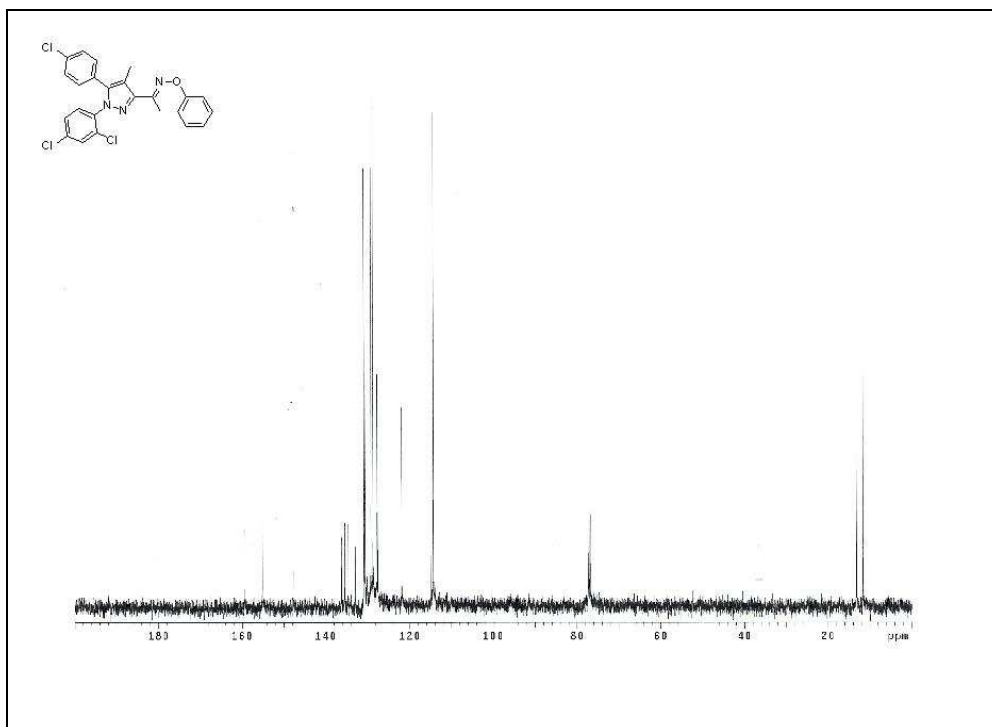


그림 27. ¹³C NMR of (E)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)ethanone O-phenyl oxime **6e**

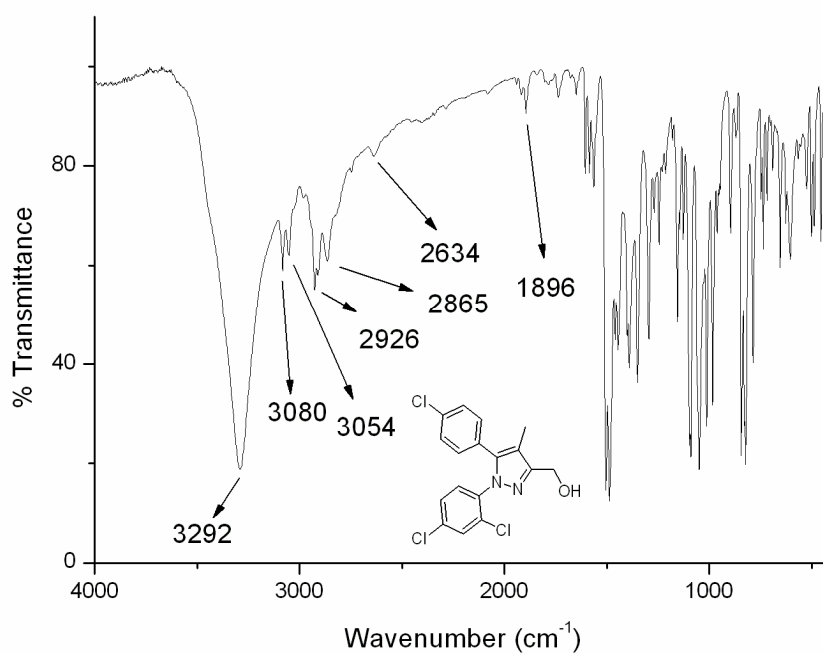


그림 28. FT-IR of (5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol **7**

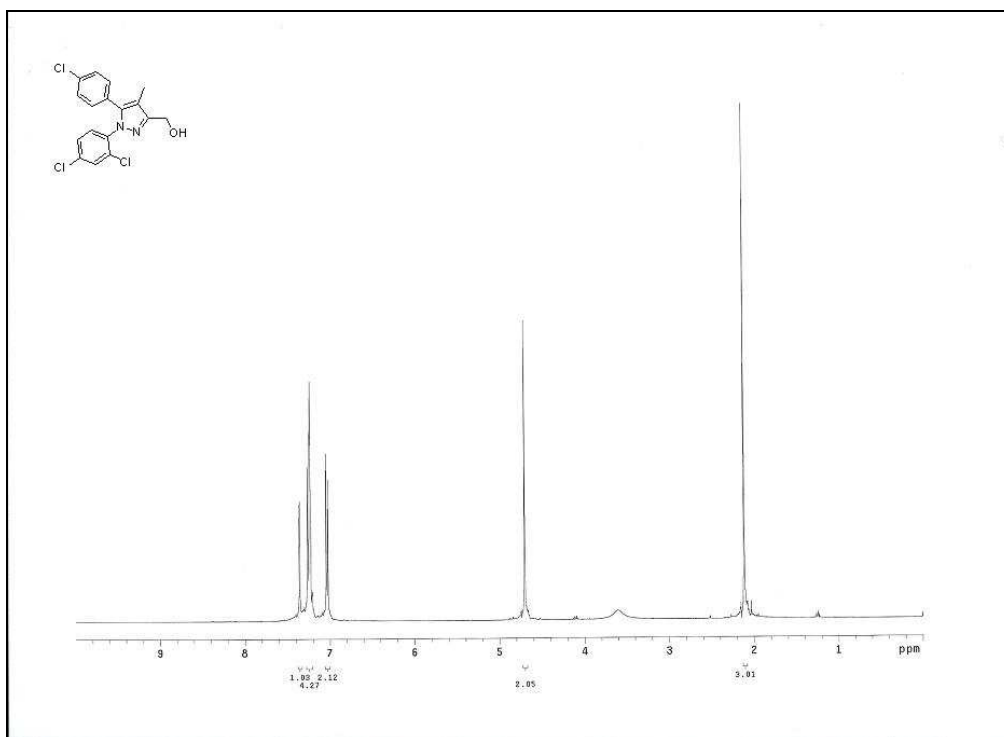


그림 29. ^1H NMR of (5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol **7**

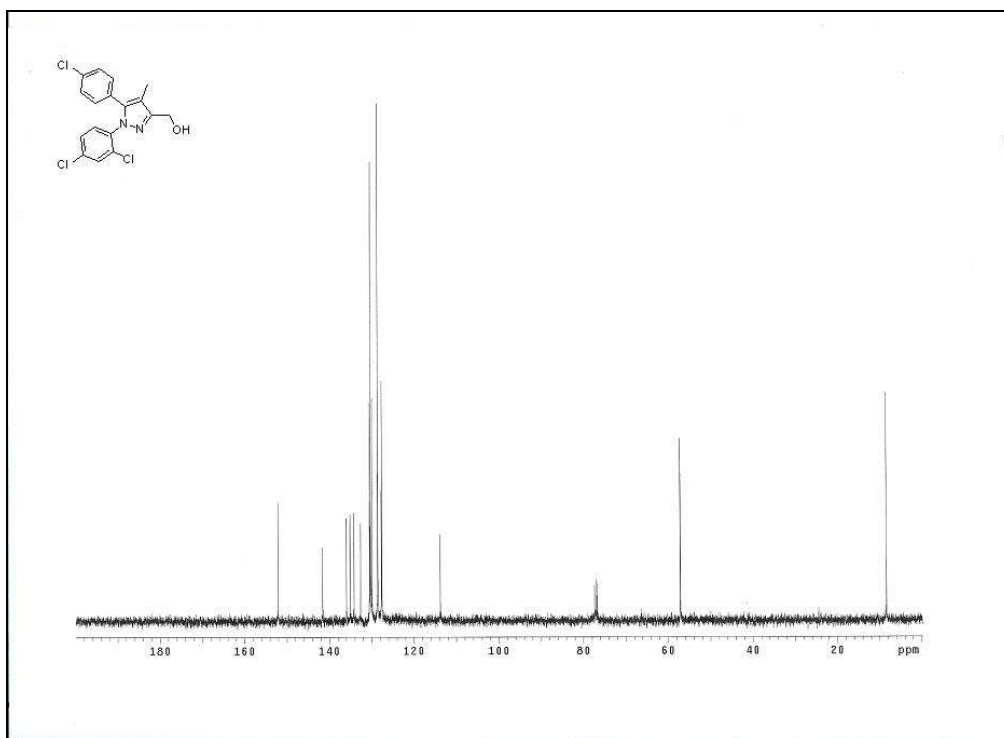


그림 30. ^{13}C NMR of (5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanol **7**

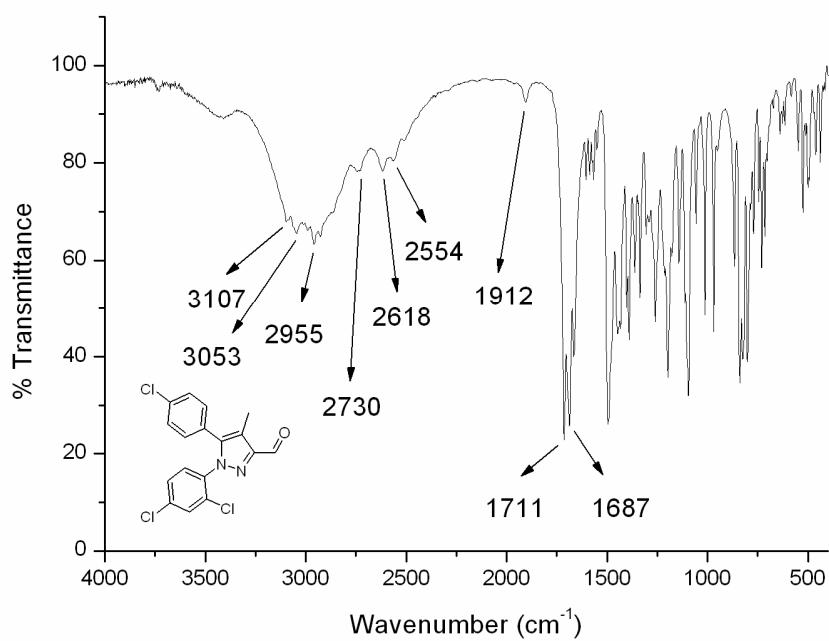


그림 31. FT-IR of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde **8**

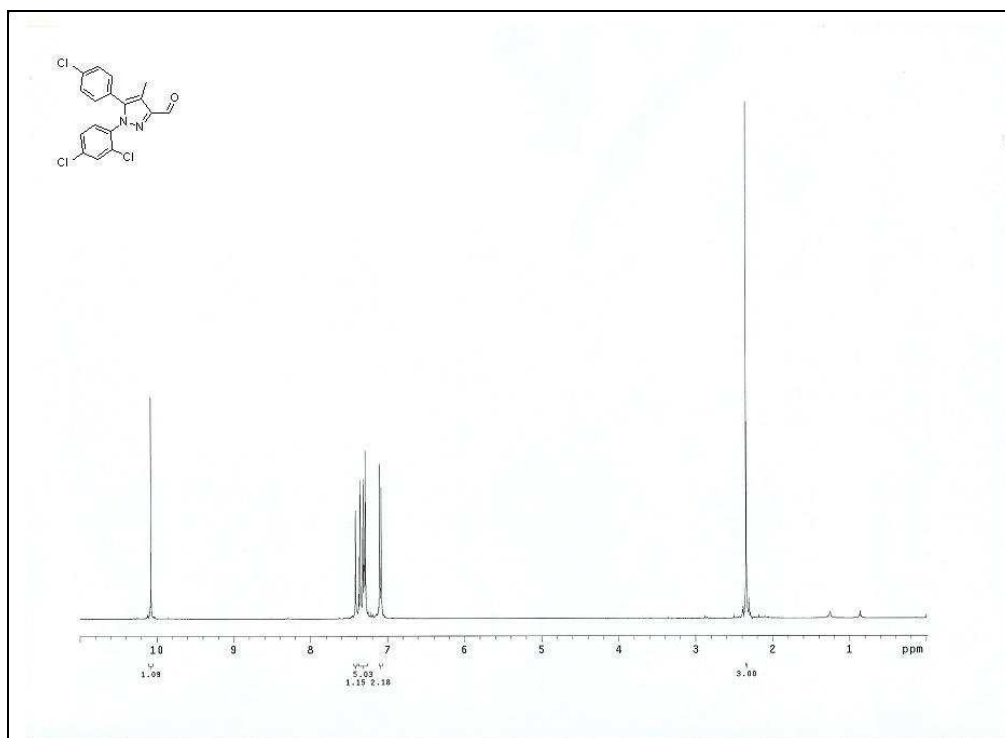


그림 32. ^1H NMR of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde **8**

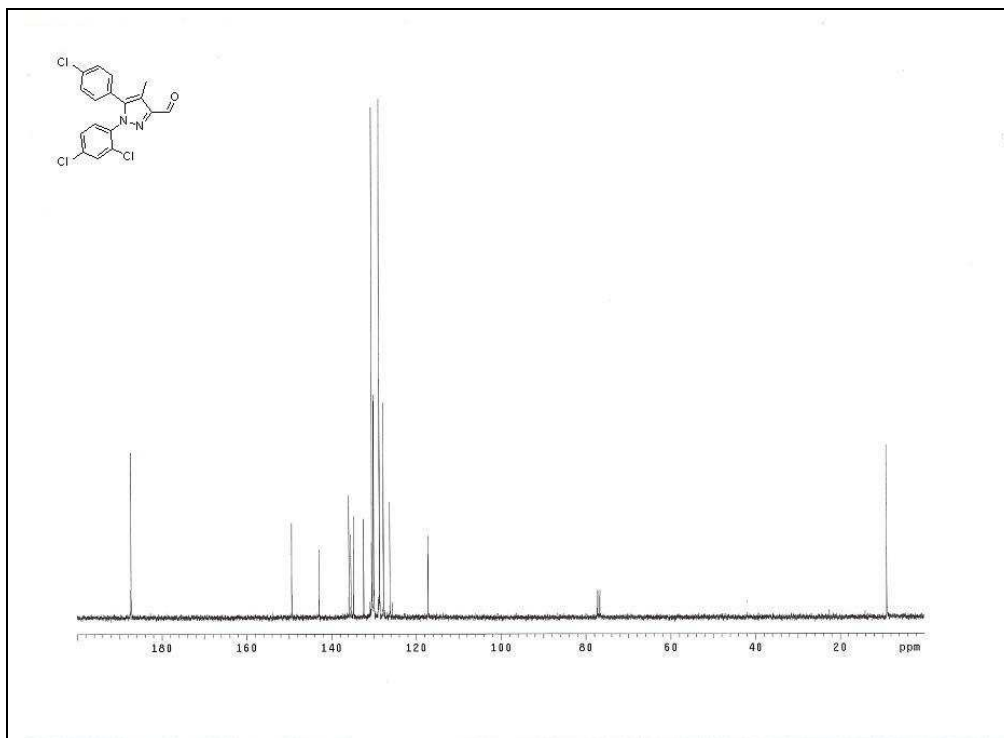


그림 33. ^{13}C NMR of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde **8**

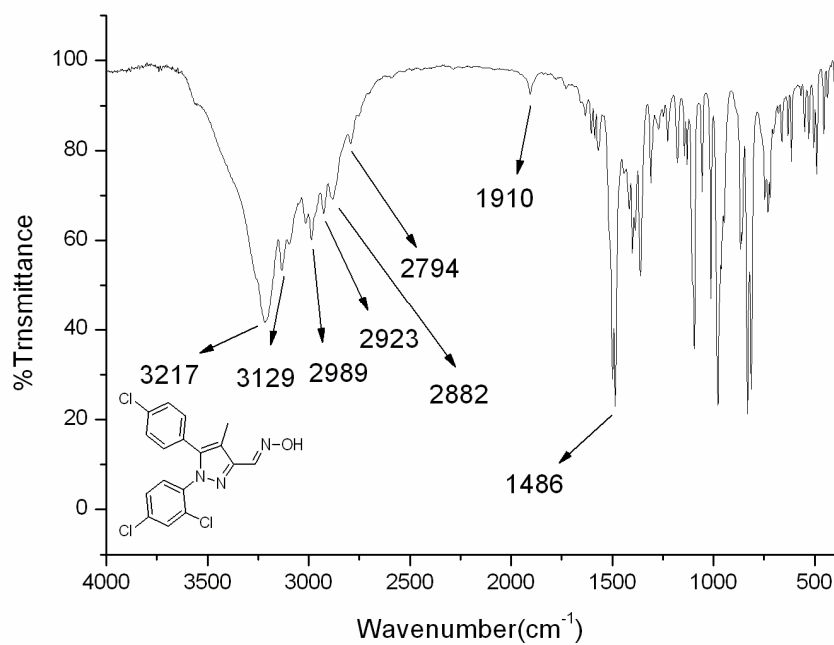


그림 34. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9**

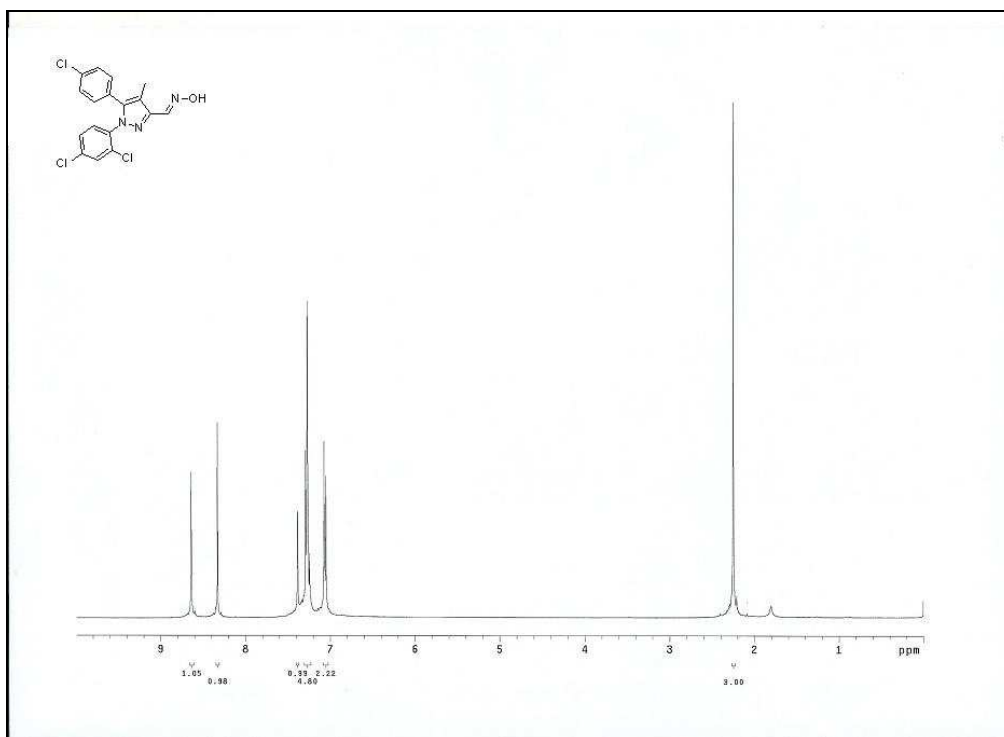


그림 35. ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9**

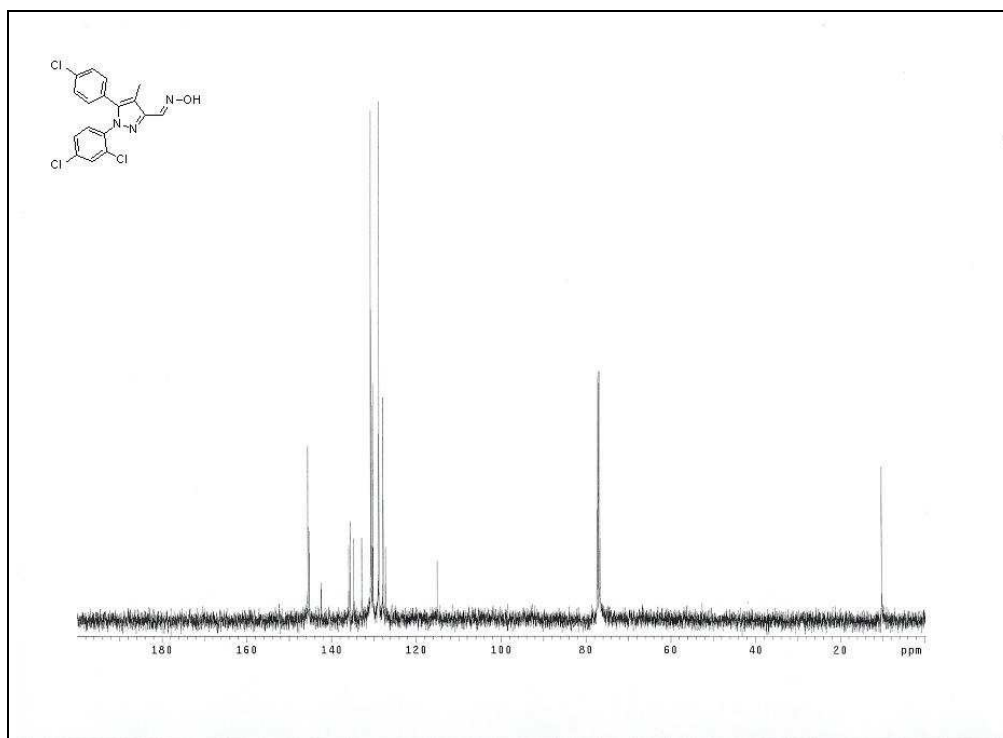


그림 36. ¹³C NMR of ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde oxime **9**

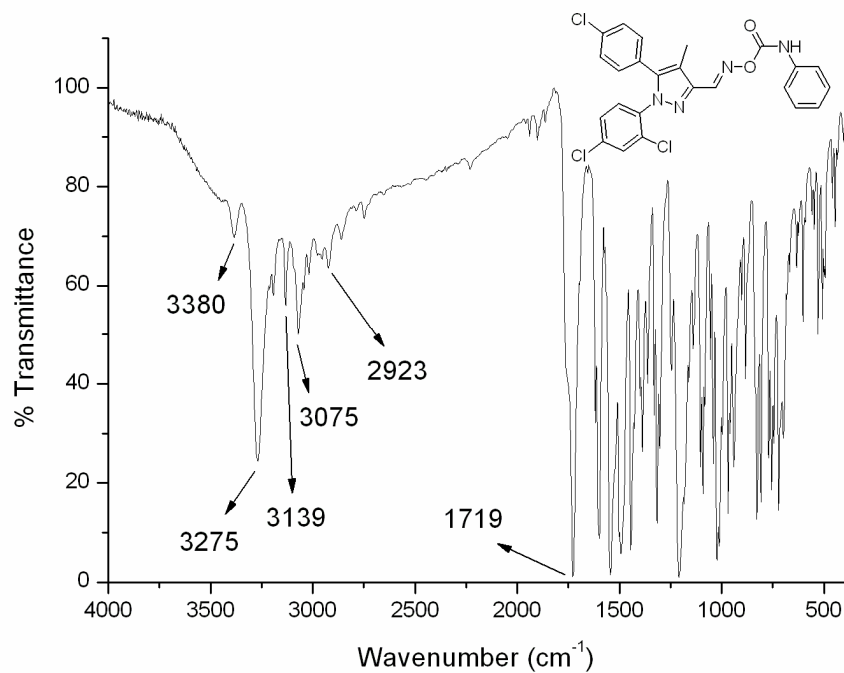


그림 37. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime **10a**

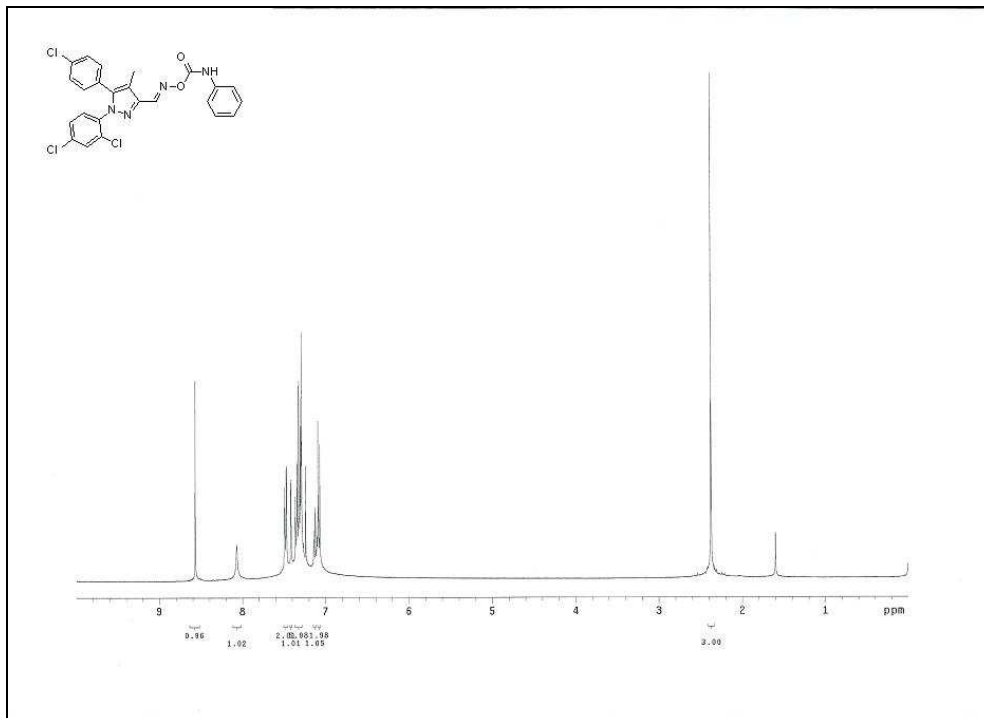


그림 38. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime **10a**

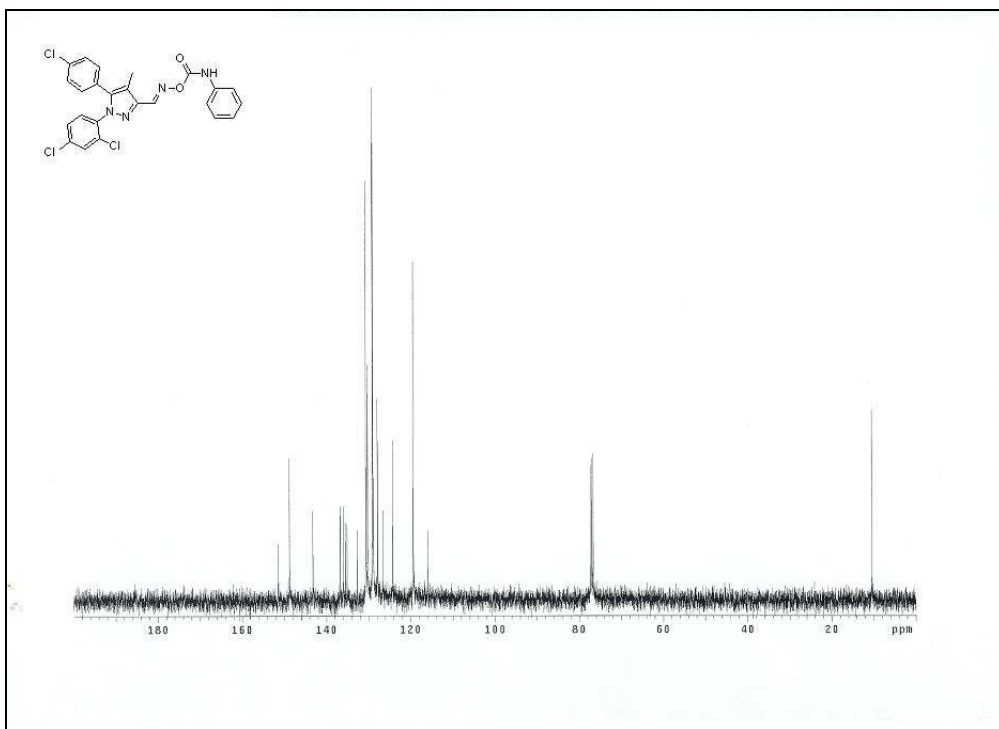


그림 39. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-phenylcarbamoyl oxime **10a**

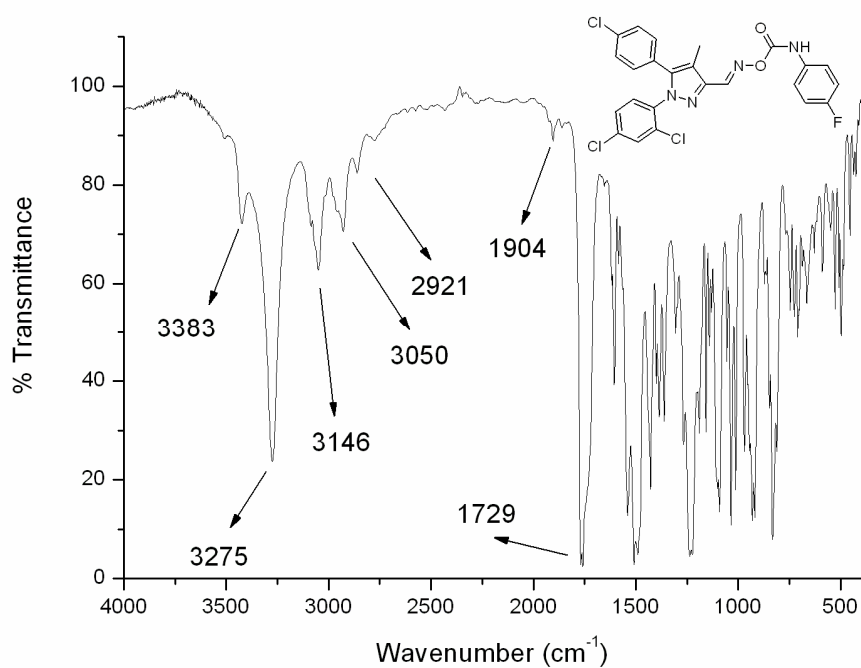


그림 40. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime **10b**

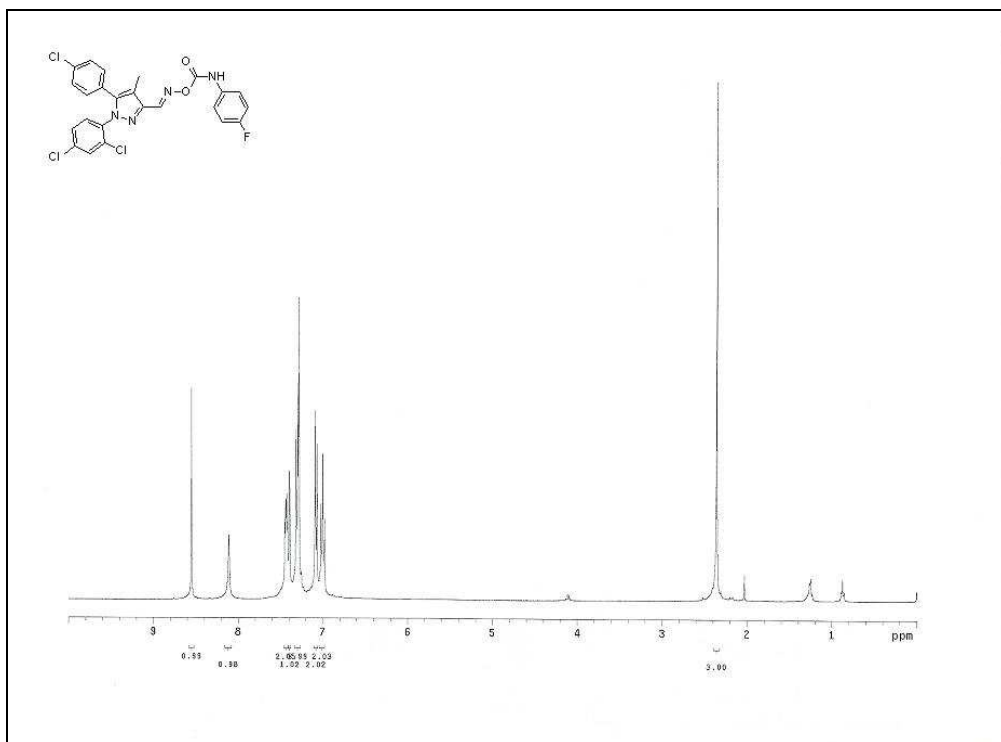


그림 41. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime **10b**

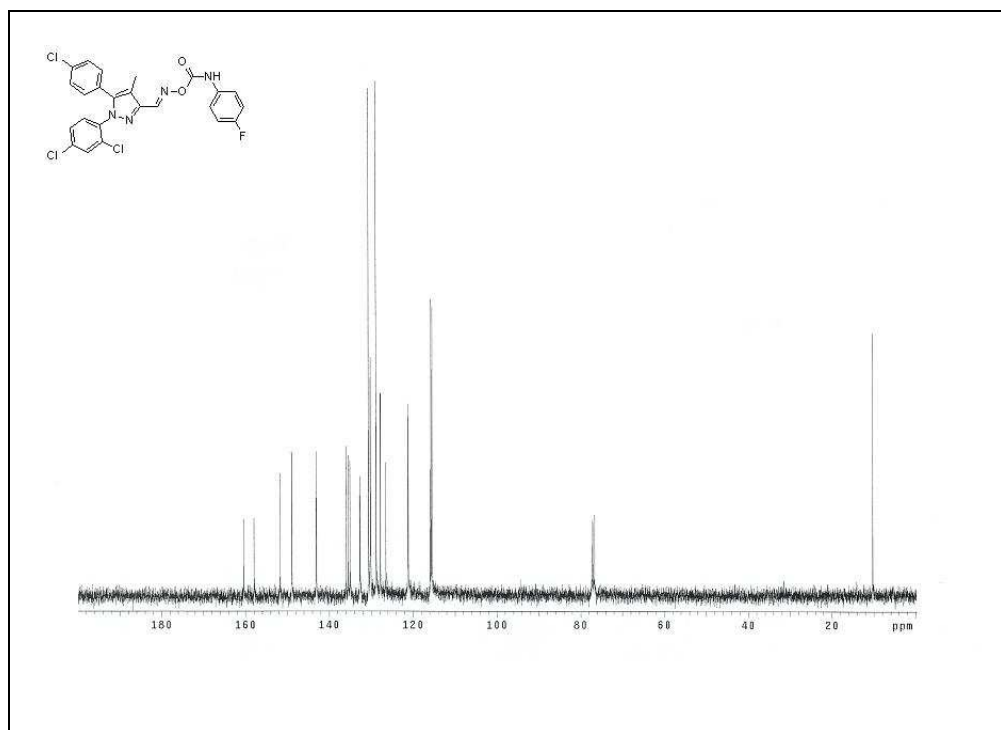


그림 42. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorophenylcarbamoyl oxime **10b**

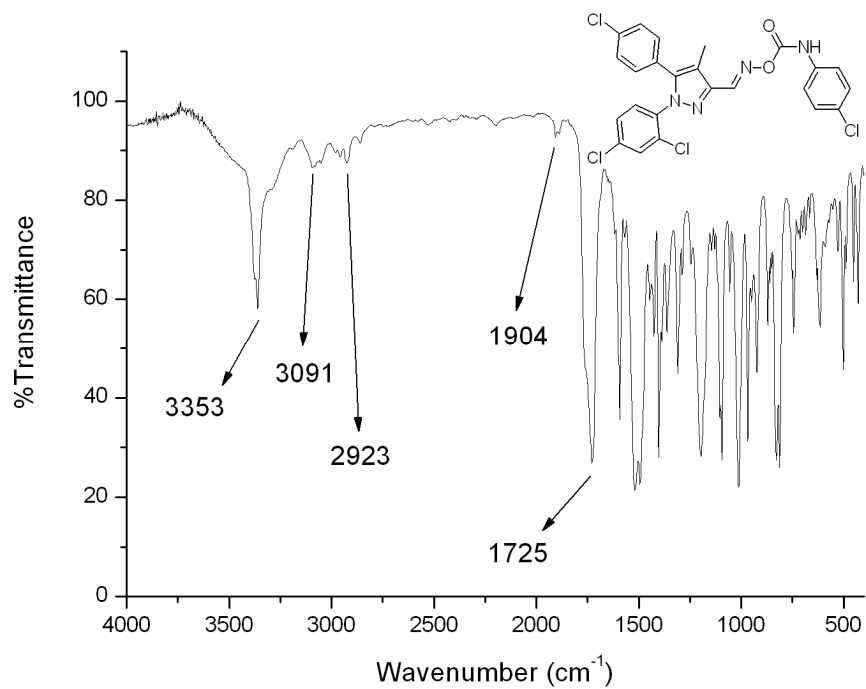


그림 43. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime **10c**

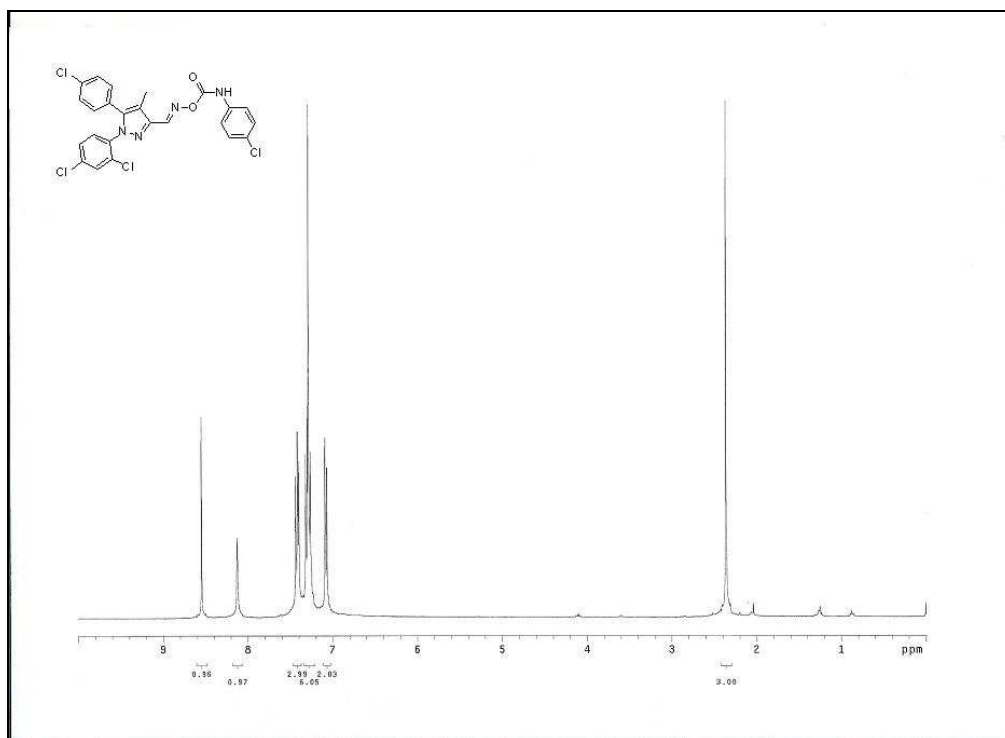


그림 44. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime **10c**

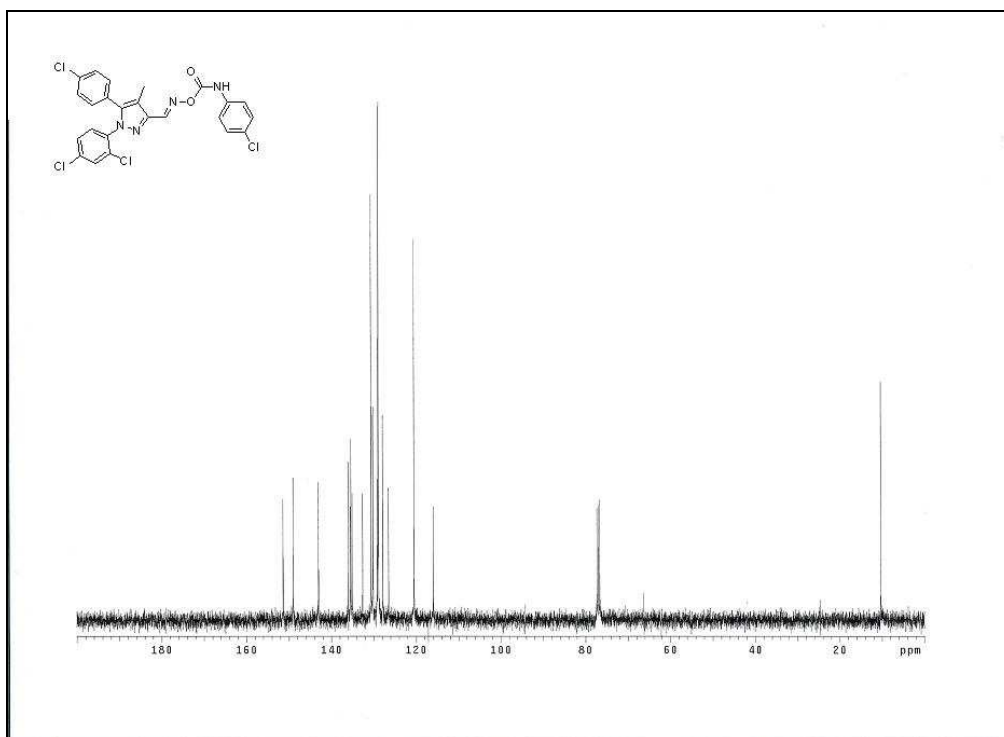


그림 45. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenylcarbamoyl oxime **10c**

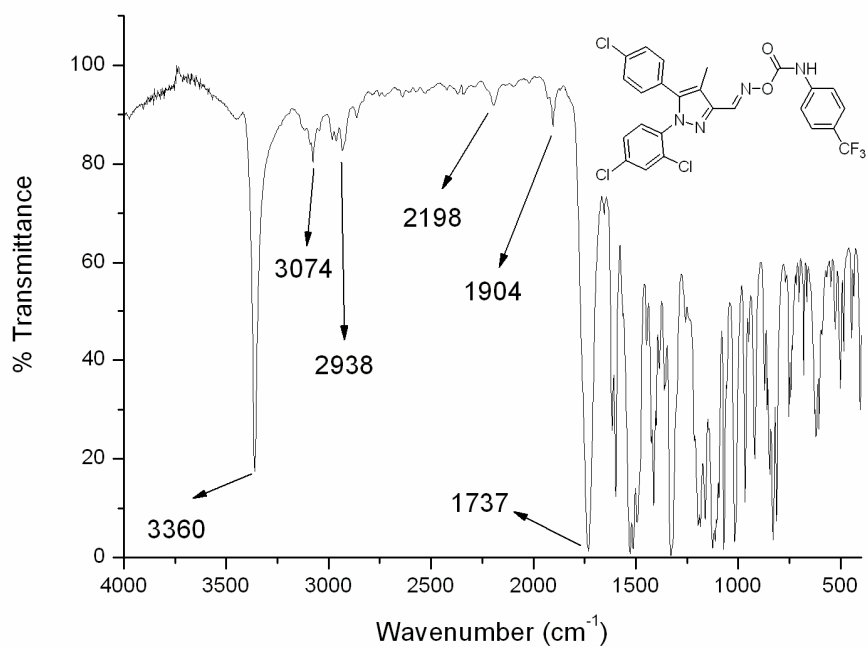


그림 46. FT-IR of ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl oxime **10d**

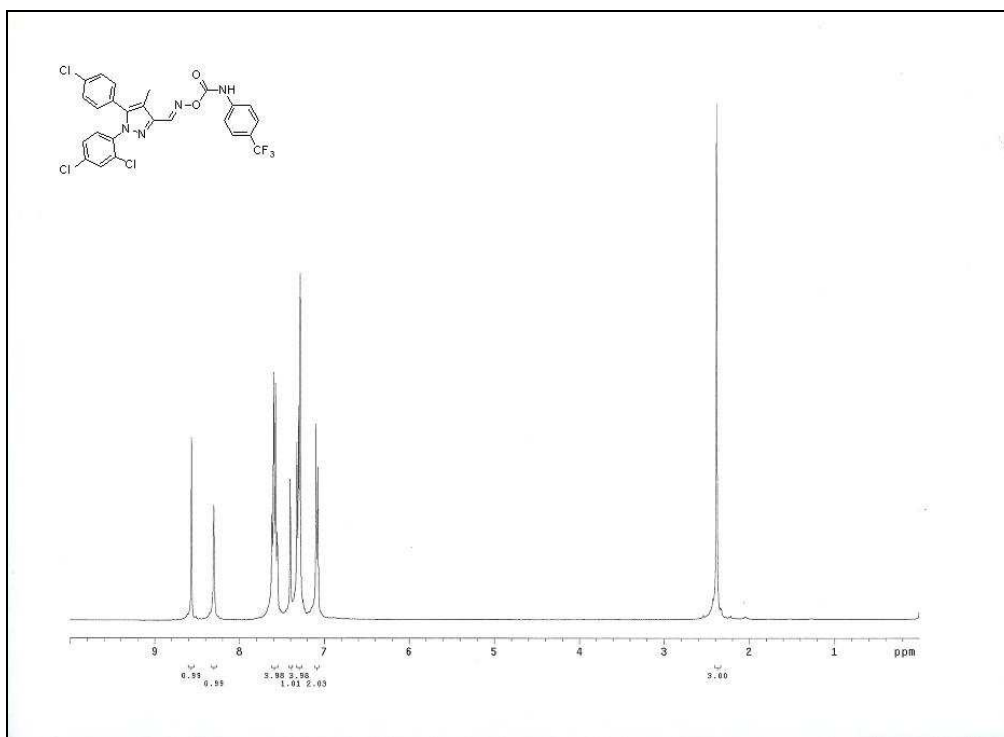


그림 47. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl oxime **10d**

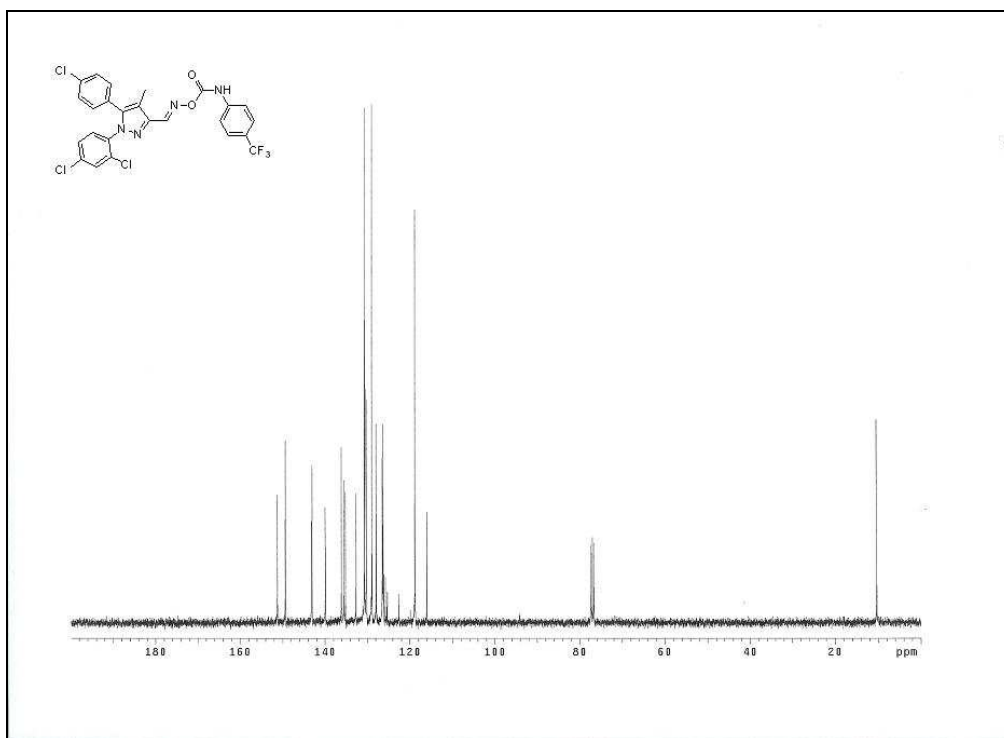


그림 48. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-(trifluoromethyl)phenylcarbamoyl oxime **10d**

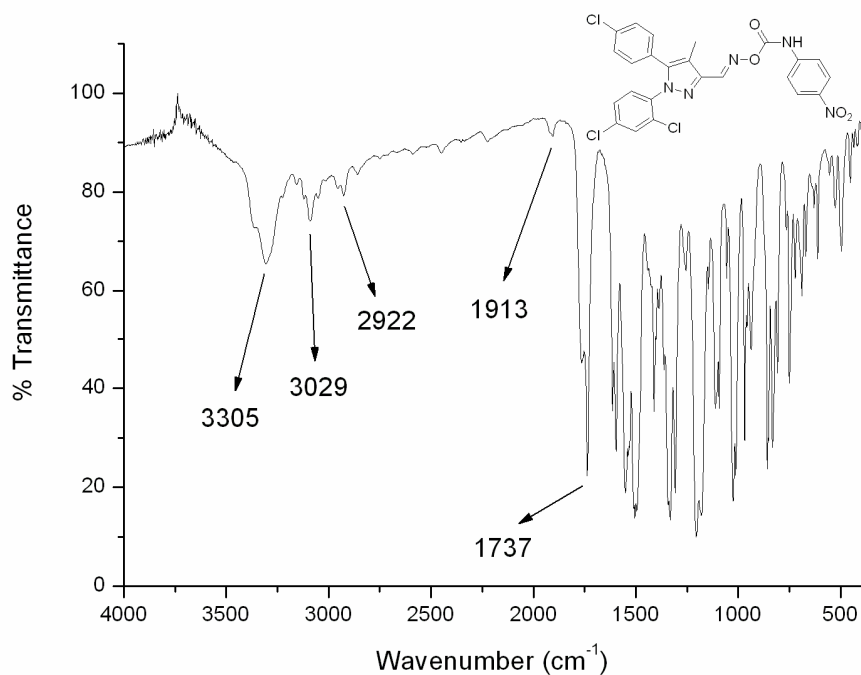


그림 49. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime **10e**

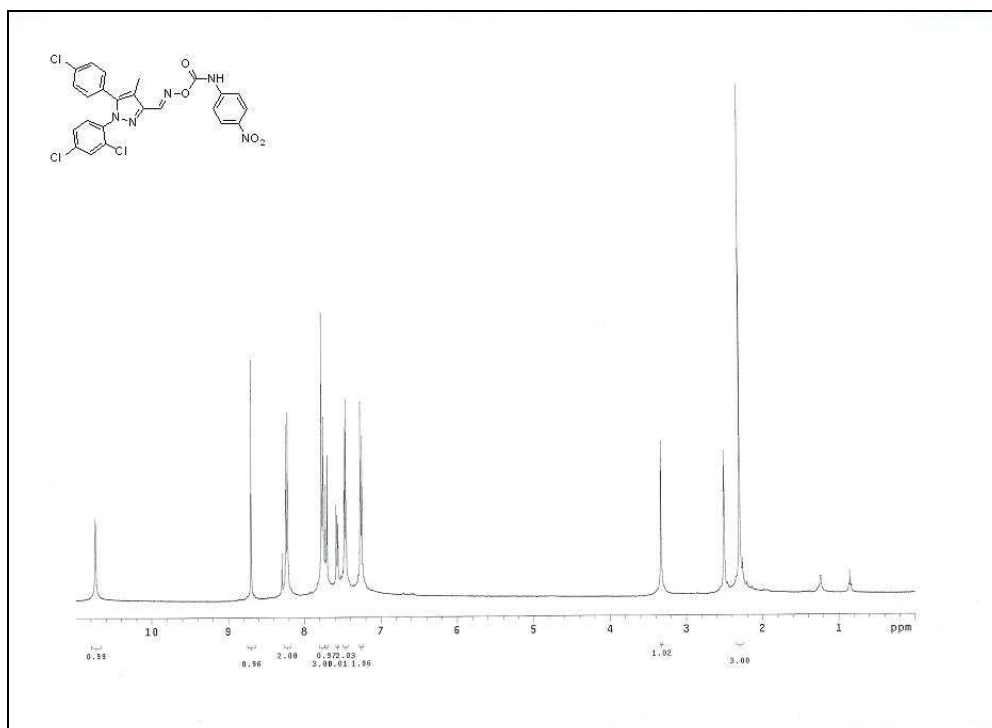


그림 50. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime **10e**

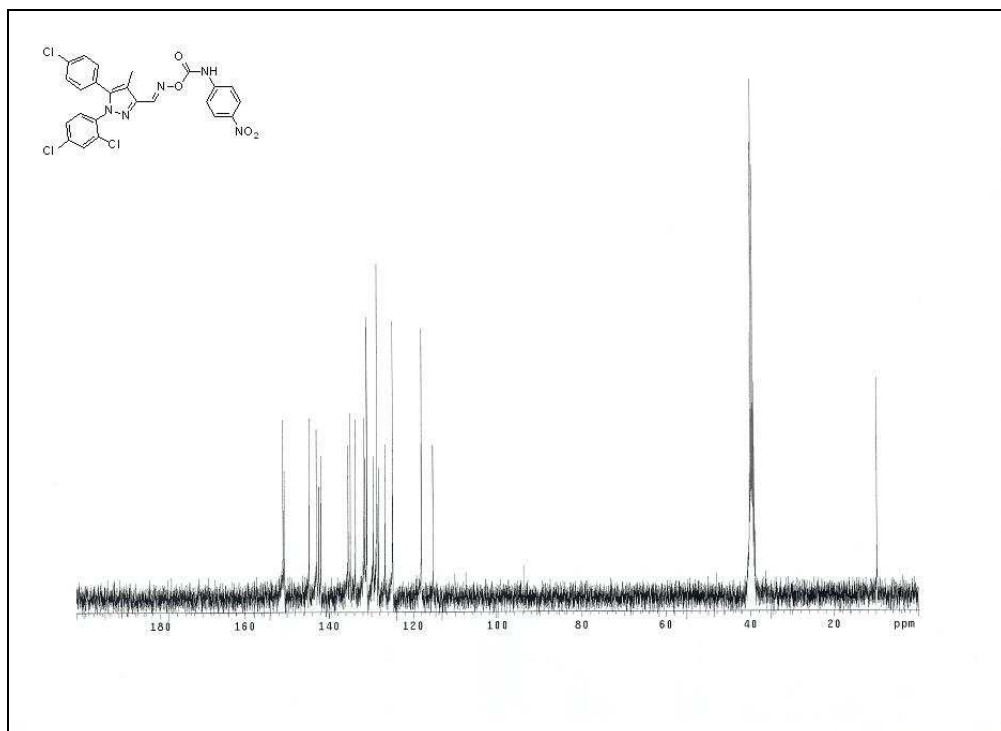


그림 51. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-nitrophenylcarbamoyl oxime **10e**

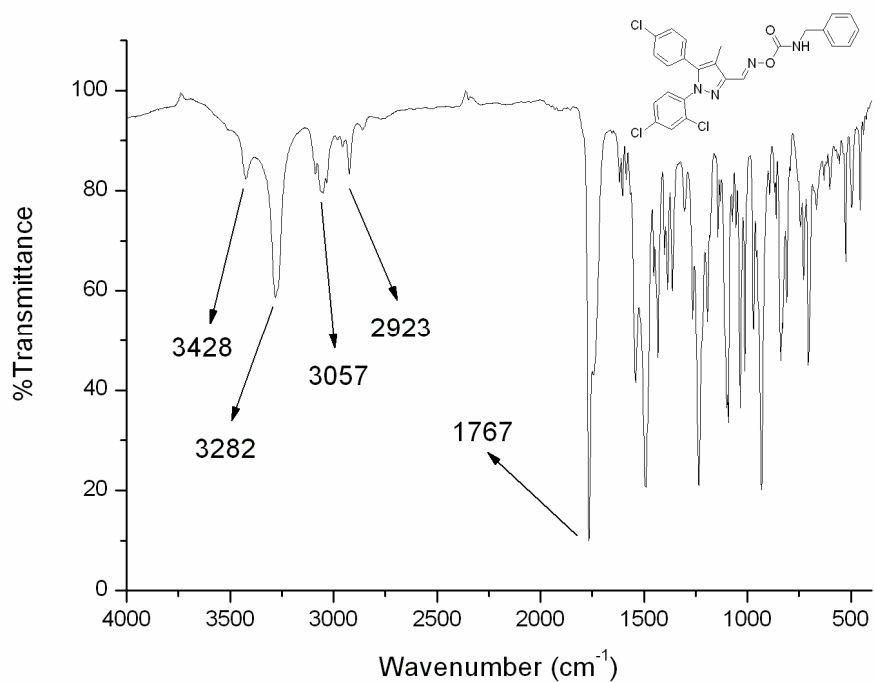


그림 52. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-benzylcarbamoyl oxime **10f**

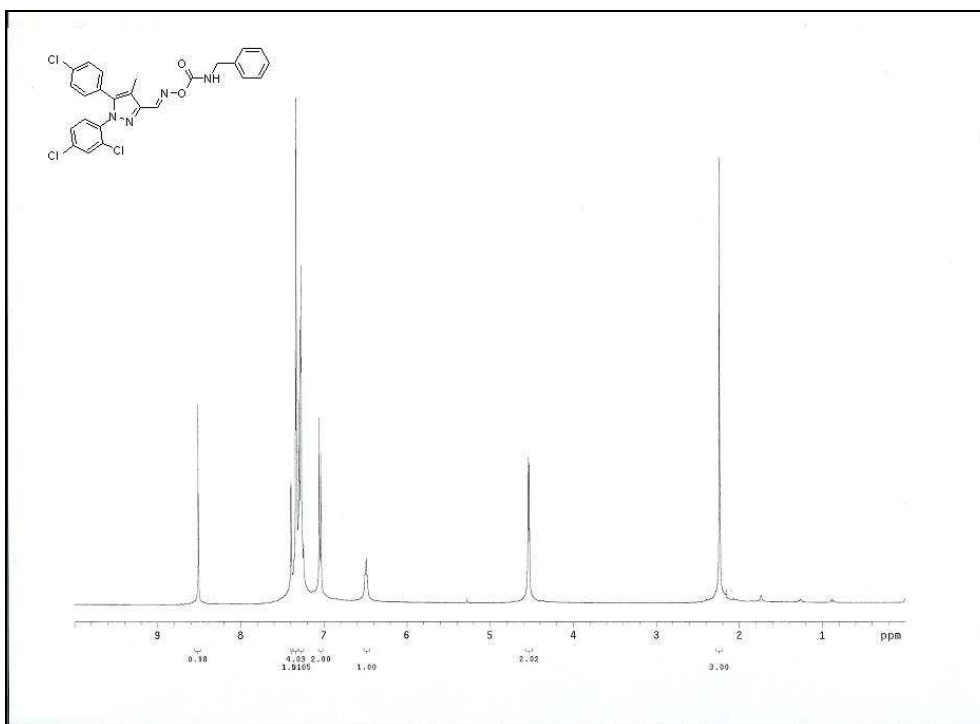


그림 53. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-benzylcarbamoyl oxime **10f**

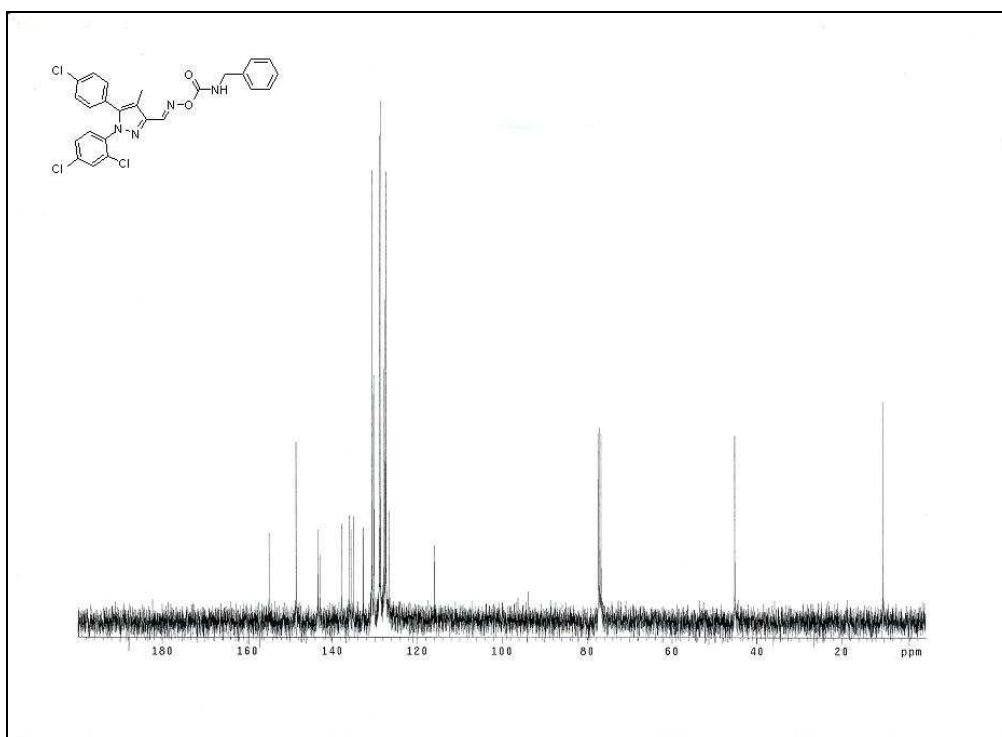


그림 54. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-benzylcarbamoyl oxime **10f**

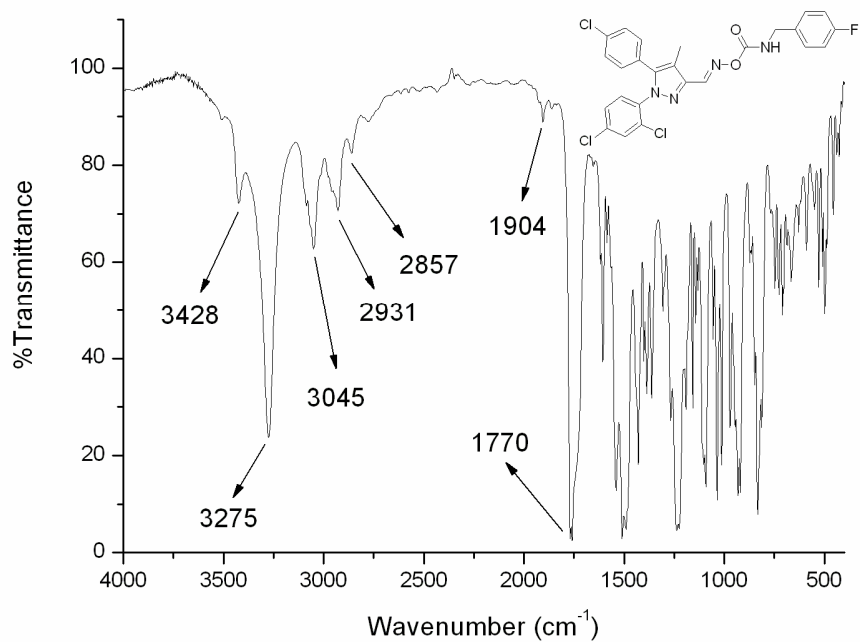


그림 55. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime **10g**

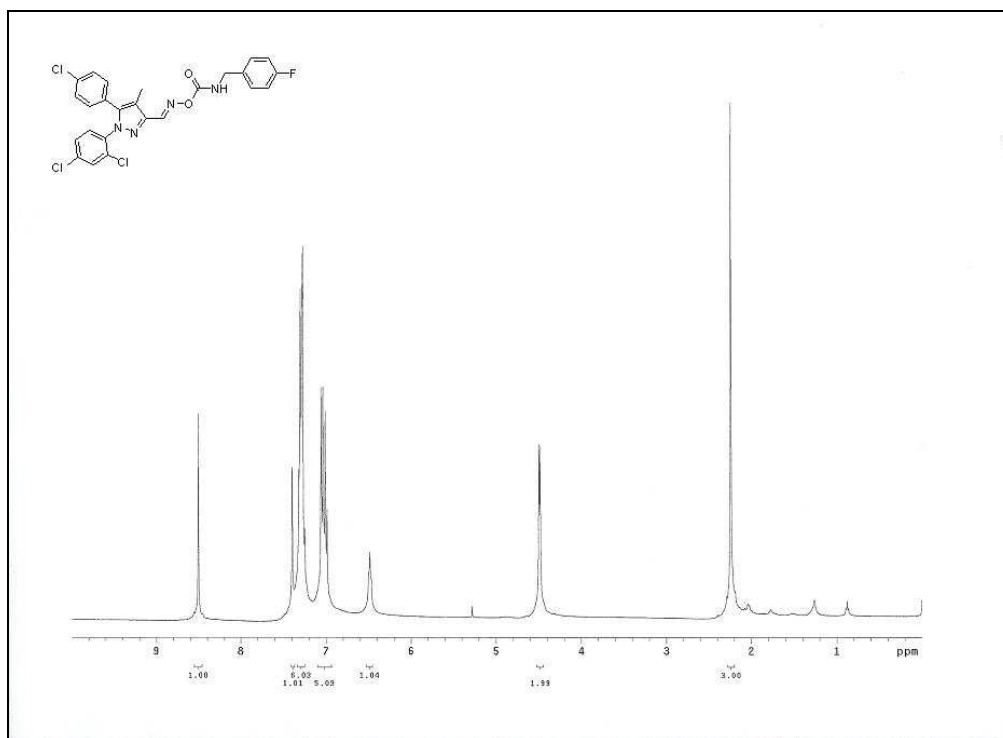


그림 56. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime **10g**

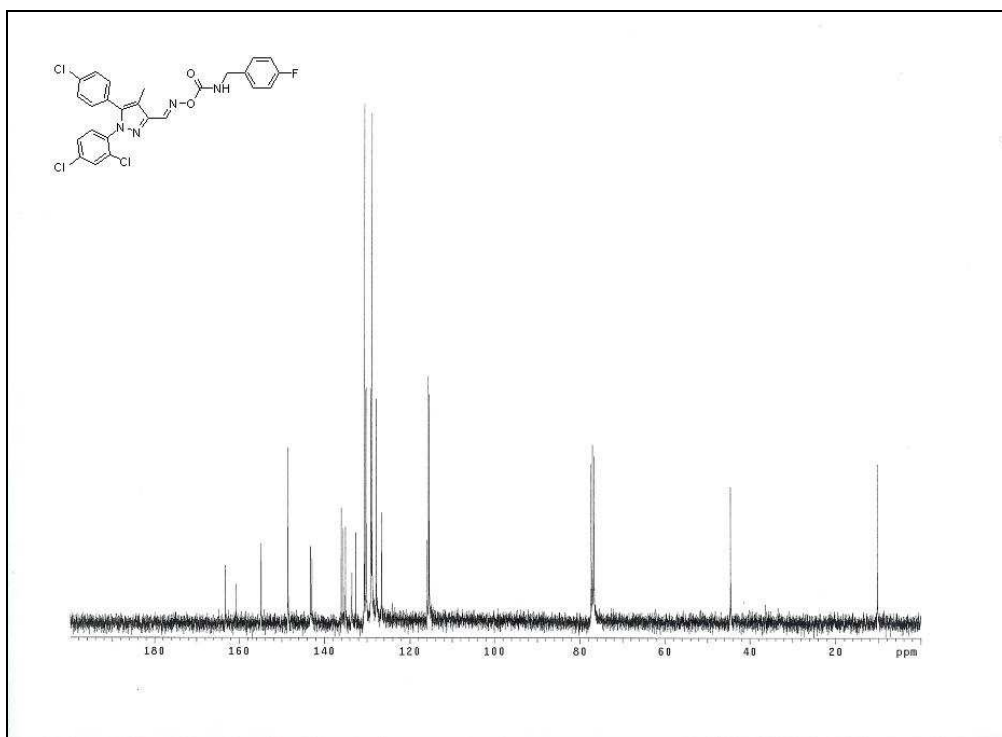


그림 57. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-fluorobenzylcarbamoyl oxime **10g**

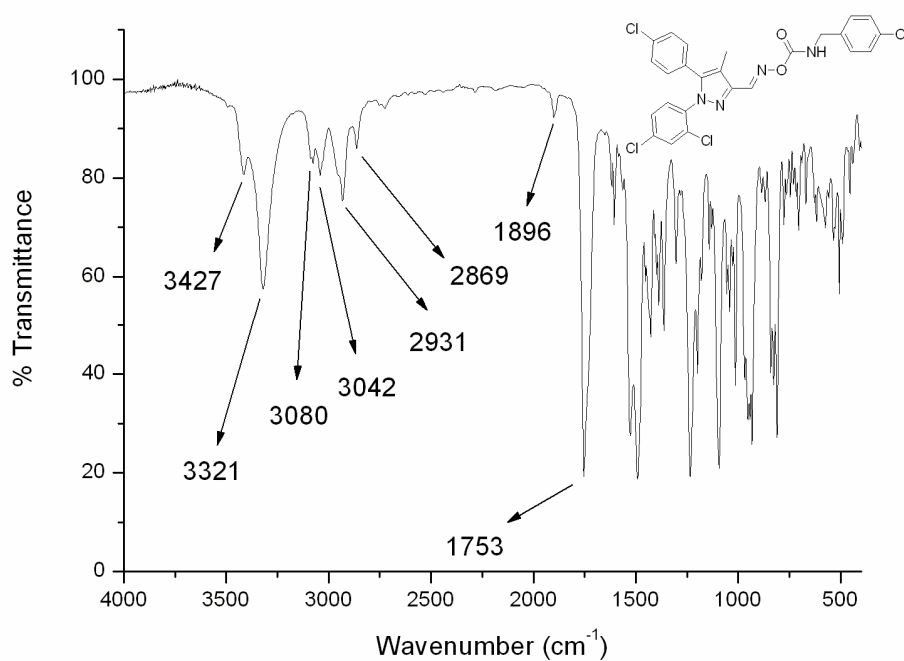


그림 58. FT-IR of ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime **10h**

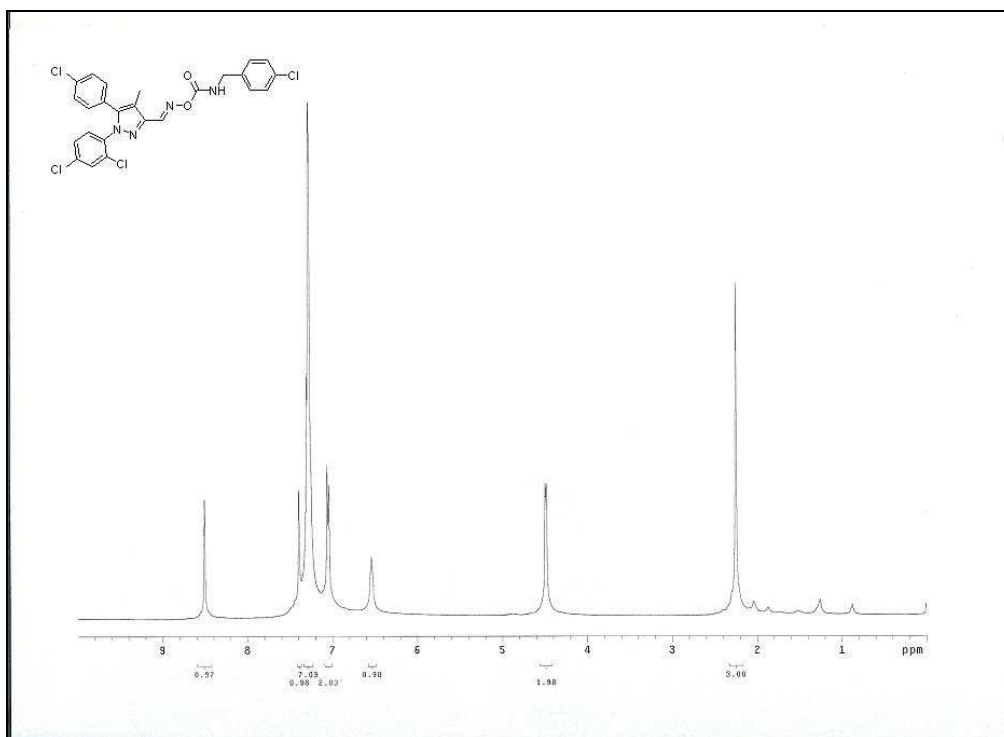


그림 59. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime **10h**

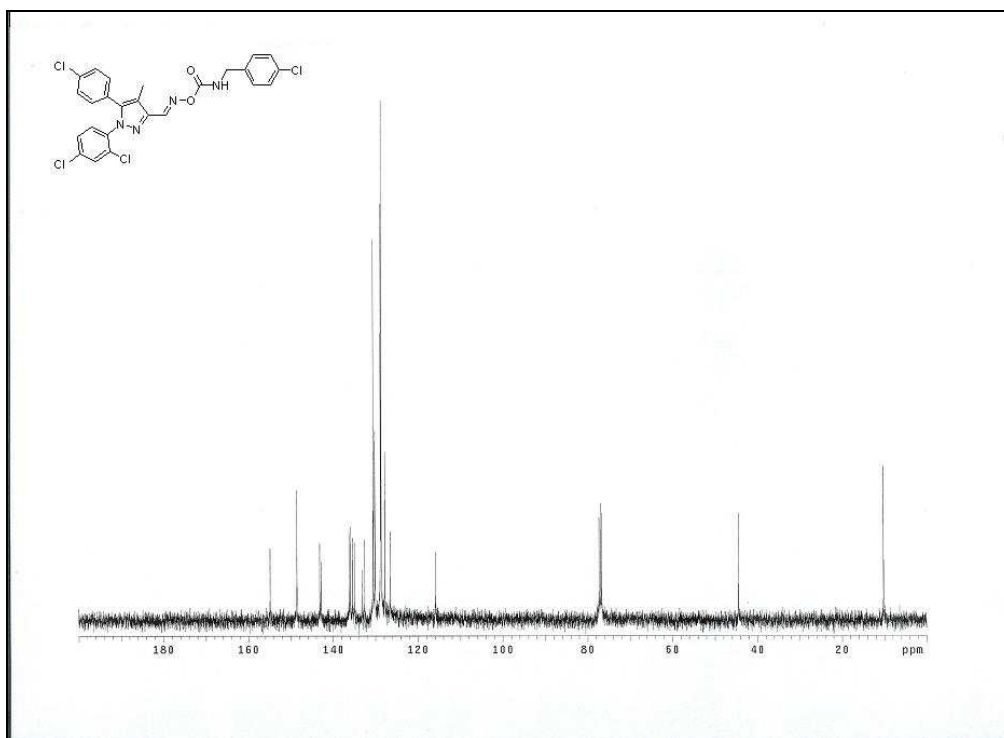


그림 60. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorobenzylcarbamoyl oxime **10h**

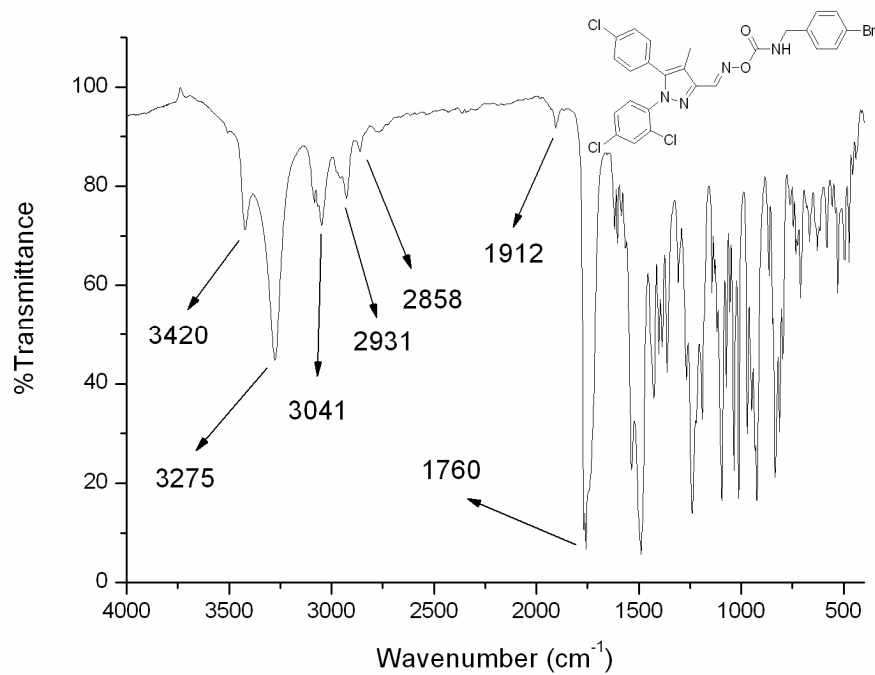


그림 61. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime **10i**

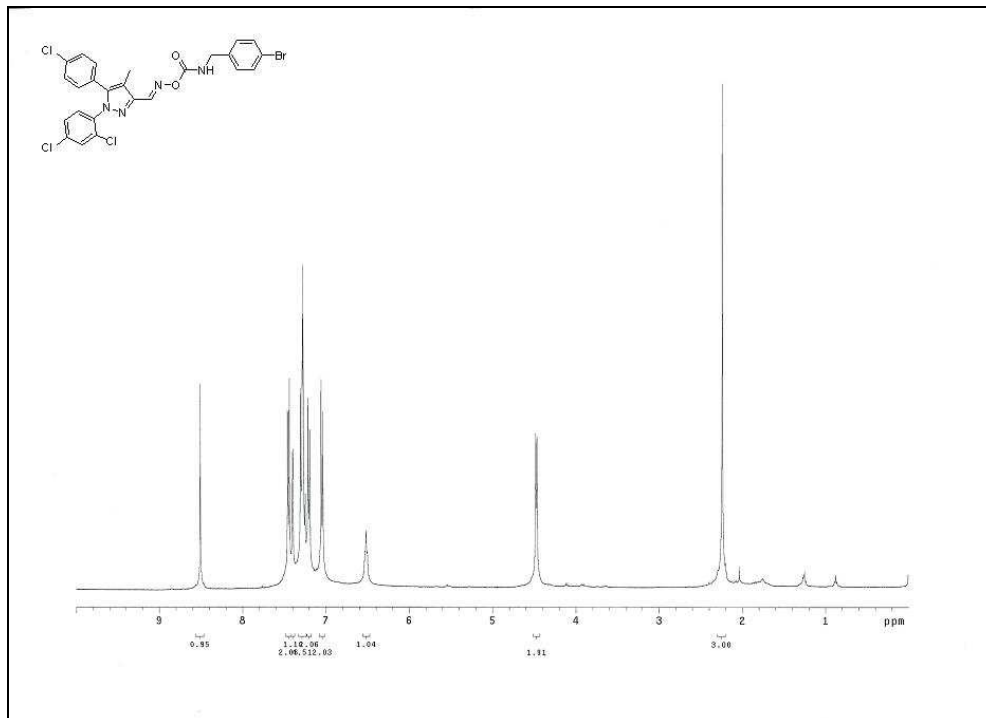


그림 62. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime **10i**

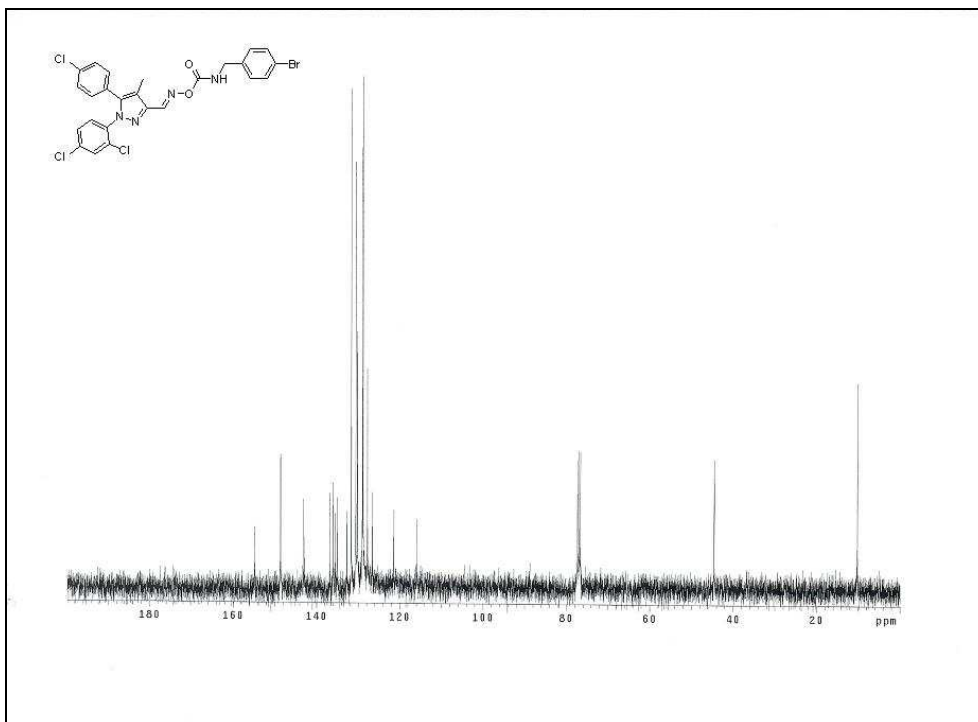


그림 63. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-bromobenzylcarbamoyl oxime **10i**

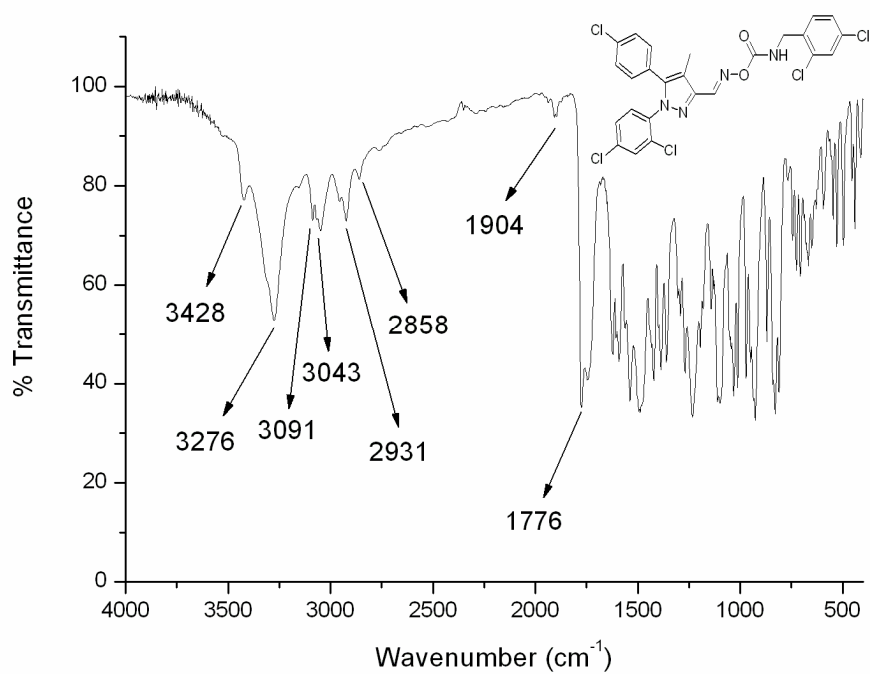


그림 64. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl oxime **10j**

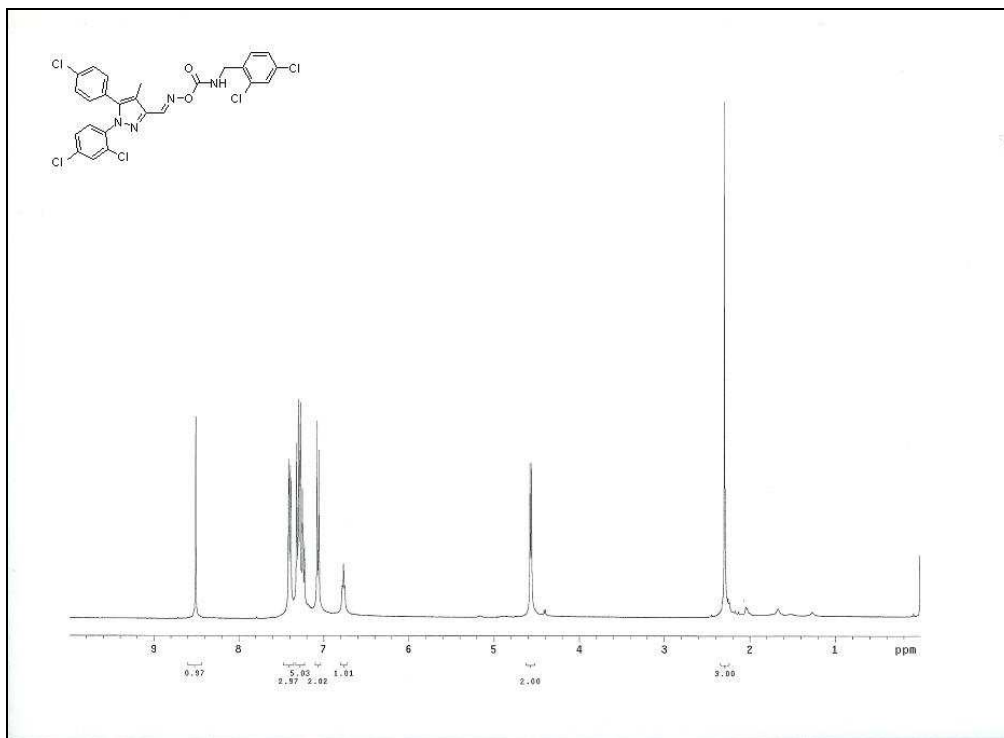


그림 65. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl oxime **10j**

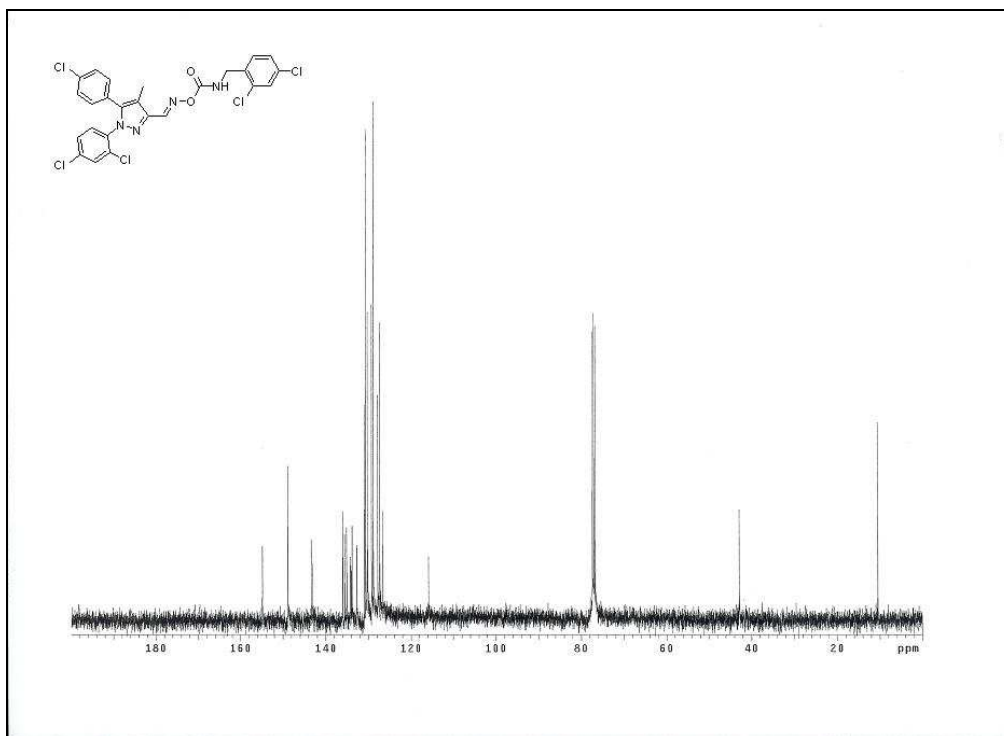


그림 66. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-2,4-dichlorobenzylcarbamoyl oxime **10j**

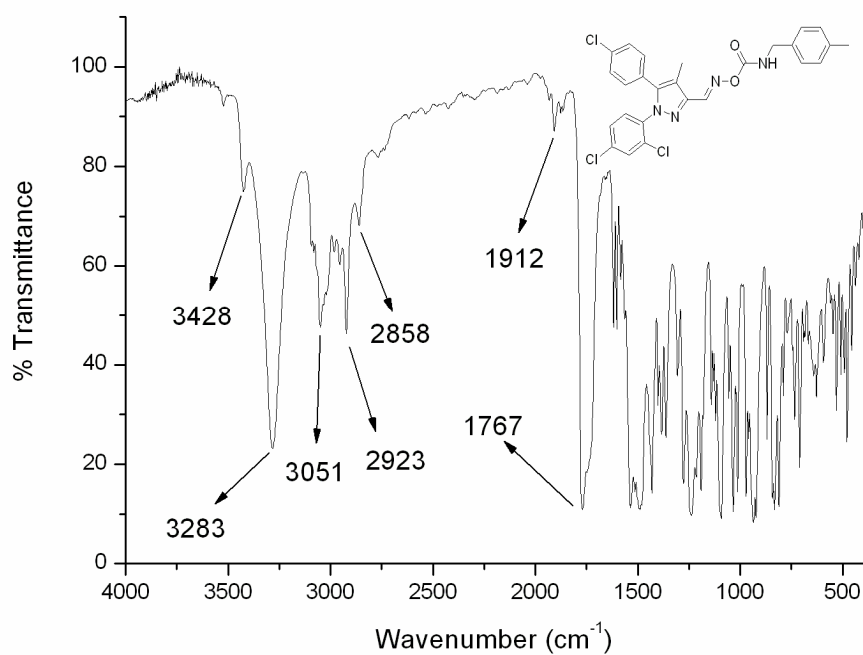


그림 67. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime **10k**

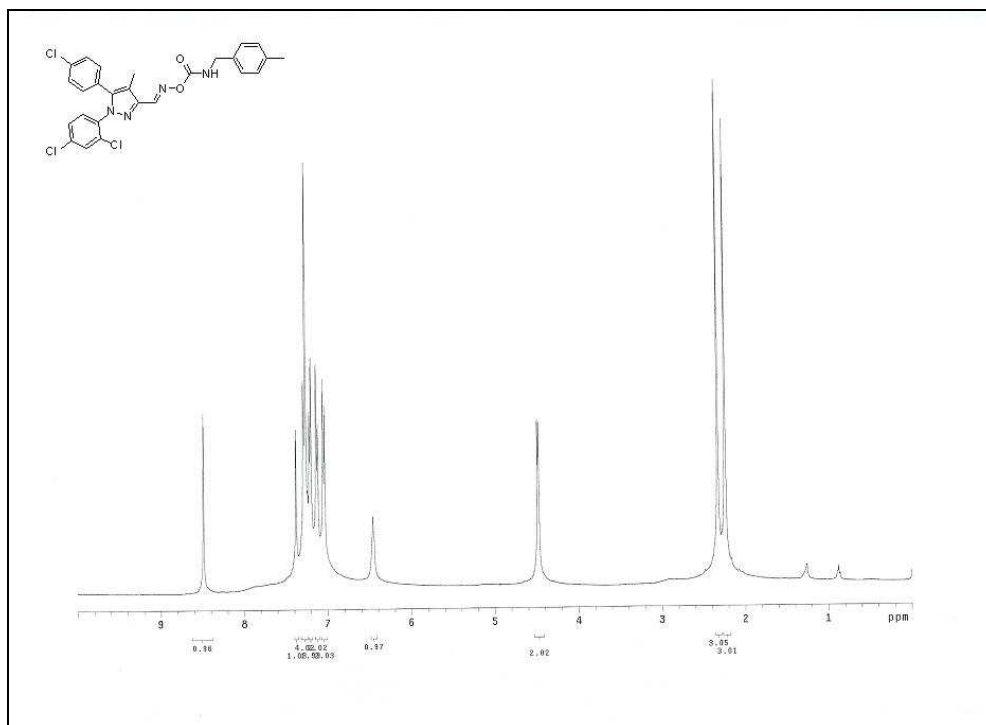


그림 68. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime **10k**

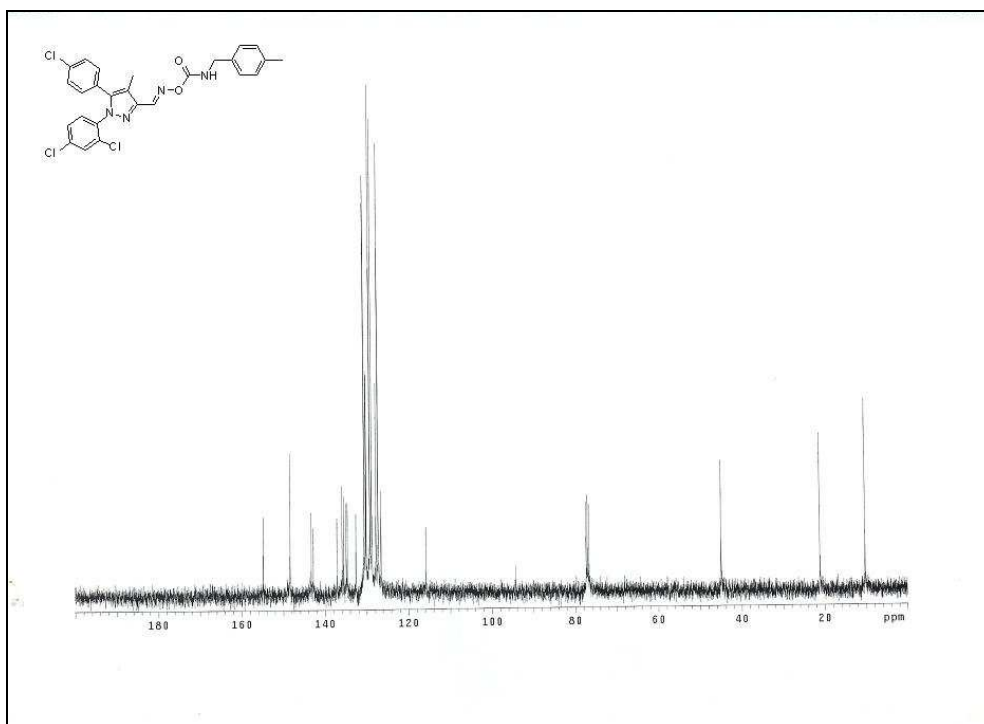


그림 69. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methylbenzylcarbamoyl oxime **10k**

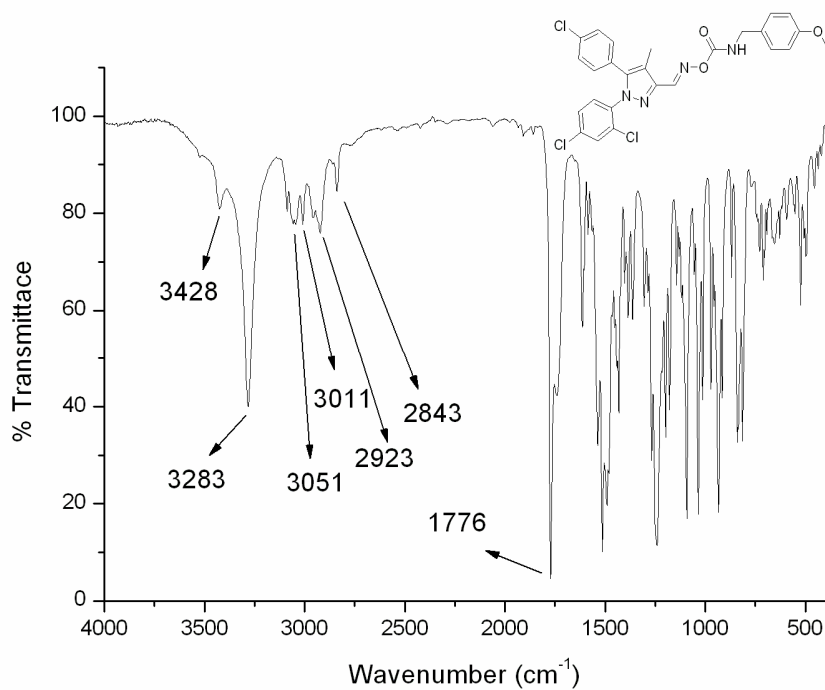


그림 70. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime **10l**

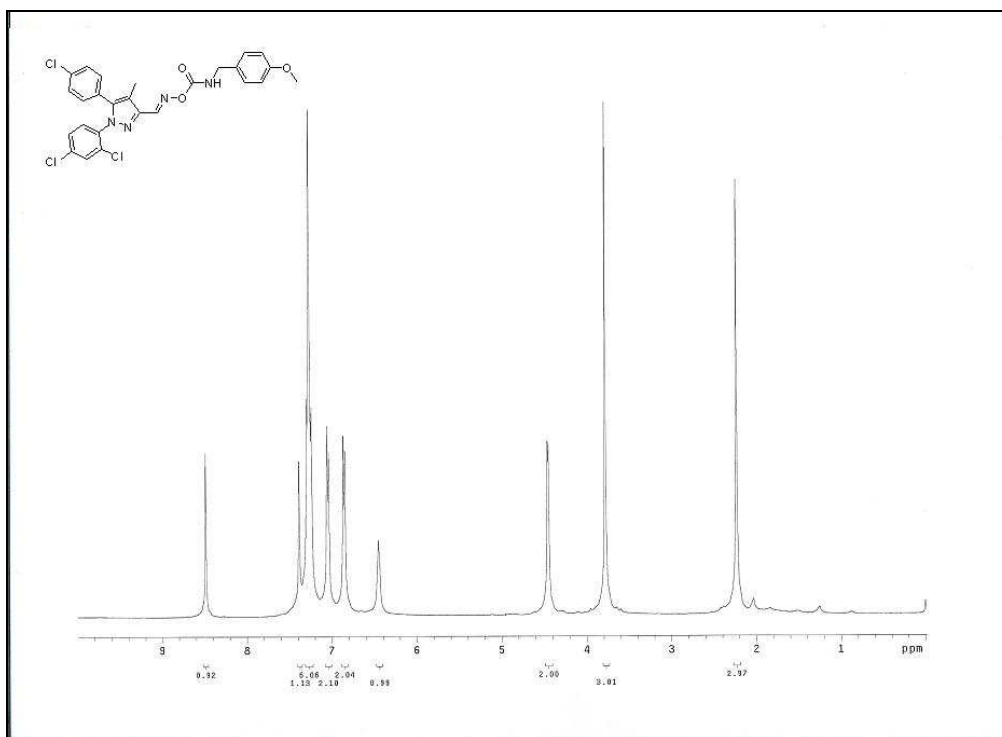


그림 71. ¹H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime **10I**

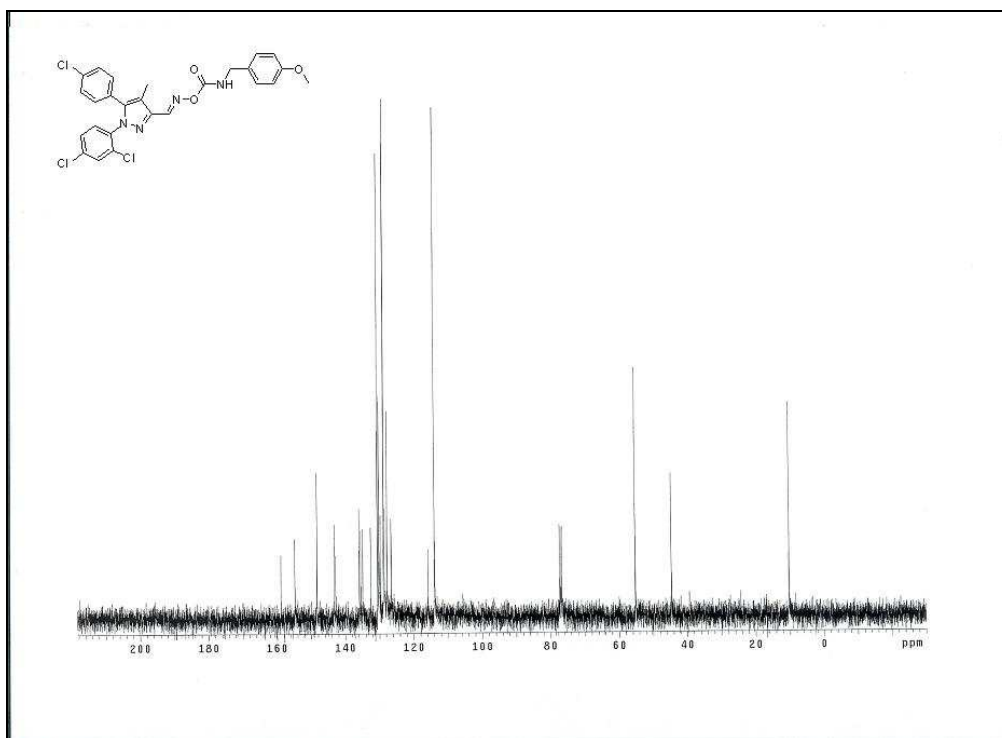


그림 72. ¹³C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-methoxybenzylcarbamoyl oxime **10I**

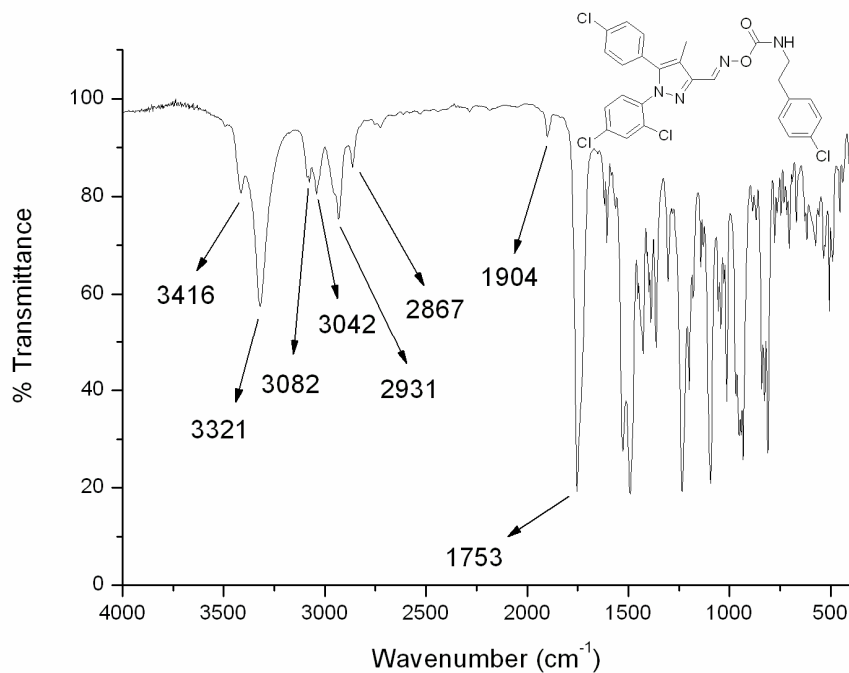


그림 73. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenethylcarbamoyl oxime **10m**

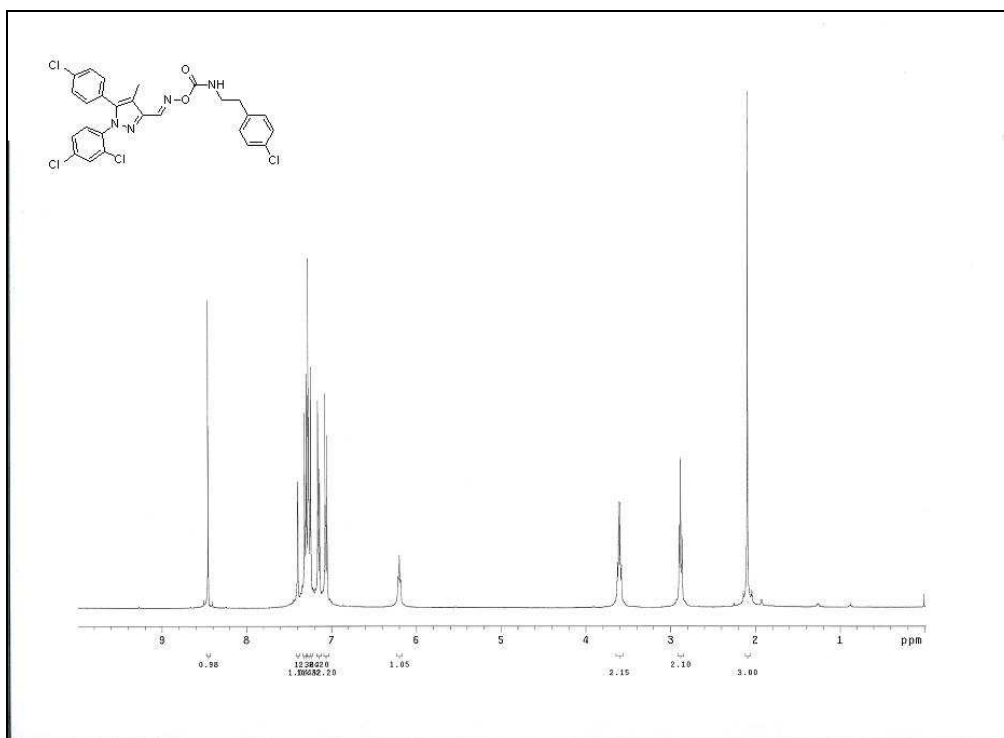


그림 74. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenethylcarbamoyl oxime **10m**

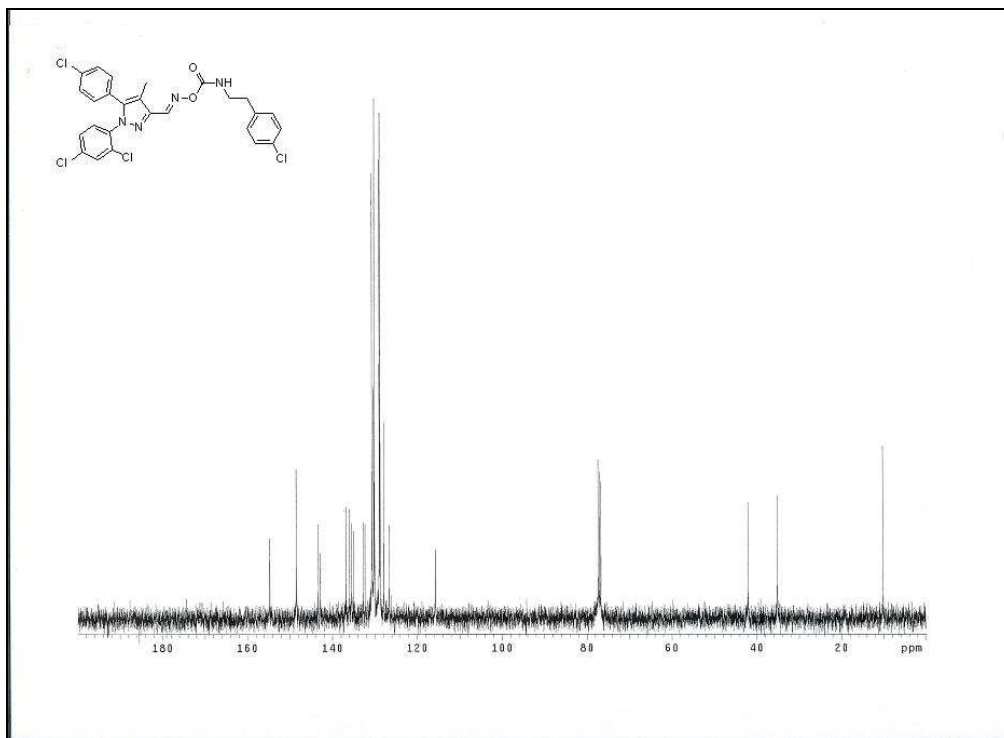


그림 75. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-4-chlorophenethylcarbamoyl oxime **10m**

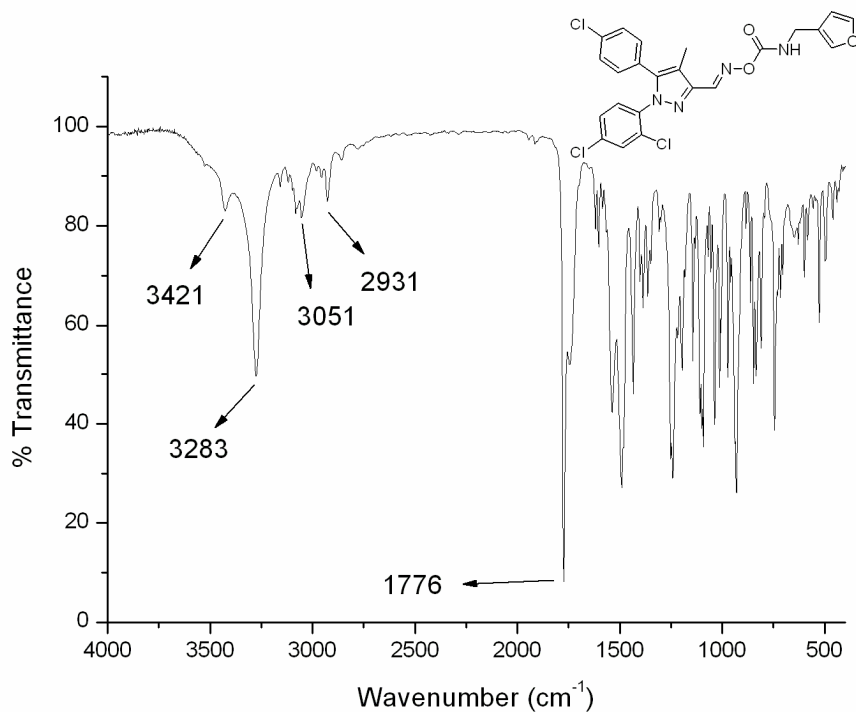


그림 76. FT-IR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime **10n**

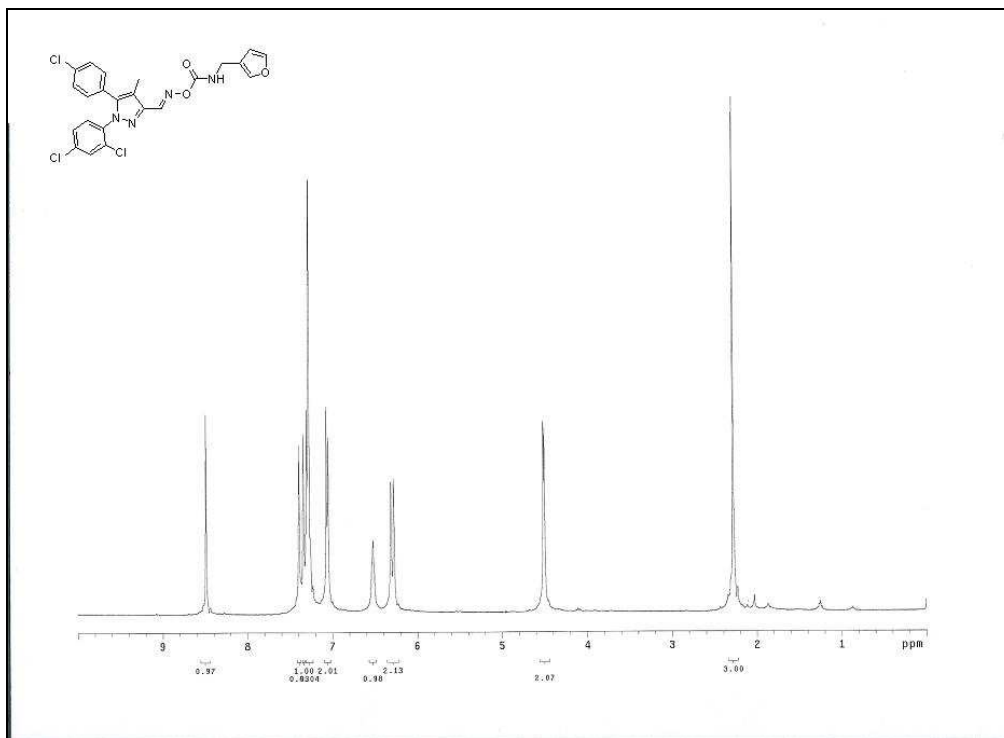


그림 77. ^1H NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime **10n**

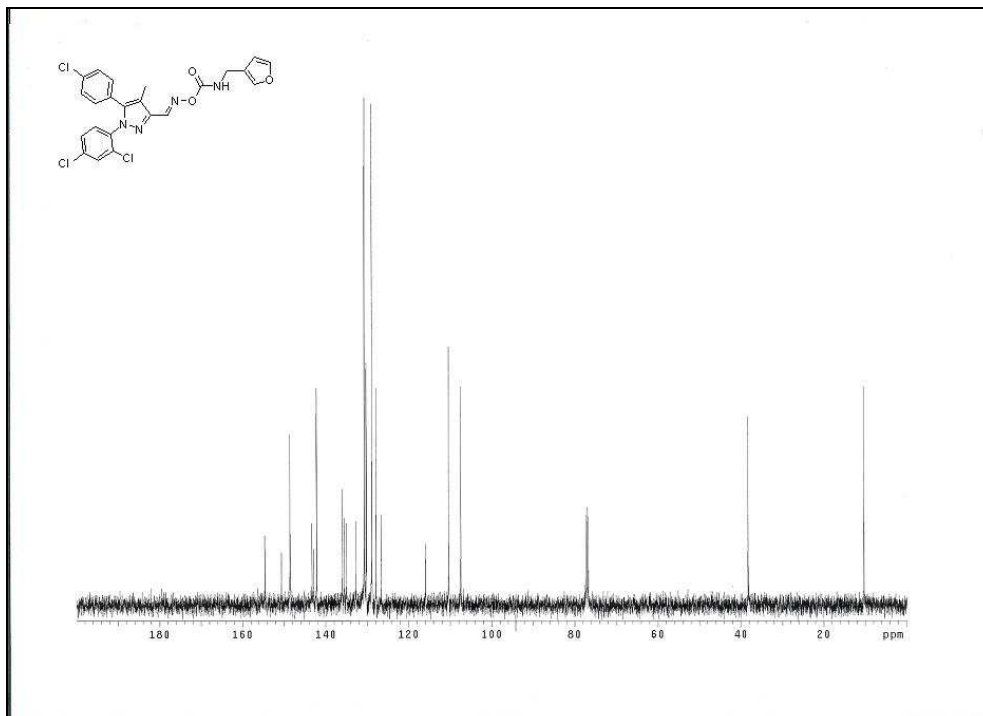


그림 78. ^{13}C NMR of (E)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde O-furan-3-ylmethylcarbamoyl oxime **10n**