

碩 士 學 位 論 文

I. T-타입 칼슘채널 억제제로서

옥사졸과 아이소옥사졸 유도체의 합성과
생리활성 연구

II. 세로토닌 수용체조절을 통한

비만치료제 합성과 생리활성 연구

高麗大學校 大學院
化 學 科

金 允 貞

2009 年 12 月

崔基恒, 裴愛任教授指導
碩士學位論文

I. T-타입 칼슘채널 억제제로서
옥사졸과 아이소옥사졸 유도체의
합성과 생리활성 연구

II. 세로토닌 수용체조절을 통한
비만치료제 합성과 생리활성 연구
이 論文을 理學 碩士學位 論文으로 提出함.

2009 年 12 月

高麗大學校 大學院

化 學 科

金 允 貞



金允貞의 理學 碩士學位論文

審査를 完了함.

2009 年 12 月

委員長 _____ (印)

_____ (印)

委 員 _____ (印)

委 員 _____ (印)



Part I.

T-타입 칼슘채널 억제제로서
옥사졸과 아이소옥사졸 유도체의
합성과 생리활성 연구



목차

국문요약

1. 서론.....	1
2. 연구 내용.....	10
1. 용액상 조합화학을 통한 라이브러리 구축	10
2. 화합물의 합성	14
3. 생물학적 활성	23
4. 실험방법	37
1. 기기 및 시약.....	37
2. BUILDING BLOCKS의 합성	38
3. 용액상 조합화학 라이브러리의 합성	69
5. 결론.....	101
6. 참고문헌	102

ABSTRACT



표 목차

Table 1. α_1 sub-types of Ca^{2+} channels.....	1
Table 2. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay.....	24
Table 3. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay.....	25
Table 4. Solubility of selected compounds by NEPHELOstar.....	27
Table 5. IC_{50} values of T-type calcium channel blocking activity of selected compounds by patch clamp assay.....	28
Table 6. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay.....	29
Table 7. Solubility of selected compounds by NEPHELOstar.....	30
Table 8. IC_{50} values of T-type calcium channel blocking activity of selected compounds by patch clamp assay.....	31
Table 9. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay.....	32
Table 10. Solubility of selected compounds by NEPHELOstar.....	33
Table 11. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay.....	34
Table 12. IC_{50} values of T-type calcium channel blocking activity of selected compounds by patch clamp assay.....	35



그림 목차

Figure 1.	(a) Cellular responses following the opening of voltage-gated calcium channels and the associated increase in intracellular calcium concentration	
	(b) Transmembrane topology of the T-type calcium channel $\alpha 1$ subunit.....	3
Figure 2.	calcium channel blockers that inhibit T-type channels. (Antihypertensives).....	4
Figure 3.	calcium channel blockers that inhibit T-type channels. (Antiepileptics).....	4
Figure 4.	T-type calcium channel and neurophatic pain.....	5
Figure 5.	Specific T-type calcium channel blockers.....	7
Figure 6.	Combinatorial chemistry workflow.....	8
Figure 7.	New type of core structure.....	11
Figure 8.	a) Mapping 6 feature pharmacophore with Mibefradil	
	b) Mapping 6 feature pharmacophore with KKHJ91163.....	11



국 문 요 약

T-타입 칼슘채널은 중추 근육, 부신의 내분비선, 동방결절, 심장 등에 존재하며, T-타입 칼슘채널의 길항제는 간질, 심장질환 등에 효과가 있다고 알려져 있다. 최근에는 T-타입 칼슘채널의 길항제가 신경성 통증과 같은 만성 통증 치료에 효과가 있다고 발표되었고, a1G 녹아웃(knock-out) 마우스에 척수신경결찰 (spinal nerve ligation)을 일으켜 신경성 통증을 유발한 결과, 신경성 통증이 경감된다고 발표되었다.

T-타입 칼슘채널의 길항제로 알려진 플루나리진(flunarizine), U-92032, 나카디핀(nicardipine), 미베프라딜 등이 있다. 이러한 화합물들의 일반적인 구조는 diphenylmethethylpiperazine 또는 dihydropyridine moiety 로 되어있으며 그 중 미베프라딜은 T-타입에 선택적인 칼슘채널의 길항제로서 첫 시판된 약물로 고혈압과 협심증 치료제로 사용되었으나 미베프라딜은 다양한 다른 약과 상호작용으로 판매가 금지되었다. 따라서 기존의 치료제에서 보이는 부작용을 감소시키고, 새로운 구조를 가지면서 T-타입 칼슘 채널 수용체에 선택성이 높고 강한 생물학적 활성도를 가진 화합물 연구가 시급하다.

본 연구에서는 ligand-based drug design (LBDD)을 통하여 얻어진 3D-pharmacophore의 화학적 특성 연구를 통해 옥사졸 유도체와 아이소옥사졸 유도체를 설계하였고, pharmacophore 특성을 만족시키는 치환체로 구성된 Building Block을 선정하였다. 후에, 용액상 평행 조합 화학을 통해 총 70여개의 화합물을 합성하여 라이브러리를 구축하였다.

확보된 라이브러리는 T-타입 칼슘채널에 대한 저해 활성 정도를 측정하였다(in



vitro). 활성 정도가 좋은 화합물들은 IC_{50} , hERG test를 통해 *in vivo* 측정하였다.

시리즈2에서 KKHJ05308(R^1 =propyl, R^2 =3,4-dimethylphenyl)로 75.84% 저해율과 IC_{50} 값 1.06 μ M으로 T-타입 칼슘채널에 좋은 활성을 보였고, 시리즈5에서는 KKHJ91164(homopiperazine, R^2 =4-fluorobenzoyl)로 T-타입 칼슘채널에 76.05% 저해율로 좋은 활성을 갖으나 hERG channel IC_{50} 값이 2.18 μ M을 보였다.

본 연구 결과를 구조-활성 관계(structure-activity relationship) 방법으로 접근하여 연구가 진행 중에 있다.



제 1 장. 서 론

Ca^{2+} 에 의한 신호는 신경계에서 신호 전달 기능, 신경계 가소성, 신경계 발생 및 유전자 발현 조절 등 매우 많은 신경계 기능을 조절하는 기능을 하고 있다. 이러한 Ca^{2+} 을 조절하는 칼슘 채널은 Calcium Binding 단백질에 결합하여 다양한 종류의 세포내 효소들의 활성화와 다른 종류의 이온통로의 열리고 닫힘을 조절하고, 세포내 Ca^{2+} 농도를 변화시켜 신경, 심장 및 근육에서 세포기능 조절 과정에 영향을 주는 가장 큰 인자로서 작용한다. 칼슘 채널은 신경세포, 근육세포, 내분비세포 같은 대부분의 흥분성 세포(excitable cell)에 존재하면서 근육 수축, 시냅스 전달, 호르몬 분비, 효소의 활성화 및 유전자 발현 등을 조절하게 된다.¹⁾ 이와 같이 칼슘이온이 중요한 생리 기능을 조절하기 때문에 칼슘 채널은 신약 개발의 타겟으로 무한한 가능성을 가지고 있다고 할 수 있겠다(Table 1).

Table 1. α_1 sub-types of Ca^{2+} channels

Tissue	Isoform
Brain	α_1G , α_1H , α_1I
Peripheral nervous tissue (DRG, autonomic ganglia)	α_1G , α_1H , α_1I
Heart (myocytes, pacemaker cells)	α_1G , α_1H
Smooth muscle	α_1G , α_1H
Skeletal muscle	α_1H
Bone (osteoblasts)	α_1G
Endocrine cells (adrenal, pituitary, pancreas, thyroid)	α_1G , α_1H
Sperm	α_1G , α_1H



칼슘 채널을 통한 Ca^{2+} 유입 조절은 대부분 voltage-gated calcium channel (VGCCs)에 의해 이루어진다. Ca^{2+} 의 유입 및 조절로 신호가 전달되는데 전달방법으로는 강한 탈분극 반응에 의해 이루어지는 고전압 활성화(HVA)과 약한 탈분극 반응에 의해 이루어지는 저전압 활성화(LVA)이 있다. HVA 칼슘채널은 L-, N-, P-, Q-와 R-타입으로 나뉘어지고 이들 칼슘 채널의 subtype은 이종다합체로서 전기생리학적, 약리학적 기본 특성을 결정하는 $\alpha 1$ 구조체와 이의 기능을 보조하는 β 와 $\alpha 2-\delta$ 구조체로 구성되어있다.²⁾ 고전압 활성화 칼슘채널은 전형적으로 채널이 열리기 위해서는 큰 막분극이 요구된다. 반면 LVA 칼슘채널은 T-타입이 있고 T-타입은 $\alpha 1$ 하위단위 단일체로 구성된다. 모든 칼슘 채널의 하위단위들은 네개의 동종의 도메인으로 구성되어있고($\alpha 1$ 부터 $\alpha 3$ 까지), 각각은 여섯개의 trans-membrane spanning 나선구조(S1부터 S6)와 칼슘이온의 선택적인 통과를 허락하며 통로를 이루는 재진입 고리를 포함한다(Figure 1). 저전압 활성화 칼슘채널은 전형적으로 급격히 불활성화되는 순간적인 Ca^{2+} 전류에 관계하며 휴지전위 근처에서 활성화되어 전류가 빠른 속도로 활성화되었다가 곧바로 비활성화 된다.³⁾



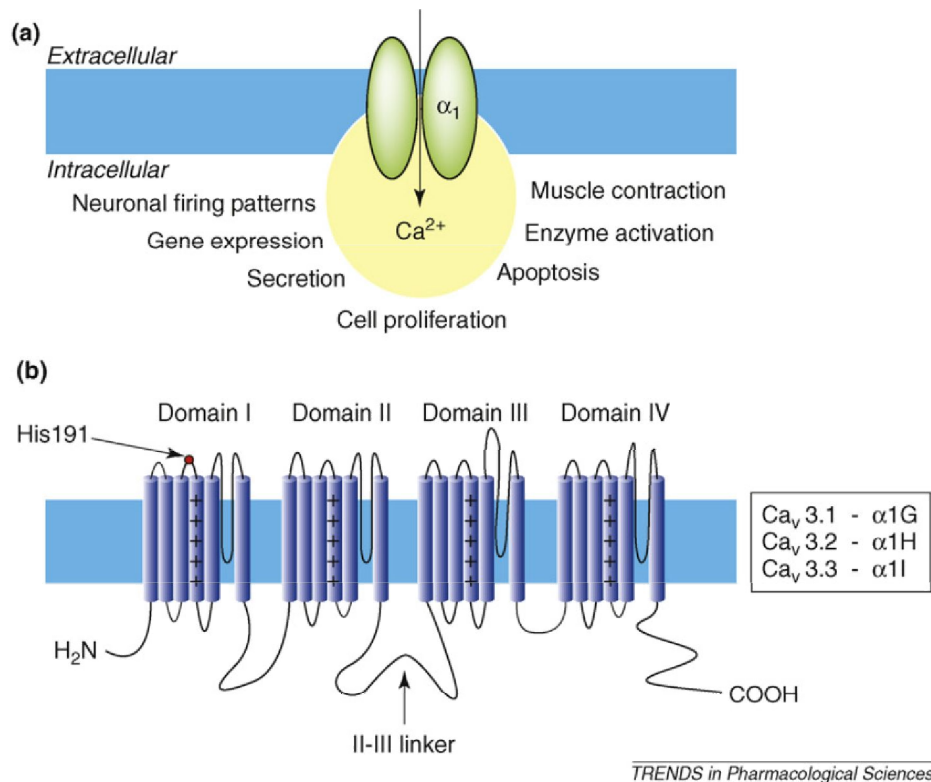


Figure 1. (a) Cellular responses following the opening of voltage-gated calcium channels and the associated increase in intracellular calcium concentration.
(b) Transmembrane topology of the T-type calcium channel $\alpha 1$ subunit

T-type Ca^{2+} channel은 다른 Ca^{2+} channel에 비하여 활성화 되는 역치가 매우 낮아 심장의 동결절과 신경세포들에서 자발적 활동 전위를 일으키는 pacemaker 역할을 한다. 다시 말해 심방의 수축에 관여하고 평활근의 수축, 부신 피질에서 cortisol과 aldosteron의 분비, 신경의 흥분성 조직의 발달, 등에 관여한다. 그리고 T-type에는 3 종류의 sub-type cDNA가 cloning 되어 발현되는데 이들은 각각 $\alpha 1\text{G}$ ($\text{Ca}_v 3.1$), $\alpha 1\text{H}$ ($\text{Ca}_v 3.2$), $\alpha 1\text{I}$ ($\text{Ca}_v 3.3$)으로써 발현 된다. 측정된 전류들을 보면 $\alpha 1\text{G}$ 와 $\alpha 1\text{H}$ 는 휴지 전위 근처 낮은 전위의 활성화, 빠른 활성화 및 비활성화 kinetics, 느린 deactivation, 작은 single channel conductance 등의 특징을 나타낸



다. 하지만 이와 달리 $\alpha 1I$ 는 $\alpha 1G$ 와 $\alpha 1H$ 에 비하여 매우 느린 활성화 및 비활성화 kinetics를 보인다. ⁴⁾

T-type에 대한 연구는 특히 차단제의 부족으로 아직 알려진 바가 많지 않아서 앞으로 더 연구가 수행되어야 할 것이다.

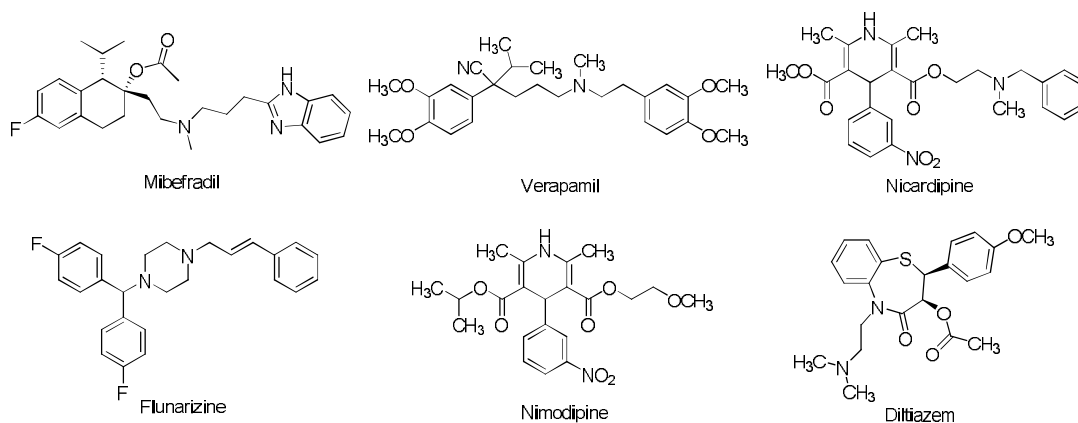


Figure 2. Ca^{2+} channel blockers that inhibit T-type channels.(Antihypertensives)

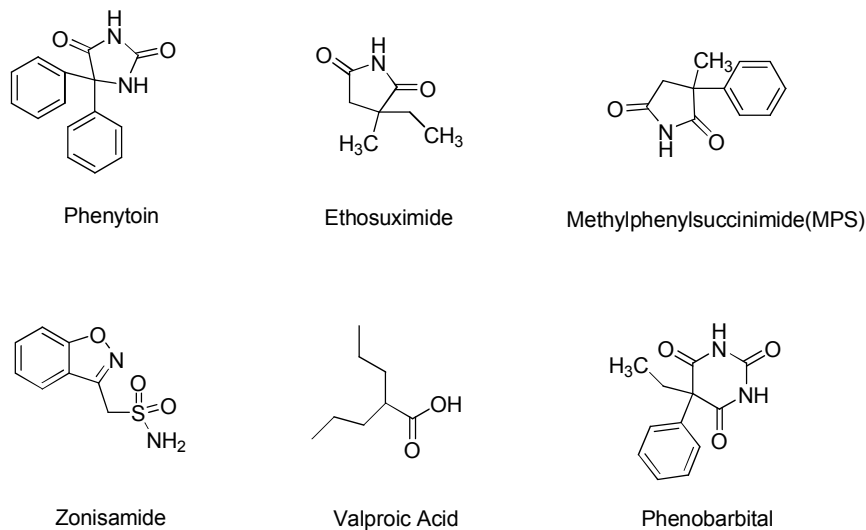


Figure 3. Ca^{2+} channel blockers that inhibit T-type channels.(Antiepileptics)



최근 수면 간질 등에서 의식차단에 관여 하는 유전자인 T-type Ca^{2+} channels이 뇌에서 감각신호를 받아들이는 관문역할을 하는 시상핵에서 통증을 억제하는 사실을 확인하였다. 여러 가지 연구에 의해 말초 통증수용에서의 T-type calcium channels의 역할이 규명되고 있다. 신경병성통증이란 상처를 입어 신경이 손상된 뒤 상처는 회복되었음에도 계속하여 극심한 통증을 느끼는 병으로 통증을 느끼는 메커니즘을 통해 T-type Ca^{2+} channels의 역할을 볼 수 있다(Figure 4).⁶⁾

피부의 압박을 받으면 피부밑 감각기가 휘어져 감각세포가 흥분하고 말초신경의 시냅스로 1차 통증전달 neurotransmitter가 분비되고 체성신경, 척수신경, 시상하부, 대뇌피질을 통해 전달되어 뇌에서 통증을 느끼게 된다. 뇌의 시상하부에 존재하는 T-type Ca^{2+} channels에서 Ca^{2+} 이온이 방출되면 통증강조물질인 Substance P와 Glutamate가 확장되어 방출하므로 뇌에 더 강조된 통증을 전달한다.

본 연구의 목적은 칼슘채널 저해제를 투여하여 Ca^{2+} 이온의 유입을 조절함으로써 Substance P와 Glutamate의 방출을 억제하여 통증을 감소시키는데에 있다.

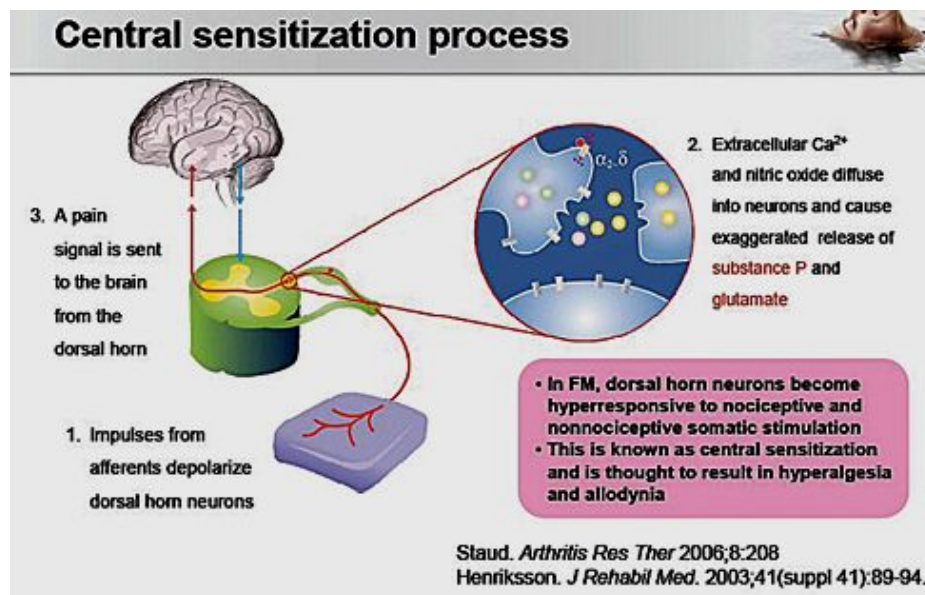


Figure 4. T-type calcium channel and neuropathic pain



이전부터 상용되어 온 대부분의 Ca^{2+} 채널 저해제들은 주로 L-타입 칼슘 채널에 우세하게 생리 활성을 나타내는 물질들 이었고 이러한 약물들은 근육의 과잉 수축, 신경호르몬 과다 분비, 심방폐색 등의 부작용을 나타낸다. 이러한 부작용의 감소와 약효의 증대를 목적으로 T-타입 칼슘채널에 선택적으로 작용하는 저해제를 찾기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 기존의 연구에 의해 알려진 Ca^{2+} 채널 저해제들 중에 flunarizine⁹⁾, U-92032¹⁰⁾, nifedipine¹¹⁾, mibefradil 등이 T-타입에 선택적인 저해성을 보이는 대표적인 물질들로 볼수있다(Figure 5). 이들은 대체로 diphenylmethylpiperazine 또는 dihydropyridine 구조를 기본 골격으로 가지고 있다. 이들 중 mibefradil은 T-타입 칼슘채널 저해제로서는 처음 1997년 Roche사에 의해 'Posicor' 라는 상품명으로 시판되었다. 이는 L-타입 보다 T-타입에 10-30 배의 저해 활성을 나타내었지만 cytochrome P-450 3A4, 2D6에 의해 대사되는 약물들, 특히 astemizole과 같은 항히스타민제들과 Drug-Drug interaction을 나타냄으로서 시판 후 1년만에 회수되었다.¹²⁾ 그로 인해 기존의 T-타입 칼슘 채널 저해제들과는 다른 구조를 가지면서 T-타입에만 선택적으로 높은 활성을 나타내는 물질의 개발이 시급하다.



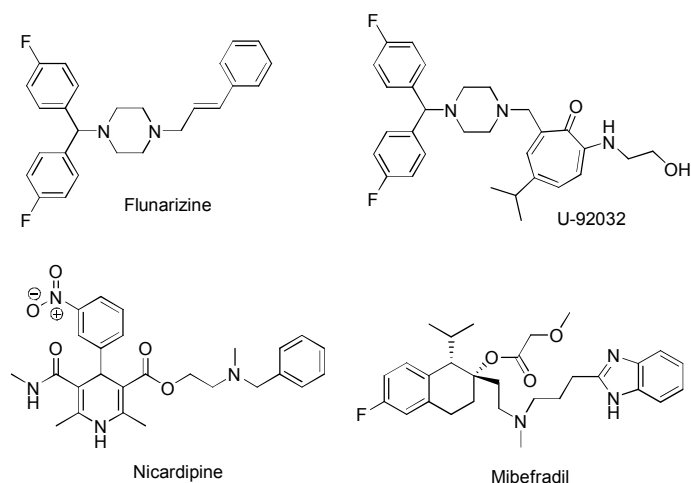


Figure 5. Specific T-type Ca^{2+} channel blockers

신약을 개발하는 방법으로는 기존에 알려진 생물 활성 물질의 구조-활성 관계 (structure-activity relationship)를 토대로 구조를 변형시키는 방법인 me-too approaches, 새로운 구조의 화합물을 제조하여 새로운 선도물질을 찾는 방법인 blind screening approaches, 그리고 질병을 유발하는 화합물 또는 비정상적 증식 세포를 교정하는 물질을 개발하는 방법인 rational design등으로 나눌 수 있다. 접근 방법으로는 장기적인 기초 연구를 바탕으로 한 rotational approach, 기존에 알려진 물질을 선도 물질로 하여 구조를 개선하는 semi-rotational approach, 그리고 천연 물질이나 화학 물질을 탐색하는 random approach등의 크게 3가지로 나눌 수 있다.¹³⁾ 이 세가지 방법이 모두 이용되고 있기는 하지만 많은 시간과 노력을 필요로 하여 어느정도 한계를 가진다. 조합 화학(combinatorial chemistry)을 통해 접근하면 수 천에서 수 억개의 다양성을 가진 라이브러리(library)를 짧은 시간에 합성할 수 있어 보다 빠르게 신약 물질을 찾아내는 것이 가능하게 된다. 이 방법은 전통적인 연구 방법보다 신약 개발에 들이는 노력, 시간, 자본 등을 대폭 절감하는 데에 효과적이다.¹⁴⁾ 신약은 주로 저분자량(분자량700이하)의 유기화합물을 개발 목표



로 하고 있다. 저분자의 새로운 scaffold(분자골격), building block을 조합하여 저분자의 라이브러리를 구성하는 것은 생물학적 활성을 갖는 유용한 유효화합물(lead compound)을 찾는 것을 일차적인 목적으로 하고, 조합 화학을 이용한 신약 개발(drug design) 과정은 다음과 같다(figure 6)¹⁵⁾.



Figure 6. Combinatorial chemistry workflow

어떤 종류의 chemical library를 만들 것인지를 가장 먼저 고려하고, target물질을 결정한다. 일단 target물질이 결정되면 합성 과정을 결정해야 하는데 가급적 쉬운 경로를 고려해야 하고, 반응조건도 보다 쉽게 조절 가능한 것을 선택해야한다. 왜냐하면 target물질이 여러 가지 기능기들(functional groups)을 동시에 가질 수 있고 각각의 기능기들에는 많은 특이성이 있기 때문이다¹⁶⁾. 많은 수의 다양화된 화합물



을 얻기 위해서는 다양한 building block이 필요하다. 합성에 사용되는 building block은 쉽게 얻을 수 있어야하며 이상적으로는 상업적으로 구할 수 있는 화합물이어야 한다. 이러한 것들을 고려 building block을 선택한 다음 마지막으로 chemical library를 합성한다. chemical library 합성에서는 다양한 building block도 중요하지만 반복되는 합성 방법과 과정을 자동화하는 것이다. 마지막으로 합성된 chemical library를 screening하여 bioassay data를 수집하고 동시에 어떠한 activity를 보이는지 조사한다.¹⁷⁾

조합 화학은 보통 고체 지지체에서 수행하는 고체상 조합 화학(solid-phase combinatorial chemistry)와 용액상 조합 화학(solution-phase combinatorial chemistry)으로 구분된다. 용액상에서 합성을 하는 경우에는 규모의 제약이 없고 반응 진행정도의 파악이 쉬우며 각 단계 후에 정제가 가능하다는 장점을 가진다.

용액상 조합 화학 라이브러리는 구성하는 방법에 따라 평행 조합 라이브러리와 혼합물 라이브러리로 나눌 수 있다.¹⁸⁾ 최근 대부분의 연구가 이러한 조합 라이브러리를 이용하여 단일 화합물 또는 혼합물로 대량의 약물 유사 생성물을 만드는데 주력하고 있고, 주로 선도 물질 발견에 초점을 두고있다. 목적 화합물들을 평행 조합 라이브러리로 구축하면 상대적으로 높은 순도를 유지할 수 있고 화합물들이 개별적으로 합성되므로 보다 쉽게 생물학적 시험을 할 수 있기 때문에 선도 물질을 최적화 하는데 효과적인 방법이라고 할 수 있다.¹⁹⁾

본 연구에서는 T-타입 칼슘채널의 구조적 정보와 기존의 여러 저해제들의 구조를 참조하여 새로운 화합물의 구조를 설계하고, 용액상 평행 조합 합성 방법을 이용하여 T-타입 칼슘채널 저해제로서 생리 활성을 갖는 물질을 합성하고자 하였다.



제 2 장. 연구 내용

제 1 절. 용액상 조합화학을 통한 라이브러리 구축

Mibefradil로 인해 non DHP(dihydropyridine)계열 화합물이 T-타입 칼슘채널에 대해 생리학적 활성을 가진다는 사실이 밝혀졌다. 그러나 최근의 연구 결과들을 살펴보면 Mibefradil 역시 완전히 T-타입 칼슘채널에 선택적이 못함을 알수있다.²⁰⁾ 따라서 T-타입 칼슘 채널에 큰활성을 보이면서 선택적인 물질을 찾기위한 선행 연구로 본 실험실에서 지속적으로 연구되고 있는 높은 활성을 갖는 화합물들을 통해 피페라진 구조와 옥사졸, 아이소 옥사졸 구조를 도출하였다. 이 기본 골격을 기준으로 다양한 유도체들로 합성을 진행해 나가면서 화합물 진보시켜야 할 필요성이 절실히 요구되었다.

본 연구에서는 T-타입 칼슘 채널 저해제 개발을 위해 기존의 화합물의 분자 구조 수정(molecular struture modification)을 조합 화학 방법(combinatorial chemistry technology)으로 수행하여 5가지 Series에 기본골격을 디자인하였고 계열 화합물의 chemical library를 구축하고 합성된 화합물들의 T-타입 칼슘 채널에 대한 저해 활성을 cell based assay 시스템에서 측정, 구조-활성 관계(structure-activity relationship)를 근거로 접근하여 가장 높은 저해활성을 나타내는 화합물을 발굴하고자 하였다(Figure 7).



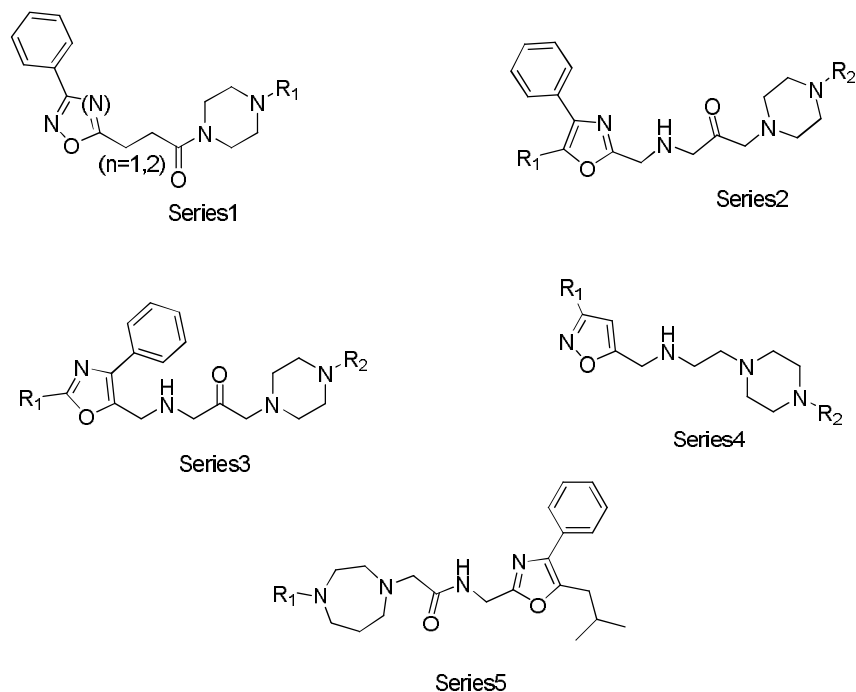


Figure 7. New type of core structure

또 기존에 발표되었던 물질들을 이용하여 통계적으로 가장 적절한 6 feature pharmacophore을 얻었고 디자인한 화합물들이 pharmacophore model에 잘 부합하는지 확인하였다(Figure 8).

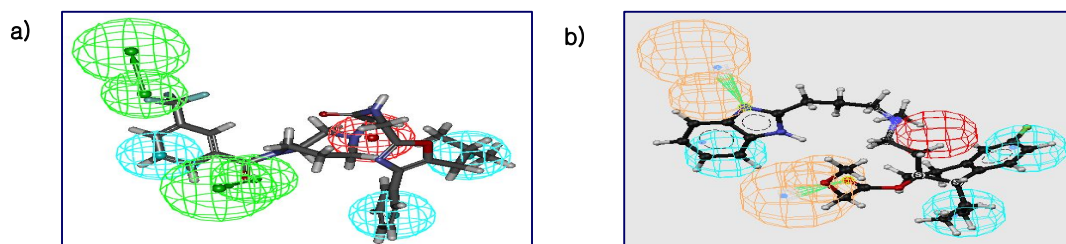


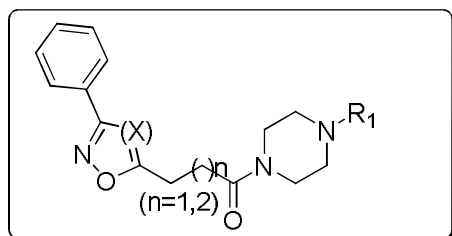
Figure 8. a) Mapping 6 feature pharmacophore with Mibefradil

b) Mapping 6 feature pharmacophore with KKHJ91163



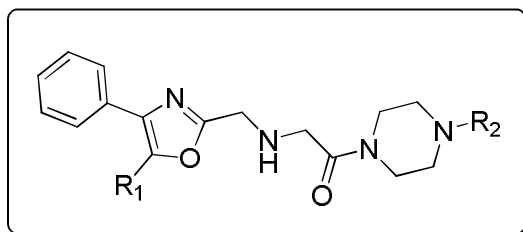
피페라진과 옥사졸, 아이소 옥사졸을 기본골격으로 하여 pharmacophore에 잘 부합하는 치환체들을 도입하여 총 70개의 라이브러리를 구축하였다.

Series 1



R₁ : phenyl, 2-Cl-phenyl, 3-Cl-phenyl, 4-Cl-phenyl, diphenyl
X : C, N

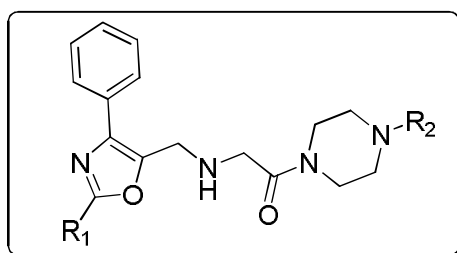
Series 2



R₁ : methyl, propyl

R₂ : phenyl, 2,4-(dimethyl)phenyl, 2,3-(dimethyl)phenyl, 3,4-(dimethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, diphenyl, 4-F-diphenyl

Series 3

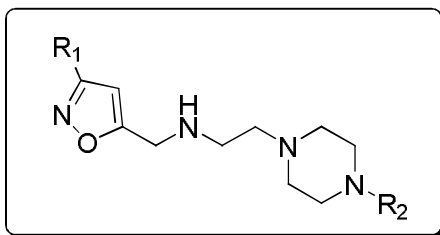


R₁ : methyl, propyl

R₂ : phenyl, 2,4-(dimethyl)phenyl, 2,3-(dimethyl)phenyl, 3,4-(dimethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, diphenyl, 4-F-diphenyl



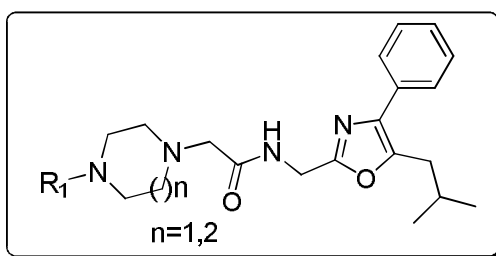
Series 4



R1 : methyl, isopropyl

R2 : phenyl, 2,4-(dimethyl)phenyl, 2,3-(dimethyl)phenyl,
3,4-(dimethyl)phenyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl

Series 5



R1 : phenyl, 2,4-(dimethyl)phenyl, 2,3-(dimethyl)phenyl, 3,4-(dimethyl)phenyl,
3-(trifluoromethyl)phenyl, diphenyl, 4-F-diphenyl
4-fluorobenzenesulfonyl, 4-fluorobenzoyl, benzenesulfonyl,
3-(trifluoromethyl)benzoyl, benzo[d]thiazoyl



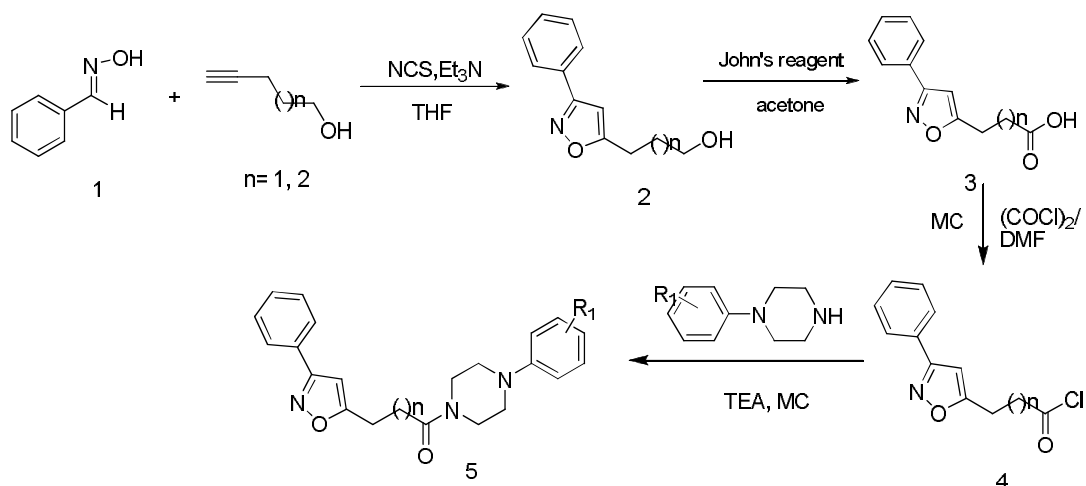
제 2 절. 화합물의 합성

화합물의 합성은 높은 순도를 유지 하면서 보다 쉽게 목표에 따라 생물학적 시험이 가능하도록 개별적으로 합성된 라이브러리, 즉 평행합성(parallel approach)을 통해 라이브러리를 구성하였다. 순수한 개개의 생리활성을 지닌 화합물을 합성할 수 있다면 빠른 속도로 초기에 선도 물질을 검색해 낼 수 있다.²¹⁾ 용액 상 조합화학을 통해 다수의 라이브러리를 구축하기 위해서는 각 반응의 단계들이 짧은 시간 내에, 그리고 온화한 조건에서 잘 진행되어야 하는 반응 조건의 최적화와 간단한 정제 방법이 중요하다.¹²⁾

A. Series 1의 합성

아이소옥사졸의 유도체 합성은 benzaldehyde oxime(1) 과 pent-4-yn-1-ol(n=1) 또는 hex-5-yn-1-ol(n=2)을 출발물질로 하여 무수 THF을 용매로 N-chloro succinimide과 TEA를 이용하여 고리화반응으로 아이소옥사졸유도체(2)을 합성하였다. 아이소옥사졸유도체(2)을 John's reagent을 이용하여 산화반응하여 Acid형태 화합물(3)을 얻었다. Oxalyl chloride을 이용하여 Chlorination 화합물(4)을 합성한 후 5종류의 아민을 치환시켜 최종목적화합물(5)을 합성하였다(Scheme 1).

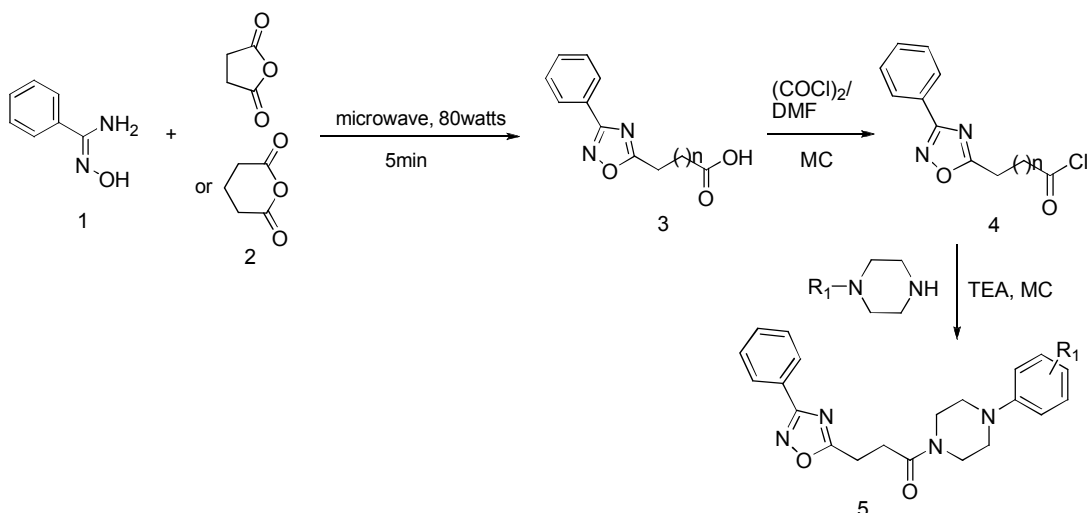




Scheme 1. Synthesis of 3-(isoxazol-5-yl)-1-piperazin derivatives

옥사다이아졸의 유도체 합성은 N-hydroxybenzimidamide(1)과 Succinic anhydride ($n=1$) 또는 Glutaric anhydride($n=2$)을 출발물질로 하여 Microwave 고리화반응으로 옥사다이아졸유도체(3)을 합성하였다. Oxalyl chloride을 이용하여 Chlorination 화합물(4)을 합성한 후 5종류의 아민을 치환시켜 최종목적화합물(5)을 합성하였다(Scheme 2).





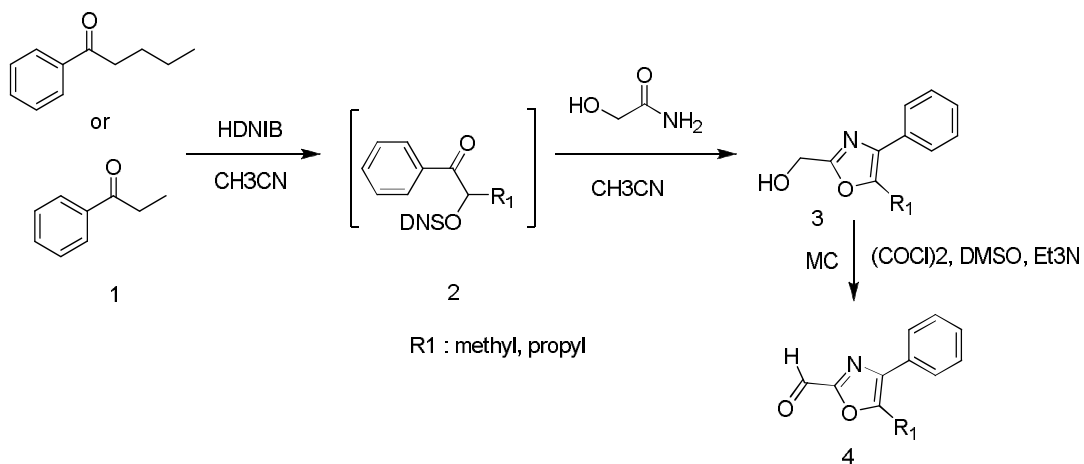
Scheme 2. Synthesis of 3-(oxadiazol-5-yl)-1-piperazin derivatives

B. Series 2의 합성

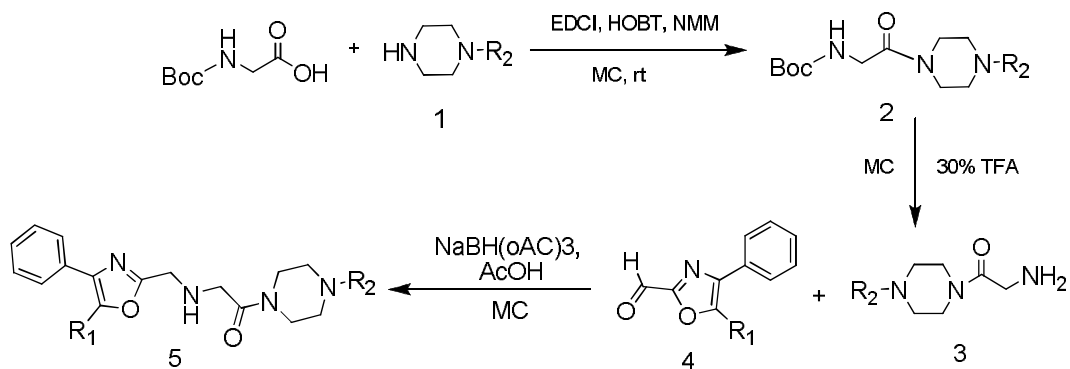
옥사졸 유도체 화합물은 propiophenone, valerophenone(1)을 출발 물질로 하여 MeCN 용매에서 HDNIB 와 반응하여 중간체(2)를 합성하였다. 중간체(2)와 Glycoamide을 반응하여 옥사졸유도체(3)을 합성하고 Oxalyl chloride로 산화반응하여 알데하이드옥사졸유도체(4)을 얻었다(Scheme 3).

목적화합물은 다양한 종류의 piperazine(1)과 Boc glycine, EDCI, HOBT, NMM 을 사용하여 tert-butyl 2-oxo-2-(piperazin-1-yl)ethylcarbamate유도체(2)를 합성하였다. 30% TFA 를 이용하여 amine 을 deprotection 한 2-amino-1-(piperazin-1-yl)ethanone(3) 미리 합성한 옥사졸 유도체(4)와 MC 용매 하에 NaBH(oAc)₃, AcOH을 사용하여 최종목적화합물(5)을 얻었다(Scheme 4).





Scheme 3. Synthesis of oxazole derivatives



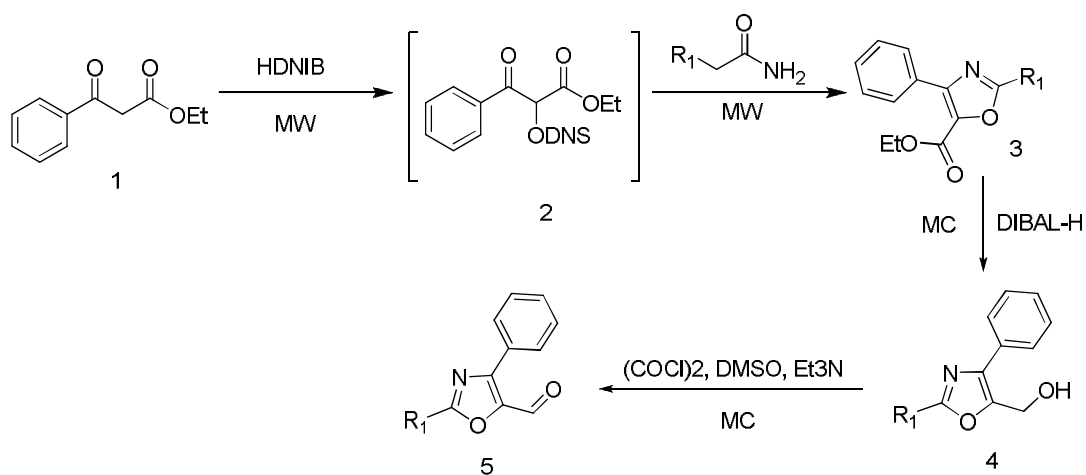
Scheme 4. Synthesis of 2-(oxazol-2-ylmethylamino)-1-(piperazin-1-yl)ethanone derivatives

C. Series 3의 합성

목적화합물은 ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate(1)을 출발물질로 하여 HDNIB를 넣고 Microwave 에서 반응시켜 중간체(2)을 합성하였다. Acetamide(R=methyl), butyramide(R=propyl)을 첨가하고 Microwave 에서 반응시켜 옥사졸 유도체



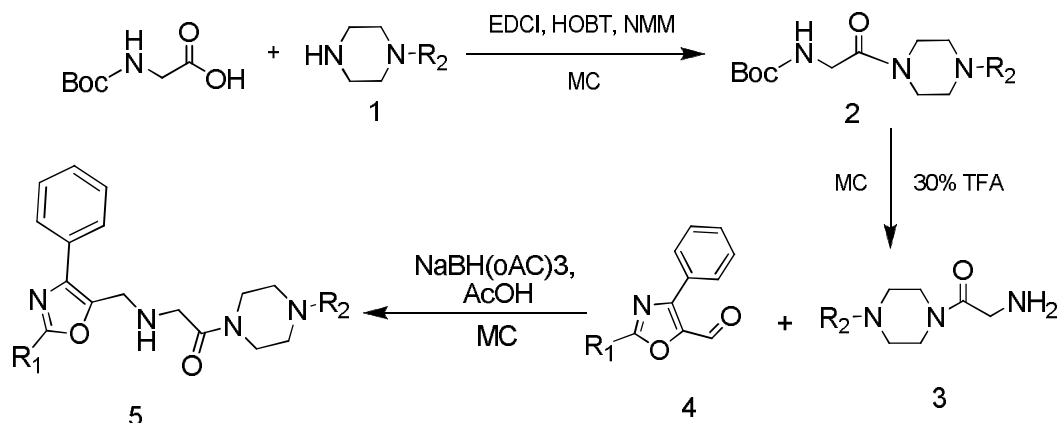
(3)을 얻었다. 에스터 형태의 옥사졸 유도체(3)를 DIBAL-H를 사용하여 알코올 형태의 옥사졸유도체(4)로 합성하였고 Swern Oxidation 방법을 통하여 알데하이드 형태의 옥사졸 유도체(5)를 얻었다(Scheme 5).



Scheme5.Synthesis of oxazole derivatives

목적화합물은 다양한 종류의 piperazine(1)과 Boc glycine, EDCI, HOBT, NMM을 사용하여 tert-butyl 2-oxo-2-(piperazin-1-yl)ethylcarbamate유도체(2)를 합성하였다. 30% TFA 를 이용하여 amine 을 deprotection 한 2-amino-1-(piperazin-1-yl)ethanone(3) 미리 합성한 옥사졸 유도체(4)와 MC 용매 하에서 NaBH(oAc)₃, AcOH을 사용하여 최종목적화합물(5)을 얻었다(Scheme 6).



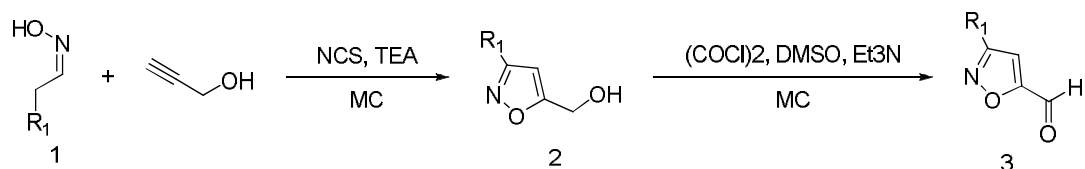


Scheme 6. Synthesis of

2-((4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(piperazin-1-yl)ethanone derivatives

D. Series 4의 합성

아이소옥사졸 유도체를 합성하기 위해 출발물질로 Propionaldehydeoxime(R1= methyl), methylbutanal oxime(R1=isopropyl)(1)과 Propagyl alcohol, NCS, TEA 를 무수 MC 용매에서 반응시켜 아이소 옥사졸 유도체(2)를 얻었다. Swan oxidation을 통하여 알데하이드 형태의 옥사졸 유도체(3)을 합성하였다(scheme7).

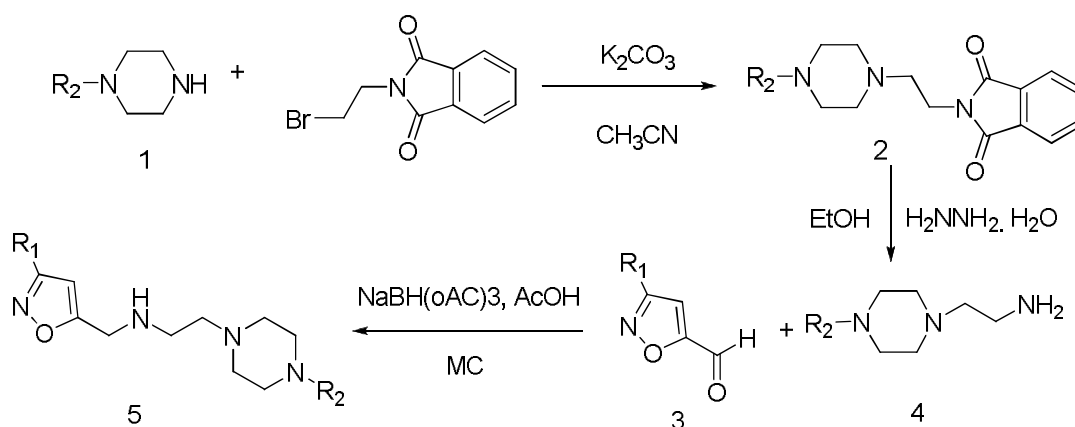


Scheme7.Synthesis of isoxazole derivatives

목적화합물을 합성하기 위하여 4가지 종류 피페라진(1)과 2-(2-bromoethyl)isoindoline-1,3-dione, K₂CO₃을 사용하여 Gabriel synthesis 와 유사한 방법으로 합성하였



다. 2-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-Dione(2)을 합성한 후 Ethanol 용매에서 monohydrazine 을 이용하여 2-(piperazin-1-yl)ethanamine(4)을 얻었다. 합성한 아이소옥사졸(3)과 MC 용매 하에서 $\text{NaBH}(\text{oAC})_3$, AcOH을 사용하여 최종 목적화합물(5)을 얻었다(Scheme8).

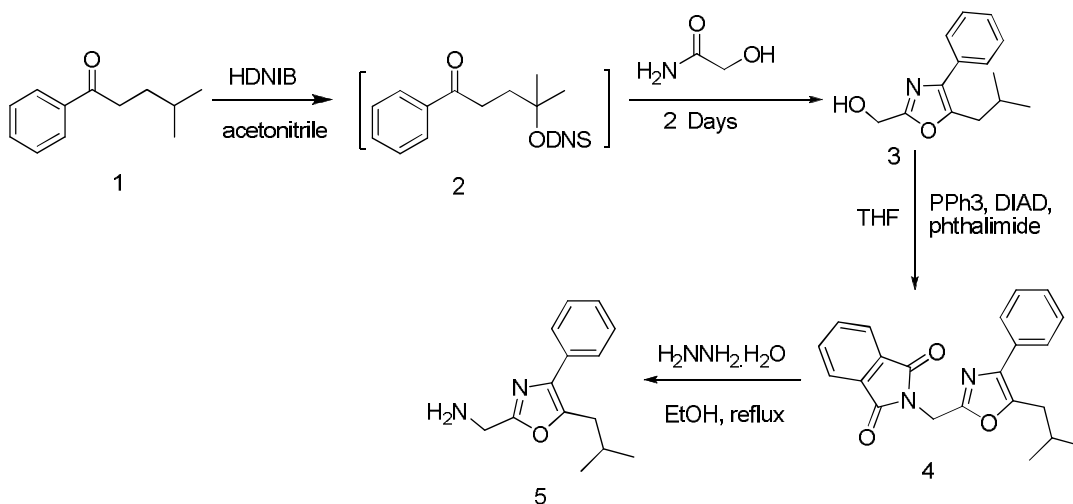


Scheme8.Synthesis of N-(isoxazol-5-ylmethyl)-2-(piperazin-1-yl)ethanamine derivatives

E. Series 5의 합성

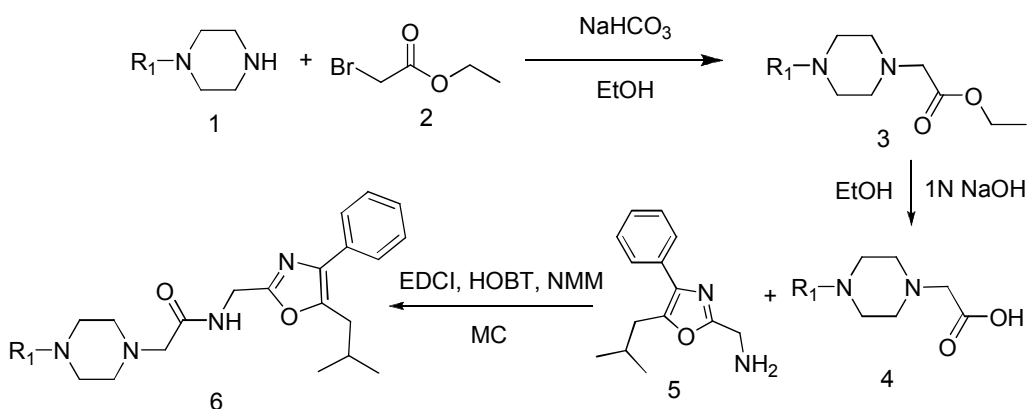
(5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanamine을 합성하기 위해서 methyl-valerophenone을 출발물질로 하여 중간체(2)을 얻고 Gabriel synthesis 와 유사한 방법으로 triphenyl phosphine와 phthalimide, Diisopropyl azodicarboxylate을 무수 THF 용매에서 반응시켜 2-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione(4)을 얻었다. 후에 monohydrazine 을 이용하여 (5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanamine(5)을 합성하였다(scheme9).





Scheme 9. Synthesis of (5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanamine derivatives

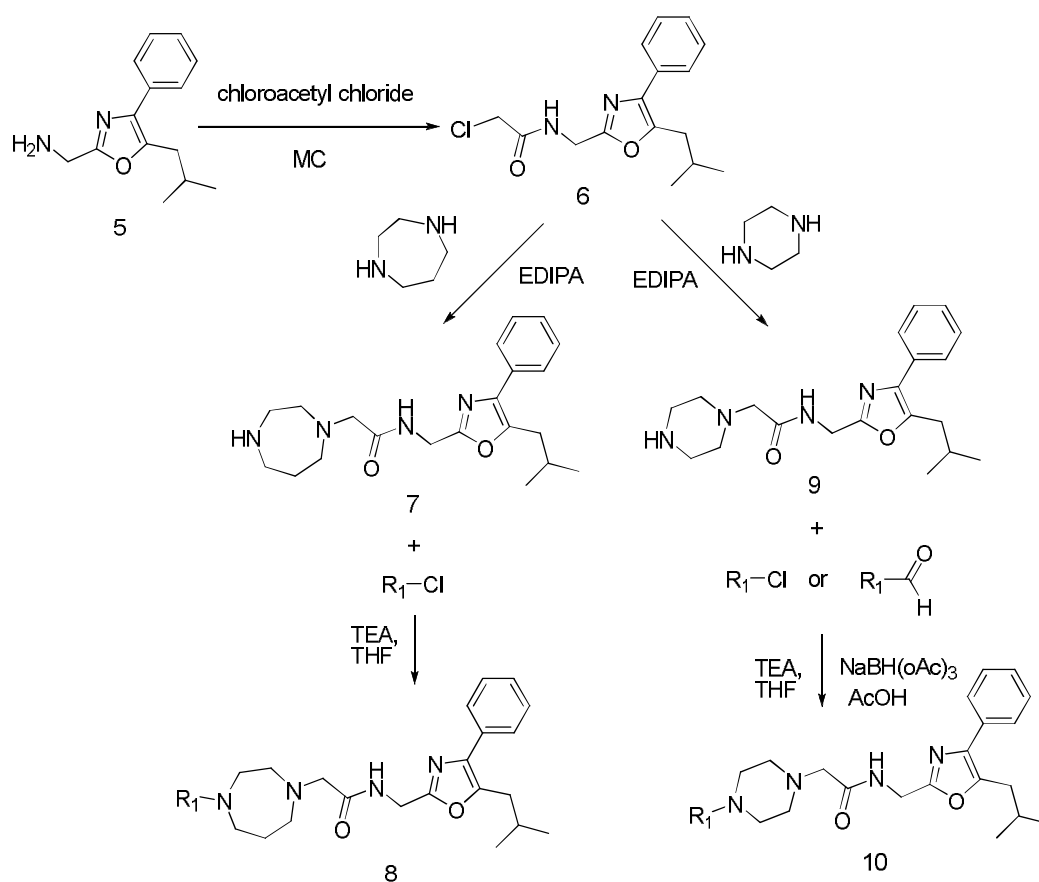
목적화합물을 합성하기 위하여 8가지 피페라진(1)을 ethyl 2-bromoacetate(2), NaHCO₃을 Ethanol 용매에서 반응시켜 ethyl 2-(piperazin-1-yl)acetate 우도체 (3)을 합성하였다. 1N HCl을 사용하여 hydrolysis된 2-(piperazin-1-yl)acetic acid(4)를 얻고 미리 합성해둔 옥사졸(5)와 EDCI, HOBT, NMM을 사용하여 최종목적화합물(6)을 합성하였다(scheme10).



Scheme 10. Synthesis of N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(piperazin-1-yl)acetamide derivatives



목적화합물을 합성하기 위하여 합성해둔 (5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)-Methanamine(5)와 chloroacetyl chloride을 무수MC 용매하에 반응시켜 2-chloro-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide(6)을 합성하였다. 호모피페라진과 피페라진을 EDIPA와 반응하여 2-(1,4-diazepan-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide(7)과 N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(piperazin-1-yl)acetamide(9)을 합성하였다. 후에 다양한 R₁기를 치환하여 최종목적화합물(8,10)을 얻었다.



Scheme 11. Synthesis 2-(1,4-diazepan-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide 와 N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(piperazin-1-yl)acetamide derivatives



제 3 장. 생물학적 활성

용액상 조합 화학으로 확보된 라이브러리는 T-type 칼슘 채널에 대한 저해 활성 (inhibitory activity) 정도를 측정하였다 (*in vitro*). 저해 활성은 합성된 약물이 칼슘 채널에서 Ca^{2+} 흐름을 얼마나 막아내느냐 하는 능력을 의미한다.

본 연구에서는 HEK293 세포의 T-타입 칼슘 채널 $\alpha 1\text{G}$ 수용체에 대해서 활성 연구를 하였다. 활성 연구는 FDSS (functional drug screening system) 방법과 patch clamp 방법을 이용 하였다.

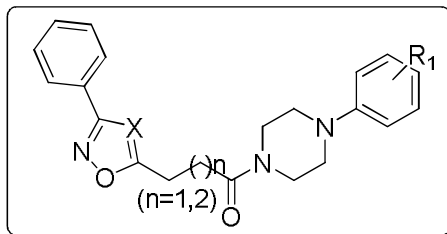
FDSS 는 cell-based 분석 실험을 위한 High throughput screening (HTS) system 중에 하나이며, 다양한 채널을 사용할 수 있으며, fluorescent 분석 실험뿐 아니라 luminescent 분석 실험도 수행할 수 있고, 실시간 그래프 모양을 확인할 수 있다. 그리고 측정을 위한 시약을 주입할 별도 시간이 필요 없으며, FDSS 소프트웨어를 사용하므로 사용자들이 쉽게 사용할 수 있다. 따라서 FDSS 의 사용은 조합 화학을 통해 구축된 많은 수의 라이브러리의 활성 연구 실험의 시간을 단축시킬 수 있으며, 신뢰성 있는 결과를 얻을 수 있다.

총 70개의 라이브러리를 합성하였고, HEK293 세포의 $\alpha 1\text{G}$ 수용체에 대해서 $10\mu\text{M}$ 의 화합물로 처리하여 전과 후의 전위의 변화를 측정하여 % inhibition 데이터를 얻었다.



Table2. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay

Series 1



NO	Sample	n	X	R ¹	FDSS % inh@
					a1G 10 μ M
1	KKHJ30701	2	N	H	9.54
2	KKHJ20702	1	N	H	34.07
3	KKHJ30801	2	C	H	18.38
4	KKHJ20801	1	C	H	29.03
5	KKJH30704	1	N	3-Cl	3.56
6	KKHJ30804	2	C	3-Cl	1.86
7	KKHJ20804	1	C	3-Cl	6.45
8	KKHJ30705	2	N	3-Cl	2.89
9	KKHJ20705	1	N	4-Cl	5.42
10	KKHJ30805	2	C	4-Cl	8.99
11	KKHJ20805	1	C	4-Cl	7.08
12	KKHJ30703	2	N	2-Cl	25.91
13	KKHJ20703	1	N	2-Cl	39.02
14	KKHJ30803	2	C	2-Cl	24.48

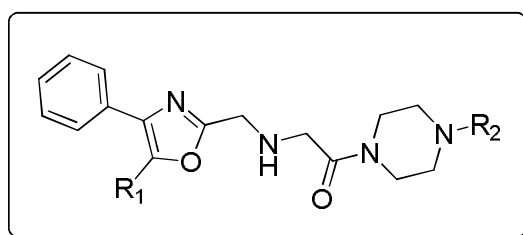


15	KKHJ30741	2	N	diphenyl	24.59
16	KKHJ30841	2	C	diphenyl	12.30
17	KKHJ20741	1	N	diphenyl	16.06
18	KKHJ20841	1	C	diphenyl	14.56
19	KKHJ20803	1	C	2-Cl	34.09

Table 2는 Series 1의 아이소옥사졸과 옥사다이하졸 유도체의 FDSS% inhibition 값을 나타낸다. 위의 결과를 보면 옥사다이하졸 유도체가 대체적으로 더 좋은 활성을 보이며 알킬체인은 짧은 것이 더 좋은 활성을 보인다. R¹ 그룹은 H 나 2-Cl이 치환된 화합물이 대체적으로 좋은 활성을 보임을 알수있다.

Table 3. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay

Series 2



NO	Sample	R ¹	R ²	FDSS % inh@	
				a1G	10 μ M
1	KKHJ05301	propyl	phenyl	67.34	
2	KKHJ05101	methyl	phenyl	54.41	
3	KKHJ05341	propyl	diphenyl	35.61	



4	KKHJ05343	propyl	4-F-diphenyl	32.34
5	KKHJ05307	propyl	2,4-dime-phenyl	46.5
6	KKHJ05309	propyl	2,3-dime-phenyl	55.31
7	KKHJ05308	propyl	3,4-dime-phenyl	75.84
8	KKHJ05107	methyl	2,4-dime-phenyl	43.34
9	KKHJ05109	methyl	2,3-dime-phenyl	40.71
10	KKHJ05118	methyl	3-CF ₃ -phenyl	52.22
11	KKHJ05318	propyl	3-CF ₃ -phenyl	44.05
12	KKHJ05141	methyl	diphenyl	58.74

Table 3는 Series 2의 옥사졸유도체의 FDSS% inhibition 값을 나타낸다. 위의 결과를 보면 R¹에 methyl 보다 propyl 이 치환된 화합물이 더 좋은 활성을 나타내고 R² 부분에는 아무것도 치환되지 않은 phenyl 이나 3,4-dimethyphenyl이 높은 활성을 나타냈다. 가장 높은 활성을 보인 것은 KKHJ05308로 75.84% 저해율을 보였다. 40%이상의 저해율을 보인 화합물은 KKHJ05308, KKHJ05301, KKHJ05101, KKHJ05309, KKHJ05118, KKHJ05141, KKHJ05318, KKHJ05107, KKHJ05109, KKHJ05307의 총 10개 화합물이었다.

이 10개 화합물에 대해서 용해도를 측정하였다. 용해도는 NEPHELOstar를 사용하여 측정하였으며 화합물이 DMSO에서 녹지않는 농도를 측정한 값으로 값이 클수록 화합물의 용해능력이 좋다고 할 수 있다.



Table 4. Solubility of selected compounds by NEPHELOstar

NO	Sample	R ¹	R ²	Solubility
				μM
1	KKHJ05301	propyl	phenyl	72.6
2	KKHJ05101	methyl	phenyl	225.0
3	KKHJ05307	propyl	2,4-dime-phenyl	20.5
4	KKHJ05309	propyl	2,3-dime-phenyl	17.4
5	KKHJ05308	propyl	3,4-dime-phenyl	18.6
6	KKHJ05107	methyl	2,4-dime-phenyl	25.6
7	KKHJ05109	methyl	2,3-dime-phenyl	39.2
8	KKHJ05118	methyl	3-CF ₃ -phenyl	67.0
9	KKHJ05318	propyl	3-CF ₃ -phenyl	14
10	KKHJ05341	methyl	diphenyl	30.1
11	KKHJ05141	methyl	diphenyl	57.7

Series 2의 화합물들은 대체적으로 용해도가 높지는 않은것으로 보여지나 특징적으로 KKHJ05101(R¹=methyl, R²=phenyl)가 225.5 μM 로 높은 값이고, KKHJ05301(R¹=propyl, R²=phenyl)도 72.6인것으로 보아 R² 그룹에 아무것도 치환되지 않은 phenyl이 치환된 화합물일 때 용해도가 높은것으로 보여진다.

또 R¹ 그룹이 propyl 일때보다 methyl 일때가 더 높은 용해도를 얻을 수 있었다. %저해율 결과와 용해도 결과를 종합적으로 고려하여 KKHJ05101, KKHJ05309, KKHJ05308, KKHJ05118, KKHJ05141 의 화합물을 선택하였고, 5개 화합물에 대해서 IC₅₀ 결과를 측정하였다. IC₅₀ 값은 50%의 효소 불활성을 초래하는 inhibitor



의 농도로서, 그 값이 작을수록 좋은 약리활성 화합물이라고 할 수 있고, % Inhibition에 비해 그 범위가 넓어 이 결과는 더욱 신빙성 있는 분석을 가능하게 한다.

IC₅₀ 는 HEK 293 cell의 α 1G 에 대하여 screening 하였고 Table 5에 데이터를 나타내었다.

Table 5. IC₅₀ values of T-type calcium channel blocking activity of selected compounds by patch clamp assay

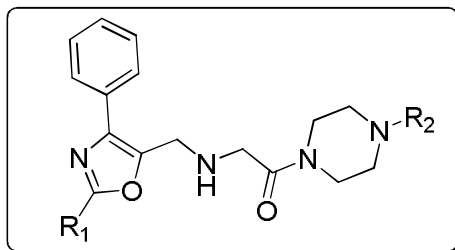
NO	Sample	R ¹	R ²	T-type (α 1G) IC ₅₀ in μ M	manual, comment
				manual	% Inh@100 μ M
1	KKHJ05101	methyl	phenyl	17.23 \pm 0.53	95
2	KKHJ05309	propyl	2,3-dime-phenyl	1.46 \pm 0.09	97
3	KKHJ05308	propyl	3,4-dime-phenyl	1.06 \pm 0.12	98
4	KKHJ05118	methyl	3-CF ₃ -phenyl	6.37 \pm 0.61	91
5	KKHJ05141	methyl	diphenyl	1.09 \pm 0.16	97

가장 높은 용해도 값을 보였던 KKHJ05101의 IC₅₀ 값은 17.23 μ M로 다른 화합물들에 비해 활성이 떨어진다. IC₅₀ 값은 R¹ 가 methyl 일때 보다 propyl 일때 낮은 값을 보인다. 가장 활성이 뛰어난 것은 KKHJ05308(R¹ = propyl, R² = 3,4-dimethyl phenyl)로 1.06 μ M 이었고, KKHJ05309(R¹ = propyl, R² = 2,3-dimethylphenyl)과 KKHJ05141(R¹ = methyl, R² = diphenyl)도 각각 IC₅₀값 1.46 μ M 와 1.09 μ M 로 좋은 활성을 보였다.



Table 6. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay

Series 3



NO	Sample	R ¹	R ²	FDSS % inh@	
				a1G	10 μ M
1	KKHJ02301	propyl	phenyl	52.72	
2	KKHJ02341	propyl	diphenyl	46.12	
3	KKHJ02343	propyl	4-F-diphenyl	39.91	
4	KKHJ02101	methyl	phenyl	15.57	
5	KKHJ02141	methyl	diphenyl	44.59	
6	KKHJ02143	methyl	4-F-diphenyl	44.53	
7	KKHJ02318	propyl	3-CF ₃ -phenyl	57.06	
8	KKHJ02107	methyl	2,4-dime-phenyl	33.88	
9	KKHJ02109	methyl	2,3-dime-phenyl	50.91	
10	KKHJ02307	propyl	2,4-dime-phenyl	23.43	
11	KKHJ02309	propyl	2,3-dime-phenyl	55.36	
12	KKHJ02308	propyl	3,4-dime-phenyl	59.55	
13	KKHJ02108	methyl	3,4-dime-phenyl	36.06	
14	KKHJ02118	methyl	3-CF ₃ -phenyl	53.49	



Table 6는 Series 3의 옥사졸유도체의 FDSS% inhibition 값을 나타낸다. 위의 결과를 보면 R¹에 propyl로 치환된 화합물이 약간 더 좋은 활성을 나타내지만 크게 영향을 나타내지는 않는것으로 보인다. R² 부분에는 아무것도 치환되지 않은 phenyl 그룹이나 3,4-dimethyphenyl, 3-CF₃-phenyl 이 높은 활성을 나타냈다. 가장 높은 활성을 보인 것은 KKHJ02308로 59.55% 저해율을 보였다. 40%이상의 저해율을 보인 화합물은 KKHJ02308, KKHJ02301, KKHJ02341, KKHJ02141, KKHJ02143, KKHJ02318, KKHJ02109, KKHJ02309, KKHJ02118 의 총 10개 화합물이었다. 이 10개 화합물에 대해서 용해도를 측정하였다.

Table 7. Solubility of selected compounds by NEPHELOstar

NO	Sample	R ¹	R ²	Solubility
				μM
1	KKHJ02301	propyl	phenyl	67.6
2	KKHJ02341	propyl	diphenyl	14.8
3	KKHJ02343	propyl	4-F-diphenyl	20.6
4	KKHJ02141	methyl	diphenyl	15.8
5	KKHJ02143	methyl	4-F-diphenyl	17.2
6	KKHJ02318	propyl	3-CF ₃ -phenyl	20.3
7	KKHJ02109	methyl	2,3-dime-phenyl	26.9
8	KKHJ02309	propyl	2,3-dime-phenyl	10.2
9	KKHJ02308	propyl	3,4-dime-phenyl	29
10	KKHJ02118	methyl	3-CF ₃ -phenyl	20.1



Series 3의 화합물들은 대체적으로 용해도가 높지 않다. 비교적 가장 높은 용해도를 보이는 화합물은 KKHJ02301(R^1 = propyl, R^2 = phenyl)가 67.6 μ M 을 얻었다. 이와 비슷하게 R^2 그룹에 아무것도 치환되지 않은 phenyl이 치환된 화합물일 때 보다 용해도가 높은것으로 보여진다.

옥사졸의 2번 위치에 phenyl 이 치환되어있고 5번 위치에 알킬 체인이 치환된 Series 2와 비교했을 때 옥사졸 5번 위치에 phenyl 이 치환되고 2번 위치에 알킬 체인이 치환된 Series 3가 용해도가 낮은 것을 볼수있다.

%저해율 결과와 용해도 결과를 종합적으로 고려하여 KKHJ02301, KKHJ02318, KKHJ02309, KKHJ02308의 화합물을 선택하였고, 4개 화합물에 대해서 IC_{50} 결과를 측정하였다(Table 8).

Table 8. IC_{50} values of T-type calcium channel blocking activity of selected compounds by patch clamp assay

NO	Sample	R^1	R^2	T-type ($\alpha 1G$) IC_{50} in μ M	manual, comment
				manual	% Inh@100 μ M
1	KKHJ02301	propyl	phenyl	29.5 \pm 10.49	
2	KKHJ02318	propyl	3-CF ₃ -phenyl	4.08 \pm 0.33	84
3	KKHJ02309	propyl	2,3-dime-phenyl	3.61 \pm 0.16	97
4	KKHJ02308	propyl	3,4-dime-phenyl	4.31 \pm 0.47	97

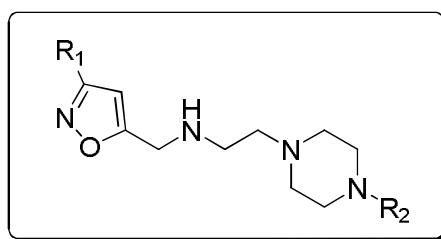
가장 높은 용해도 값을 보였던 KKHJ02301의 IC_{50} 값은 29.5 μ M로 다른 화합물들에 비해 활성이 떨어진다. Series3의 화합물 중 가장 활성이 뛰어난 것은



KKHJ02309(R^1 = propyl, R^2 = 2,3-dimethylphenyl)로 3.61 μ M 이었고, Series 2와 비교했을 때 활성이 좋은 화합물은 공통적으로 R^1 그룹에 propyl 을 갖고, R^2 그룹에는 2,3-dimethylphenyl 이나 3,4-dimethylphenyl를 갖는 화합물임을 알수있었다.

Table 9. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay

Series 4



NO	Sample	R^1	R^2	FDSS % inh@
				a1G 10 μ M
1	KKHJ20507	isopropyl	2,4-dime-phenyl	52.72
2	KKHJ20509	isopropyl	2,3-dime-phenyl	46.12
3	KKHJ20518	isopropyl	3-CF ₃ -phenyl	39.91
4	KKHJ20309	methyl	2,3-dime-phenyl	15.57
5	KKHJ20308	methyl	3,4-dime-phenyl	44.59
6	KKHJ20318	methyl	3-CF ₃ -phenyl	44.53

Table 9는 Series4의 아이소옥사졸유도체의 FDSS%inhibition값을 나타냈다. 위의 결과를 보면 R^1 에 isoprpyl나 methyl 의 크게 영향은 없어보인다. R^2 부분에는,



3,4-dimethylphenyl, 2,3-dimethylphenyl 이 높은 활성을 나타냈다. 가장 높은 활성을 보인 것은 KKHJ02507로 52.72%저해율을 보였다. 40%이상의 저해율을 보인 화합물은 KKHJ20507, KKHJ20509, KKHJ20308, KKHJ20318 의 총 4개 화합물이었다. 이 4개 화합물에 대해서 용해도를 측정하였다.

Table 10. Solubility of selected compounds by NEPHELOstar

NO	Sample	R ¹	R ²	Solubility
				μM
1	KKHJ20507	isopropyl	2,4-dime-phenyl	30.1
2	KKHJ20509	isopropyl	2,3-dime-phenyl	216.2
3	KKJH20308	methyl	3,4-dime-phenyl	50.9
4	KKHJ20318	methyl	3-CF ₃ -phenyl	467.5

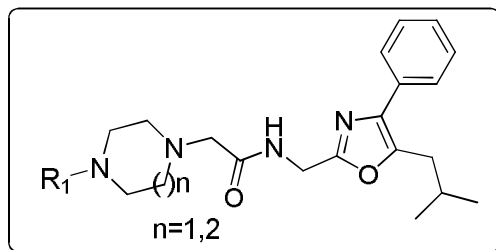
Series 4의 화합물들의 용해도는 다른 Series에 비해 화합물간 차이가 크게 나타났다. 가장 높은 용해도를 보이는 화합물은 KKHJ20318(R¹=methyl, R²=3-CF₃-phenyl)가 467.5 μM 을 얻었고 이 화합물은 전체 시리즈 중에 가장 용해도가 좋은 화합물이었다. 또 KKHJ20509(R¹=isopropyl, R²=2,3-dimethylphenyl)도 216.2 μM 으로 좋은 용해도를 보였다.

KKHJ20318과 KKHJ20509가 용해도는 좋은 반면 % 저해율은 40% 정도로 낮은 저해율을 보여 Series4에서는 IC₅₀를 측정하지 않았다.



Table 11. %inhibition of T-type calcium current of synthesized compounds by FDSS6000 assay

Series 5



NO	Sample	n	R ¹	FDSS % inh@
				a1G 10 μ M
1	KKHJ91101	1	phenyl	57.9
2	KKHJ91141	1	diphenyl	22.24
3	KKHJ91143	1	4-F-diphenyl	16.51
4	KKHJ91159	1	4-Cl-diphenyl	-4.32
5	KKHJ91118	1	3-CF ₃ -phenyl	7.02
6	KKHJ91109	1	2,3-dime-phenyl	8.36
7	KKHJ91108	1	3,4-dime-phenyl	27.31
8	KKHJ91107	1	2,4-dime-phenyl	10.17
9	KKHJ91160	2	benzenesulfonyl	63.18
10	KKHJ91161	2	4-fluorobenzenesulfonyl	53.73
11	KKHJ91162	1	benzo[d]thiazoyl	55.17
12	KKHJ91163	2	3-(trifluoromethyl)benzoyl	67.32
13	KKHJ91164	2	4-fluorobenzoyl	76.05
14	KKHJ91165	1	3-(trifluoromethyl)benzoyl	65.18



Table 11는 Series 5의 옥사졸유도체의 FDSS% inhibition값을 나타낸다. 위의 결과를 보면 R¹에 phenyl 일때를 제외하고는 치환되어있는 phenyl 들은 저해율이 낮은 편이었다. KKHJ91160부터 KKHJ91165까지는 앞의 합성방법들과는 다른 방법을 사용했다. Benzenesulfonyl, 4-fluorobenzenesulfonyl, benzo[d]thiazoyl, 4-fluorobenzoyl 치환체들을 치환하였다. 또 피페라진과 호모피페라진을 반응하여 호모피페라진의 활성도 확인하였다. 대체적으로 %저해율이 높게 나타났으며 KKHJ9164가 76.05% 저해율로 모든 시리즈의 화합물 중 가장 높은 저해율을 보였다. 그 외에도 KKHJ91163과 KKHJ91165가 각각 67.32%와 65.18%로 높은 저해율을 보였다.

그 중 KKHJ91101, KKHJ91162, KKHJ91164, KKHJ91165의 화합물을 선택하였고, 4개 화합물에 대해서 hERG channel IC₅₀ 결과를 측정하였다(Table 11).

Table 12. IC₅₀ values of T-type calcium channel blocking activity of selected compounds by patch clamp assay

NO	Sample	n	R ¹	hERG	hERG
				IC ₅₀ , μ M	comment
1	KKHJ91101	1	phenyl	1.20 \pm 0.06	
2	KKHJ91162	1	benzo[d]thiazoyl	2.62 \pm 0.26	1
3	KKHJ91164	2	4-fluorobenzoyl	2.18 \pm 0.63	0.88
4	KKHJ91165	1	3-(trifluoromethyl)benzoyl	5.18 \pm 0.56	0.99

hERG channel은 심혈관계에 주로 많이 분포되어있는 Ion channel로 potassium



channel이 대표적이다. hERG channel에 활성을 나타내면 심장에 부작용을 보일수 있다고 알려져있다. T-type (a1G)에는 높은 활성을 나타내고 hERG channel에는 적은 활성을 나타낼수록 부작용을 최소화 할 수 있는 선택성있는 화합물이라 할 수 있다. 가장 높은 %저해율 값을 보였던 KKHJ91164($n=2$, $R^1=4$ -fluorobenzoyl)의 hERG channel IC_{50} 값은 $2.18\mu M$ 로 약한 활성을 보인다. Series 5의 화합물들은 대체적으로 T-type (a1G)의 %저해율이 높지만 hERG channel 에 활성을 보이므로 칼슘채널에 선택성을 갖도록 분자 구조 수정이 진행중이다.



제 4 장. 실험 방법

제 1절. 기기 및 시약

반응에 사용한 시약들은 주로 Aldrich, Fluka, TCI사와 Acros사의 것을 사용하였다. 정제가 필요한 경우에는 기존의 알려진 방법대로 정제하여 사용하였다.

용매로서 주로 사용한 Methylene chloride는 calcium hydride를 넣고 증류하여 사용하였으며, Tetrahydrofuran은 사용 전에 sodium metal/benzophenone으로부터 증류하여 사용하였다.

유기 화합물의 분리정제에 사용한 column chromatography의 실리카겔은 Merck사의 silica gel 60 (0.063~0.200 mm)을 사용하였고, 반응의 진행 정도를 확인하기 위하여 사용한 Thin layer chromatography (TLC)는 silica gel 60 GF254 (0.25 mm, Merck)로 도포되어 있는 유리판을 이용하였으며, TLC 상의 화합물 확인은 UV lamp (254 nm)의 자외선을 이용하거나, KMnO₄, p-anisaldehyde나 Ninhydrin등의 발색제를 이용하였다.

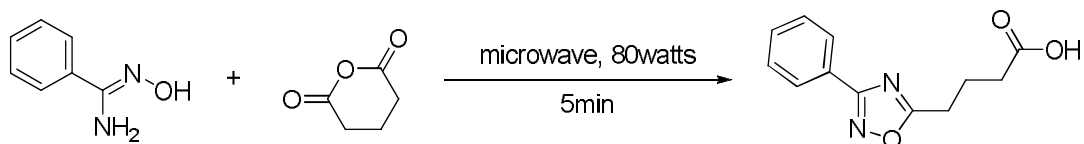
FT-NMR spectrometer는 Bruker사의 Avance 300, 400 그리고 Valian사의 300을 사용하여 얻었으며, chemical shift는 ppm단위로 표시하였다. FT-NMR spectrometer의 기록은 다음과 같은 순서로 하였다. chemical shift, multiplicity (s=singlet, d=doublet, t=triplet, dd=doublet of doublet, m=multiplet), coupling constant(Hz), integration 순으로 기록하였다. NMR용 용매로는 Aldrich사와 Merck사의 CDCl₃, (CD₃)₂SO, CD₃OD을 이용하였다.



제 2절. Building Block 합성

2.1. oxazole moiety 합성

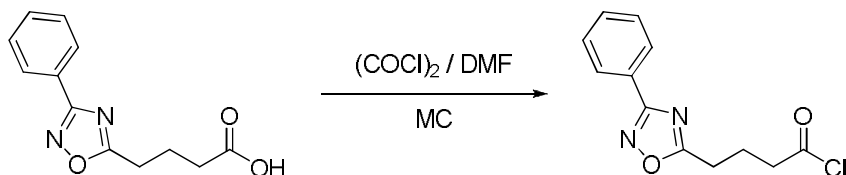
4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic acid 의 합성



N'-hydroxybenzimidamide (500 mg, 3.7 mmol) 과 Glutaric anhydride (464 mg, 4.1mmol) 를 Microwave 에서 80 watte 를 가하여 5분간 150 °C 를 유지하며 교반하였다. 반응 진행과 결과는 TLC 로 확인하였다. 반응 종결 후 1N NaOH 와 물을 넣고 유기층을 추출하였다. 유기층에 1N HCl 을 넣어 73 %의 수율로 목적 화합물을 흰색 고체 623 mg 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) d ppm 12.22(s, 1H) 7.96 (m, 2H) 7.57 (m, 3H) 3.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H) 2.39 (t, $J = 7.29$ Hz, 2H) 2.00 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H)

4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoyl chloride 의 합성

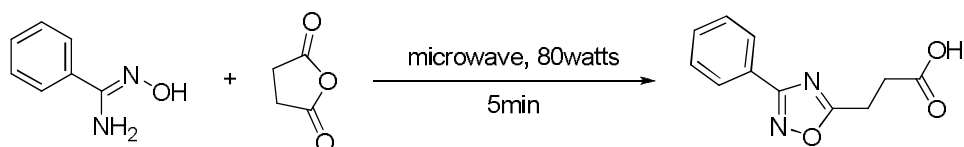


4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic acid (50 mg, 0.2 mmol) 을 무수 MC (5 ml) 에 용해시킨 후 DMF (0.2 ml)을 과 oxalyl chloride (37.5 μl , 0.4 mmol) 을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 상온에서 30분 교반시키고 반응 진행과 결과를



TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 증류하여 100 % 수율로 목적화합물 64 mg을 얻었다.

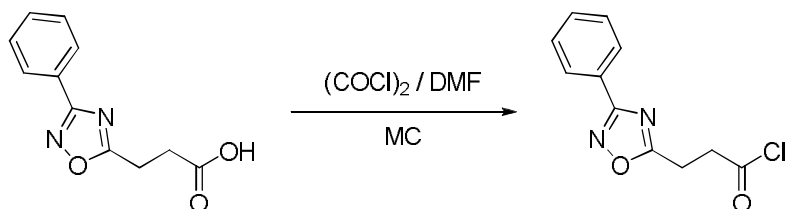
3-(2-phenyl-4H-imidazol-5-yl)propanoic acid 의 합성



N'-hydroxybenzimidamide (500 mg, 3.7 mmol) 과 Succinic anhydride (407 mg, 4.1mmol) 를 Microwave 에서 80 watte 를 가하여 5분간 150 °C 를 유지하며 교반하였다. 반응 진행과 결과는 TLC 로 확인하였다. 반응 종결 후 1N NaOH 와 물을 넣고 유기층을 추출하였다. 유기층에 1N HCl 을 넣어 54 %의 수율로 목적화합물을 흰색 고체 427 mg 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) d ppm 12.50(s, 1H) 8.02 (d, J=3, 2H) 7.57 (m, 3H) 3.04 (t, J=7.4, 2H) 2.39 (t, J=7.29, 2H) 2.00 (t, J=7.44, 2H)

3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoyl chloride 의 합성



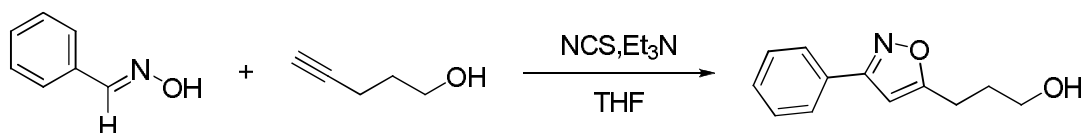
4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanoic acid (50 mg, 0.2 mmol) 을 무수 MC (5 ml) 에 용해시킨 후 DMF (0.2 ml)을 과 oxalyl chloride (37.5 μl , 0.4 mmol) 을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 상온에서 30분 교반시키고 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 증류하여 100 % 수율로 목적화



합물 60 mg을 얻었다.

2.1. Isoxazole moiety 합성

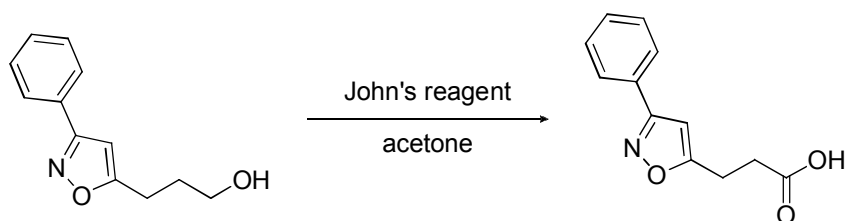
3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propan-1-ol 의 합성



질소 하에서 benzaldehyde oxime(2 g, 16.5 mmol) 을 무수 THF(30 ml)에 용해시킨 후 N-chloro succinimide(2.6 g, 19.8 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 교반한 후 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. pent-4-yn-1-ol (2.3 ml, 25 mmol) 과 TEA(2.8 ml, 19.8 mmol) 을 적가한 후 1시간 더 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여 추출하여 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 판 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)를 통하여 수율 55 %로 목적화합물 1.85 g 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) d ppm 7.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H) 7.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H) 6.84 (s, 1H) 3.48(m, 2H) 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 1.45 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H)

3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propanoic acid 의 합성



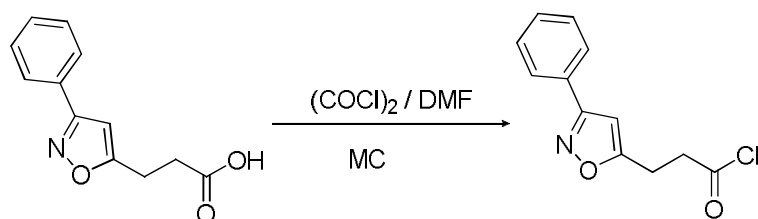
3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propan-1-ol(500 mg, 2.46 mmol)을 acetone(10 ml)에



용해 시킨 후 0°C 에서 교반하였다. 2M John's reagent (1.23 ml) 를 적가한 후 0°C 에서 2시간 더 교반 시키면서 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 포화 NaHCO₃용액을 넣고, 수층을 추출하여 1N HCl을 넣고 EA로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과액을 감압 농축시켜 수율 43 %로 목적화합물 230 mg을 얻었다.

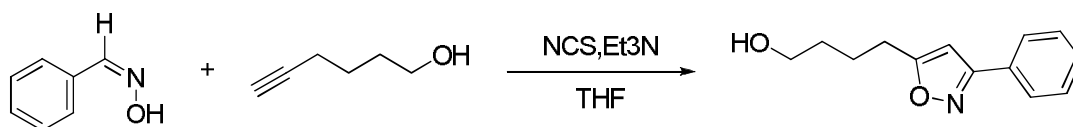
¹H NMR (300 MHz, DMSO) d ppm 7.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H) 7.52 (t, *J* = 3.7 Hz, 3H) 6.84 (s, 1H) 3.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H) 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H)

3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propanoyl chloride



3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propanoic acid (50 mg, 0.2 mmol) 을 무수 MC (5 ml) 에 용해시킨 후 DMF (0.2 ml)을 과 oxalyl chloride (35.5 μ l, 0.4 mmol) 을 천천히 적가했다. 반응 혼합물을 상온에서 30분 교반시키고 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 증류하여 100 % 수율로 목적화합물 60 mg 을 얻었다.

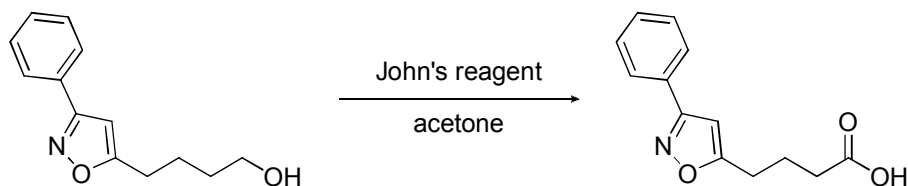
4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butan-1-ol 의 합성



질소 하에서 benzaldehyde oxime(2 g, 16.5 mmol) 을 무수 THF(30 ml)에 용해시킨 후 N-chloro succinimide(2.6 g, 19.8 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 교반한 후 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. hex-5-yn-1-ol(2.7 ml, 25 mmol) 과 TEA(2.8 ml, 19.8 mmol) 을 적가한 후 1시간 더 교반했다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여 추출하여 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)를 통하여 수율 59 %로 목적화합물 2.13 g 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) d ppm 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H) 7.51 (t, J = 6.3 Hz, 3H) 6.84 (s, 1H) 3.48(m, 2H) 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H) 1.75(quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.53(quint, J = 6 Hz, 3H)

4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butanoic acid 의 합성

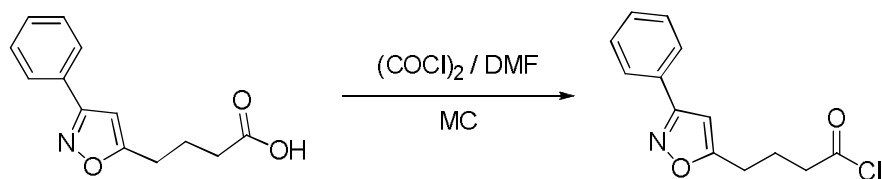


4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butan-1-ol (500 mg, 2.3 mmol)을 acetone(10 ml)에 용해 시킨 후 0°C 에서 교반했다. 2M John's reagent (1.15 ml) 를 적가한 후 0°C에 서 2시간 더 교반 시키면서 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 포화 NaHCO_3 용액을 넣고, 수층을 추출하여 1N HCl을 넣고 EA로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과액을 감압 농축시켜 수율 83 %로 목적화합물 471 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) d ppm 12.22(s, 1H) 7.96 (d, J = 9.36 Hz, 2H) 7.57 (m, 3H) 3.04(t, J = 7.44 Hz, 2H) 2.39 (t, J = 7.29 Hz, 2H) 2.00(t, J = 7.44 Hz, 2H)

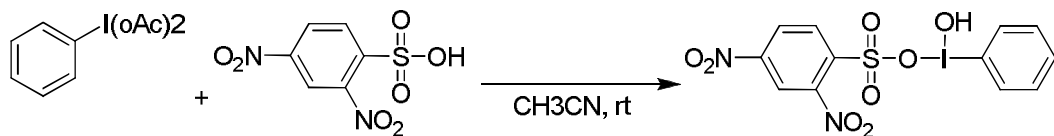


4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butanoyl chloride 의 합성



4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butanoic acid (50 mg, 0.2 mmol) 을 무수 MC (5 ml) 에 용해시킨 후 DMF (0.2 ml) 과 oxalyl chloride (35.5 μ l, 0.4 mmol) 을 천천히 적가한다. 반응 혼합물을 상온에서 30분 교반시키고 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 증류하여 100 % 수율로 목적화합물 60 mg을 얻었다.

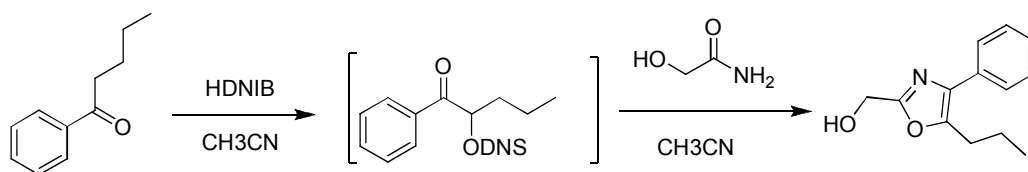
Hydroxy [(2,4-dinitrobenzeno sulfonyloxy) iodo] benzene (HDNIB) 의 합성



2,4-dinitrobenzenesulfonic acid(11.5 g, 47mmol) 를 acetonitrile(50 ml) 에 용해시킨 후 iodobenzene(10 g, 31 mmol) 을 acetonitrile(200 ml) 에 용해시켜 천천히 적가했다. 반응혼합물을 상온에서 30분간 교반하고 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 생성된 고체를 여과하여 99 % 수율로 목적화합물 14.5 g을 얻었다.

(4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methanol 의 합성

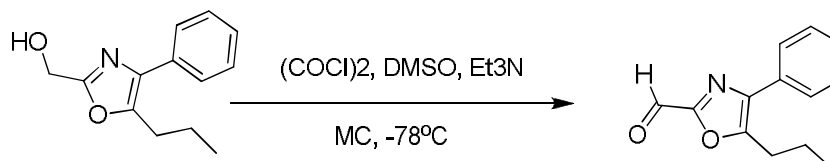




Valerophenone(2.8 ml, 17 mmol) 과 HDNIB(9.6 g, 20.5 mmol) 를 acetonitrile(50 ml) 에 용해시킨 후 80°C 에서 1시간 교반하였다. Glycoamide(2.6 g, 34 mmol) 를 첨가하고 2일동안 환류하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 상온으로 식히고 물과 EA 를 이용하여 추출하고, 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=2:1)를 통하여 수율 29 %로 목적화합물 1.1 g 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.93 (m, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 4.73 (s, 2H) 2.82 (t, J = 15 Hz, 2 H) 1.73(q, J = 9.2 Hz, 2 H) 0.99 (m, 3 H)

4-phenyl-5-propyloxazole-2-carbaldehyde 의 합성



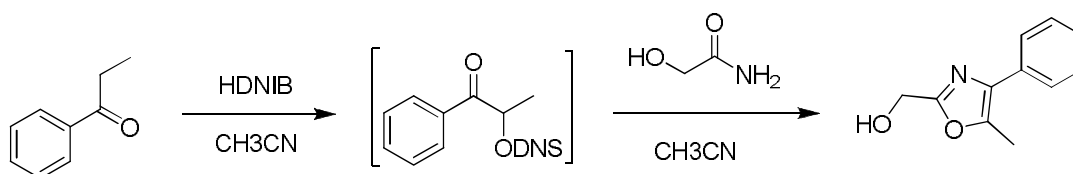
Oxalyl chloride (532 μl , 6.1 mmol) 을 무수 MC(10 ml) 에 용해시키고 -78°C 로 온도를 낮추었다. 무수 MC(5 ml) 에 DMSO(873 μl , 12.3 mmol) 을 용해시켜 천천히 첨가하고, 10분간 교반하였다. (4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methanol (1.1 g, 5.1 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 반응혼합물에 천천히 적가한 후 30분간 더 교반하였다. TEA(3.6 ml, 25.5 mmol)을 첨가하고 5분간 더 교반한 뒤 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여



추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=9:1)를 통하여 수율 55 %로 목적화합물 0.6 g 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 9.75 (s, 1 H) 7.71 (m, 2 H) 7.48 (m, 3 H) 2.96 (t, J = 15 Hz, 2H) 1.86 (q, J = 12 Hz, 2 H) 1.03 (t, J = 15 Hz, 3 H)

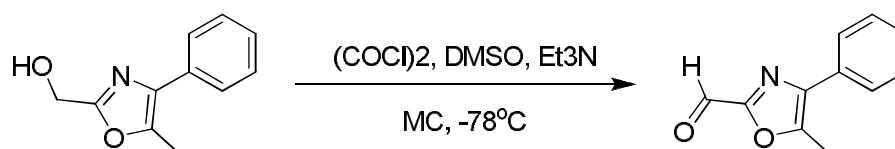
(5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanol 의 합성



Propiophenone(2 g, 15 mmol) 과 HDNIB(10.5 g, 23 mmol)을 acetonitrile(50 ml)에 용해시킨 후 80°C 에서 1시간 환류하였다. Glycoamide(2.6 g, 34 mmol) 를 첨가하고 2일동안 교반하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 상온으로 식히고 물과 EA 를 이용하여 추출하고, 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)를 통하여 수율 47 %로 목적화합물 1.3 g 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 7.67 (m, 2 H) 7.46 (m, 3 H) 4.81 (m, 2 H) 2.52 (s, 3 H)

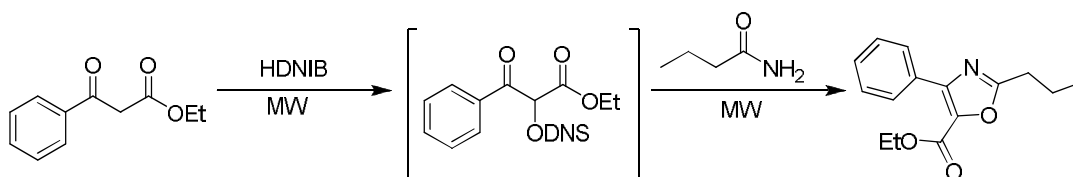
5-methyl-4-phenyloxazole-2-carbaldehyde 의 합성



Oxalyl chloride (201 μ l, 2.3 mmol) 을 무수 MC(10 ml) 에 용해시키고 -78°C 로 온도를 낮추었다. 무수 MC(5 ml) 에 DMSO(326 μ l, 4.6 mmol) 을 용해시켜 천천히 첨가하고, 10분간 교반하였다. (5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanol (353 mg, 1.9 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 반응혼합물에 천천히 적가한 후 30분간 더 교반하였다. TEA(1.3 ml, 9.5 mmol)을 첨가하고 5분간 더 교반한 뒤 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=4:1)를 통하여 수율 61 %로 목적화합물 212 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 9.73 (s, 1 H) 7.91 (m, 2 H) 7.51 (m, 3 H) 2.94 (s, 3 H)

Ethyl 4-phenyl-2-propyloxazole-5-carboxylate 의 합성

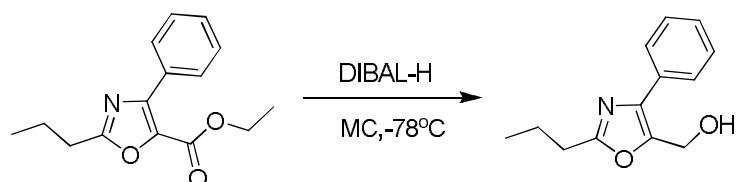


Ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate(2.7 ml, 16mmol) 와 HDNIB(9.5 g, 20 mmol) 을 용매가 없는 상태에서 교반하였다. Butyramide(1.78 g, 31 mmol) 을 첨가하고, Microwave 에서 80 watte 를 가하여 20초씩 5번 120°C 를 유지하며 반응하였다. 반응 진행과 결과는 TLC 로 확인하였다. 반응 종결 후 규조토를 이용해 여과하고 MC 로 유기층을 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=5:1)를 통하여 수율 30 %로 목적화합물 1 g 을 얻었다.



^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.01 (m, 3 H) 7.51 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 4.38(q, J = 21 Hz, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 1.89 (q, J = 20.8 Hz, 2 H) 1.27 (m, 3 H) 1.08 (t, J = 15 Hz, 3 H)

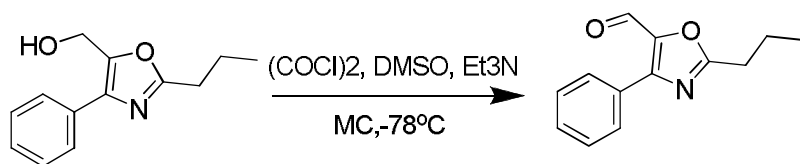
(4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methanol 의 합성



Ethyl 4-phenyl-2-propyloxazole-5-carboxylate(850 mg, 3.5 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 DIBAL-H(8.4 ml, 8.4 mmol) 을 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 을 유지하며 1시간 교반하다가 상온으로 올려 다시 1시간 더 교반하였다. 반응이 종결되면 온도를 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 낮추고 ammonium chloride 과 HCl 을 차례로 첨가한 후 EA 로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=3:1)를 통하여 수율 27 %로 목적화합물 201 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.69 (m, 2 H) 7.37 (m, 4 H) 4.8 (s, 2 H) 2.77 (t, J = 15 Hz, 2H) 1.85 (q, J = 21 Hz, 2 H) 1.05 (t, J = 15 Hz, 3 H)

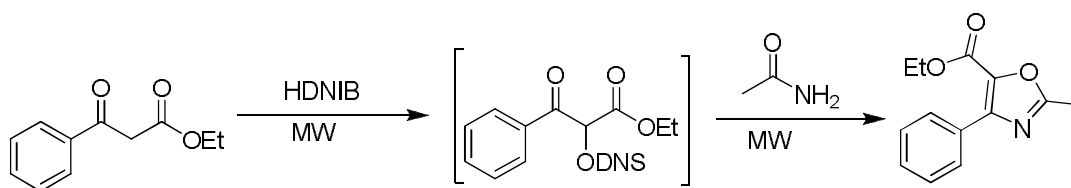
4-phenyl-2-propyloxazole-5-carbaldehyde 의 합성



Oxalyl chloride (96 μ l, 1.1 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 -78°C 로 온도를 낮추었다. 무수 MC(3 ml) 에 DMSO(156 μ l, 2.2 mmol) 을 용해시켜 천천히 첨가하고, 10분간 교반하였다. (5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanol (201 mg, 0.93 mmol) 을 무수 MC(3 ml) 에 용해시키고 반응혼합물에 천천히 적가한 후 30분간 더 교반하였다. TEA(655 μ l, 4.7 mmol)을 첨가하고 5분간 더 교반한 뒤 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=4:1)를 통하여 수율 64 %로 목적화합물 128 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 9.77 (s, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.51 (m, 3 H) 2.96 (m, 2 H) 1.85 (q, J = 21 Hz, 2 H) 1.05 (m, 3 H)

ethyl 2-methyl-4-phenyloxazole-5-carboxylate 의 합성



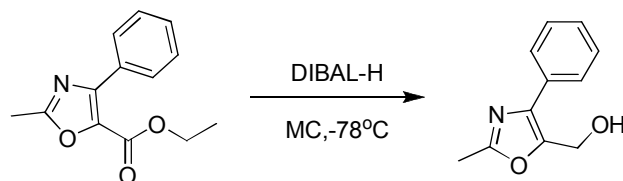
Ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate(2.7 ml, 16mmol) 와 HDNIB(9.5 g, 20 mmol) 을 용매가 없는 상태에서 교반하였다. acetamide(1.78 g, 31 mmol) 을 첨가하고, Microwave 에서 80 watte 를 가하여 20초동안 5번 120°C 를 유지하며 반응하였다. 반응 진행과 결과는 TLC 로 확인하였다. 반응 종결 후 규조토를 이용해 여과하고 MC 로 유기층을 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다.



여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=5:1)를 통하여 수율 30 %로 목적화합물 1 g 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.01 (m, 3 H) 7.51 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 4.38(t, J = 7.9 Hz, 2 H) 1.21 (S, 3 H) 1.08 (t, J = 10 Hz, 3 H)

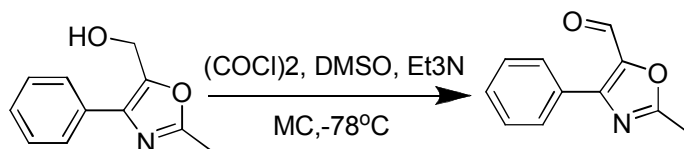
(2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methanol 의 합성



ethyl 2-methyl-4-phenyloxazole-5-carboxylate (1 g, 4.3 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 DIBAL-H(10 ml, 10.3 mmol) 을 -78°C 에서 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 -78°C 을 유지하며 1시간 교반하다가 상온으로 올려 다시 1시간 더 교반하였다. 반응이 종결되면 온도를 0°C 로 낮추고 ammonium chloride 과 HCl 을 차례로 첨가한 후 EA 로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=2:1)를 통하여 수율 43 %로 목적화합물 353 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.68 (m, 2 H) 7.25 (m, 3 H) 4.26 (s, 2 H) 1.85 (s, 3 H)

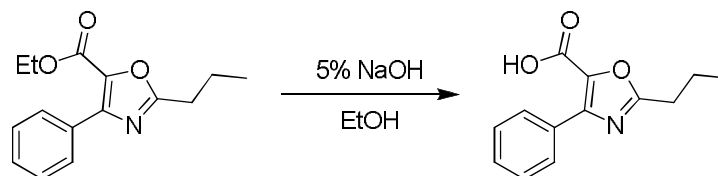
2-methyl-4-phenyloxazole-5-carbaldehyde 의 합성



Oxalyl chloride (201 μ l, 2.3 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 -78°C 로 온도를 낮추었다. 무수 MC(5 ml) 에 DMSO(326 μ l, 4.6 mmol) 을 용해시켜 천천히 첨가하고, 10분간 교반하였다. (2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methanol (353 mg, 1.9 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 반응혼합물에 천천히 적가한 후 30분간 더 교반하였다. TEA(1.3 ml, 9.5 mmol)을 첨가하고 5분간 더 교반한 뒤 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=4:1)를 통하여 수율 61 %로 목적화합물 212 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 9.9 (s, 1 H) 7.87 (m, 2 H) 7.54 (m, 3 H) 2.54 (m, 2 H) 1.60 (s, 3 H)

4-phenyl-2-propyloxazole-5-carboxylic acid 의 합성

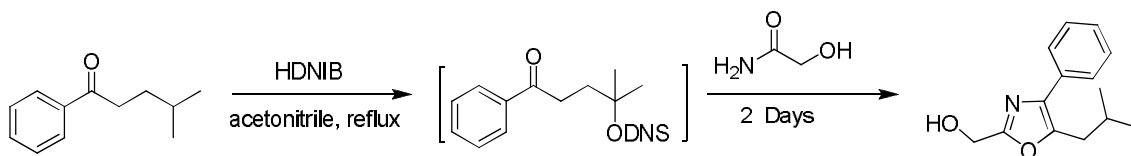


ethyl 4-phenyl-2-propyloxazole-5-carboxylate(300 mg, 1.23 mmol) 을 EtOH(3 ml) 에 용해시키고 5% NAOH(3.7 ml, 3.7 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 교반하면서 반응 진행과 결과는 TLC로 확인하였다. 반응 종결 후 용매를 감압 농축시키고 소량의 증류수를 넣어 묽혀주었다. 고체가 생성될때까지 1N-HCl을 첨가하고 고체를 여과하여 66%의 수율로 목적화합물 187 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 10.2 (s, 1 H) 7.87 (m, 2 H) 7.74 (m, 3 H) 2.55 (m, 2 H) 1.65 (q, J = 10.5 Hz, 2 H) 1.00(t, J = 9 Hz, 3 H)



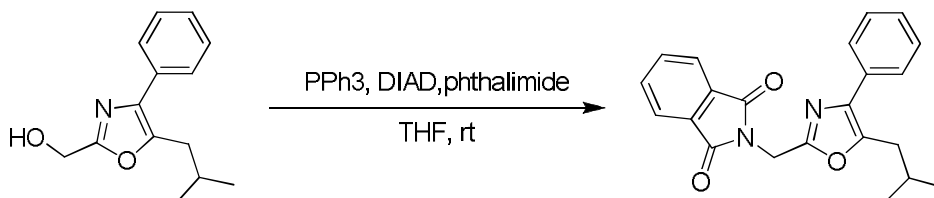
(5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanol 의 합성



methyl valerophenone(2 g, 11 mmol) 과 HDNIB(8 g, 17 mmol)을 acetonitrile(50 ml) 에 용해시킨 후 80°C 에서 1시간동안 환류하였다. Glycoamide(1.7 g, 23 mmol) 를 첨가하고 2일동안 교반하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 상온으로 식히고 물과 EA 를 이용하여 추출하고, 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)를 통하여 수율 15 %로 목적화합물 405 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.64 (d, J = 3.42 Hz, 2H) 7.42 (t, J = 6.83 Hz, 2H) 7.35 (t, J = 1.26 Hz, 1H) 4.74(s, 2H) 2.74 (d, J = 7.21 Hz, 2H) 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.64 Hz, 6H)

2-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione 의 합성



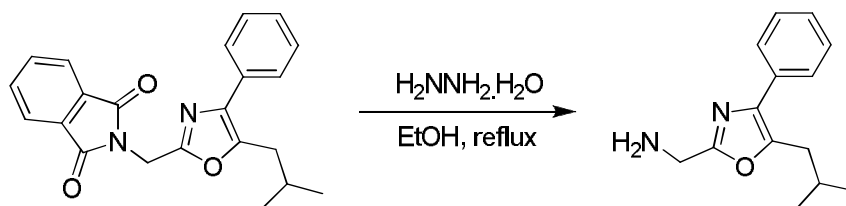
(5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanol(100 mg, 0.43 mmol), triphenyl phosphine(170 mg, 0.65 mmol)와 phthalimide(96 mg, 0.65 mmol) 을 무수 THF 에 용해시켰다. Diisopropyl azodicarboxylate(DIAD, 123 μl , 0.65 mmol)을 천천히 적가하고, 상온에서 3시간 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축시켜 농축액을 관



크로마토그래피 (Hex:EA=5:1)를 통하여 수율 61 %로 목적화합물 190 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.59 (m, 6 H) 7.38 (m, 3 H) 4.89 (s, 2H) 2.79 (d, J = 7.21 Hz, 2H) 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.64 Hz, 6H)

(5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanamine 의 합성

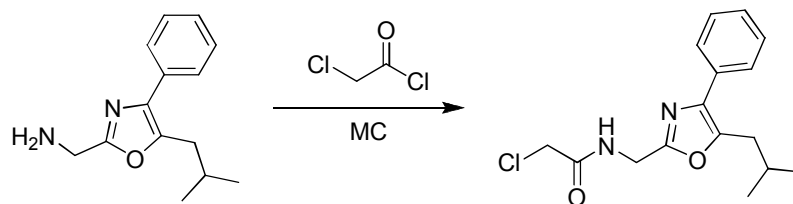


2-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione(190 mg, 0.53 mmol) 과 hydrazine monohydrate(77 μl , 1.58 mmol) 을 Ethanol(5 ml) 에 용해시키고 2시간동안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였고, 반응이 종결되면 반응혼합물을 상온으로 식히고 생성된 고체를 여과하고 여액을 감압 증류하였다. 다시 생성되는 고체를 여과하고 여액을 감압증류하는 과정을 2번 반복하여 수율 80 %로 목적화합물 97 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.8 (d, J = 6.7 Hz, 2H) 7.65 (m, 2H) 7.35 (m, 1H) 4.44(s, 2H) 4.02 (s, 2H) 2.86 (m, 2H) 2.11(m, 1 H) 1.89(br s, 2 H) 0.97 (d, J = 6.64 Hz, 6H)

2-chloro-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide 의 합성

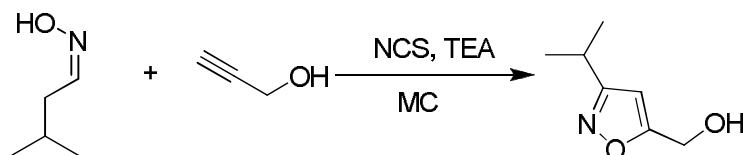




(5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanamine(500 mg, 2.2 mmol) 을 무수 MC 에 용해시키고 0°C 에서 chloroacetyl chloride(191 μ l, 2.4 mmol) 을 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 2시간 교반하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 포화된 sodium bicarbonate 와 MC 를 이용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)를 통하여 수율 68 %로 목적화합물 450 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.79 (d, J = 13.5 Hz, 2H) 7.68 (m, 3H) 4.46 (s, 2H) 4.21 (s, 2H) 2.79 (d, J = 10.2 Hz, 2H) 2.31(m, 1 H) 0.99 (s, 6H)

(3-isobutylisoxazol-5-yl)methanol 의 합성



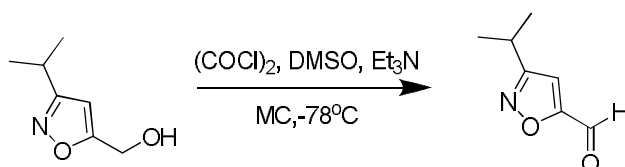
3-methylbutanal oxime(2 g, 17.4 mmol) 을 무수 MC(20 ml)에 용해시킨 후 0°C 에서 무수 MC 에 용해시킨 N-chloro succinimide(2.8 g, 20.9 mmol) 를 천천히 적가했다. 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하고 Propargyl alcohol 와 TEA 를 차례로 첨가했다. 2시간 더 교반하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 포화된 sodium bicarbonate 와 MC 를 이용하여 추출하고



유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=2:1)를 통하여 수율 50 %로 목적화합물 1.5 g 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.98 (s, 1 H) 4.55(s, 2 H) 3.44 (m, 1 H) 1.40 (s, 6 H)

3-isopropylisoxazole-5-carbaldehyde 의 합성

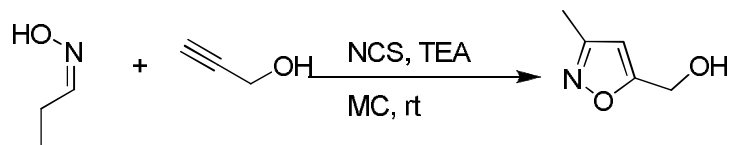


Oxalyl chloride (201 μl , 2.3 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 -78°C 로 온도를 낮추었다. 무수 MC(5 ml) 에 DMSO(326 μl , 4.6 mmol) 을 용해시켜 천천히 첨가하고, 10분간 교반하였다. (3-isopropylisoxazol-5-yl)methanol(353 mg, 1.9 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 반응혼합물에 천천히 적가한 후 30분간 더 교반하였다. TEA(1.3 ml, 9.5 mmol)을 첨가하고 5분간 더 교반한 뒤 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=4:1)를 통하여 수율 61 %로 목적화합물 212 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.14 (s, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 1.31 (d, J = 4.5 Hz, 6 H)

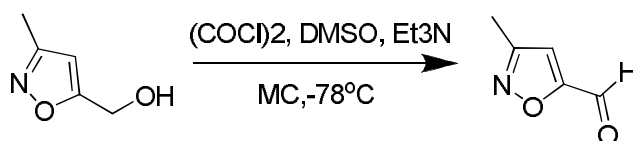
(3-methylisoxazol-5-yl)methanol 의 합성





Propionaldehyde oxime(2 g, 17.4 mmol) 을 MC(20 ml)에 용해시킨 후 0°C 에서 무수 MC 에 용해시킨 N-chloro succinimide(2.8 g, 20.9 mmol) 를 천천히 적가했다. 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하고 Propagyl alcohol 와 TEA 를 차례로 첨가했다. 2시간 더 교반하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 포화된 sodium bicarbonate 와 MC 를 이용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=2:1)를 통하여 수율 44 %로 목적화합물 1.3 g 을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 6.23 (s, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 2.33 (s, 3 H)

3-methylisoxazole-5-carbaldehyde 의 합성



Oxalyl chloride (201 μl , 2.3 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 -78°C 로 온도를 낮추었다. 무수 MC(5 ml) 에 DMSO(326 μl , 4.6 mmol) 을 용해시켜 천천히 첨가하고, 10분간 교반하였다. (3-methylisoxazol-5-yl)methanol(353 mg, 1.9 mmol) 을 무수 MC(5 ml) 에 용해시키고 반응혼합물에 천천히 적가한 후 30분간 더 교반하였다. TEA(1.3 ml, 9.5 mmol)을 첨가하고 5분간 더 교반한 뒤 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압

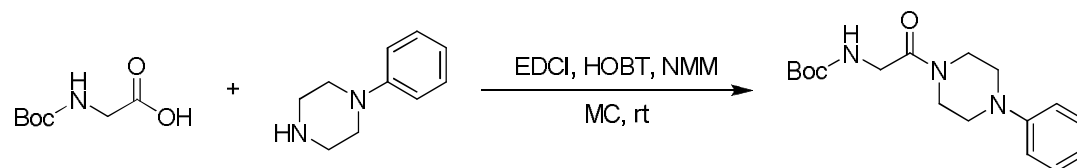


농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=4:1)를 통하여 수율 61 %로 목적화합물 212 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.01 (s, 1H) 2.33 (s, 3 H)

2.1. Piperazine moiety 합성

tert-butyl 2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethylcarbamate 의 합성



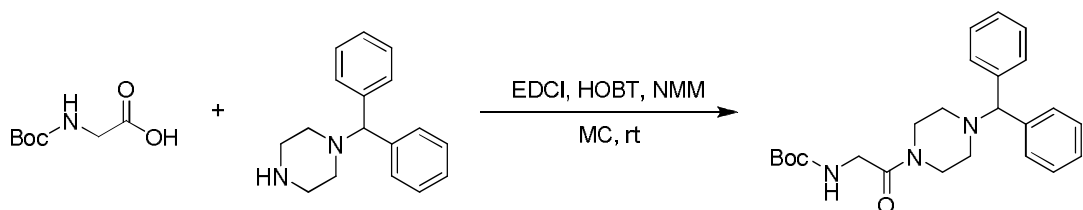
General Procedure 1.

1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl)carbodiimide(EDCI, 165 mg, 0.86 mmol), Hydroxybenzotriazole(HOBT, 116 mg, 0.86 mmol), Boc glycine(100 mg, 0.57 mmol) 을 무수 MC(5 ml)에 용해시키고 N-methylmorphidine(NMM, 95 μl , 0.86 mmol) 을 첨가하고 상온에서 2시간 교반하였다. 1-phenylpiperazine(104 μl , 0.68 mmol) 을 첨가하고 다시 2시간 교반하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)를 통하여 수율 84 %로 목적화합물 161 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.34 (m, 2H) 6.99 (m, 3 H) 4.06 (m, 2 H) 3.84 (m, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 3.23 (m, 4 H) 1.55 (s, 9 H)

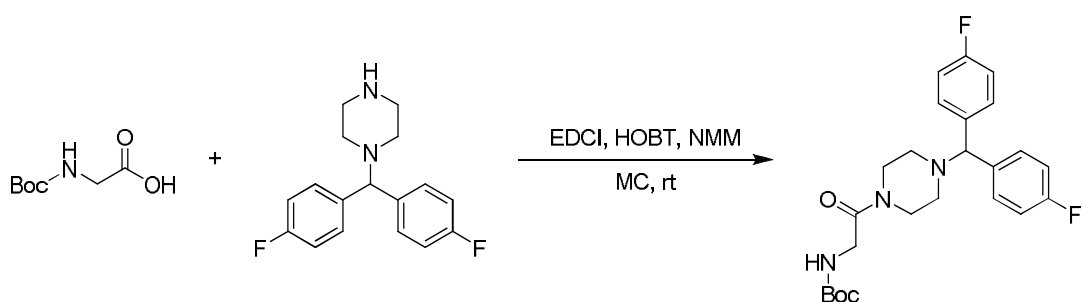
1) tert-butyl 2-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-oxoethylcarbamate 의 합성





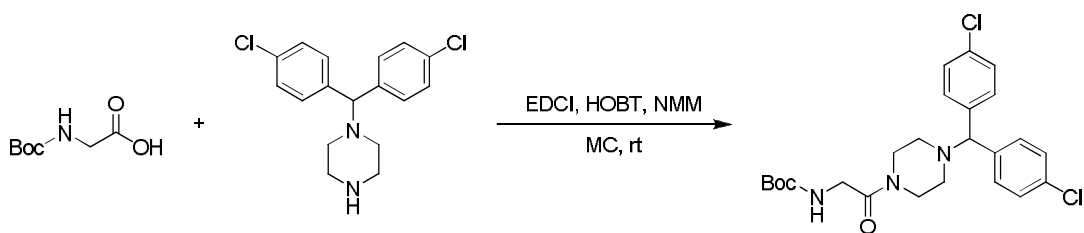
위와 동일한 방법으로 수율 82 %로 목적화합물 3.23 g을 얻었다.

2) tert-butyl 2-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-oxoethylcarbamate 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 85 %로 목적화합물 3.7 얻었다.

3) tert-butyl 2-(4-(bis(4-chlorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-oxoethylcarbamate 의 합성

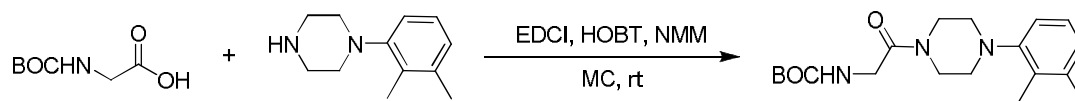


위와 동일한 방법으로 수율 39 %로 목적화합물 1.4 g을 얻었다.

4) 1-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((oxoboryl)methylene

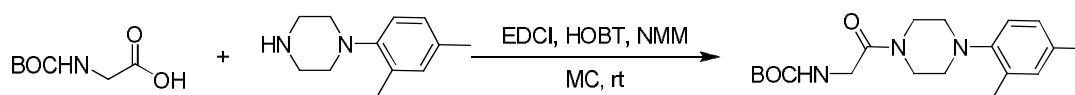


amino)ethanone 의 합성



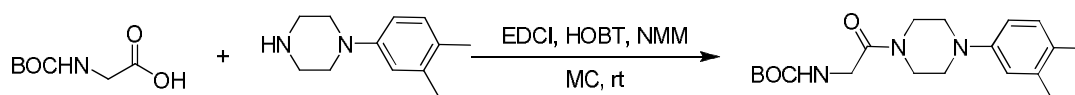
위와 동일한 방법으로 수율 60 %로 목적화합물 1.2 g을 얻었다.

5) 1-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((oxoboryl)methyleneamino)ethanone 의 합성



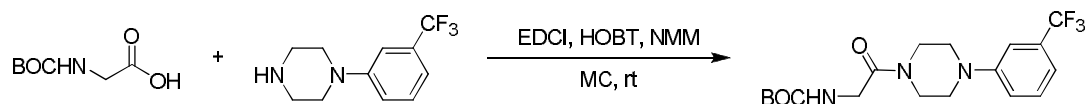
위와 동일한 방법으로 수율 54 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.

6) 1-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((oxoboryl)methyleneamino)ethanone 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 50 %로 목적화합물 0.9 g을 얻었다.

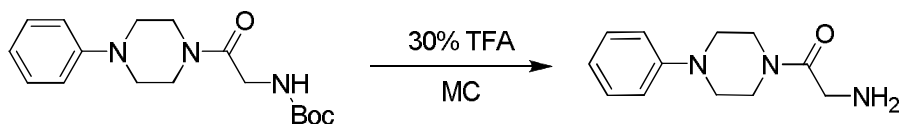
7) 2-((oxoboryl)methyleneamino)-1-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 60 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.

2-amino-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone 의 합성



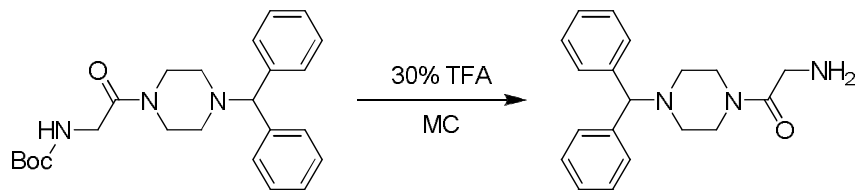


General Procedure 2.

tert-butyl 2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethylcarbamate(100 mg, 0.31 mmol) 을 무수 MC(1 ml)에 용해시키고, Trifluoroacetic acid(TFA, 1 ml) 을 무수 MC(2 ml)에 용해시킨 후 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 2시간 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 수율 53 %로 목적화합물 40 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.36 (m, 2H) 6.98 (m, 3 H) 3.86 (m, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 3.23 (m, 4 H) 1.72 (br s, 2 H)

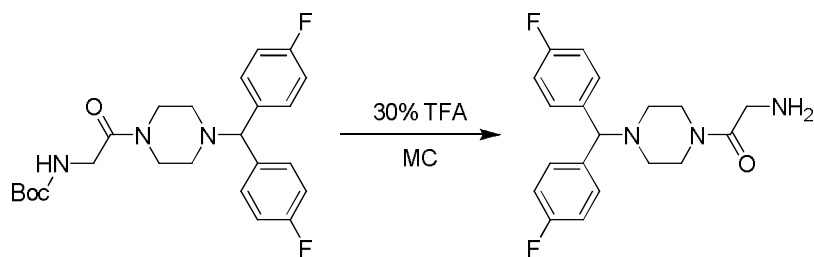
1) 2-amino-1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)ethanone 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 81 %로 목적화합물 3 g을 얻었다.

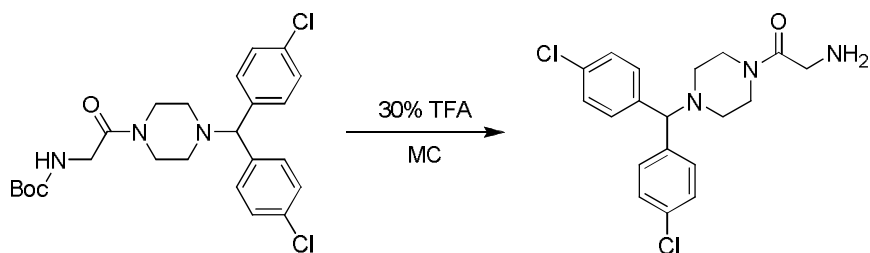
2) 2-amino-1-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)ethanone 의 합성





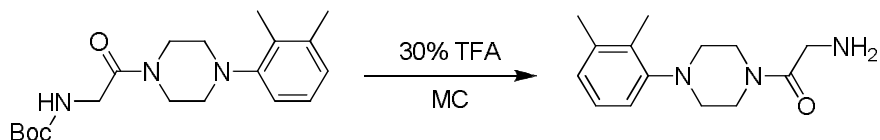
위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 3 g을 얻었다.

3) 2-amino-1-(4-(bis(4-chlorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)ethanone 의 합성



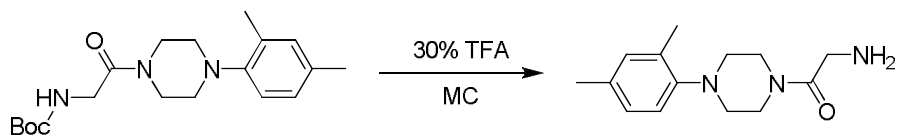
위와 동일한 방법으로 수율 88 %로 목적화합물 2.9 g을 얻었다.

4) 2-amino-1-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethanone 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 45 %로 목적화합물 0.9 g을 얻었다.

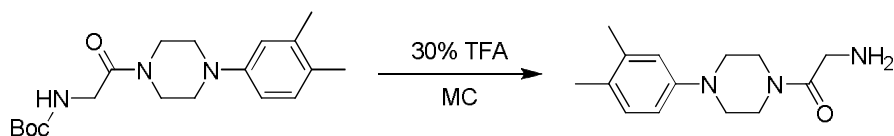
5) 2-amino-1-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethanone 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 70 %로 목적화합물 0.5 g을 얻었다.

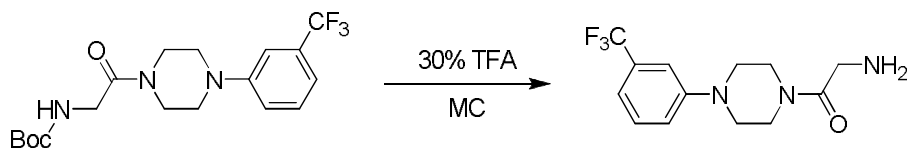


6) 2-amino-1-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethanone 의 합성



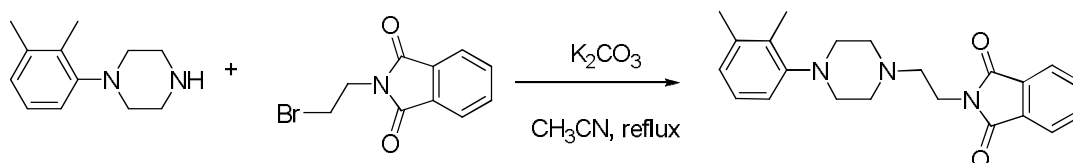
위와 동일한 방법으로 수율 70 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.

7) 2-amino-1-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 50 %로 목적화합물 0.9 g을 얻었다.

2-(2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione 의 합성



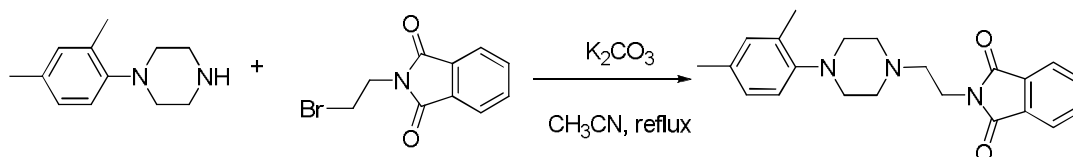
General Procedure 3.

1-(2,3-dimethylphenyl)piperazine(2 g, 10.5 mmol) 을 acetone(10 ml)에 용해시키고 2-(2-bromoethyl)isoindoline-1,3-dione(3.2 g, 12.6 mmol) 와 K_2CO_3 (2.17 g, 16 mmol) 을 첨가한 후 90°C 에서 12시간동안 환류하였다. 반응혼합물을 상온으로 식히고 물을 첨가하여 고체가 생성되면 여과하여 수율 93 % 로 목적화합물 3.6 g을 얻었다.



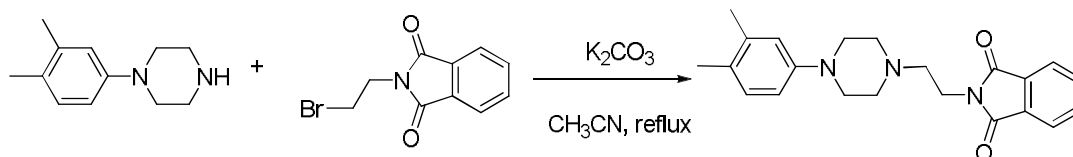
^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 7.91 (m, 2H) 7.87 (m, 2H) 7.3 (t, J = 4.5 Hz, 1H) 6.95 (t, J = 9 Hz, 2H) 3.9 (br s, 2H) 2.98 (br s, 4H) 2.5 (br s, 4H) 2.29(s, 3H) 2.24(s, 3H)

1) 2-(2-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione 의 합성



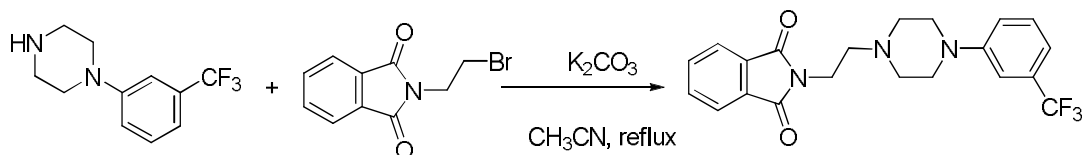
위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 3 g을 얻었다.

2) 2-(2-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 70 %로 목적화합물 2.2 g을 얻었다.

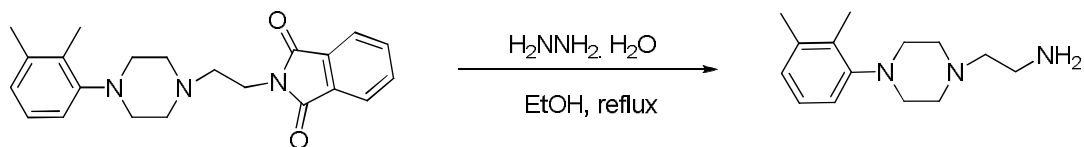
3) 2-(2-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 80 %로 목적화합물 3.2 g을 얻었다.



2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethanamine 의 합성

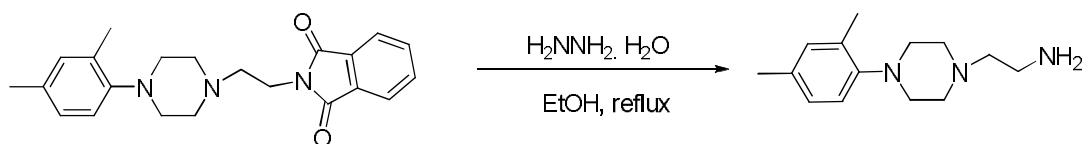


General Procedure 4.

2-(2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione(2 g, 5.5 mmol) 과 hydrazine monohydrate(800 μ l, 17 mmol) 을 Ethanol(5 ml) 에 용해시키고 2시간동안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였고, 반응이 종결되면 반응혼합물을 상온으로 식히고 생성된 고체를 여과하고 여액을 감압 증류하였다. 다시 생성되는 고체를 여과하고 여액을 감압증류하는 과정을 2번 반복하여 수율 93 %로 목적화합물 1.2 g을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.09 (t, J = 15.4 Hz, 1H) 6.92 (t, J = 13.2 Hz, 2H) 2.91 (m, 6H) 2.64 (br s, 4H) 2.55 (t, J = 12 Hz, 2H) 2.51 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 1.87(br s, 2H)

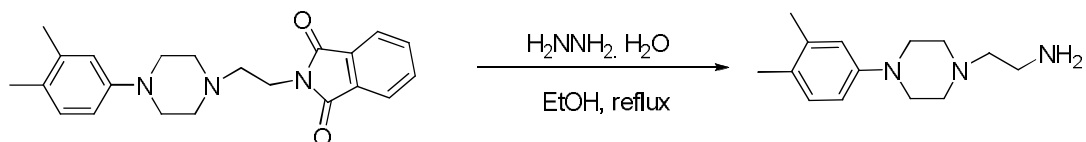
1) 2-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethanamine 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 0.9 g을 얻었다.

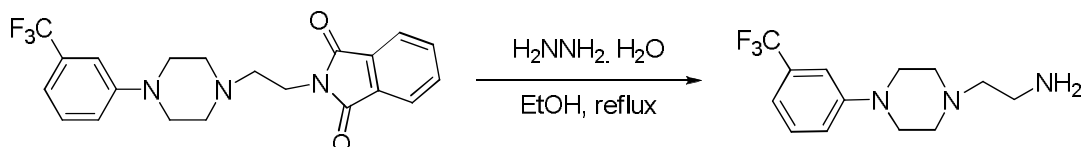
2) 2-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethanamine 의 합성





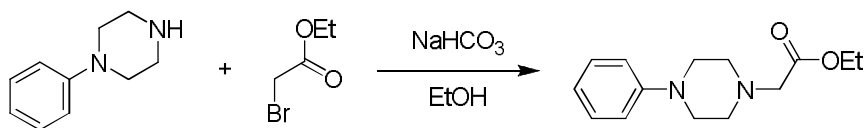
위와 동일한 방법으로 수율 95 %로 목적화합물 1.7 g을 얻었다.

3) 2-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanamine 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 40 %로 목적화합물 0.5 g을 얻었다.

ethyl 2-(4-phenylpiperazin-1-yl)acetate 의 합성



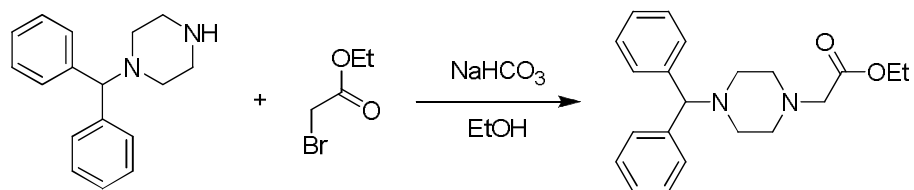
General Procedure 5.

1-phenylpiperazine(1.5 g, 9.2 mmol) 을 Ethanol(20 ml) 에 용해시키고, NaHCO_3 (1.4 mg, 17 mmol) 와 ethyl 2-bromoacetate(1 ml, 9.2 mmol) 을 첨가하였다. 반응혼합물을 80°C 에서 3시간동안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 상온으로 식히고 물과 MC 를 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (MC:MeOH=20:1)를 통하여 수율 70 %로 목적화합물 1.6 g 을 얻었다.



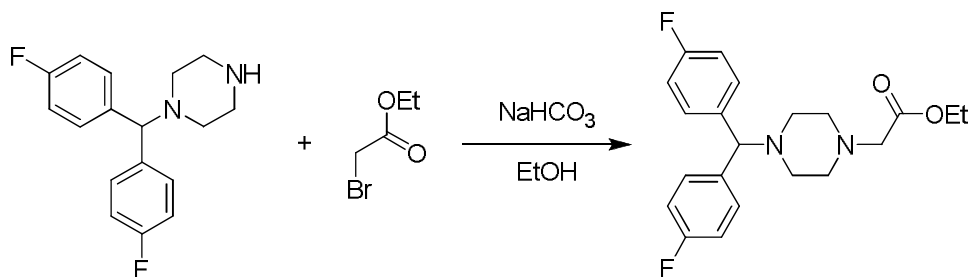
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 7.25 (m, 2H) 6.97 (m, 2H) 6.85 (t, $J = 14.5$ Hz, 1H) 4.13 (s, 2H) 3.44 (m, 4H) 3.32(s, 2H) 2.49 (m, 4H) 1.29(m, 3H)

1) ethyl 2-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)acetate 의 합성



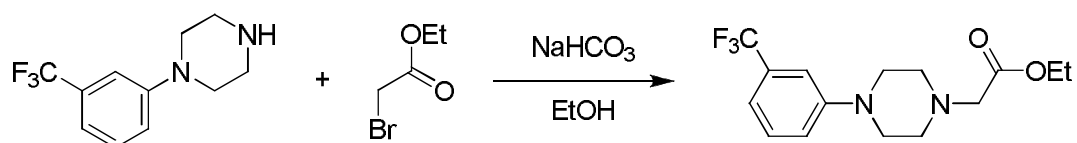
위와 동일한 방법으로 수율 70 %로 목적화합물 1.2 g을 얻었다.

2) ethyl 2-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)acetate 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 50 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.

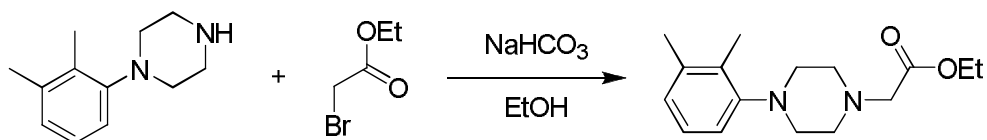
3) ethyl 2-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)acetate 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 76 %로 목적화합물 1.5 g을 얻었다.

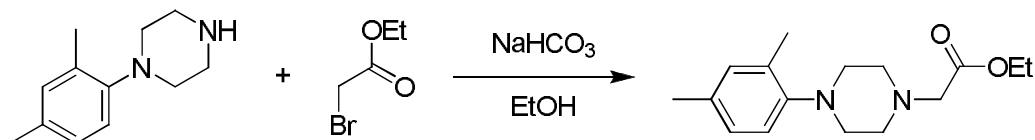
4) ethyl 2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)acetate 의 합성





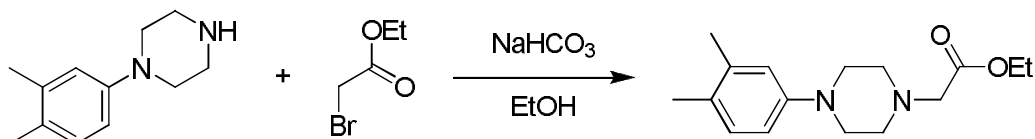
위와 동일한 방법으로 수율 62 %로 목적화합물 1.2 g을 얻었다.

5) ethyl 2-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)acetate 의 합성



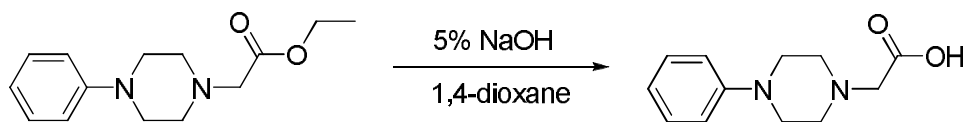
위와 동일한 방법으로 수율 74 %로 목적화합물 1.8 g을 얻었다.

6) ethyl 2-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)acetate 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 87 %로 목적화합물 2 g을 얻었다.

2-(4-phenylpiperazin-1-yl)acetic acid 의 합성



General Procedure 6.

ethyl 2-(4-phenylpiperazin-1-yl)acetate(1.6 g, 6.4 mmol)을 dioxane(3 ml)에 용해시킨 후 5%NaOH(8.5 ml)을 첨가하였다. 반응혼합물을 상온에서 2시간 교반 후 용매를 감압 농축하였다. 1N-HCl을 천천히 적가하면서 중화하면 하얀색의 고체가



생성되고 고체를 여과하고 여과액을 감압농축하여 수율 66 %로 목적화합물 940 mg을 얻었다.

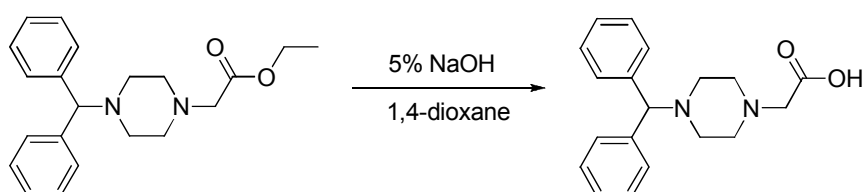
^1H NMR (300 MHz, DMSO) d ppm 7.25 (m, 2H) 6.97 (m, 2H) 6.85 (t, J = 14.5 Hz,

1H) 4.19 (s, 2H) 3.42 (br s, 10H) 2.49 (s, 1H)

^{13}C NMR (300MHz, DMSO) 167.66 149.99 129.60 120.40 116.35 55.21 51.69

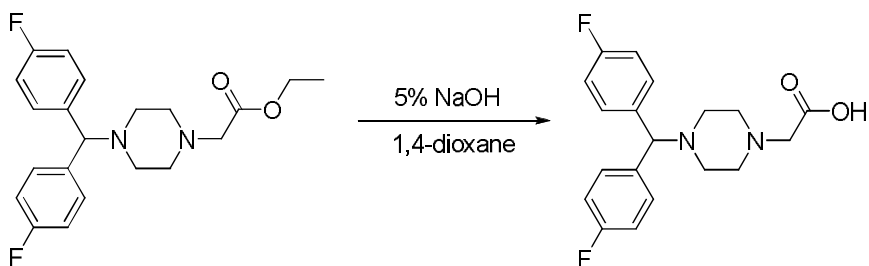
45.65

1) 2-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)acetic acid 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 76 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.

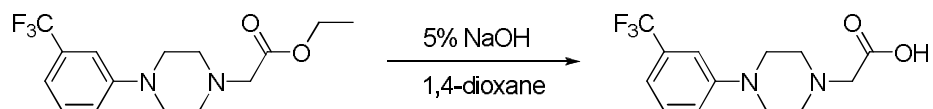
2) 2-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)acetic acid 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 40 %로 목적화합물 800 mg을 얻었다.

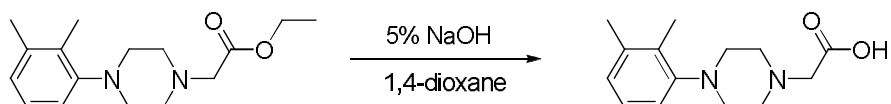
3) 4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)acetic acid 의 합성





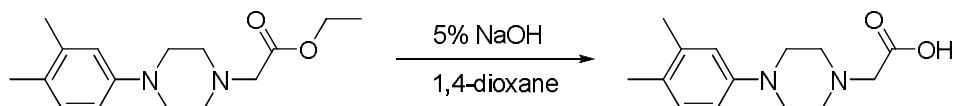
위와 동일한 방법으로 수율 79 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.

4) 4-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)acetic acid 의 합성



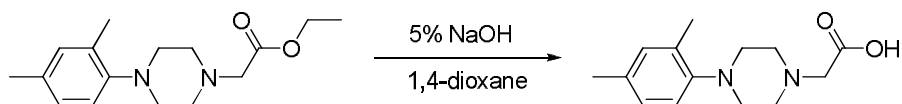
위와 동일한 방법으로 수율 98 %로 목적화합물 1.1 g을 얻었다.

5) 2-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)acetic acid 의 합성



위와 동일한 방법으로 수율 87 %로 목적화합물 970 mg을 얻었다.

5) 2-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)acetic acid 의 합성



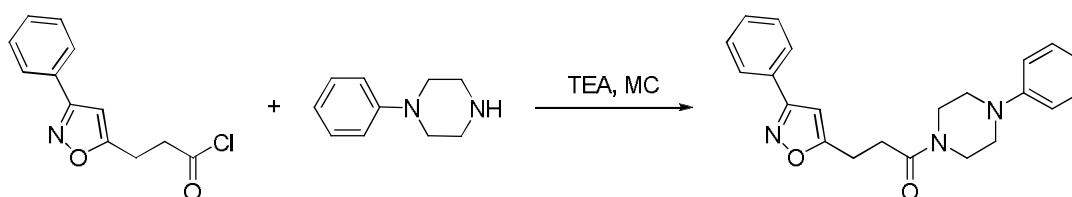
위와 동일한 방법으로 수율 91 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.



3. 용액상 조합화학 라이브러리 합성

3.1 Series1 의 합성

3-(3-phenylisoxazol-5-yl)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-one 의
합성(KKHJ20801)



General Procedure 1.

1-merthylpiperazine(38.2 μ l, 0.25 mmol)을 무수 MC 에 녹이고 Triethyl-amine(TEA, 53 μ l, 0.38 mmol)를 첨가한다. 반응혼합물을 0°C 로 낮추고 3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propanoyl chloride(60 mg, 0.25 mmol)을 적가하였다. 상온에서 1시간동안 교반하면서 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 판 크로마토그래피 (EA:Hex=1:1) 를 통하여 수율 87 %로 목적화합물 80.4 mg 을 얻었다.

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.79 (m, 2H) 7.46 (t, J = 5 Hz, 3H) 7.30 (m, 2H) 6.94 (br s, 3H) 6.4 (s, 1H) 3.82 (s, 2H) 3.66 (s, 2H) 3.19 (m, 6H) 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H)



4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)butan-1-one 의
합성(KKHJ30701)

위와 동일한 방법으로 수율 50 %로 목적화합물 50 mg을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.12 (m, 2H) 7.53 (m, 3H) 7.35 (m, 2H) 6.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H) 3.85 (s, 2H) 3.69 (s, 2H) 3.22 (s, 4H) 3.13 (t, *J* = 7.05 Hz, 2H) 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 2.33 (quint, *J* = 10.5 Hz, 2H)

3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)propan-1-one 의
합성(KKHJ20701)

위와 동일한 방법으로 수율 28 %로 목적화합물 25 mg을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.07 (m, 2H) 7.49 (m, 3H) 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H) 6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H) 3.82 (s, 2H) 3.72 (s, 2H) 3.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H) 3.25 (s, 2H) 3.21 (s, 2H) 3.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H)

4-(3-phenylisoxazol-5-yl)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)butan-1-one 의 합성
(KKHJ30801)

위와 동일한 방법으로 수율 87 %로 목적화합물 80 mg을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.8 (m, 2H) 7.47 (m, 3H) 7.31 (m, 3H) 6.93 (br s, 2H) 6.37 (s, 1H) 3.81 (s, 2H) 3.63 (s, 2H) 3.19 (s, 4H) 2.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H) 2.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H) 2.17 (quint, *J* = 11 Hz, 2H)

1-(4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butan-1-one 의 합성(KKHJ30704)



위와 동일한 방법으로 수율 42 %로 목적화합물 41 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.79 (m, 2H) 7.46 (t, J = 5 Hz, 3H) 7.30 (m, 2H) 6.94 (br s, 3H) 6.4 (s, 1H) 3.82 (s, 2H) 3.66 (s, 2H) 3.19 (m, 6H) 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H)

**1-(4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butan-1-one
의 합성(KKHJ30804)**

위와 동일한 방법으로 수율 32 %로 목적화합물 31 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d) δ ppm 7.99 (dd, J = 4.7 Hz, 2H) 7.57 (m, 3H) 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H) 6.91 (t, J = 8.1 Hz, 2H) 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H) 3.58 (s, 4H) 3.17 (s, 2H) 3.14 (s, 2H) 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 2.03 (quint, J = 7.2 Hz, 2H)

**1-(4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propan-1-one
의 합성(KKHJ20804)**

위와 동일한 방법으로 수율 53 %로 목적화합물 52 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d) δ ppm 7.83 (m, 2H) 7.49 (m, 3H) 6.88 (m, 4H) 3.57 (s, 4H) 3.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H) 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 1H) 3.17 (m, 4H) 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 1.93 (quint, J = 7.4 Hz, 2H)

**1-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butan-1-one
의 합성(KKHJ30705)**

위와 동일한 방법으로 수율 84 %로 목적화합물 83 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.06(m, 2H) 7.48 (m, 3H) 7.23 (m, 3



H) 6.9 (m, 2H) 6.8 (dd, $J = 8.9$ Hz, 1H) 3.81 (m, 2H) 3.72 (m, 2H) 3.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H) 3.21 (m, 4H) 3.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)

1-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-1-one(KKHJ20705)

위와 동일한 방법으로 수율 75 %로 목적화합물 75 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.08 (m, 2H) 7.5 (m, 3H) 7.3 (m, 2H) 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) 3.81 (m, 2H) 3.65 (m, 2H) 3.11 (m, 6H) 2.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) 2.30 (quint, $J = 9.0$ Hz, 2H)

**1-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butan-1-one
의 합성(KKHJ30805)**

위와 동일한 방법으로 수율 65 %로 목적화합물 64 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.07 (m, 2H) 7.47 (m, 3H) 7.25 (m, 2H) 6.85 (t, $J = 9$ Hz, 2H) 3.82 (m, 2H) 3.72 (m, 2H) 3.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H) 3.2 (m, 2H) 3.14 (m, 2H) 3.0 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)

**1-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propan-1-one
의 합성(KKHJ20805)**

위와 동일한 방법으로 수율 82 %로 목적화합물 83 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.79(m, 2H) 7.46 (m, 3H) 7.25 (m, 2H) 7.0 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 6.37 (s, 1 H) 3.73 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.14 (s, 4 H) 2.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 2.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H) 2.16 (quint, $J = 14.4$ Hz, 2H)



1-(4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butan-1-one 의 합성(KKHJ30703)

위와 동일한 방법으로 수율 50 %로 목적화합물 53 mg을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.79(m, 2H) 7.45 (m, 3H) 7.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H) 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 6.40 (s, 1H) 3.80 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H) 3.65 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H) 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H) 3.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H) 2.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H)

1-(4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-1-one 의 합성(KKHJ20703)

위와 동일한 방법으로 수율 50 %로 목적화합물 50 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.79(m, 2H) 7.45 (m, 3H) 7.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H) 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 6.40 (s, 1H) 3.80 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H) 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H) 3.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H) 2.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H)

1-(4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butan-1-one 의 합성(KKHJ30803)

위와 동일한 방법으로 수율 55 %로 목적화합물 50 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.80 (m, 2H) 7.41 (m, 3H) 7.22 (m, 5H) 7.01 (m, 2H) 7.01 (m, 2H) 6.37 (s, 1H) 3.82 (m, 3H) 3.65 (m, 3H) 3.03 (s, 4H) 2.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) 2.12 (m, 6H)

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butan-1-one 의 합성(KKHJ30741)



위와 동일한 방법으로 수율 42 %로 목적화합물 41 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.05 (m, 2H) 7.46 (m, 7H) 7.25 (m, 7H) 5.32 (s, 1H) 4.23 (s, 1H) 6.64 (m, 2H) 3.48 (m, 2H) 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H) 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H) 2.38 (m, 4H) 2.24 (quint, J = 7.1 Hz, 2H)

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-4-(3-phenylisoxazol-5-yl)butan-1-one 의 합성 (KKHJ30841)

위와 동일한 방법으로 수율 61 %로 목적화합물 55 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.79 (m, 2H) 7.43 (m, 9H) 7.21 (m, 5H) 6.34 (s, 1H) 4.23 (s, 1H) 3.64 (m, 3H) 3.45 (m, 2H) 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 2.38 (m, 7H) 2.08 (m, 2H)

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-1-one 의 합성(KKHJ20741)

위와 동일한 방법으로 수율 75 %로 목적화합물 80 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.07 (m, 2H) 7.50 (d, J = 5.0 Hz, 3H) 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 4H) 7.31 (m, 10H) 7.21 (m, 2H) 4.25 (m, 1H) 3.65 (m, 2H) 3.54 (m, 2H) 3.31 (t, J = 14.7 Hz, 2H) 2.93 (m, 2H) 2.41 (m, 4H)

1-(4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propan-1-one 의 합성(KKHJ20803)

위와 동일한 방법으로 수율 38 %로 목적화합물 40 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.80 (m, 2H) 7.46 (m, 3H) 7.39 (m,



¹H) 7.23 (m, 10H) 7.01 (m, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.82 (m, 2H) 3.67 (m, 2H) 3.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H) 3.01 (m, 5H) 2.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-3-(3-phenylisoxazol-5-yl)propan-1-one 의 합성(KKHJ20841)

위와 동일한 방법으로 수율 55 %로 목적화합물 60 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.83 (m, 2H) 7.49 (m, 6H) 7.30 (m, 10H) 6.41 (s, 1H) 4.24 (s, 1H) 3.68 (m, 2H) 3.50 (m, 2H) 3.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H) 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H) 2.40 (m, 4H) 2.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ02301)

위와 동일한 방법으로 수율 73 %로 목적화합물 75 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.69 (m, 2H) 7.47 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H) 7.32 (m, 3H) 6.96 (m, 3H) 4.03 (s, 2H) 3.83 (m, 2H) 3.61 (m, 4H) 3.20 (s, 4H) 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 1.85 (m, 2 H) 1.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H)

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone 의 합성(KKHJ02341)

위와 동일한 방법으로 수율 65 %로 목적화합물 60 mg 을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.63 (m, 2H) 7.41 (m, 7H) 7.29 (m, 8H) 7.23 (m, 3H) 4.18 (s, 1H) 3.94 (s, 2H) 3.61 (m, 2H) 3.49 (s, 2H) 3.38 (m, 2H) 2.83 (t, *J* = 15.1 Hz, 2H) 2.36 (m, 6H) 2.05 (s, 1H) 1.76 (m, 2H) 1.27 (m, 2H) 0.97



(m, 3H)

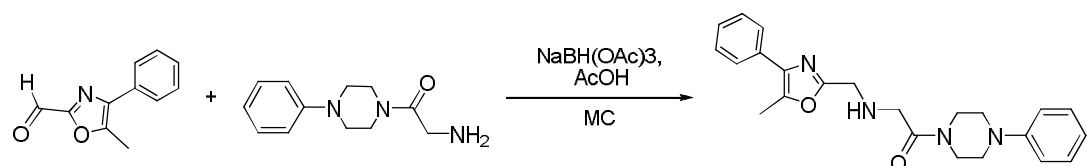
1-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02343)

위와 동일한 방법으로 수율 64 %로 목적화합물 62 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.77 (m, 2H) 7.40 (m, 10H) 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 5H) 4.21 (s, 1H) 3.99 (s, 2H) 3.64 (m, 2H) 3.54 (s, 2H) 3.42 (s, 2H) 2.88 (t, *J* = 15.3 Hz, 2H) 2.36 (s, 5H) 2.09 (m, 1H) 1.78 (quint, *J* = 14.7 Hz, 3H) 1.01 (t, *J* = 14.7 Hz, 4H)

3.2 Series2 의 합성

2-((5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)methylamino)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone 의 합성(KKHJ50101)



General Procedure 2.

5-methyl-4-phenyloxazole-2-carbaldehyde(50 mg, 0.27 mmol)을 무수 MC 에 용해시키고 acetic acid(24 μ l, 0.41 mmol), molecular sieve, 2-amino-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone(90 mg, 0.41 mmol)을 첨가하여 질소 상태에서 30분간 상온에서 교반하였다. Sodium triacetoxy borohydride(NaBH(OAc)₃(114.4 mg, 0.54



mmol)을 첨가하고 4시간동안 상온에서 교반하며 반응의 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 2N-NaOH 로 중화하고 celite-silica 로 여과하였다. 여액을 감압 농축시키고 물과 MC 를 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (EA)를 통하여 수율 85 %로 목적화합물 88.5 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.70 (m, 2H) 7.38 (m, 2H) 7.21 (m, 3H) 6.92 (m, 3H) 4.59 (s, 2H) 3.74 (m, 2H) 3.43 (s, 2H) 3.41 (m, 2H) 3.11 (m, 4H) 2.5 (s, 3H) 2.33 (br s, 1H)

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05341)

위와 동일한 방법으로 수율 75 %로 목적화합물 80 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 2 H) 7.46 (m, 7 H) 7.32 (m, 8H) 7.23 (m, 3H) 4.25 (s, 1H) 4.06 (s, 2H) 3.65 (m, 2H) 3.41 (s, 2H) 3.31 (m, 2H) 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 2.46 (m, 2H) 2.33 (m, 2H) 1.86 (q, J = 7.2 Hz, 5H) 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 4H)

1-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05343)

위와 동일한 방법으로 수율 50 %로 목적화합물 88 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H) 7.46 (m, 7H) 7.32 (m, 8H) 7.23 (m, 3H) 4.25 (s, 1H) 4.06 (s, 2H) 3.65 (m, 2H) 3.41 (s, 2H) 3.31 (m, 2H) 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 2.46 (m, 2H) 2.33 (m, 2H) 1.86 (q, J = 7.2 Hz, 5H)



1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H)

2-((4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methylamino)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ05301)

위와 동일한 방법으로 수율 45 %로 목적화합물 82 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H) 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H) 7.34 (m, 4H) 6.96 (m, 3H) 4.16 (m, 2H) 3.79 (m, 2H) 3.45 (m, 4H) 3.15 (m, 5H) 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H) 2.09 (m, 1 H) 1.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H) 1.31 (m, 3H) 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.17 164.07 163.80 160.53 144.80 137.83 137.78 136.96 132.22 129.50 129.39 128.89 127.87 127.40 115.98 115.70 51.82 51.57 49.15 44.69 43.82 42.20 30.35 20.87 14.03

1-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05307)

위와 동일한 방법으로 수율 44 %로 목적화합물 50 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.65 (m, 2H) 7.43 (t, $J=5.6$ Hz, 2H) 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H) 7.02 (s, 1H) 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 4.00 (s, 2H) 3.76 (m, 2H) 3.59 (s, 2H) 3.53 (m, 2H) 2.86 (m, 6H) 2.27 (m, 7H) 1.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H) 1.01 (t, $J = 14.7$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.11 160.26 148.37 148.32 134.37 133.33 132.64 132.41 131.89 128.56 127.25 127.14 126.84 119.17 52.05 51.86 49.38 46.01 45.11 42.50 27.89 21.54 20.69 17.60 13.85



1-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05309)

위와 동일한 방법으로 수율 38 %로 목적화합물 42 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.65 (m, 2H) 7.43 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H) 7.30 (m, 1 H) 7.08 (t, *J* = 15.4 Hz, 1H) 6.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H) 6.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) 4.00 (s, 2H) 3.78 (m, 1H) 3.60 (s, 2H) 3.55 (s, 2H) 2.86 (m, 6H) 2.45 (s, 1H) 2.29 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 1.78 (q, *J* = 7.56 Hz, 2H) 1.27 (s, 1H) 1.01 (t, *J* = 14.8 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 169.15 160.29 150.86 148.33 138.17 134.36 132.40 131.36 128.57 127.26 126.84 125.95 125.59 116.83 52.21 52.06 49.41 46.03 45.06 42.44 27.90 21.55 20.63 13.87

1-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-5-propyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05308)

위와 동일한 방법으로 수율 56 %로 목적화합물 68 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.65 (m, 2H) 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H) 7.31 (m, 2H) 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 6.71 (m, 2H) 3.99 (s, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.57 (m, 4H) 3.10 (s, 4H) 2.85 (t, *J* = 15.1 Hz, 2H) 2.38 (m, 2H) 2.22 (d, *J* = 13.0 Hz, 7H) 1.74 (q, *J* = 7.4 Hz, 3H) 1.01 (t, *J* = 14.7 Hz, 4H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 169.01 149.19 148.34 137.31 132.38 130.27 129.07 128.56 127.27 126.84 118.75 114.45 7 50.22 50.05 49.35 45.99 44.56 41.92 29.70 27.89 21.54 20.16 18.80 13.86



1-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05107)

위와 동일한 방법으로 수율 54 %로 목적화합물 60 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H) 7.42 (t, J = 15.1 Hz, 2H) 7.31 (m, 2H) 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 6.70 (m, 2H) 4.06 (s, 2H) 3.76 (m, 2H) 3.42 (m, 4H) 3.08 (m, 2H) 3.01 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.20 (s, 4H) 2.02 (m, 3H) 1.27 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.00 160.44 149.14 144.70 137.01 131.80 130.27 129.12 128.68 127.74 127.09 118.75 114.45 50.05 48.93 44.40 43.53 41.89 29.69 20.15 18.79 13.99

2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ05118)

위와 동일한 방법으로 수율 62 %로 목적화합물 77 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.68 (m, 2H) 7.37 (m, 3H) 7.28 (m, 1H) 7.09 (m, 2H) 4.06 (s, 2H) 3.75 (m, 2H) 3.40 (m, 4H) 3.16 (m, 2H) 3.08 (m, 2H) 2.50 (s, 2H) 2.28 (m, 1H) 2.16 (m, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.08 160.47 150.93 144.61 137.03 131.77 131.35 129.71 128.68 127.75 127.06 125.98 122.37 119.38 116.79 116.74 112.77 112.72 48.82 44.08 43.43 41.54 30.88 13.97

2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ05119)



yl)piperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ05318)

위와 동일한 방법으로 수율 59 %로 목적화합물 66 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.63 (m, 2H) 7.38 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H) 7.29 (m, 2H) 7.08 (m, 3H) 3.99 (s, 2H) 3.79 (m, 2H) 3.59 (m, 4H) 3.20 (m, 4H) 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H) 2.25 (s, 2H) 1.77 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H) 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 169.12 160.16 150.98 148.36 134.37 132.34 131.81 131.39 129.71 128.56 127.29 126.80 119.34 116.79 112.80 49.36 48.97 48.86 45.95 44.26 41.59 27.88 21.53 13.84

1-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05107)

위와 동일한 방법으로 수율 72 %로 목적화합물 77 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H) 7.42 (t, *J* = 15.1 Hz, 2H) 7.31 (m, 2H) 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 6.70 (m, 2H) 4.06 (s, 2H) 3.76 (m, 2H) 3.42 (m, 4H) 3.08 (m, 2H) 3.01 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.20 (s, 4H) 2.02 (m, 3H) 1.27 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 169.00 160.44 149.14 144.70 137.01 131.80 130.27 129.12 128.68 127.74 127.09 118.75 114.45 50.05 48.93 44.40 43.53 41.89 29.69 20.15 18.79 13.99

1-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ05109)

위와 동일한 방법으로 수율 49 %로 목적화합물 55 mg 을 얻었다.

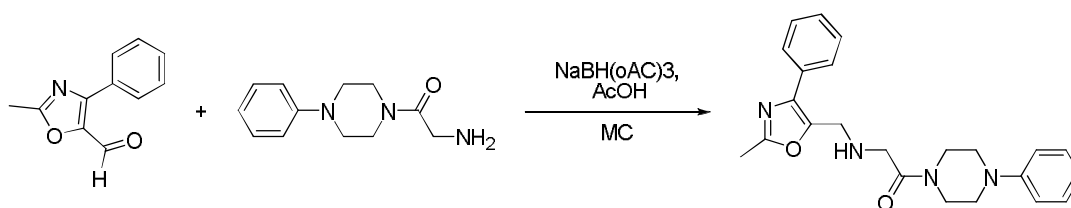


^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.67 (m, 2H) 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H) 7.30 (m, 2H) 7.08 (m, 1H) 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H) 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 3.99 (s, 2H) 3.56 (m, 3H) 2.85 (m, 4H) 2.54 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.25 (m, 3H) 2.05 (m, 4H) 1.27 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.08 160.11 150.84 144.27 138.19 134.40 132.27 131.36 128.59 127.22 126.63 125.95 125.59 116.83 52.19 52.04 49.34 45.96 45.05 42.45 30.94 29.71 23.06 20.63 13.87 11.92

3.3 Series3 의 합성

2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone 의 합성(KKHJ02101)



General Procedure 3.

2-methyl-4-phenyloxazole-5-carbaldehyde(50 mg, 0.27 mmol)을 무수 MC 에 용해시키고 acetic acid(23.5 μl , 0.41 mmol), molecular sieve, 2-amino-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone(90 mg, 0.41 mmol)을 첨가하여 질소 상태에서 30분간 상온에서 교반하였다. Sodium triacetoxo borohydride($\text{NaBH}(\text{oAc})_3$)(114.4 mg, 0.54 mmol)을 첨가하고 4시간동안 상온에서 교반하며 반응의 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 2N-NaOH 로 중화하고 celite-silica 로 여과하였다.



여액을 감압 농축시키고 물과 MC 를 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (EA)를 통하여 수율 91 %로 목적화합물 92.8 mg 을 얻었다.

2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ02301)

위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 91 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.69 (m, 2H) 7.47 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H) 7.32 (m, 3H) 6.96 (m, 3H) 4.03 (s, 2H) 3.83 (m, 2H) 3.61 (m, 4H) 3.20 (s, 4H) 2.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02341)

위와 동일한 방법으로 수율 88 %로 목적화합물 91 mg 을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.63 (m, 2H) 7.41 (m, 7H) 7.29 (m, 8H) 7.23 (m, 3H) 4.18 (s, 1H) 3.94 (s, 2H) 3.61 (m, 2H) 3.49 (s, 2H) 3.38 (m, 2H) 2.83 (t, $J = 15.1$ Hz, 2H) 2.36 (m, 6H) 2.05 (s, 1H) 1.76 (m, 2H) 1.27 (m, 2H) 0.97 (m, 3H)

1-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02343)

위와 동일한 방법으로 수율 85 %로 목적화합물 90 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.77 (m, 2H) 7.40 (m, 10H) 7.05 (t, J



= 8.7 Hz, 5H) 4.21 (s, 1H) 3.99 (s, 2H) 3.64 (m, 2H) 3.54 (s, 2H) 3.42 (s, 2H) 2.88 (t, $J = 15.3$ Hz, 2H) 2.36 (s, 5H) 2.09 (m, 1H) 1.78 (quint, $J = 14.7$ Hz, 3H) 1.01 (t, $J = 14.7$ Hz, 4H)

2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ02101)

위와 동일한 방법으로 수율 95 %로 목적화합물 98.3 mg 을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H) 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H) 7.27 (m, 4H) 6.89 (m, 3H) 3.97 (s, 2H) 3.77 (m, 2H) 3.57 (s, 2H) 3.52 (m, 2H) 3.13 (s, 5H) 2.52 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.01 160.11 150.88 144.26 134.40 132.26 129.26 128.61 127.23 126.62 120.61 116.70 49.55 49.34 45.93 44.42 41.80 11.95

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02141)

위와 동일한 방법으로 수율 93 %로 목적화합물 95 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.68 (m, 2H) 7.42 (m, 7H) 7.32 (m, 6H) 7.20 (m, 2H) 4.22 (s, 1H) 4.02 (s, 2H) 3.60 (m, 2H) 3.38 (s, 2H) 3.27 (m, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.37 (m, 3H) 2.27 (m, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 168.86 160.11 144.20 142.07 134.38 132.33 128.61 128.55 127.84 127.17 126.64 102.99 51.78 51.48 49.17 45.94 44.64 42.08 29.69 11.89



1-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02143)

위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 91.3 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H) 7.33 (m, 7H) 6.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 4H) 4.20 (s, 1H) 4.01 (s, 2H) 3.60 (m, 2H) 3.37 (s, 2H) 3.26 (m, 2H) 2.48 (s, 3H) 2.32 (m, 4H) 2.17 (m, 3H) 1.20 (m, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 168.92 163.56 160.38 160.30 144.74 137.53 137.49 136.89 131.82 129.24 129.14 128.65 127.66 127.07 115.73 115.44 51.57 51.32 48.87 44.45 43.53 41.96 25.35 13.97

2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone의 합성(KKHJ02318)

위와 동일한 방법으로 수율 88 %로 목적화합물 89 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H) 7.38 (m, 3H) 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H) 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) 7.04 (m, 2H) 4.07 (s, 2H) 3.77 (m, 2H) 3.45 (s, 2H) 3.41 (m, 2H) 3.12 (m, 4H) 2.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H) 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 169.09 163.92 150.95 144.37 136.88 131.92 129.72 128.66 127.70 127.14 119.38 116.78 112.80 48.92 48.85 44.10 43.49 41.55 30.12 20.62 13.76

1-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02107)



위와 동일한 방법으로 수율 84 %로 목적화합물 83 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.66 (m, 2H) 7.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H) 7.32 (m, 1H) 6.99 (m, 2H) 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 3.99 (s, 2H) 3.76 (m, 2H) 3.59 (s, 2H) 3.53 (m, 2H) 2.85 (m, 4H) 2.55 (s, 3H) 2.29 (s, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.11 160.17 148.37 144.23 134.40 133.33 132.64 132.31 131.90 128.59 127.20 127.15 126.63 119.16 52.04 51.84 49.37 46.00 45.09 42.49 20.71 17.62 11.93

1-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02109)

위와 동일한 방법으로 수율 82 %로 목적화합물 80 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.70 (m, 2H) 7.43 (t, J = 14.9 Hz, 2H) 7.30 (m, 2H) 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 4.07 (s, 2H) 3.46 (s, 2H) 3.41 (s, 2H) 2.80 (m, 4H) 2.52 (m, 3H) 2.26 (m, 7H) 1.86 (m, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.11 160.17 148.37 144.23 134.40 133.33 132.64 132.31 131.90 128.59 127.20 127.15 126.63 119.16 52.04 51.84 49.37 46.00 45.09 42.49 20.71 17.62 11.93

1-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02307)

위와 동일한 방법으로 수율 89 %로 목적화합물 90.1 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.71 (m, 2H) 7.41 (t, J = 13.3 Hz, 2H) 7.32 (m, 1H) 7.00 (m, 2H) 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 4.07 (s, 2H) 3.74 (m, 2H) 3.46 (s,



2H) 3.39 (m, 2H) 2.81 (m, 6H) 2.29 (s, 6H) 2.22 (m, 2H) 1.04 (t, $J = 14.8$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.15 163.86 148.33 144.54 136.81

133.36 132.63 131.98 131.91 128.66 127.66 127.18 127.14 119.15 51.95 51.83

49.01 44.97 43.60 42.46 30.14 20.69 17.60 13.78

1-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02309)

위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 92 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.71 (m, 2H) 7.43 (m, 2H) 7.33 (m, 1H) 7.09 (t, $J = 15.4$ Hz, 1H) 6.50 (d, $J = 7.3$ Hz 1H) 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) 4.08 (s, 2H) 3.46 (s, 2H) 3.42 (m, 2H) 2.80 (m, 6H) 2.29 (s, 3H) 2.24 (s, 4H) 2.03 (m, 3H) 1.88 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H) 1.04 (t, $J = 14.8$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.17 163.89 150.81 144.52 138.21

136.82 131.96 131.35 128.67 127.67 127.18 125.94 125.62 116.8 52.10 52.04

48.98 44.92 43.58 42.41 30.15 20.65 13.86

1-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((4-phenyl-2-propyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02308)

위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 92 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.70 (m, 2H) 7.41 (t, $J = 15.0$ Hz, 2H) 7.30 (m, 2H) 6.70 (m, 3H) 4.10 (m, 2H) 3.76 (m, 2H) 3.40 (m, 4H) 3.05 (m, 5H) 2.79 (t, $J = 15.1$ Hz, 2H) 2.25 (s, 4H) 2.20 (s, 3H) 1.85 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H) 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H)



¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 168.88 163.94 149.13 144.29 137.34
136.93 131.89 130.27 129.14 128.67 127.72 127.16 118.76 114.45 50.07 48.90
44.41 43.52 41.89 30.13 20.64 20.17 18.81 13.79

1-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)ethanone의 합성(KKHJ02108)

위와 동일한 방법으로 수율 89 %로 목적화합물 91 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.65 (m, 2H) 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H)
7.31 (m, 2H) 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 6.70 (m, 2H) 3.99 (s, 2H) 3.78 (m, 2H) 3.56 (m,
4H) 3.10 (m, 5H) 2.54 (s, 3H) 2.24 (s, 4H) 2.20 (s, 5H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 169.19 160.67 149.35 144.92 137.52
137.22 132.02 130.47 129.31 128.89 127.95 127.28 118.95 114.66 50.25 49.11
44.61 43.72 42.09 20.38 19.03 14.23

2-((2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)methylamino)-1-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanone (KKHJ02118)

위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 92 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.68 (m, 2H) 7.37 (m, 3H) 7.26 (m,
1H) 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) 7.05 (m, 2H) 4.08 (m, 2H) 3.75 (m, 2H) 3.43 (s, 2H)
3.40 (m, 2H) 3.15 (m, 2H) 3.06 (m, 2H) 2.72 (m, 1H) 2.50 (s, 3H) 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz,
1H) 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H)

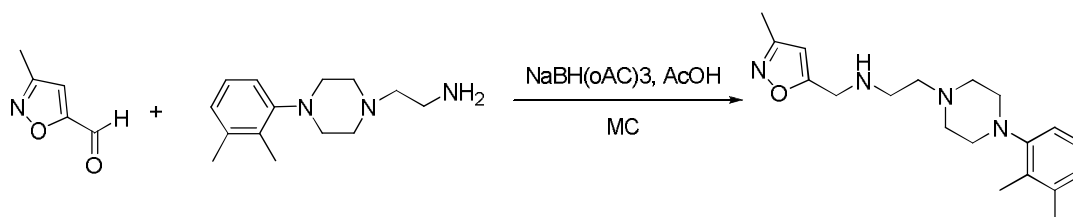
¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 169.02 160.55 150.93 144.52 137.07
131.73 131.33 129.73 128.71 127.79 127.06 125.98 119.41 116.78 112.80 112.75



48.78 44.06 43.38 41.54 14.02

3.4 Series4 의 합성

2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-N-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)ethanamine 의 합성(KKHJ20309)



General Procedure 4.

3-methylisoxazole-5-carbaldehyde(50 mg, 0.45 mmol)을 무수 MC 에 용해시키고 acetic acid(52 μ l, 0.9 mmol), molecular sieve, 2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)ethanamine(157 mg, 0.68 mmol)을 첨가하여 질소 상태에서 30분간 상온에서 교반하였다. Sodium triacetoxy borohydride(NaBH(oAc)₃(144 mg, 0.68 mmol)을 첨가하고 4시간동안 상온에서 교반하며 반응의 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 2M-NaOH 로 중화하고 celite-silica 로 여과하였다. 여액을 감압 농축시키고 물과 MC 를 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피(EA)를 통하여 수율 20 %로 목적화합물 33 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H) 6.92 (m, 2H) 6.02 (s, 1H) 3.93 (s, 2H) 2.91 (m, 4H) 2.78 (m, 2H) 2.59 (m, 6H) 2.28 (m, 6H) 2.22 (s, 3H)



2-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-N-((3-isopropylisoxazol-5-yl)methyl)ethanamine의 합성(KKHJ20507)

위와 동일한 방법으로 수율 85 %로 목적화합물 88 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.97 (m, 3H) 6.07 (s, 1H) 3.93 (s, 2H) 3.17 (s, 2H) 3.06 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H) 2.90 (m, 4H) 2.80 (m, 2H) 2.60 (m, 6H) 2.70 (m, 6H) 1.30 (s, 3H) 1.27 (s, 4H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 170.90 169.32 148.96 132.54 132.46 131.79 127.03 118.92 110.42 99.93 61.57 57.43 53.69 51.75 45.44 44.84 29.72 26.50 21.99 21.80 20.71 17.70

2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-N-((3-isopropylisoxazol-5-yl)methyl)ethanamine의 합성(KKHJ20509)

위와 동일한 방법으로 수율 89 %로 목적화합물 91 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H) 6.92 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H) 6.06 (s, 1H) 3.93 (s, 2H) 3.05 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H) 2.91 (m, 4 H) 2.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H) 2.60 (m, 6H) 2.39 (s, 1H) 2.28 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 1.30 (s, 3H) 1.28 (s, 4H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 171.21 169.33 151.53 137.95 131.23 125.84 124.94 116.62 99.77 57.72 53.76 52.11 45.75 45.11 29.73 26.50 21.81 20.65 13.97

N-((3-isopropylisoxazol-5-yl)methyl)-2-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanamine의 합성(KKHJ20518)



위와 동일한 방법으로 수율 96 %로 목적화합물 97 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.30 (m, 2H) 7.05 (m, 3H) 6.03 (m, 1H) 3.89 (s, 2H) 3.21 (m, 4H) 3.01 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H) 2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H) 2.56 (m, 6H) 2.17 (s, 1H) 1.28 (m, 4H) 1.25 (m, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 171.08 169.31 151.34 131.95 131.53 131.11 130.70 129.75 129.52 126.13 122.53 118.91 115.74 112.13 99.82 57.52 52.94 48.61 45.57 45.02 29.68 26.47 21.75

2-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-N-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)ethanamine의 합성(KKHJ20308)

위와 동일한 방법으로 수율 88 %로 목적화합물 90 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 6.76 (m, 1H) 6.69 (m, 1H) 6.01 (s, 1H) 3.92 (s, 2H) 3.14 (m, 4H) 2.76 (m, 2H) 2.57 (m, 7H) 2.30 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.19 (s, 4H) 2.07 (m, 1H)

N-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)-2-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)ethanamine의 합성(KKHJ20318)

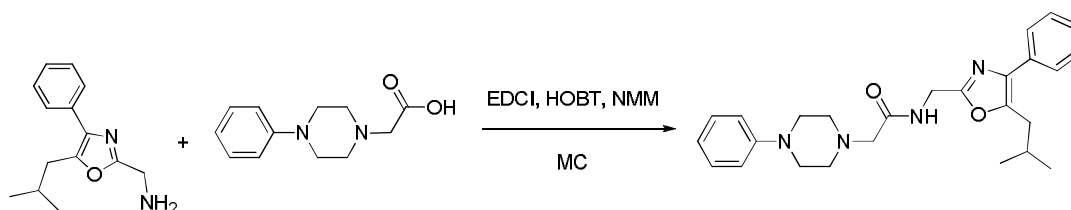
위와 동일한 방법으로 수율 92 %로 목적화합물 94.3 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.30 (m, 1H) 7.05 (m, 3H) 5.98 (s, 1H) 3.89 (s, 2H) 3.21 (m, 5H) 2.74 (m, 2H) 2.54 (m, 7H) 2.26 (s, 3H) 2.21 (s, 1H) 2.52 (m, 3H) 2.26 (m, 7H) 1.86 (m, 3H)

3.4 Series5 의 합성



N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)acetamide 의 합성(KKHJ91101)



General Procedure 4.

2-(4-phenylpiperazin-1-yl)acetic acid(26 mg, 0.12 mmol) 을 무수 MC(5 ml)에 용해시키고 1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl)carbodiimide(EDCI, 165 mg, 0.86 mmol), Hydroxybenzotriazole(HOBT, 116 mg, 0.86 mmol), Boc glycine(100 mg, 0.57 mmol) N-methylmorphidine(NMM, 95 μ l, 0.86 mmol) 을 첨가하고 상온에서 1시간 교반하였다. (5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methanamine(32 mg, 0.14 mmol) 을 첨가하고 다시 4시간 교반하면서 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 물과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (EA)를 통하여 수율 37 %로 목적화합물 19 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.90(m, 1H) 7.65 (d, J = 4.00 Hz, 2H) 7.40 (t, J = 7.55 Hz, 2H) 7.30 (m, 3H) 6.92 (q, J = 12.25 Hz, 3H) 4.65(d, J = 2.81 Hz, 2H) 3.27(t, J = 5.00 Hz, 4H) 3.19 (s, 2H) 2.78 (q, J = 9.77 Hz, 6H) 2.11 (quint, J = 12.56 Hz, 1H) 0.99 (d, J = 3.31 Hz, 6H)

^{13}C NMR (75MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 170.30 158.42 151.13 148.04 135.14 132.11 129.17 128.59 127.43 126.75 120.02 116.23 61.41 53.48 49.43 36.42 34.82 28.18.22.49



2-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91141)

위와 동일한 방법으로 수율 82 %로 목적화합물 85.8 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.87(m, 1H) 7.64 (d, *J* = 4.14 Hz, 2H) 7.36 (m, 11H) 7.20 (t, *J* = 5.86 Hz, 2H) 4.62 (d, *J* = 2.85 Hz, 2H) 4.26 (s, 1H) 3.13 (s, 2H) 2.74 (d, *J* = 4.00 Hz, 2H) 2.66 (s, 4H) 2.50 (s, 4H) 2.09 (quint, *J* = 11.65 Hz, 1H) 0.95 (d, *J* = 4.66 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 170.55 158.47 147.96 142.60 135.12 132.18 128.56 127.90 127.37 127.04 126.74 77.55 77.12 76.70 76.32 61.37 53.75 52.11 36.30 34.84 28.14 22.47

2-(4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91143)

위와 동일한 방법으로 수율 80 %로 목적화합물 79 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.82(m, 1H) 7.61 (d, *J* = 4.73 Hz, 3H) 7.35 (m, 8H) 6.98 (t, *J* = 8.53 Hz, 4H) 4.60 (d, *J* = 2.86 Hz, 2H) 4.23 (s, 1H) 3.11 (s, 2H) 2.72 (d, *J* = 3.61 Hz, 2H) 2.64 (s, 4H) 2.45 (s, 4H) 2.06 (quint, *J* = 12.92 Hz, 1H) 0.94 (d, *J* = 3.33 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 170.43 163.48 160.22 158.46 147.99 138.07 135.08 132.16 129.27 128.52 127.38 126.72 115.61 115.33 74.53 61.30 53.65 51.91 36.27 34.80 28.13 22.44

2-(4-(bis(4-chlorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91144)



ol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91159)

위와 동일한 방법으로 수율 92 %로 목적화합물 94.3 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.81(m, 1H) 7.60 (d, *J* = 4.67 Hz, 2H) 7.32 (m, 12H) 4.60 (d, *J* = 2.85 Hz, 2H) 4.21 (s, 1H) 3.11 (s, 2H) 2.73 (d, *J* = 3.60 Hz, 2H) 2.64 (s, 4H) 2.45 (s, 4H) 2.06 (quint, *J* = 6.73 Hz, 1H) 0.95 (d, *J* = 3.32 Hz, 6H)

¹³C NMR (75MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 170.37 158.46 147.99 140.56 135.09 132.96 132.16 129.08 128.86 128.52 127.39 126.72 77.48 77.06 76.63 74.72 61.29 53.59 51.90 36.28 34.81 29.71 28.13 22.44

N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)acetamide의 합성(KKHJ91118)

위와 동일한 방법으로 수율 92 %로 목적화합물 94.3 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.89(m, 1H) 7.65(d, *J* = 7.75 Hz, 2H) 7.34 (m, 5H) 7.09 (m, 3H) 4.64 (d, *J* = 2.79 Hz, 2H) 3.31 (t, *J* = 4.98 Hz, 5H) 3.20 (s, 2H) 2.78 (m, 6H) 2.10 (quint, *J* = 6.06 Hz, 1H) 0.98 (d, *J* = 3.33 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 170.04 158.41 151.24 148.09 135.16 132.12 131.70 131.28 129.59 128.55 127.47 126.74 118.92 116.17 112.24 61.35 53.24 48.92 35.43 34.82 29.70 28.17 22.46

2-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91109)

위와 동일한 방법으로 수율 75 %로 목적화합물 67 mg 을 얻었다.



¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.00(m, 1H) 7.68 (d, *J* = 4.20 Hz, 2H) 7.42 (t, *J* = 7.43 Hz, 2H) 7.31 (q, *J* = 10.65 Hz, 1H) 7.11 (t, *J* = 7.69 Hz, 1H) 6.94 (d, *J* = 3.84 Hz, 2H) 4.66 (d, *J* = 2.81 Hz, 2H) 3.21 (s, 2H) 2.98 (m, 4H) 2.78 (m, 6H) 2.27 (d, *J* = 7.61 Hz, 6H) 2.12 (quint, *J* = 6.79 Hz, 1H) 1.29 (s, 1H) 1.00 (d, *J* = 3.33 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 170.52 158.45 151.33 148.03 138.07 135.15 132.18 131.40 128.59 127.41 126.75 125.86 125.19 116.69 61.49 54.04 53.45 52.35 36.46 34.86 28.19 22.50 20.64 13.92

2-(4-(3,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91108)

위와 동일한 방법으로 수율 66 %로 목적화합물 63.5 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.91(m, 1H) 7.66 (d, *J* = 4.23 Hz, 2H) 7.41 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H) 7.31 (m, 2H) 7.05 (d, *J* = 4.09 Hz, 1H) 6.73 (m, 2H) 4.65 (d, *J* = 2.82 Hz, 2H) 3.21 (m, 6H) 2.77 (m, 6H) 2.26 (d, *J* = 14.96 Hz, 6H) 2.11 (quint, *J* = 13.65 Hz, 1H) 1.04 (d, *J* = 18.42 Hz, 6H)

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 170.32 158.43 149.44 148.01 137.16 135.16 132.16 130.21 128.58 128.35 127.41 126.76 118.23 113.96 61.45 53.57 50.01 36.41 34.84 29.74 28.18 22.50 20.22 18.81

2-(4-(2,4-dimethylphenyl)piperazin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91107)

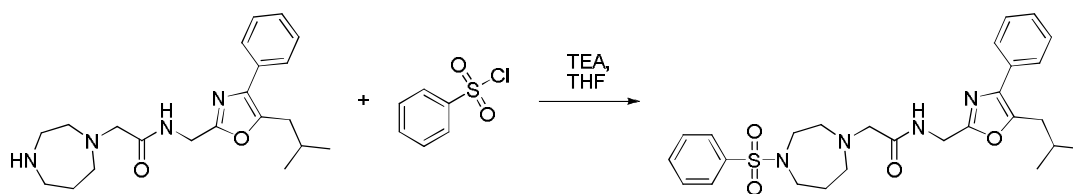
위와 동일한 방법으로 수율 92 %로 목적화합물 94.3 mg 을 얻었다.



¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.98 (m, 1H) 7.68 (d, *J* = 4.27 Hz, 2H) 7.42 (t, *J* = 7.38 Hz, 2H) 7.31 (m, 1H) 6.98 (m, 3H) 4.66 (d, *J* = 2.81 Hz, 2H) 3.20 (s, 2H) 2.98 (t, *J* = 4.86 Hz, 4H) 2.77 (d, *J* = 3.58 Hz, 6H) 2.30 (d, *J* = 1.52 Hz, 6H) 2.12 (sextet, *J* = 7.23 Hz, 1H) 0.99 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H)

¹³C NMR (75MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 170.49 158.46 148.83 148.02 135.16 132.82 132.67 132.20 131.87 128.58 127.41 126.76 119.00 62.50 54.17 52.14 36.45 34.86 29.71 28.18 22.49 20.71 17.66

N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(4-(phenylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl)acetamide의 합성(KKHJ91160)



General Procedure 5.

2-(1,4-diazepan-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide (50 mg, 0.13 mmol)을 무수 THF 을 용매로 하여 TEA(54 μ l, 0.39 mmol)와 benzenesulfonyl chloride(23 μ l, 0.18 mmol)을 첨가하고 상온에서 2시간동안 교반하였다. 반응의 진행과 결과는 TLC 로 확인하였고 반응이 종결되면 물과 MC 를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (EA)를 통하여 수율 82 %로 목적화합물 57 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.75 (m, 3H) 7.57 (dd, *J* = 13.66 Hz,



3H) 7.43 (td, $J = 18.17$ Hz, 4H) 7.30(t, $J = 7.59$ Hz, 1H) 4.59 (d, $J = 2.84$ Hz, 2H)
3.41 (m, 4H) 3.22 (s, 2H) 2.82 (m, 4H) 2.73 (d, $J = 3.69$ Hz, 2H) 2.07 (quint, $J =$
9.12 Hz, 1H) 1.91 (m, 2H) 0.96 (d, $J = 3.33$ Hz, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 170.53 158.39 147.99 139.20 135.14
132.49 132.17 129.10 128.56 127.39 126.90 126.76 61.37 57.19 55.24 48.42
47.17 36.41 34.77 28.37 28.14 22.46

2-(4-(4-fluorophenylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91161)

위와 동일한 방법으로 수율 90 %로 목적화합물 60.3 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.76 (m, 3H) 7.60 (d, $J = 4.22$ Hz, 2H)
7.37 (t, $J = 16.64$ Hz, 2H) 4.59 (d, $J = 2.82$ Hz, 2H) 3.40 (m, 4H) 3.24 (s, 2H) 2.83
(m, 4H) 2.73 (d, $J = 3.60$ Hz, 2H) 2.08 (quint, $J = 9.44$ Hz, 1H) 1.93 (m, 2H) 0.96 (d,
 $J = 3.32$ Hz, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 170.48 166.62 163.25 158.41 148.04
135.35 135.13 132.18 129.62 129.50 128.57 127.43 126.76 116.46 116.16 61.44
57.15 55.31 48.45 47.16 36.41 34.77 28.41 28.15 22.45

N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(4-(3-(trifluoromethyl)benzoyl)-1,4-diazepan-1-yl)acetamide의 합성(KKHJ91163)

위와 동일한 방법으로 수율 52 %로 목적화합물 33 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.87 (m, 1H) 7.59 (m, 4H) 7.46 (m,
4H) 7.39 (t, $J = 5.68$ Hz, 4H) 7.29 (m, 1H) 4.60 (dd, $J = 8.55$ Hz, 2H) 3.84 (d, $J =$



1.96 Hz, 2H) 3.47 (m, 2H) 3.25 (d, $J = 9.67$ Hz, 2H) 2.97 (d, $J = 2.18$ Hz, 1H) 2.85 (m, 1H) 2.71 (m, 4H) 2.06 (m, 2H) 1.25 (m, 1H) 0.95 (m, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 170.34 158.41 158.29 148.11 140.12 135.18 132.13 131.61 131.29 128.60 127.51 127.04 126.80 126.72 125.64 125.05 61.64 61.36 57.51 56.48 55.57 55.05 49.87 48.75 46.14 45.29 36.46 34.75 29.01 28.16 26.87 22.46 14.19

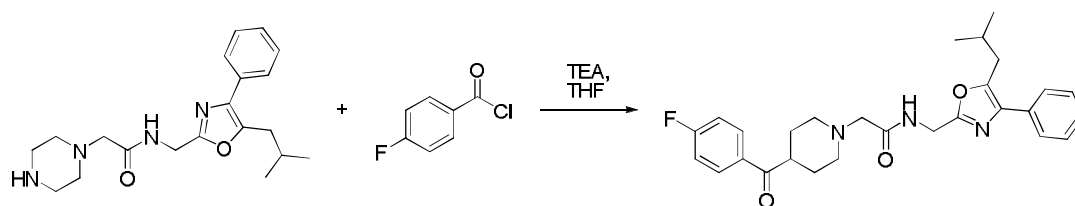
2-(4-(4-fluorobenzoyl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91164)

위와 동일한 방법으로 수율 60 %로 목적화합물 41 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.07 (m, 0.2H) 7.92 (m, 0.5H) 7.80 (m, 0.4H) 7.62 (m, 2H) 7.34 (m, 5H) 7.08 (m, 2H) 4.61 (m, 2H) 3.81 (s, 2H) 3.51 (m, 2H) 3.26 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H) 2.96 (s, 1H) 2.84 (m, 1H) 2.73 (m, 4H) 2.05 (m, 2H) 1.86 (s, 1H) 0.96 (m, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 170.82 170.46 158.42 148.07 135.16 132.51 132.10 128.93 128.58 127.46 126.79 115.70 115.41 61.53 61.31 57.50 56.53 55.64 55.02 48.94 46.19 45.39 36.43 34.75 28.93 28.14 26.91 22.45

2-(4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide의 합성(KKHJ91165)

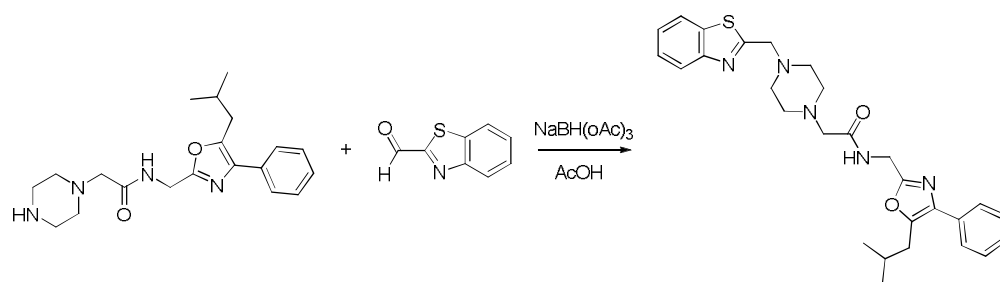


N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)-2-(piperazin-1-yl)acetamide(50 mg, 0.13 mmol)을 무수 THF 을 용매로 하여 TEA(54 μ l, 0.39 mmol)와 4-fluorobenzoyl chloride(21 μ l, 0.18 mmol)을 첨가하고 상온에서 2시간동안 교반하였다. 반응의 진행과 결과는 TLC 로 확인하였고 반응이 종결되면 물과 MC 를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (EA)를 통하여 수율 54 %로 목적화합물 36 mg 을 얻었다.

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.74 (m, 1H) 7.67 (d, J = 3.05 Hz, 2H) 7.53 (dd, J = 13.96 Hz, 4H) 7.32 (m, 3H) 4.59 (d, J = 5.86 Hz, 2H) 3.85 (s, 2H) 3.43 (s, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.70 (d, J = 5.54 Hz, 4H) 2.57 (s, 2H) 2.05 (quint, J = 10.16 Hz, 1H) 0.93 (m, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 169.67 168.85 158.41 148.11 139.10 135.11 132.07 131.92 131.59 128.58 127.48 127.41 126.69 125.69 125.04 122.33 61.29 53.47 53.07 47.63 42.17 36.36 34.74 28.15 22.44

2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)piperazin-1-yl)-N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-2-yl)methyl)acetamide 의 합성(KKHJ91162)



benzo[d]thiazole-2-carbaldehyde(30 mg, 0.18 mmol)을 무수 MC 에 용해시키고 acetic acid(16 μ l, 0.3 mmol), molecular sieve, N-((5-isobutyl-4-phenyloxazol-



2-yl)methyl)-2-(piperazin-1-yl)acetamide (96 mg, 0.27 mmol)을 첨가하여 질소 상태에서 30분간 온에서 교반하였다. Sodium triacetoxy borohydride($\text{NaBH}(\text{oAc})_3$) (76 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고 4시간동안 상온에서 교반하며 반응의 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 2N-NaOH 로 중화하고 celite-silica 로 여과하였다. 여액을 감압 농축시키고 물과 MC 를 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (EA)를 통하여 수율 57 %로 목적화합물 53 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.96 (m, 1H) 7.87 (d, $J = 4.23$ Hz, 2H) 7.64 (d, $J = 4.18$ Hz, 2H) 7.41 (m, 4H) 7.27 (m, 1H) 4.61 (d, $J = 2.83$ Hz, 2H) 3.98 (s, 2H) 3.14 (s, 2H) 2.72 (m, 10H) 2.08 (quint, $J = 7.63$ Hz, 1H) 0.96 (d, $J = 3.32$ Hz, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 171.78 170.32 158.38 153.27 147.99 135.40 135.13 132.13 128.58 127.42 126.73 125.87 124.94 122.82 121.74 61.33 60.16 53.49 53.43 36.37 34.81 29.71 28.16 22.49



제 5 장. 결 론

본 연구에서는 신경성 통증 치료를 목적으로 T-타입 칼슘 채널 저해제 후보물질 개발하기 위하여 옥사졸과 아이소옥사졸 기본골격을 설계하였고, 분자구조 수정을 통해 높은 활성과 선택성을 갖는 화합물을 도출하고자 하였다.

평행 용액상 조합 화학을 이용하여 총 70개의 화합물 라이브러리를 구축하였고 합성된 화합물을 T-타입 칼슘채널에 대한 저해 활성 연구를 위해 생체 외 실험이 수행되었다. 생리 활성 활성 결과를 정리한 SAR 정보를 살펴보았을 때 Series2와 Series5의 화합물들이 대체적으로 좋은 활성을 나타내었다. Series2의 기본 구조는 4번 위치의 phenyl과 5번 위치에 alkyl chain을 갖는 옥사졸과 aromatic ring이 치환된 피페라진 구조로 특히 옥사졸의 5번 alkyl chain이 propyl 그룹일때 높은 %저해율을 보였으며, 피페라진에는 phenyl 이나 3,4-dimethylphenyl 그룹처럼 작은 크기의 치환체일 때 좋은 %저해율을 보였다. 가장 높은 활성을 나타낸 화합물은 KKHJ05308(R^1 =propyl, R^2 =3,4-dimethyl phenyl)로 75.84% 저해율과 IC_{50} 값 1.06 μ M으로 T-타입 칼슘채널에 좋은 활성을 보였다. Series5의 기본 구조는 4번 위치의 phenyl과 5번 위치에 isobutyl 그룹을 갖는 옥사졸과 amide로 연결된 피페라진과 호모피페라진 구조이다. 특히 피페라진에 치환기가 있는 benzoyl 그룹이나 benzenesulfonyl 그룹 일 때 대체적으로 좋은 활성을 나타내었다. 가장 좋은 활성을 보이는 화합물은 KKHJ91164(homopiperazine, R^2 =4-fluorobenzoyl)로 T-타입 칼슘채널에 76.05% 저해율로 좋은 활성을 갖으나 hERG channel IC_{50} 값이 2.18 μ M을 보였다.

본 연구 결과를 바탕으로 하여 T-타입 칼슘채널에 높은 활성을 보이고 hERG channel 에 선택성을 갖는 화합물 개발을 위해 화합물이 구조와 합성 방법의 최적화 작업이 계속 적으로 수행될 것이다.



제 6 장. 참고문헌

- 1) For a review: Brini, Ms Carafoli, E. *Cell Mol. Life Sci.* **2000**, 57,354.
- 2) Perez-Reyes, Edward; Cribbs, Leanne L.; Daud, Asif; Lacerda, Anonio E.; Barclay, Jane; Williamson, Magali P.; Fox, Margaret; Rees, Michle; Lee, Jung-Ha. *Nature(London)* **1998**, 391,896.
- 3) For a review : Mircea C. Iftinca and Gerald W. Zamponi.
- 4) Lehmann-Horn F; Jurkat-Rott K. *Physiol. Rev.* **1999**,79,1317
- 5) Hee-Sup Shin ; *Current in Pharmacology* **2008**, 8: 33-41
- 6) Daesoo Kim, Donghyun Park, Soonwook Choi, sukchan Lee, Minjeong Sun, Chanki Kim, Hee-Sup Shin. *Science Magazine*-Volume 302, Number 5642, Issue of 3 Oct **2003**, pp. 117-119.
- 7) Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V, Meyenburg A, Mennerick S, Perez-Reyes E, Romano C, et al. *Neuron* **2001**, 31, 75-85.
- 8) Todorovic SM, Prakriya M, Nakashima YM, Nilsson KR, Han M, Zorumski CF, et al. *Mol Pharmacol* **1998**, 54, 918-27.
- 9) Todorovic SM, Pathirathna S, Brimelow BC, Jagodic MM, Ko SH, Jiang X, et al. *Mol Pharmacol* **2004**, mol.104, 002402.
- 10) Ito, C.; Im, W.B.; Takagi, H.; Takahashi, M.; Tsuzuki, K.; Liou, S. -Y.; Kuniyara, M. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, 257, 203.
- 11) Richard, S. Diochot, S. Nargeot, J. Baldy-Moulinier, M. Valmier, *J. Neuro sci. Lett.* **1991**, 132(2), 229.
- 12) (a) Mcdonough, S. I.; Bean, B. P. *Mol. Pharmacol.* **1998**, 54, 1080. (b) Mishra, S.



K.; Hermesmeyer, K. *Circ. Res.* **1994**, *75*, 144.

13) SoRelle, R. Withdrawal of posicor from market. *Circulation*. **1998**, *98*, 83.

14) (a) Dolle, R. E. *Mol. Diversity*. **1998**, *3*, 199. (b) Narve, M. Exp. Opin. *Invest. Drugs* **1998**, *7*, 1257.

15) Haoyun An and P. Dan Cook, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3311-3340.

16) Kim, T.; Choi, J.; Kim, S.; Kwon, O.; Nah, S. Y.; Han, Y. S.; Rhim, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *324*, 401.



Abstract

Synthesis and Biological Evaluation of Oxazole and Isoxazole Derivatives as T-type Calcium Channel Blockers

Kim yoon jung

Dept. of chemistry

The Graduate School Korea University

T-type calcium channels are low voltage-activated (LVA) calcium channels and located in muscle, glial cell, neurons and SA node. It has been reported that T-type calcium channel blocker could be used for the treatment of epilepsy, obesity and neuropathic pain. Mibefradil (*PosicorR*), the first marketed selective T-type calcium channel blocker, was withdrawn due to toxicity from drug-drug interaction. Therefore, there have been many efforts to develop T-type calcium channel blockers with new scaffolds and no side effect. As part of discovering novel T-type calcium channel blockers for the treatment of neuropathic pain, we designed oxazole and isoxazole derivatives, which were based on the 3D pharmacophore model from ligand-based drug design (LBDD) and synthesized total 70 compounds. The synthesized compounds were biologically evaluated against T-type calcium channel.

In Series 2, KKHJ05308 (R^1 =propyl, R^2 =3,4-dimethylphenyl) shows the highest inhibitory activity with IC_{50} value of 1.06 μ M.



In Series 5, KKHJ91164(homopiperazine, R²=4-flourobenzoyl) shows the the highest inhibitory activity with 76.05% inhibition.

Based on this study, more extensive SAR(structure activity relationship) study is in progress.



Part II.

세로토닌 수용체조절을 통한 비만치료제 합성과 생리활성 연구



목차

국문요약

1. 서론.....	1
2. 연구 내용.....	17
1. 새로운 후보물질 설계.....	17
2. 화합물의 합성	21
3. 생물학적 활성	25
4. 실험방법	29
1. 기기 및 시약.....	29
2. 용액상 조합화학 라이브러리의 합성	30
5. 결론.....	45
6. 참고문헌	46

ABSTRACT



표 목차

Table 1.	Classification and Nomenclature for the Various Population of 5-HT receptors.....	6
Table 2.	작용기전에 따른 비만치료제.....	10
Table 3.	Series 1의 5-HT _{2A} & 5-HT _{2C} receptor 에 대한 활성화도.....	26
Table 4.	Series 2의 5-HT _{2A} & 5-HT _{2C} receptor 에 대한 활성화도.....	28



그 립 목 차

Figure 1.	Biosynthesis and degradation of serotonin.....	4
Figure 2.	현재 사용되는 약물.....	10
Figure 3.	세로토닌계 식욕억제제.....	12
Figure 4.	카바노이드계 차단제.....	14
Figure 5.	Pharmacophore model generation에 사용된 5-HT _{2C} agonists.....	17
Figure 6.	Pharmacophore model generation에 사용된 5-HT _{2C} antagonists..	18
Figure 7.	도출된 agonists 와 antagonists pharmacophore의 비교.....	18
Figure 8.	Series 1 의 4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole 유도체.....	18
Figure 9.	Best hypothesis and the mapping of hit compound.....	19
Figure 10.	Series 2의 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimido[4,5-d]azepine 유도체.....	20
Figure 11.	gonist/ Antagonist assay data of KOPC20010.....	27
Figure 12.	Agonist/ Antagonist assay data of KOPC20013, KOPC20014.....	27



국문 요약

오늘날 건강에 대한 관심이 증대되고 많은 질병의 치료법이 새로이 개발되고 있으나 비만은 아직까지 해결되지 못한 문제로 다양한 만성질환 및 성인병의 원인으로 인식되고 있다. 안전성과 유효성을 가진 식욕억제제의 연구개발이 활발히 이루어지고 있지만 각종 부작용을 가지고 있어 본 연구에서는 세로토닌 수용체에 작용하는 치료제를 개발하여 기존의 문제점을 해결하고 약효를 증진시키고자 하였다.

그 중에서 5-HT_{2C} 수용체의 활성화는 식욕저하 및 에너지 소비증가 등의 효과를 가진다는 연구결과가 밝혀져 있다. 또한 5-HT 항진제에 의한 부작용은 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}의 활성화와 연관되어 있음이 밝혀졌으므로 이러한 아형태 선택성을 가지는 5-HT_{2C} 항진제의 연구를 진행하였다.

5-HT_{2C} 항진제로서 작용 할 수 있는 새로운 구조를 유형 인식을 통해 약리단 모델을 도출한 후, 옥사졸 유도체의 기본적인 구조를 설계하여 4개의 화합물을 합성하고, 생물학적 활성을 측정하였다. 또 화합물 screening에서 Hit 화합물의 구조와 항진제로 밝혀져있는 화합물의 구조를 통하여 피리미도아제핀 유도체의 기본적인 구조를 설계하여 5개의 화합물을 합성하고 생물학적 활성을 측정하였다.

9개의 화합물 중 5-HT_{2C}에만 선택적으로 활성을 보이는 화합물인 KOPC20008은 73%저해율과 IC₅₀ 3.6 μ M의 수치를 나타내었다.

KOPC20009는 5-HT_{2A/2C}에 높은 %저해율을 나타내었으며, 5-HT_{2A/2C}에 각각 IC₅₀ 7.5 μ M, 3.6 μ M의 수치를 나타냈다. 그밖에 KOPC20013, KOPC20014는 5-HT_{2C}에서 44%저해율과 48%저해율을 보여줌으로서 좋은 수치는 아니지만 새로운 구조의 5-HT_{2C} 항진제로서의 가능성을 보여주었다.

그 결과 좀 더 많은 화합물의 활성 연구와 화합물의 선택성에 관한 연구를 통해



5-HT_{2C} 항진제로서의 활성과 선택성을 높이기 위한 구조 최적화 작업을 계속해서 수행할 예정이다.



제 1 장. 서 론

제 1절. 연구 배경

비만(obesity)은 체내에 과잉상태인 에너지가 지방으로 축적되어 체지방이 비정상적으로 많아 대사 이상이 유발되어 나타나는 현상이며¹⁾, 그 원인은 신경 내분비적 원인, 약물원인, 활동량 감소, 유전적 질환 등으로 추정된다. 비만은 2형 당뇨병, 심혈관계 질환, 고혈압, 뇌졸중, 호흡기 장애, 담낭질환, 골관절염, 불면증, 암 등의 위험성을 증가시키는 원인이며 사회심리학적으로도 자신감 상실, 우울증 등의 원인이 된다²⁾.

비만에 대한 정의는 전형적으로 BMI지수를 이용하며 (BMI: Body Mass Index = 체중(kg)/신장(m²)) 이 지수가 25-30 인 경우는 과체중, 30 이상인 경우를 비만으로 정의한다³⁾. 세계보건기구는 전 세계적으로 10억의 인구가 과체중이며 이중 적어도 3억 이상의 인구는 병적인 비만으로 추산하고 있으며 미국의 경우도 전인구의 3분의 2가 과체중이거나 비만으로 추정하고있다⁴⁾.

우리나라도 소득수분의 향상과 식생활 습관의 서구화로 비만인구가 급증하고 있다. 1998년, 2001년, 2005년의 국민건강영양조사에 의하면 20세 이상의 성인의 비만은 26.3%, 29.6%, 31.7%로 점점 증가하고 있다. 이러한 증가 추세는 여성에서보다 남성에서 뚜렷하다.

FDA의 체중감량 치료 규정에 따르면 장기간 투여하는 항비만 약물효과는 다음 2가지 중 최소한 1가지를 만족해야 한다. 첫째 약물 투여 전 체중의 5%가 감량되어 유지되는 비율이 위약 투여군보다 유의하게 높거나, 둘째 약물 투여군의 체중감량효과가 위약 투여군보다 최소 5%이상 커야 한다. 이러한 감량효과는 치료시작



후 최소한 12개월 간 유지되어야 한다⁵⁾. 따라서 장기간 사용하여도 안전하고, 효과적인 약물의 개발이 절실히 요구된다.

1. 2. 섭식행동의 내분비 조절

음식물 섭취에 관련한 제반 행동은 매우 복잡하며, 뇌의 복합적인 신경 전달체계와 연관되어 있다. 신경전달 체계는 서로 독립적이거나 상호 밀접한 연관성을 가지며, 개체의 영양 상태에 따라 신경 또는 체액 신호에 반응한다. 이러한 과정에는 풍부한 신경 화학돌기와 고농도의 신경 내분비 세포로 구성된 시상하부는 기아와 포만감의 조절에 결정적인 반응을 한다. 시상하부는 또한 음식물의 섭취, 에너지 대사 뿐만 아니라 성장에 필요한 영양소에 대한 양적 및 질적 조절을 담당한다.

섭식행동을 조절하는 대뇌의 작용은 생화학적으로 모노아민, 신경펩티드, 호르몬 등의 생리적 기능으로 설명되며, 이러한 신경전달물질 기능에는 에너지 섭취 조절 뿐만 아니라 영양소 선택의 양과 양상의 결정 그리고 체중 증가 및 에너지 소비의 조절 등이 포함된다.

사람에서 섭식행동의 변화에 대한 연구는 뇌척수액의 생화학적 분석을 통해 이루어진다. 이러한 연구로 실험동물에서 발견된 특정 신경전달 물질의 섭식 행동과 체중의 장애에 대한 역할을 사람에게도 증명 할 수 있다.

섭식 행동에 관여되는 신경전달 물질은 아민 (노르에피네프린 : norepinephrine, 도파민 : dopamine, 세로토닌 : serotonin), 아미노산 (감마 아미노 부트릭산 : gamma aminobutyric acid-GABA, 트립토판 : tryptophan, 트립토신 : tryptosine) 그리고 신경펩티드 (췌장 폴리펩타이드 : pancreatic polypeptide, 아편양 펩타이드 : opioid peptide, 호르몬 촉진 인자 : hormone-releasing factor, 소화관-뇌 펩



타이드 : gut-brain peptide)등으로 구분할 수 있다. 이러한 신경전달물질의 기능과 산화작용 및 뇌에서의 분포에 대한 정보는 섭식행동의 이해에 중요한 단서를 제공해 준다. 중추신경계에 작용하여 식욕억제작용을 나타내는 모노아민류는 뇌의 $\alpha 1$ -아드레날린 수용체 ($\alpha 1$ -adrenergic receptor), β -아드레날린 수용체 (β -adrenergic receptor), 또는 도파민 수용체를 통하여 식욕억제나 포만감을 증대하여 체중감소를 일으킨다. 위장관과 같은 말초조직에 작용하여 음식물 흡수를 방해하거나 포만감을 높여 에너지 흡수에 영향을 미치는 약물로는 위장관내에서 이탄당분해효소나 지방분해효소를 억제하는 약물들이 이에 속한다.

1. 3. 세로토닌 (serotonin)

세로토닌은 신경전달 물질의 하나로서 뇌에 의해서 조절되는 수면, 식욕, 성욕, 고통 그리고 바이올리듬 등을 활성화 시키는 역할을 한다. 세로토닌은 위장에서 운동성을 조절하며 혈소판 내에 존재하는 세로토닌은 지혈작용의 역할을 하기도 한다. 세로토닌은 혈청 (blood serum) 안에서 강력한 혈관수축제로 처음 인식되었다. 1948년 Rapprt 그룹에 의해 처음 분리되었고⁶⁾ 몇 년 후 색소친화성 세포 (enterochromaffin cell)에 분포하고 나머지는 심장, 신장 그리고 갑상선에 분포되어 있다⁷⁾. 세로토닌은 혈관 뇌벽 (blood-brain-barrier)을 쉽게 통과할 수 없기 때문에 뇌 속의 중추신경계의 세로토닌 자신의 운반자를 직접 생산해야만 한다. 이에 indoleamine 세로토닌은 필수아미노산 L-트립토판 (L-Trp)으로부터 합성되어지며, 세로토닌의 생합성과정은 다음과 같다.

트립토판 하이드록실라아제에 의해 5-히드록시트립토판 (5-hydroxytryptophan)이 생성되고 방향족 아미노산 디카르복실라아제에 의해 세로토닌으로 전환된다. 이



때 트립토판 하이드록실라아제의 활성화에 따라 반응속도가 결정되며, 이는 뇌 속의 L-트립토판의 활용에 영향을 미친다⁸⁾. 이렇게 만들어진 세로토닌은 시냅스를 통해 각각의 수용체에 결합하여 생체 내 반응을 조절하게 된다. 하지만 생체 내 대사과정을 통해 다른 화합물로 전화되기도 한다. 먼저 모노아민산화제 (MAO, monoamine oxydase)에 의해 산화적 탈 아민화 반응이 일어나 5-하이드록시트립토판 (~15%)과 5-하이드록시인돌-3-아세트산(~85%)으로 분해된다. 또한 송과선 (pineal gland)에서는 세로토닌은 N-아세틸-트랜스퍼라아제에 의해서 아민에 아세틸기가 첨가되어 N-아세틸-5-세로토닌으로 변하며 더 나아가 O-메틸화 반응이 진행되면 멜라토닌으로 전환된다(Figure 1).

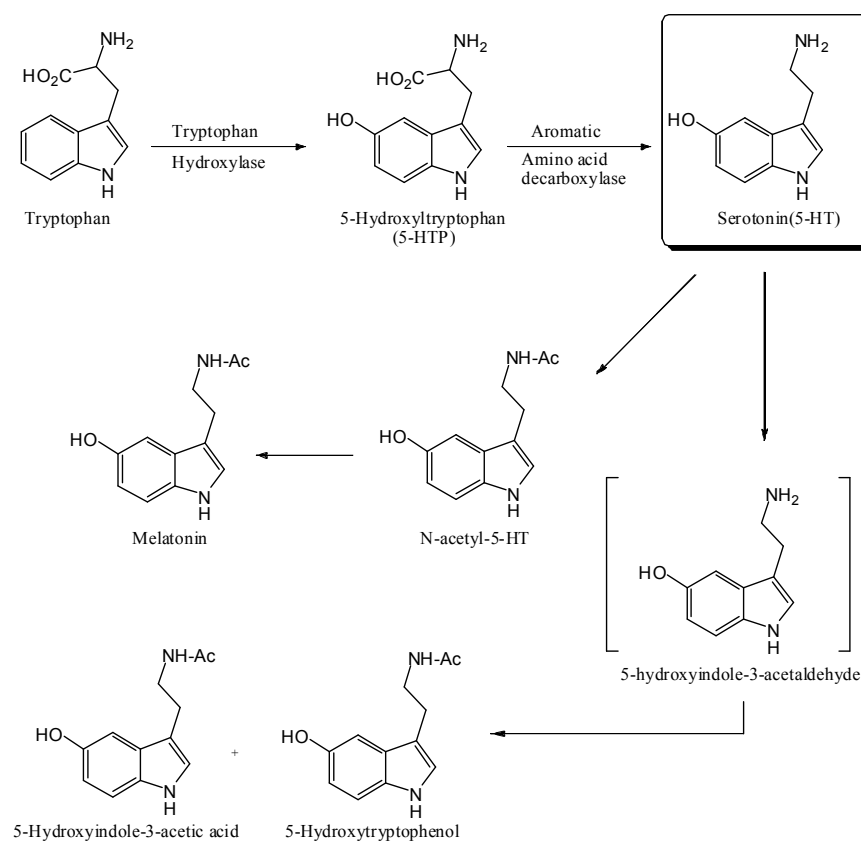


Figure 1. Biosynthesis and degradation of serotonin



1. 4. 세로토닌 수용체 (serotonin receptor)

5-HT 수용체는 7가지의 main subtype이 있으며 main subtype들은 구조적 약리학적으로 총 14종류의 수용체로 분류된다.

첫 번째 5-HT 수용체는 1957년 Gaddum 과 Picarelli에 의해서 발견되었다⁹⁾. 1980년대 복잡한 약리학 기술의 발달로 5-HT 수용체가 두 개 이상의 아형태을 가지고 있음이 밝혀짐에 따라 지난 14년 동안 Molecular cloning 연구를 통해 총 14종류의 5-HT 수용체가 발견되었다⁹⁾ (Table 1).

세로토닌 수용체중 식욕에 관여하는 5-HT₁과 5-HT₂는 음식섭취에 중요한 역할을 한다. 5-HT_{1A} 수용체는 음식섭취를 증가시키지만 이 효과는 곧 감소되어 임상적으로 체중 조절에 중요한 역할을 하지는 않는다. 하지만 5-HT_{2C}와 5-HT_{1B}가 활성화 되면 식욕저하 및 에너지 소비증가등의 효과를 가짐이 여러 연구 결과에서 밝혀져있고 식욕저하와 에너지 소비는 체중조절의 가장 중요한 두가지 인자 이므로 5-HT_{2C}와 5-HT_{1B} 항진제가 비만치료제로 높은 잠재력을 가진다는 것이 입증되었다¹⁰⁾.

5-HT 항진제에 의한 부작용은 심장판막장애 (heart valve disease), 원발성 폐고혈압증 (pulmonary hypertension), CNS 부작용으로서 이들은 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}의 활성화와 연관되어 있음이 밝혀졌고, 5-HT_{2C}의 경우 말초신경에는 존재하지 않음으로 이와 같은 부작용을 보이지 않는다. 그러므로 아형태 선택성을 가지는 5-HT_{2C} 항진제의 연구가 활발히 진행되고 있다.



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

Populations and Subpopulations	Second Messenger System*	Currently Accepted Name [†]	Comments
① 5-HT ₁			
5-HT _{1A}	AC(-)	5-HT _{1A}	Cloned and pharmacological 5-HT _{1A} receptors
5-HT _{1B}	AC(-)	5-HT _{1B}	Rodent homolog of 5-HT _{1B} receptor
5-HT _{1Bb}			A mouse homolog of 5-HT _{1B} receptor
5-HT _{1D}			Sites identified in binding studies using human and calf brain homogenates
5-HT _{1Da}	AC(-)	h5-HT _{1D}	A cloned human 5-HT _{1D} subpopulations
5-HT _{1Db}	AC(-)	h5-HT _{1B}	A second cloned human 5-HT _{1D} subpopulations



			Sites identified in binding studies
5-HT _{1E}	AC(-)	5-HT _{1E}	using brain homogenates and cloned receptor
5-HT _{1Ea}			A cloned mouse homolog of
5-HT _{1Eb}	AC(-)	5-HT _{1F}	1-HT _{1F} receptors
5-HT _{1F}			A cloned human 5-HT ₁ receptor population
② 5-HT ₂			
5-HT ₂	PI	5-HT _{2A}	Originally "5-HT ₂ " receptors 5-HT ₂ -like receptors originally
5-HT _{2F}	PI	5-HT _{2B}	found in rat fundus Originally described as
5-HT _{1C}	PI	5-HT _{2C}	5-HT _{1C} (5-HT _{2B}) receptors
③ 5-HT ₃			
5-HT ₃	Ion Channel	5-HT ₃	An ion channel receptor
④ 5-HT ₄			



			5-HT ₄ population originally
5-HT ₄	AC(+)	5-HT ₄	described in functional studies
5-HT _{4S}			Short form of cloned 5-HT ₄ receptors
5-HT _{4L}			Long form of cloned 5-HT ₄ receptors
5-HT _{4(b)-4(d)}			Recently identified human 5-HT ₄ receptor isoforms
⑤ 5-HT ₅			Cloned mouse, rat and human
5-HT _{5A}		5-HT _{5A}	5-HT ₅ receptor
			Cloned mouse and rat
5-HT _{5B}		5-HT _{5B}	5-HT _{5A} -like receptor
⑥ 5-HT ₆	AC(+)	5-HT ₆	Cloned rat and human 5-HT receptor
⑦ 5-HT ₇			Long form, cloned rat, mouse, guinea pig and human 5-HT receptors
5-HT _{7A}	AC(+)	5-HT ₇	Short form, cloned rat, mouse, guinea pig
5-HT _{7B}	AC(+)	5-HT ₇	



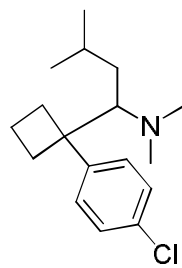
		and human 5-HT receptors
		Cloned rat, mouse, guinea pig and
5-HT _{7C}	5-HT ₇	human
		5-HT receptors
		Cloned guinea pig and human
5-HT _{7D}	5-HT ₇	5-HT
		receptors

*AC = Adenyl cyclase, (-) : negatively coupled and (+) : positively coupled ; PI = Phospholipase coupled. †From Hoyer et al.

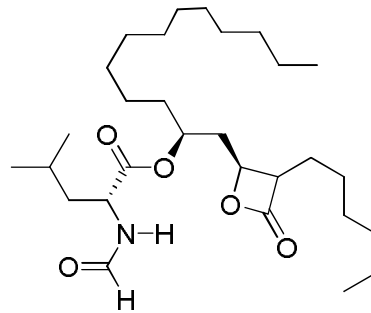
1. 5. 항비만제의 작용기전

현재 미국시장에서 비만 치료제로서 장기간 사용이 허가된 약물은 세로토닌계 (serotonegic) 약물로 세로토닌의 재흡수를 억제하는 작용을 가진 시부트라민 (sibutramine)과 췌장 및 소화기에서 분비되는 리파아제를 억제하여 효과를 나타내는 올리스타트 (orlistat)^{11), 12)}가 전부이지만 (Figure 2) 비만치료제로 연구되고 있는 약제들을 작용 기전에 따라 나누어 보면 노르아드레날린계 (noradrenergic)와 세로토닌계(serotonegic)약물로 중추신경계를 통한 식욕억제제, 췌장 및 소화기계에서의 음식물 흡수억제제, 에너지대사촉진제, 호르몬조절물질로 구분할 수 있다 (Table 2).





Sibutramine



Orlistat

Figure 2. 현재 사용되는 약물

Table 2. 작용기전에 따른 비만치료제

분류	작용기전	비만치료제
Appetite suppressants	Noradrenergic agents	Benzphetamine, Phendimetrazine, Diethylpropion, Mazindol, Phenylpropanolamine, Phentermine
	Serotonic agents	Fenfluramine, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sertraline
	SNRI*	Sibutramine
	Dopaminergic agents	Topiramate
	Histaminergic agents	Histamine
Digestive inhibitors	Lipase Inhibitor	Orlistat
	Fat substitutes	Olestra
	GI peptides	Glucagon-like peptide-1 Enterostatin
Thermogenic agents	Exercise mimetics	Ephedrin/Caffeine combination
		β 3-adrenoceptor agonists
		UCP-2, UCP-3
Hormonal manipulation	Leptin, Neuropeptide Y	Methionyl human leptin

*SNRI: serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, GI peptides: Gastrointestinal peptides, UCP: Uncoupling protein, NPY: neuropeptide Y



1) 식욕억제제

대부분의 중추성 식욕억제 약물은 β -펜에틸아민 구조에서 유래되었으며 신경전달물질인 도파민, 노르아드레날린, 아드레날린 등이 식욕억제 효과를 나타낸다. 동물실험에서 세로토닌을 말초로 주입하면 주로 지방의 섭취가 감소하였고 노르아드레날린을 실방핵(paraventricular nucleus)을 말초로 주입하면 주로 지방의 섭취가 감소하였고, 노르아드레날린의 재흡수를 억제하는 약물(marzindol), 그리고 노르아드레날린과 세로토닌의 재흡수를 억제(sibutramine)하거나 아드레날린 수용체에 직접 작용(phenylpropanolamine)하는 약물, 세로토닌 수용체에 직접 작용(quipazine, m-chlorophenylpiperazine, MK-212)하는 약물들이 있다.

중추신경계에 작용하는 노르아드레날린성 약물들은 아드레날린 수용체 혹은 도파민 수용체를 통하여 식욕 억제와 체중 감소를 일으킨다. 제일 먼저 사용된 약물은 암페타민인데 의존성과 약물 남용의 가능성 때문에 현재는 사용되지 않고 있다.

시타부민은 포만감을 증가시키는 것 외에 열 생산을 증가시킴으로서 체중을 감소시키는 작용을 한다. 약리학적으로 5-HT_{2A/2C} 수용체와 β 2-아드레노-수용체 α -아드레노-수용체에 대한 작용이 포만감을 항진시키며, 식욕을 저하시키나 행동연구에 대한 자료에 의하면 세로토닌성 약제와 유사하게 식욕을 억제시키는 것으로 보고되기도 하였다.

펜디메트라진은 신경 말단에서 노르아드레날린과 도파민 분비를 촉진하는 약물로 식욕 억제효과가 있다. 비만 치료제로서는 12주 단기 사용에 한해 FDA의 허가를 받았지만 장기적으로 연구된 자료는 없으며 항정신성 약물로 분류되어 남용의 위험이 높다.

페닐프로판라민은 α_1 항진제로서 실방핵에서도 α_1 아드레날린 수용체에 작용하여



음식 섭취를 감소시킨다¹³⁾. α_1 아드레날린성 길항제를 사용하는 고혈압, 전립선 비대증 환자에서 나타나는 체중 증가는 α_1 아드레날린 수용체가 체중 조절에 중요하다는 것을 시사한다. 그러나 감기약의 성분으로 사용되는 약물인 α_1 아드레날린성 작용은 시상하부의 아드레날린 수용체를 자극하여 식욕을 억제하고 약물남용의 위험은 적으나 뇌출혈의 위험이 있어 사용이 금지되었다.

세로토닌계 약물들은 세로토닌 분비 (펜플루아민 : fenfluramine, 텍스펜플루아민 : dexfenfluramine)에 관여하거나 세로토닌 수용체에 직접 작용((퀴파진 : quipazine, 메타-클로로페닐피페라진 : m-chlorophenylpiperazine, MK-212)¹⁴⁾, 세로토닌 재흡수를 억제(fluxutine, sertraline)함으로써 포만감을 증가시키는 작용이 있다¹⁵⁾.

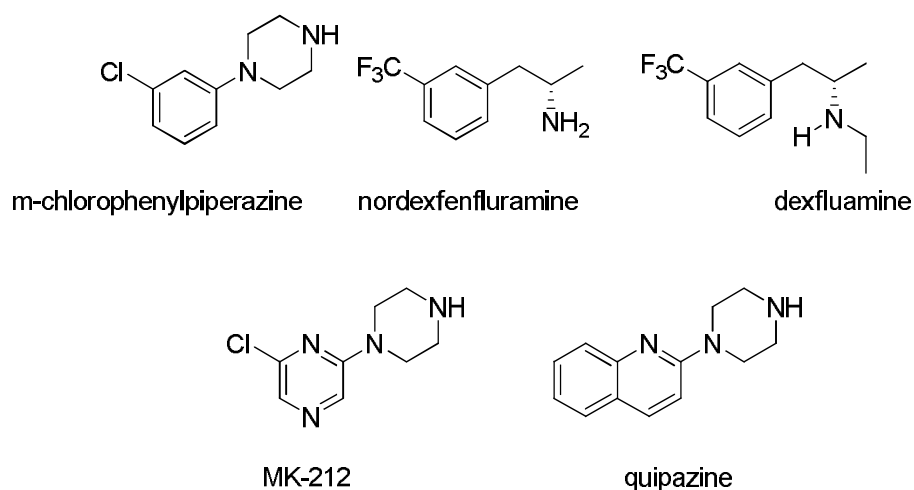


Figure 3. 세로토닌계 식욕억제제

펜플루아민과 텍스펜플루아민은 모두 신경접합부에서 세로토닌의 분비를 자극하고 신경 말단부에서 세로토닌 재흡수를 억제하는 약물이다. 주로 포만감을 항진시



키는 것으로 알려져 있으나 심장판막질환과 폐성 고혈압의 위험을 높여 생산이 중단되었다^{16), 17)}.

플루오세틴은 신경 말단부에서 분비된 세로토닌의 재흡수를 막음으로써 세로토닌의 농도를 올린다는 점에서 그 기전이 다르다¹⁸⁾. 식욕억제효과는 신경 접합부에 세로토닌 농도가 증가하는데 기인한다. 원래 우울증 치료제로 개발되었으나 치료중 일부 환자에서 체중감소가 관찰되면서 비만치료제로 이용되고 있으나 아직 FDA의 공인을 받지 못하였다. 하지만 신경성 대식증에 대해서는 공인을 받았다. 국내에서 일부 연구에 따르면 하루 20~40 mg으로도 충분한 식욕억제효과를 보였다. 부작용으로는 두통, 불안, 불면, 신경과민 등의 신경계 증상, 오심, 구토의 위장 증상, 발진 피부 소양증의 피부증상 등이 나타날 수 있다.

카나비노이드 (Cannabinoid)수용체(CB1) 차단제

내인성 지질로서 아라키도산으로부터 유래하는 엔도카나비노이드 (ECB)는 GPCR인 CB1, CB2와 결합하여 이중의 CB1 receptor를 통해 에너지 항상성을 유지한다. 중추 혹은 말초의 신경전달물질을 통한 뇌하수체의 식욕조절물질을 조절하는 기능을 갖고 있다.

리모나반트 (Sanofi-aventis)가 중추와 말초의 엔도카나비노이드활성화 억제작용으로 체중증가 및 대사성질환을 예방함으로 고도비만 및 제2형 당뇨병 및 고지혈증고 위험군에 제한적으로 사용 중이었으나 부작용(신경학적 심리적 문제야기, 자살 위험 증가)으로 현재 개발이 중단된 상태이다(Figure 4).



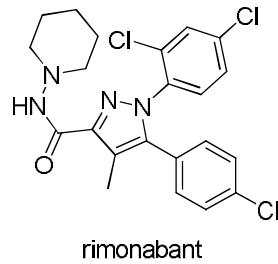


Figure 4. 카나비노이드계 차단제

2) 흡수 억제제

올리스트트는 위장관 리파아제를 비활성화시켜 섭취된 지방이 흡수 가능한 유리 지방산과 모노아실글리세롤로 가수분해 되는 것을 억제한다. 위장관계에서 다른 효소에는 작용하지 않고 리파아제에만 선택적으로 작용하여 지방의 약 30% 정도는 흡수하지 않고 배설시킴으로써 체중 감량을 유도한다¹⁹⁾. 그러나 이러한 리파아제억제 작용은 체장에 영향을 줌으로써 인체의 고지방 섭취에 대한 CCK분비를 억제함으로써 과식을 유발할 수 있다는 연구결과가 있다. 전신적인 흡수가 거의 없어 신기능 혹은 간 기능 장애가 있는 경우에도 크게 영향을 받지 않는다. 1년 동안 투여 시 9kg의 체중감소가 있었으며 2년간 투여 시 통계적으로 큰 차이가 없는 제한적인 유효성을 보이며 급한 배변감 등의 불편함으로 인해 사회적으로 사용이 제한적이고 지용성 비타민의 흡수 저해등의 부작용을 보인다.

3) 에너지대사 촉진제

β -펜에틸아민유도체들은 동물 실험에서 열생성 작용이 있다. 시부트라민은 갈색 지방세포의 β_3 -아드레날린 수용체에 작용하여 열생성을 증가시키며 열생성을 증가



시키는 비만 치료제로서 임상적으로 가장 많이 연구된 약제이다.

에페드린은 페닐프로파놀아민 유도체로서 100년 전 마황에서 추출되었으며 한의학에서 오랫동안 사용되어온 약제이다. 오늘날 에페드린은 항 비만효과를 지님으로써 에너지 흡수를 감소시킬 뿐만 아니라 에너지 소비도 증가시킨다. 에페드린은 β -adrenoreceptor에 직접 작용하거나 아드레날린분비를 증가시켜 교감신경계를 비선택적으로 자극하여 열 생산을 일으킨다. 이러한 작용은 테오필린 (theophylline), 카페인 (caffeine)과 같은 메틸산틴 (methylxanthine)에 의해 증가된다.

4) 호르몬조절물질

1994년 렙틴(leptin)이 보고된²⁰⁾ 이래 식욕과 에너지 항상성을 조절하는 말초신호 전달경로가 밝혀졌다. 위장관에는 많은 펩타이드가 합성 분비되는데, 식욕조절에 관여하는 cholecystokin glucagon-like-peptide-1(GLP-1), 그렐린 (ghrelin), 옥시토모듈린 (oxytomodulin), 펩타이드YY(PYY)등이 있다 이들은 모두 각각 특이적으로 결합하는 수용체에 작용하여 장내 영양 성분 등에 반응하여 식욕을 조절한다. 음식섭취는 식욕억제 장 펩타이드를 방출하며 장내 화학적 및 물리적 수용체가 신호를 인지하여 미주신경이 자극된다. 이들 장 펩타이드는 혈액을 따라 순환하며 뇌의 음식섭취 중추가 있는 시상하부에 작용한다. 현재까지 영구적인 체중감량 방법은 단 한 가지, 즉 위장절제술 밖에 없다. 이 방법은 이들 장 호르몬에도 영향을 미쳐 식욕을 감소시키고 포도당대사를 증가시킨다. 식후 분비된 PYY와 GLP-1 이 동시에 작용하면 포만감을 증가시키고 장기간에 걸쳐서 칼로리 섭취를 감소시키지만 인슐린과 GLP-1을 병용하면 포도당대사에 즉각적이고 빠르게 영향을 미친다. 체내 지방덩어리가 증가함에 따라 변화되는 식욕억제 장 펩타이드를 잘 응용하면 매우



강력하면서도 장기간 투여 가능한 비만 치료용 약물의 개발이 가능하다.



제 2장. 연구 내용

제 1절. 새로운 후보물질 설계

1) 약리단 모델 (pharmacophore model)의 도출

세로토닌 수용체에 활성을 갖는 새로운 구조를 규명하고자 선행연구로서 현재 나와 있는 5-HT_{2C} 항진제 중 전임상 실험 단계 이상의 화합물 40개 중 다양성과 선택성을 고려하여 7개 화합물을 선택하여 5-HT_{2C} 항진제 pharmacophore model generation을 하였다(Figure 5). 또한 현재 밝혀진 5-HT_{2C} 길항제 중 전임상 실험 단계 이상의 화합물 39개 중 6개 화합물을 선택하여 5-HT_{2C} 길항제 pharmacophore model generation을 하였다(Figure 6).

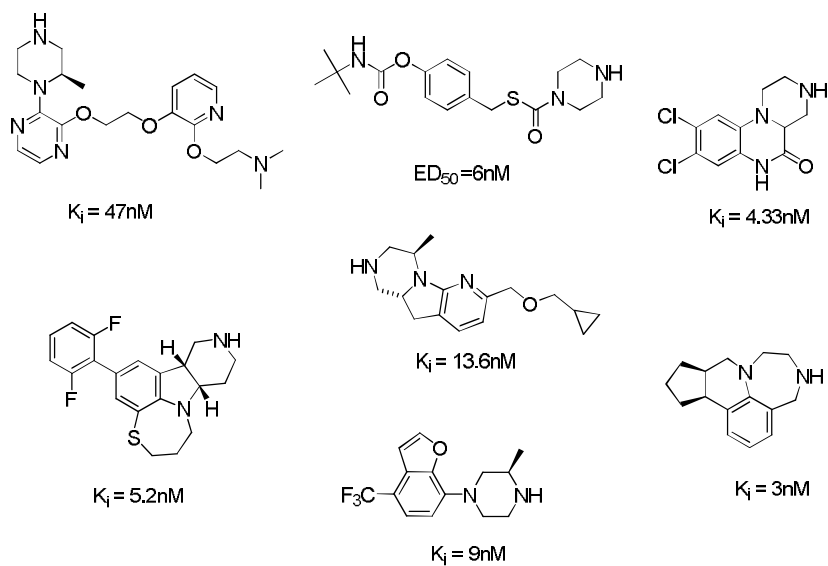


Figure 5. Pharmacophore model generation에 사용된 5-HT_{2C} agonists



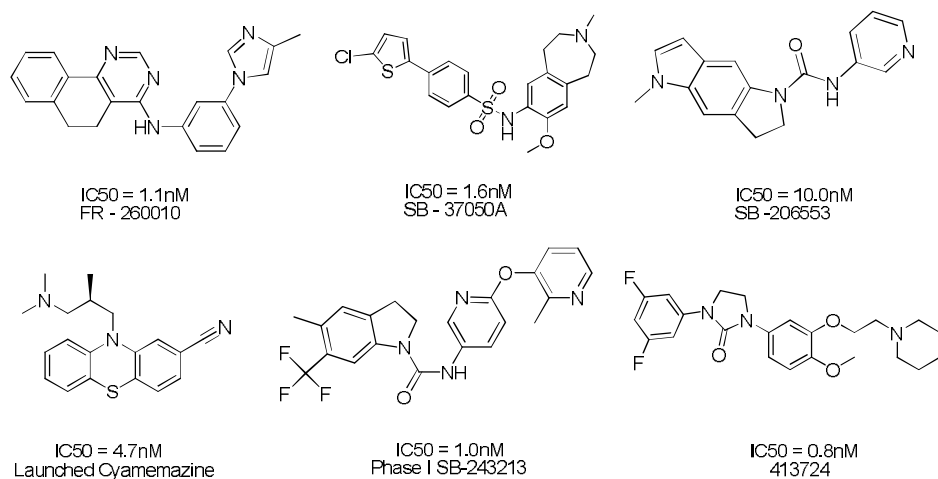


Figure 6. Pharmacophore model generation 에 사용된 5-HT_{2C} antagonists

도출된 항진제의 pharmacophore는 길항제의 pharmacophore에 substructure 형태로 들어가는 전형적인 길항제의 umbrellar effect를 보였으며(Figure 7) 이와 같은 결과를 이용해 신규 항진제를 디자인하였다(Figure 8).

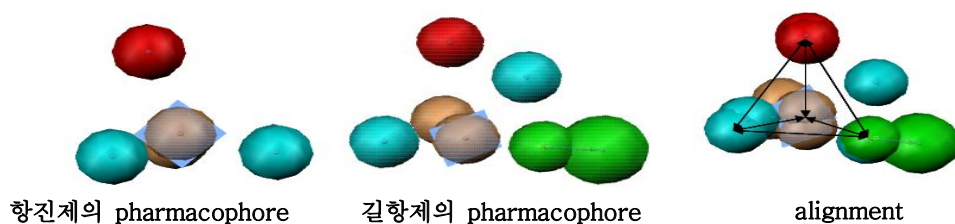


Figure 7. 도출된 agonists 와 antagonists pharmacophore 의 비교

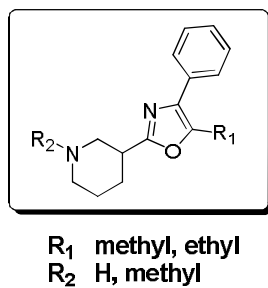


Figure 8. Series 1 의 4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole 유도체



Series 1 의 화합물들의 활성을 더욱 증가 시키기 위하여 새로운 구조의 Series 2 신규 항진제를 디자인 하였다.

Pharmacophore model 을 가지고 가상 검색한 뒤 4-features Pharmacophore 에 잘 부합하는 화합물들을 골라내어 5-HT_{2C} receptor 에 assay 한 결과 Hit 화합물을 얻었다(Figure 9).

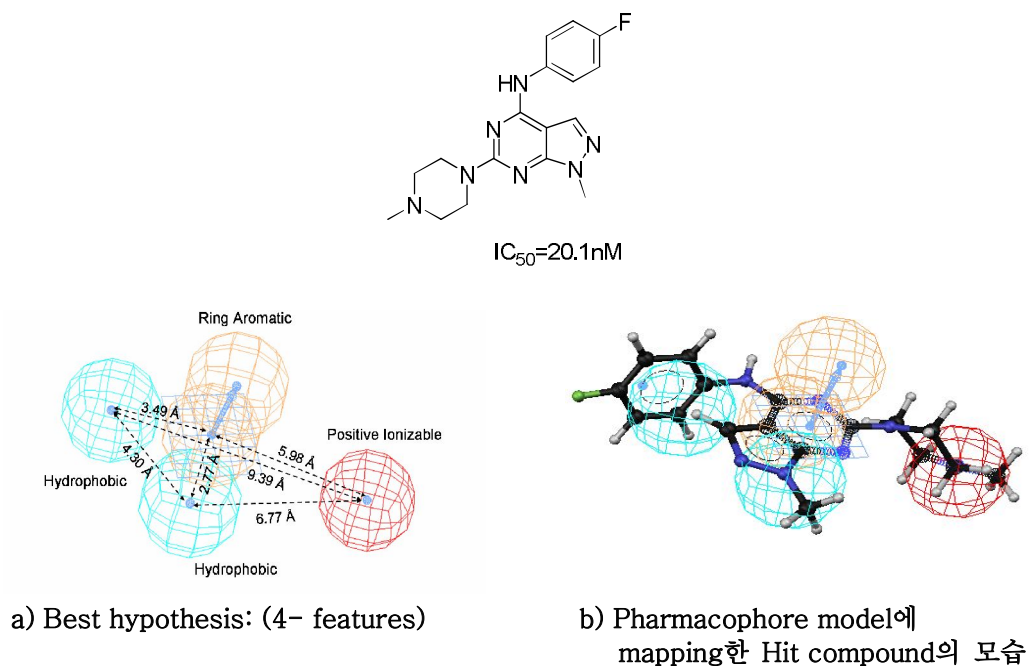
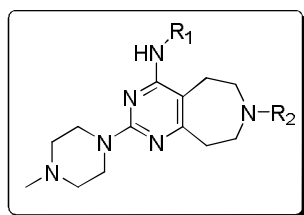


Figure 9. Best hypothesis and the mapping of hit compound

Hit compound는 활성은 좋지만 5-HT_{2C} 길항제로 작용하였기 때문에 이미 5-HT_{2C} 항진제로 밝혀진 pyrimido[4,5-*d*]azepine 구조를 도입하여 항진제로 작용하면서 활성이 좋을 것이라 예상되는 Series 2 화합물을 디자인하였다(Figure 10).





R_1 4-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, propyl, morpholine
 R_2 H, methyl

Figure 10. Series 2의 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimido[4,5-d]azepine 유도체



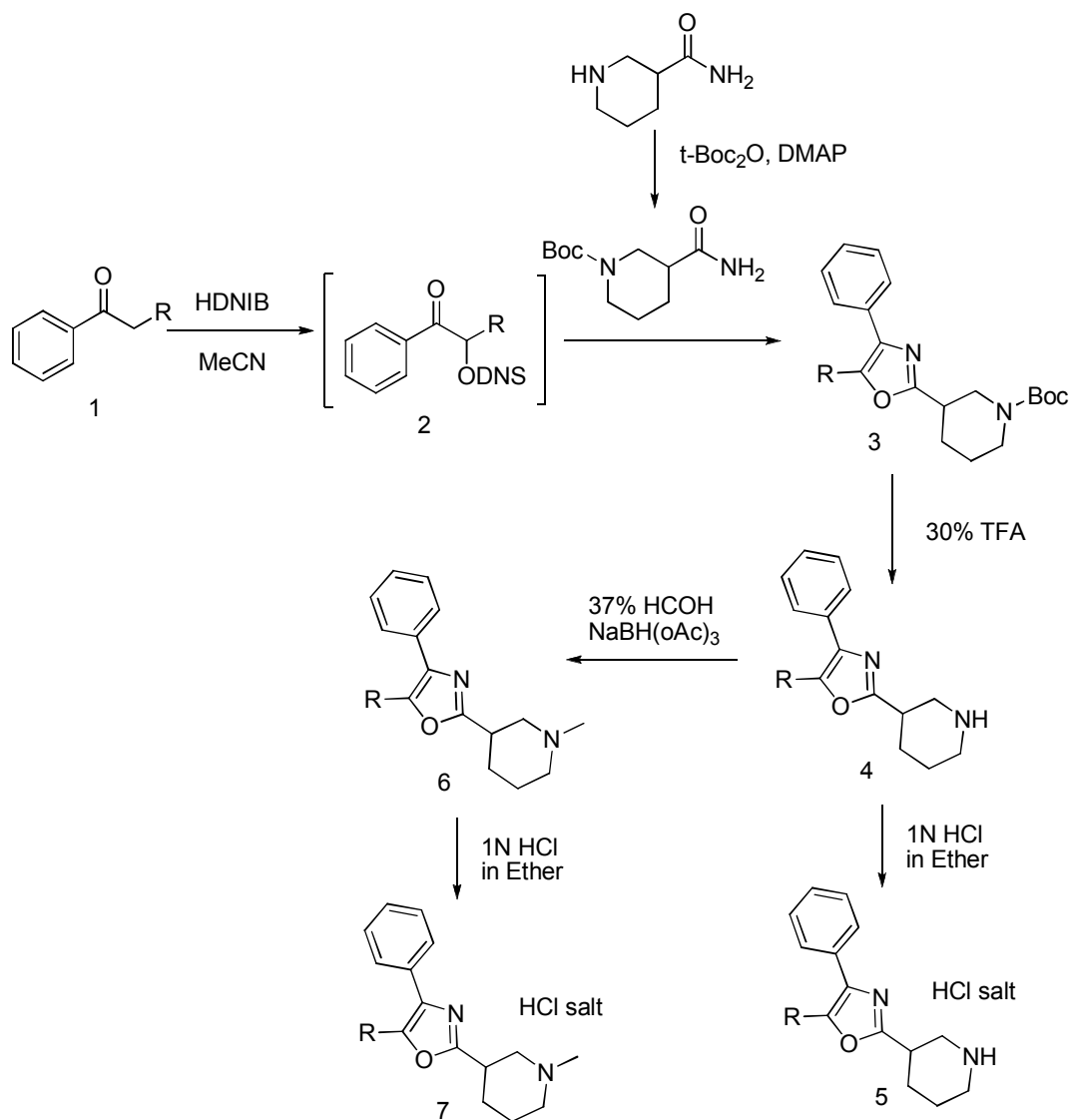
제 2절 화합물의 합성

화합물의 합성은 높은 순도를 유지 하면서 보다 쉽게 목표에 따라 생물학적 시험이 가능하도록 개별적으로 합성된 라이브러리, 즉 평행합성(parallel approach)을 통해 라이브러리를 구성하였다. 순수한 개개의 생리활성을 지닌 화합물을 합성할 수 있다면 빠른 속도로 초기에 선도 물질을 검색해 낼 수 있다. 용액상 조합화학을 통해 다수의 라이브러리를 구축하기 위해서는 각 반응의 단계들이 짧은 시간 내에, 그리고 온화한 조건에서 잘 진행되어야 하는 반응 조건의 최적화와 간단한 정제방법이 중요하다.

A. Series 1 의 4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole 유도체 합성

목적화합물은 propiophenone, butyrophenone (1)을 출발 물질로 하여 MeCN 용매에서 HDNIB 와 반응하여 중간체(2)를 합성하였다. 중간체(2)와 piperidine-3-carboxamide 을 Boc으로 protection 하여 합성한 tert-butyl 3-carbamoylpiperidine-1-carboxylate 를 cyclization 하여 4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole 유도체(3)을 합성하였다. 30% TFA를 사용하여 deprotection 하여 합성한 화합물(4)을 etheral HCl 로 salt form 을 만들어 최종화합물(5)을 합성하였다. 또 화합물(4)을 MeOH 용매에서 37% HCHO, NaBH(oAc)₃ 과 반응하여 methylation된 화합물(6)을 합성하고 etheral HCl 로 salt form 을 만들어 최종화합물(7)을 합성하였다.





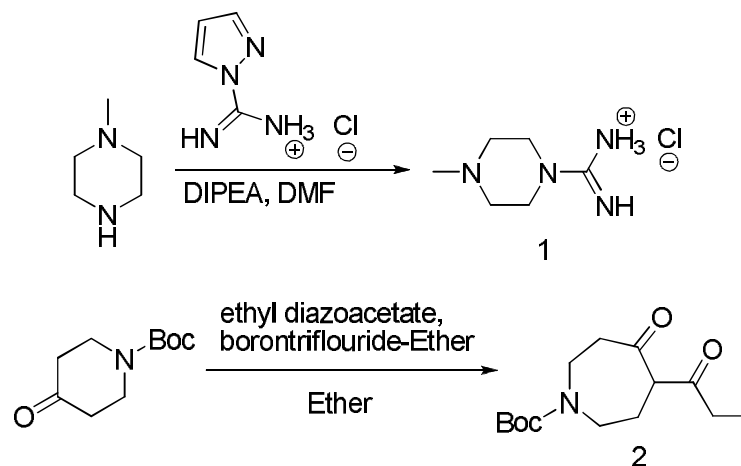
Scheme 1. Synthesis of 4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole derivatives

B. Series 2 의 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimido[4,5-d]azepine 유도체 합성

목적화합물을 합성하기 위하여 먼저 출발물질을 합성하였다. Methylpiperazine에 Amidinopyrazole hydrochloride 와 DIPEA, DMF 를 사용하여 Guanidine form의



화합물(1)을 합성하였다. N-bocpiperidone을 무수Ether 용매에서 Ethyl diazoacetate, BF_3 -Ether complex 를 사용하여 Azepine 유도체 화합물(2)을 합성하였다.



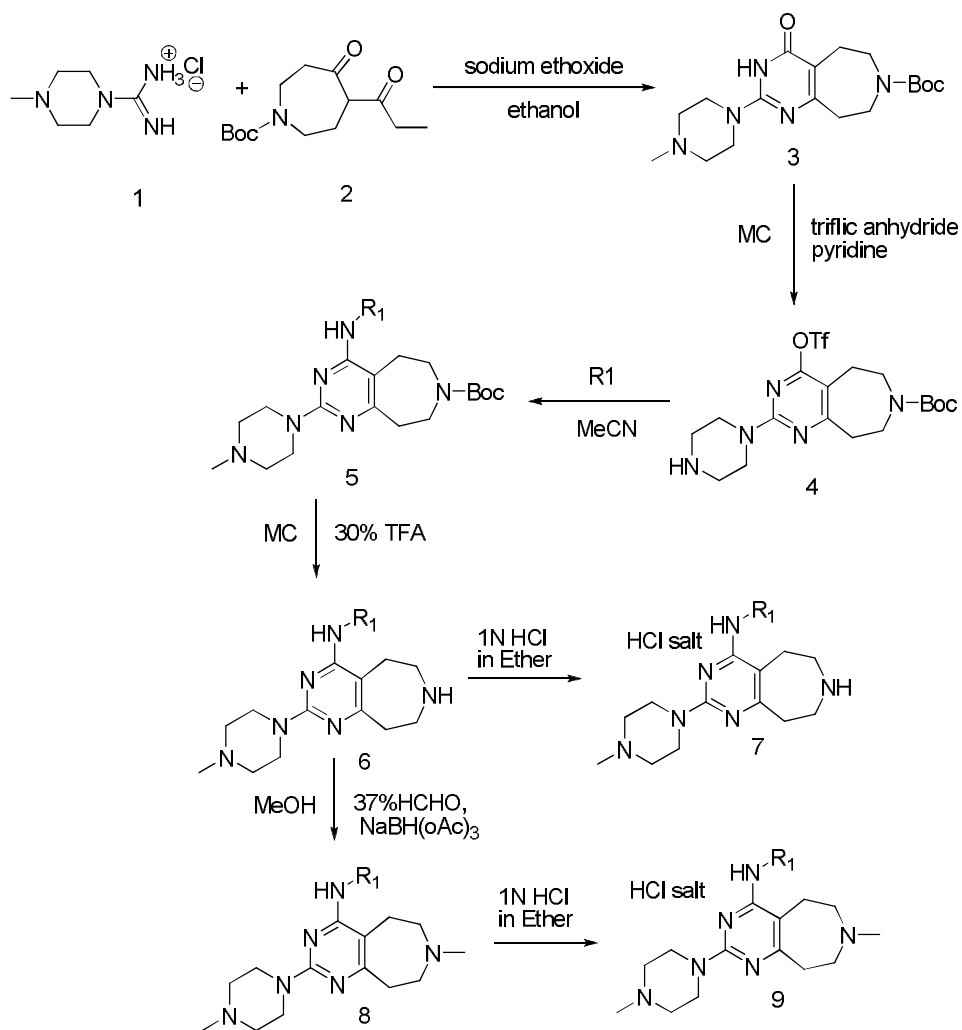
Scheme 2.Synthesis of sarting material

위와 같은 방법으로 만들어진 화합물(1,2)을 출발물질로 하여 metal sodium 과 ethanol 을 사용하여 tert-butyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-3H-pyrimido[4,5-*d*]azepine-7(4H)-carboxylate(3)을 합성하였다.

Ketone 형태의 화합물(3)에 triflic anhydride 와 pyridine을 MC 용매에서 반응하여 tert-butyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-5,6,8,9-tetrahydro-3H-pyrimido[4,5-*d*]azepine-7(4H)-carboxylate(4)을 얻었다. 여기에 다양한 amine을 치환시켜 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimido[4,5-*d*]

azepine 유도체(5)을 합성하고 30% TFA를 이용하여 deprotection 하여 목적화합물(6)을 얻었다. 또 화합물(6)을 MeOH 용매에서 37% HCHO , $\text{NaBH}(\text{oAc})_3$ 과 반응하여 methylation된 화합물(8)을 합성하였다. 목적화합물(6,8)을 etheral HCl 로 salt form 을 만들어 최종화합물(7,9)을 얻었다.





Scheme 3 Synthesis of

2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimido[4,5-d]azepinederivatives



제 3장. 생물학적 활성

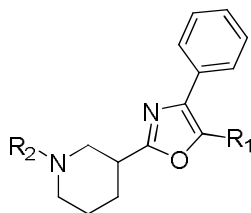
본 연구의 생물학적 활성 실험은 한국 화학연구원 스크리닝 연구부에서 진행하였다. 세로토닌 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) 수용체에 대한 생리활성 (% 저해율과 IC₅₀)을 생체외(*in vitro*)에서 측정하였다.

제 1절. *in vitro* results

본 연구에서 합성된 화합물의 세로토닌 수용체(5-HT_{2A/2C})에 대한 생리 활성을 통해 치환체에 따른 영향을 보았다. Series 1 의 4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)-Oxazole 유도체에서는 R¹ 부분에 ethyl 이 붙은 화합물이 methyl 가 붙은 화합물보다 5-HT_{2C} 수용체에 20% 높은 활성을 나타내었으며 5-HT_{2C} 수용체에 대한 선택성도 더 높게 나타났다. R² 부분의 methyl 은 활성에 크게 영향을 주지 않는것으로 보여진다. 가장 높은 활성을 보이는 화합물은 KOPC20009(R¹ = ethyl, R² = methyl) 로 5-HT_{2C} receptor 에 74% 저해율과 IC₅₀ 값 3.6 μ M 이었다.(table 3).



Table 3. Series 1의 5-HT_{2A} & 5-HT_{2C} receptor 에 대한 활성도



NO	Sample	R ¹	R ²	5-HT _{2A} receptor		5-HT _{2C} receptor	
				% inhibition	IC ₅₀ (nM)	% inhibition	IC ₅₀ (nM)
1	KOPC20006	CH ₃	H	34	>10000	58	7029
2	KOPC20007	CH ₃	CH ₃	29	>10000	55	8027
3	KOPC20008	C ₂ H ₅	H	43	>10000	73	3614
4	KOPC20009	C ₂ H ₅	CH ₃	56	7465	74	3639

Series 2의 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimido[4,5-*d*]azepine 유도체에서는 R¹ 부분에 KOPC20010(4-fluorophenyl)이 가장 높은 97% 저해율과 IC₅₀는 0.3 μM의 수치를 보였으나 Funtional assay 에서 5-HT_{2C} 수용체에 대해 길항제로 작용함이 보여졌다(Figure 11). R² 부분에 methyl 을 치환하였을때는 약간 활성이 줄어듬을 알 수 있었다. KOPC20011(3-methoxyphenyl)일 때 높은 73% 저해율과 선택성을 보이며 IC₅₀는 5-HT_{2A/2C}에 각각 2.9 μM, >10 μM의 수치를 보였다.

수용체에 항진제로 작용하는 화합물을 만들기 위하여 R¹ 부분에 propyl 과 morpholine을 치환하였다. Funtional assay 에서 5-HT_{2C} 수용체에 대해 항진제로 작용함이 보여졌으나 KOPC20013는 44%저해율과 IC₅₀ >10 μM, KOPC20014는



48% 저해율과 $IC_{50} > 10 \mu M$ 의 수치를 나타냈다(Figure 12, Table 4).

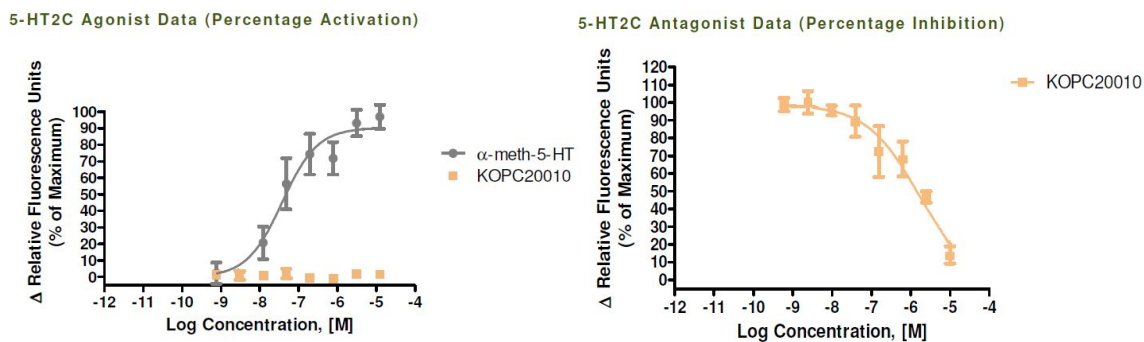


Figure 11. Funtional assay data of KOPC20010

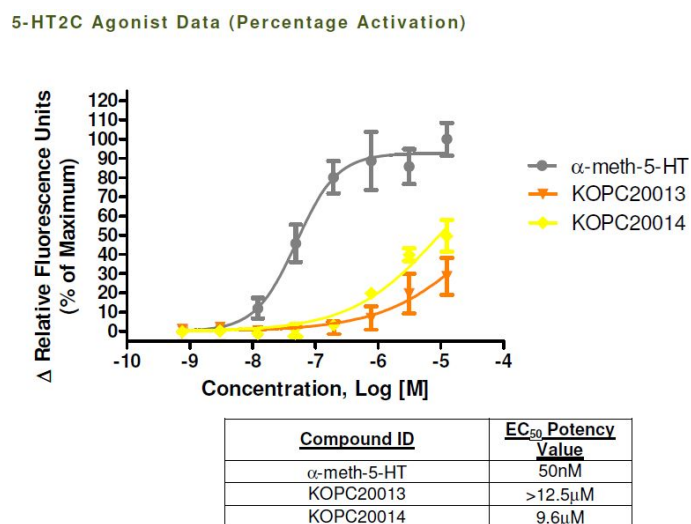
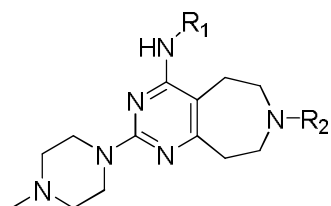


Figure 12. Funtional assay data of KOPC20013, KOPC20014



Table 4. Series 2의 5-HT_{2A} & 5-HT_{2C} receptor 에 대한 활성도



NO	Sample	R ¹	R ²	5-HT _{2A} receptor		5-HT _{2C} receptor	
				% inhibition	IC ₅₀ (nM)	% inhibition	IC ₅₀ (nM)
1	KOPC20010	4-fluorophenyl	H	97	215	97	337
2	KOPC20011	3-methoxyphenyl	H	29	>10000	78	2852
3	KOPC20012	4-fluorophenyl	CH ₃	96	684	93	779
4	KOPC20013	propyl	H	12	>10000	44	>10000
5	KOPC20014	molpholine	H	37	>10000	48	>10000



제 4장. 실험 방법

제 1절. 기기 및 시약

반응에 사용한 시약들은 주로 Aldrich, Fluka, TCI사와 Acros사의 것을 사용하였다. 정제가 필요한 경우에는 기존의 알려진 방법대로 정제하여 사용하였다.

용매로서 주로 사용한 Methylene chloride는 calcium hydride를 넣고 증류하여 사용하였으며, Tetrahydrofuran은 사용 전에 sodium metal/benzophenone으로부터 증류하여 사용하였다.

유기 화합물의 분리정제에 사용한 column chromatography의 실리카겔은 Merck사의 silica gel 60 (0.063~0.200 mm)을 사용하였고, 반응의 진행 정도를 확인하기 위하여 사용한 Thin layer chromatography (TLC)는 silica gel 60 GF254 (0.25 mm, Merck)로 도포되어 있는 유리판을 이용하였으며, TLC 상의 화합물 확인은 UV lamp (254 nm)의 자외선을 이용하거나, KMnO₄, p-anisaldehyde나 Ninhydrin등의 발색제를 이용하였다.

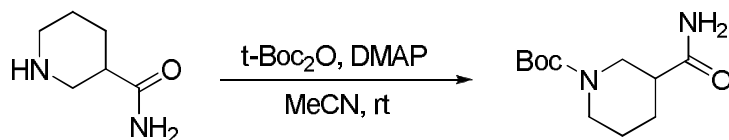
FT-NMR spectrometer는 Bruker사의 Avance 300, 400 그리고 Valian사의 300을 사용하여 얻었으며, chemical shift는 ppm단위로 표시하였다. FT-NMR spectrometer의 기록은 다음과 같은 순서로 하였다. chemical shift, multiplicity (s=singlet, d=doublet, t=triplet, dd=doublet of doublet, m=multiplet), coupling constant(Hz), integration 순으로 기록하였다. NMR용 용매로는 Aldrich사와 Merck사의 CDCl₃, (CD₃)₂SO, CD₃OD을 이용하였다.



제 2절. 용액상 조합화학 라이브러리 합성

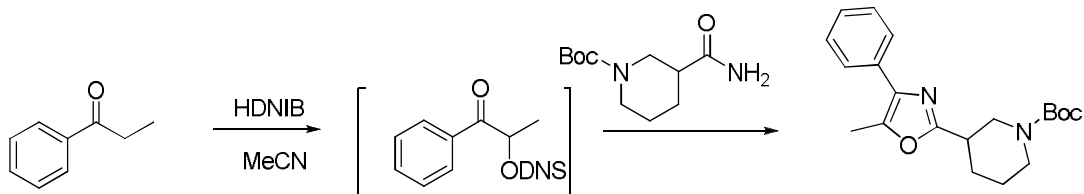
A. Series 1의 합성

tert-butyl 3-carbamoylpiperidine-1-carboxylate 의 합성



Nipecotamide(1 g, 7.8 mmol)을 MeCN(15 ml)에 용해시키고 di-tert-butyl dicarbonate($t\text{-Boc}_2\text{O}$, 2.2 g, 10.1 mmol)와 DMAP(98 mg, 0.8 mmol)을 첨가하고 상온에서 40분간 교반하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결 되면 용매를 감압 농축시키고 포화된 sodium bicarbonate 과 MC를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 수율 100 %로 목적화합물 1.8 g을 얻었다.

tert-butyl 3-(5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate 의 합성



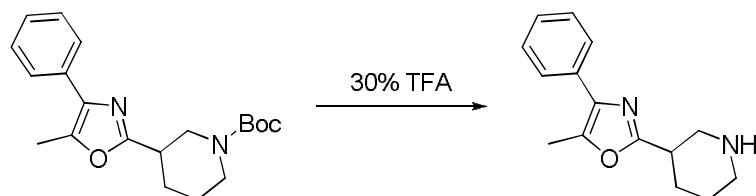
Propiophenone(0.8 ml, 6 mmol)을 MeCN에 용해시키고 HDNIB(4.2 g, 9 mmol)을 넣고 80°C 에서 1시간동안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반



응이 종결되면 앞에서 합성한 tert-butyl 3-carbamoylpiperidine-1-carboxylate (600 mg, 2.6 mmol)을 첨가하고 80°C 에서 2일동안 환류하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 물과 EA 를 사용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:CHCl₃:EA=3:1:1)를 통하여 수율 20 %로 목적화합물 195 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.95(d, *J* = 3.88 Hz, 2H) 7.64 (d, *J* = 4.11 Hz, 2H) 7.44 (m, 2H) 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 4.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H) 2.93 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 2.18 (m, 1H) 1.82(m, 2H) 1.53 (m, 12H)

5-methyl-4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole 의 합성(KOPC20006)



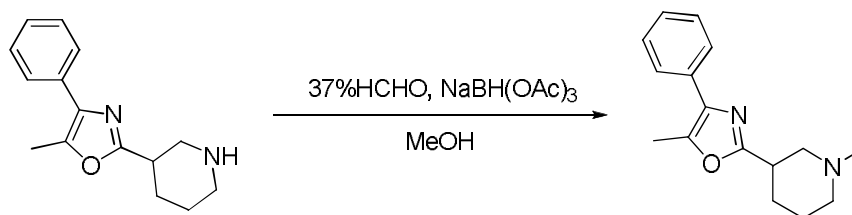
tert-butyl 3-(5-methyl-4-phenyloxazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (195 mg, 0.57 mmol) 을 무수 MC(0.47 ml)에 용해시키고, Trifluoroacetic acid(TFA, 0.2 ml)을 무수 MC(0.2 ml)에 용해시킨 후 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 10시간 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 농축시키고, 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (CHCl₃:MeOH:NH₄Cl:H₂O=80:20:1:1)를 통하여 수율 58 %로 목적화합물 80 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.66(d, *J* = 8.6 Hz, 1H) 7.42(t,



$J=1.7, 1\text{H}$ 7.29(m, 1H) 3.35(d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H) 3.0(m, 2H) 2.73(t, $J=3.1\text{ Hz}$, 2H)
 2.51(s, 3H) 2.18(m, 1H) 1.80(m, 2H) 1.67(s, 1H) 1.56(m, 1H)
 ^{13}NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 163.63 143.06 134.15 132.54 128.50
 127.02 126.65 77.50 77.08 76.65 49.98 46.40 36.95 28.84 25.60 11.77

5-methyl-2-(1-methylpiperidin-3-yl)-4-phenyloxazole 의 합성 (KOPC2007)



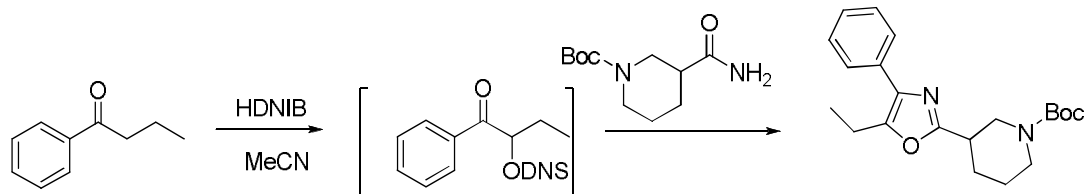
5-methyl-4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole(43 mg, 0.18 mmol)을 MeOH(2 ml)에 용해시키고 37%HCOH(90.1 μl , 3 mmol)을 첨가시켜 상온에서 2시간 교반했다. $\text{NaBH}(\text{oAc})_3$ (191 mg, 0.9 mmol)을 첨가하고 3시간 상온에서 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 농축시키고, 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{Cl}:\text{H}_2\text{O}=80:20:1:1$)를 통하여 수율 83%로 목적화합물 38 mg 을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLORFORM- d) δ ppm 7.63(m, 2H) 7.40(m, 2H) 3.81(m, 1H)
 3.18(d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H) 3.07(m, 1H) 2.83(d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H) 2.50(t, $J=4.2\text{ Hz}$, 3H)
 2.34(t, $J=4.1\text{ Hz}$, 3H) 2.17(m, 2H) 1.99(m, 1H) 1.74(m, 3H)
 $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 163.51 143.04 134.22 132.56 128



.49 127.01 126.70 77.50 77.07 76.65 58.97 55.69 46.55 36.50 28.02 24.95 11.72

tert-butyl 3-(5-ethyl-4-phenyloxazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate 의 합성

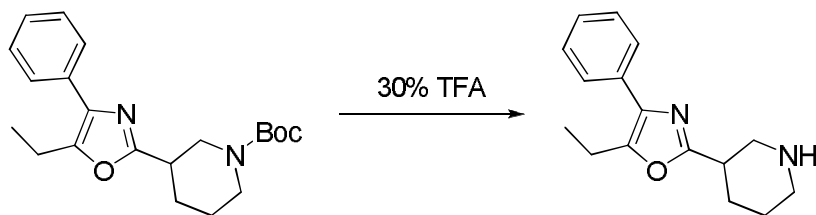


Butyrophenone(0.8 ml, 5.3 mmol)을 MeCN에 용해시키고 HDNIB(3.7 g, 8 mmol)을 넣고 80°C 에서 1시간동안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 앞에서 합성한 tert-butyl 3-carbamoylpiperidine-1-carboxylate (1.5 mg, 6.6 mmol)을 첨가하고 80°C 에서 2일동안 환류하며 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 물과 EA를 사용하여 추출하고 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (Hex:CHCl₃:EA=3:1:1)를 통하여 수율 33 %로 목적화합물 390 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.93 (d, *J* = 5.18 Hz, 2H) 7.62 (d, *J* = 4.30 Hz, 2H) 7.52 (t, *J* = 7.74 Hz, 2H) 7.41 (m, 1H) 7.27 (m, 1H) 5.08 (m, 1H) 3.71 (d, *J* = 3.20 Hz, 1H) 2.89 (m, 2H) 2.18 (m, 1H) 1.96 (m, 1H) 1.62 (m, 3H) 1.49 (s, 6H) 1.30 (t, *J* = 9.41 Hz, 2H) 0.96 (t, *J* = 7.39 Hz, 3H)

5-ethyl-4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)oxazole 의 합성(KOPC20008)





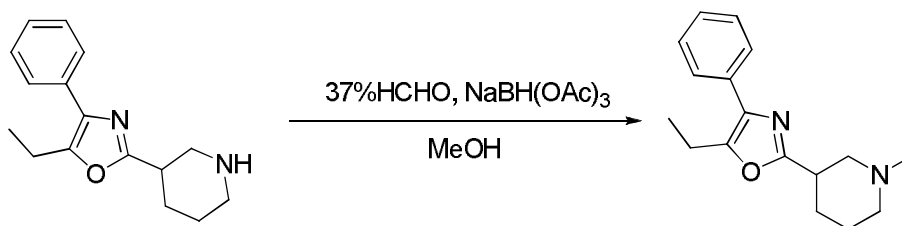
tert-butyl 3-(5-ethyl-4-phenyloxazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate(390 mg, 1.1 mmol) 을 무수 MC(10 ml)에 용해시키고, Trifluoroacetic acid(TFA, 4 ml)을 무수 MC(3 ml)에 용해시킨 후 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 10시간 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 농축시키고, 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{Cl}:\text{H}_2\text{O}=80:20:1:1$)를 통하여 수율 99 %로 목적화합물 290 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.60(d, $J = 1.2$ Hz, 2H) 7.38(t, $J = 7.3$ Hz, 2H) 7.26(t, $J = 1.8$ Hz, 1H) 3.42(d, $J = 9.0$ Hz, 1H) 3.08(m, 3H) 2.80(m, 3H) 2.18(d, $J = 9.9$ Hz, 1H) 1.77(m, 2H) 1.67(m, 1H) 1.27(t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (300MHz, CHLOROFORM-d) d PPM 162.71 148.52 133.57 132.41 128.52 127.18 126.82 118.66 114.78 77.60 77.38 77.18 76.75 53.44 48.62 45.53 35.69 28.22 24.22 19.33 12.49

5-ethyl-2-(1-methylpiperidin-3-yl)-4-phenyloxazole 의 합성
(KOPC20009)





5-ethyl-4-phenyl-2-(piperidin-3-yl)Oxazole(170 mg, 0.66 mmol)을 MeOH(5 ml)에 용해시키고 37%HCOH(333 μ l, 11 mmol)을 첨가시켜 상온에서 2시간 교반했다. NaBH(OAc)₃(699 mg, 3.3 mmol)을 첨가하고 3시간 상온에서 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 농축시키고, 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (CHCl₃:MeOH:NH₄Cl:H₂O=80:20:1:1)를 통하여 수율 75%로 목적화합물 134 mg 을 얻었다.

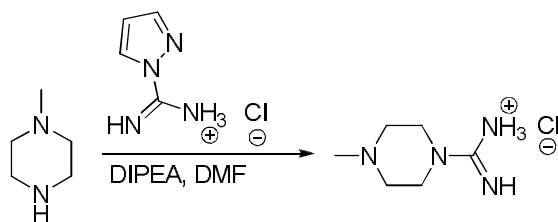
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.57(d, *J* = 7.4 Hz, 2H) 7.33(t, *J* = 0.5 Hz, 2H) 7.21(t, *J* = 6.9 Hz, 1H) 3.13(m, 2H) 2.80(m, 3H) 2.20(m, 5H) 1.94(t, *J* = 1.6 Hz, 1H) 1.68(m, 3H) 1.24(t, *J* = 6.3 Hz, 3H)

¹³C NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 163.46 148.10 133.53 132.60 128.44 127.02 126.82 77.68 77.26 76.71 71.90 70.51 58.93 55.65 46.51 36.52 27.97 24.93 19.33 12.55

B. Series 2의 합성

4-methylpiperazine-1-carboximidamide 의 합성

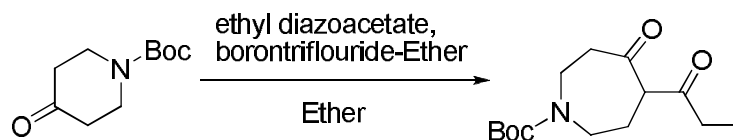




Methylpiperazine(500 mg, 4.5 mmol)을 DMF(7.5 ml)에 용해시키고 Amidinopyrazole hydrochloride(666 mg, 4.5 mmol)와 DIPEA(0.8 ml, 4.5 mmol)를 첨가하여 80°C 에서 10시간동안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 반응혼합물을 상온으로 낮추고 용매를 감압농축하였다. 소량의 MC를 넣고 Ether로 결정화하여 생긴 고체를 여과하여 수율 65 %로 목적화합물 580 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 4.87 (s, 5H) 3.53 (t, J = 5.19 Hz, 4H) 2.55 (t, J = 5.06 Hz, 4H) 2.37 (s, 3H)

tert-butyl 4-oxo-5-propionylazepane-1-carboxylate 의 합성

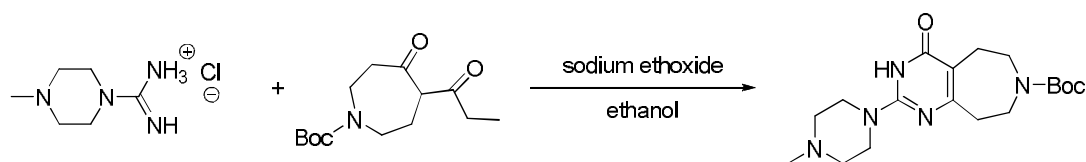


N-bocpiperidone(700 mg, 3.5 mmol)을 무수Ether(5 ml) 용해시키고 -25°C 에서 Ethyl diazoacetate(500 mg, 4.6 mmol)와 BF_3 -Ether complex(500 mg, 3.6 mmol)를 동시에 천천히 적가한다. 반응혼합물을 질소하에서 -25°C로 1시간 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 물에 녹인 potassium carbonate를 적가하며 중화하고 EA를 사용해 추출한다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 수율 99 %로 목적화합물 1 g을 얻었다.



^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 4.05 (m, 2H) 3.62 (m, 4H) 1.87 (s, 1H) 1.31 (s, 6H) 1.12 (m, 5H)

tert-butyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-3H-pyrimido[4,5- d]azepine-7(4H)-carboxylate 의 합성

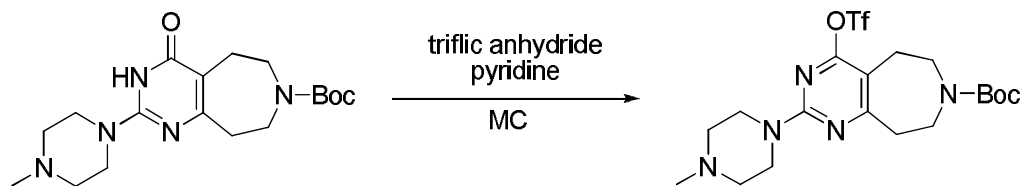


metal sodium(220 mg, 9.5 mmol) 과 ethanol(20 ml) 을 넣고 교반하여 맑은 용액 상태가 되면 4-methylpiperazine-1-carboximidamide(1 g, 5.6 mmol)와 tert-butyl 4-oxo-5-propionylazepane-1-carboxylate(1.08 g, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C 에서 10시간동안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결되면 포화된 ammonium chloride를 적가하고 용매를 감압 농축하였다. EA와 물을 사용하여 추출하고 유기층에 고체가 생성되면 여과하여 수율 30 %로 목적화합물 760 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 3.73 (t, J = 4.90 Hz, 4H) 3.53 (d, J = 35.68 Hz, 4H) 2.77 (d, J = 10.46 Hz, 4H) 2.48 (t, J = 4.86 Hz, 4H) 2.35 (s, 3H) 1.50 (s, 9H)

tert-butyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-5,6,8,9-tetrahydro-3H-pyrimido[4,5- d]azepine-7(4H)-carboxylate의 합성

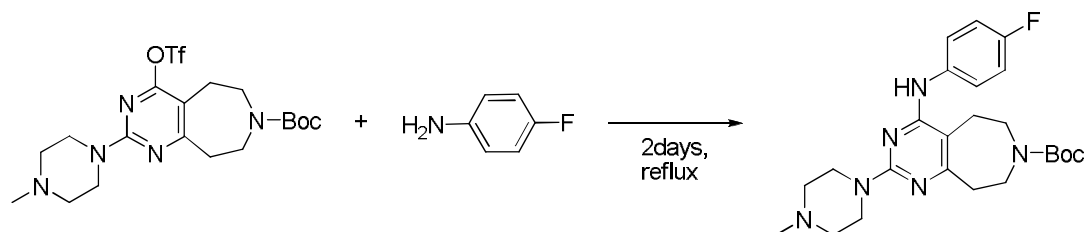




tert-butyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-3H-pyrimido[4,5-*d*]azepine-7(4H)-carboxylate(1 g, 2.8 mmol)을 무수 MC(5 mol)에 용해시키고 pyridine(0.7 ml, 8.4 mmol)을 첨가한다. 0°C 에서 triflic anhydride(602 μ l, 3.6 mmol)을 천천히 적가하고 상온으로 올려 1시간 교반하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 물과 EA를 이용하여 추출하고 유기층을 소량의 5% citric acid 로 씻어주었다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 수율 99 %로 목적화합물 1.38 g을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 - d) δ ppm 4.06 (s, 4H) 3.57 (m, 4H) 3.04 (m, 6H) 2.79 (s, 5H) 1.49 (s, 9H)

tert-butyl 4-(4-fluorophenylamino)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-*d*]azepine-7(6H)-carboxylate 의 합성



General Procedure 1.

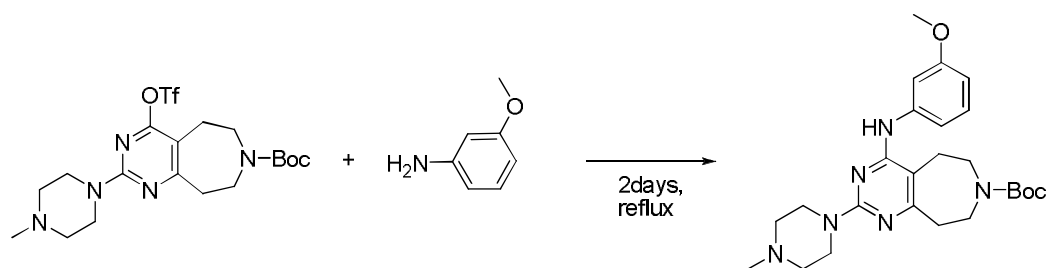
2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-5,6,8,9-tetrahydro-3H-pyrimido[4,5-*d*]azepine-7(4H)-carboxylate(9 g, 18 mmol)을 MeCN(20 ml)에 용해시키고 4-fluoroaniline(5.1 ml, 54 mmol)을 첨가하여 80°C 에서 20시간동



안 환류하였다. 반응 진행과 결과를 TLC로 확인하였다. 반응이 종결 후 용매를 감압 농축하면 하얀 고체가 생성되고 여과하여 수율 49 %로 목적화합물 4 g을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.43 (q, J = 6.85 Hz, 2H) 7.03 (t, J = 8.72 Hz, 2H) 6.26 (s, 1H) 3.70 (m, 8H) 2.94(m, J = 5.27 Hz, 2H) 2.66 (m, 2H) 2.45 (t, J = 4.95 Hz, 3H) 1.49 (s, 9H)

1) tert-butyl4-(3-methoxyphenylamino)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5- d]azepine-7(6H)-carboxylate 의 합성

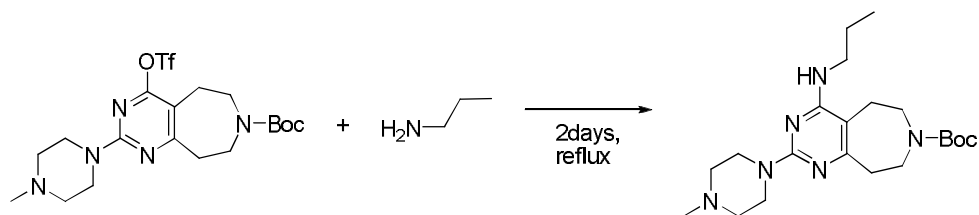


위와 동일한 방법으로 수율 14 %로 목적화합물 79 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.33(t, J = 2.1 Hz, 1H) 7.20(t, J = 8.1 Hz, 1H) 6.93(d, J = 1.2 Hz, 1H) 6.63(m, 1H) 6.40(s, 1H) 3.80(s, 8H) 2.95(m, 7H) 2.67(m, 2H) 1.39 (s, 9H)

2) tert-butyl2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(propylamino)-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5- d]azepine-7(6H)-carboxylate

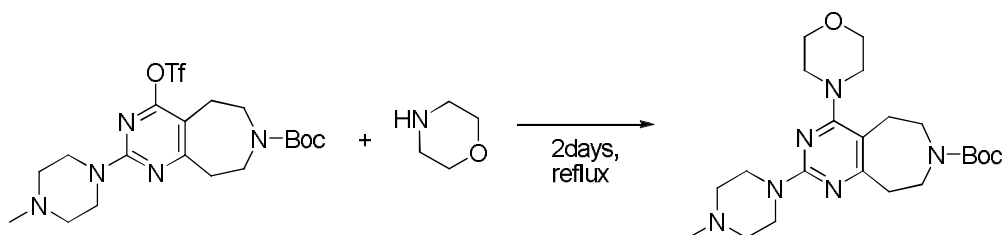




위와 동일한 방법으로 수율 53 %로 목적화합물 430 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.30 (m, 1H) 7.19 (t, J = 8.14 Hz, 1H) 6.94 (d, J = 2.53 Hz, 1H) 6.60 (d, J = 5.27 Hz, 2H) 6.40 (s, 1H) 3.79(m, 7H) 3.62 (m, 4H) 2.93 (t, J =5.26, 2H) 2.65 (t, J =4.89, 2H) 2.45 (t, J =4.95, 4H) 2.34 (s, 3H) 1.48 (s, 9H)

3) tert-butyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-morpholino-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5- d]azepine-7(6H)-carboxylate 의 합성

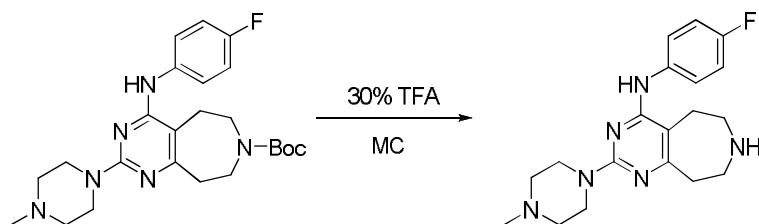


위와 동일한 방법으로 수율 27 %로 목적화합물 470 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 3.97 (s, 4H) 3.80 (s, 4H) 3.58 (m, 2H) 3.50 (m, 2H) 3.17 (m, 4H) 2.97 (m, 6H) 2.67 (m, 5H) 1.49 (s, 9H)

N-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5- d]azepin-4-amine 의 합성(KOPC20010)





General Procedure 2.

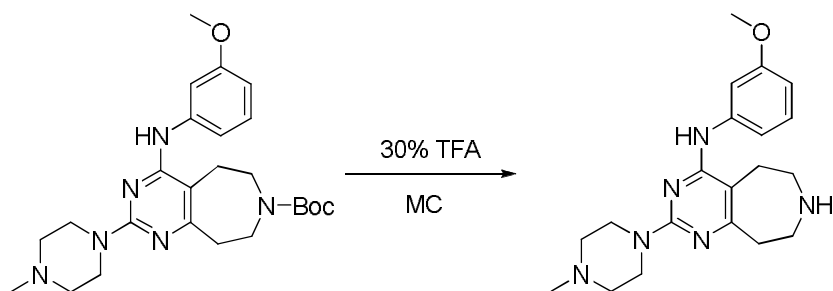
tert-butyl 4-(4-fluorophenylamino)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-*d*]azepine-7(6H)-carboxylate (1 g, 2.2 mmol) 을 무수 MC (10 ml) 에 용해시키고, Trifluoroacetic acid (TFA, 10 ml) 을 무수 MC (24 ml) 에 용해시킨 후 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 10시간 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 농축시키고, 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{Cl}:\text{H}_2\text{O}=80:20:1:1$) 를 통하여 수율 77 %로 목적화합물 600 mg 을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 7.49(m, 2H) 7.03(t, $J = 3.5$ Hz, 2H) 3.73(t, $J = 4.5$ Hz, 4H) 3.30(m, 5H) 3.03(m, 4H) 2.51(t, $J = 5.0$ Hz, 4H) 2.36(s, 3H)

^{13}C NMR (300MHz, MeOH) δ ppm 166.74 160.42 159.50 158.96 157.23 136.12 136.08 123.72 123.62 114.48 114.18 104.11 54.24 53.41 48.48 48.19 47.91 47.63 47.34 47.06 46.78 45.84 44.60 43.99 42.95 35.34 22.22

1) N-(3-methoxyphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro5H-pyrimido[4,5-*d*]azepin-4-amine 의 합성(KOPC20011)



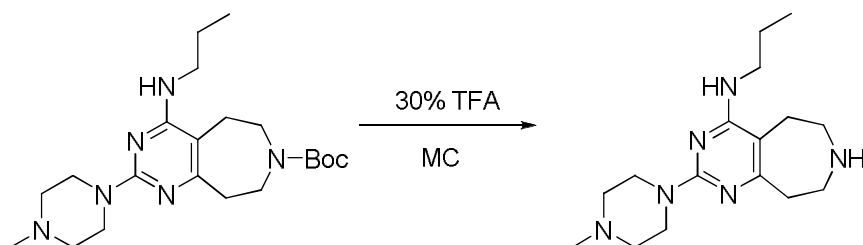


위와 동일한 방법으로 수율 31 %로 목적화합물 19 mg을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.33(t, J = 2.1 Hz, 1H) 7.20(t, J = 8.1 Hz, 1H) 6.93(d, J = 1.2 Hz, 1H) 6.63(m, 1H) 6.40(s, 1H) 3.80(s, 8H) 2.95(m, 7H) 2.67(m, 2H)

^{13}C NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.76 160 159.53 157.76 141.18 129.31 112.55 108.61 1093.03 105.94 77.47 77.25 77.04 76.62 55.20 55.10 53.42 48.10 46.48 46.48 43.88 42.52 28.85

2) 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-propyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido [4,5- d]azepin-4-amine 의 합성(KOPC20013)



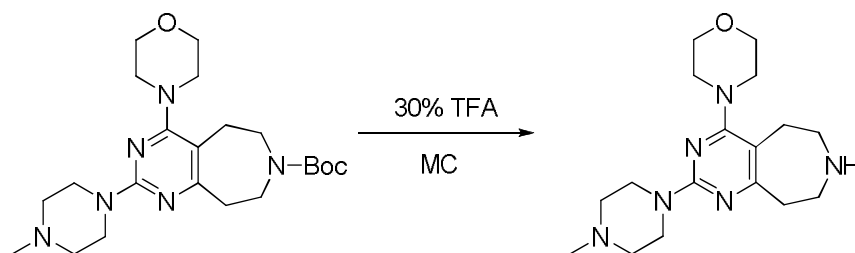
위와 동일한 방법으로 수율 20 %로 목적화합물 30 mg을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, MeOH) δ ppm 3.74(m, 4H) 3.33(m, 4H) 3.12(t, J = 14.6 Hz, 2H) 2.94(d, J = 10.3 Hz, 2H) 2.79(t, J = 10.2 Hz, 2H) 2.45(m, 2H) 12.35(s, 3H) 1.62(d, J = 7.2 Hz, 2H) 0.94(t, J = 7.4 Hz, 3H)



^{13}C NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 169.6 158.4 133.7 109.8 54.7 53.5
50.0 47.5 45.5 34.9 27.2 23.2 11.5

3)4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5- d]azepin-4-yl)morpholine 의 합성(KOPC20014)

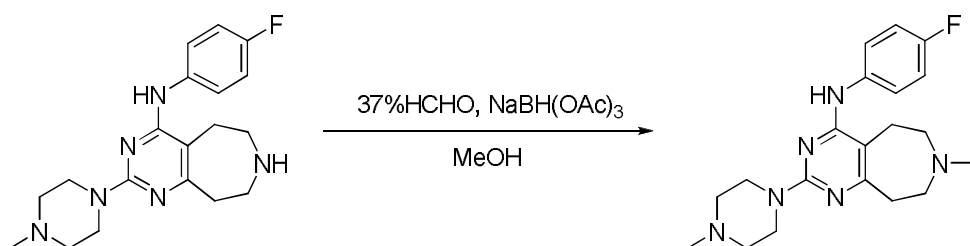


위와 동일한 방법으로 수율 14 %로 목적화합물 50 mg을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 3.74(s, 8H) 3.37(d, J = 4.9 Hz, 1H)
3.11(t, J = 4.5 Hz, 4H) 2.88(m, 5H) 2.66(t, J = 13.9 Hz, 4H) 2.40(t, J = 4.9 Hz, 4H)
2.27(s, 3H)

^{13}C NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 171.12 166.72 159.41 111.16 77.55
77.33 77.13 76.71 66.70 54.99 50.09 48.67 46.47 46.23 43.67 42.66 30.60 29.63

N-(4-fluorophenyl)-7-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5- d]azepin-4-amine 의 합성(KOPC20012)



N-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*d*]azepin-4-amine(69 mg, 0.19 mmol)을 MeOH(2 ml)에 용해시키고 37%HCOH(97 μ l, 3.2 mmol)을 첨가시켜 상온에서 2시간 교반했다. NaBH(OAc)₃ (282 mg, 1.3 mmol)을 첨가하고 3시간 상온에서 교반하며 반응 진행과 결과를 TLC 로 확인하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 농축시키고, 포화된 sodium bicarbonate 과 MC 를 이용해서 추출하고 유기층을 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜, 농축액을 관 크로마토그래피 (CHCl₃:MeOH:NH₄Cl:H₂O=80:20:1:1)를 통하여 수율 42 %로 목적화합물 30 mg 을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.43(m, 2H) 7.01(t, *J* = 8.5 Hz, 2H) 6.31(s, 1H) 3.74(s, 4H) 2.91(s, 2H) 2.64(m, 7H) 2.43(t, *J* = 3.9 Hz, 4H) 2.39(s, 3H) 2.31(s, 3H)

¹³C NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 169.28 160.23 159.57 157.70 157.02 135.76 135.73 122.65 122.55 115.33 115.04 105.28 77.47 77.04 76.62 56.84 56.91 55.24 55.08 47.57 46.29 43.81 38.95 25.52



제 5장. 결 과

본 연구에서는 비만 치료제 후보물질로서 5-HT_{2C} 에 선택적으로 활성을 보일 것으로 기대되는 항진제를 개발하고자 하였다. 옥사졸 유도체 와 피리미도아제핀 유도체의 합성과 생물학적 활성에 관한 연구를 수행하였고, 이를 통해 새로운 기본 골격을 설계하였으며 총 9개의 화합물을 합성하였다.

생리활성 결과를 정리한 SAR 정보를 살펴보면, 9 개의 화합물 중 5-HT_{2C} 에 선택적으로 활성을 보이는 화합물은 Series 1 에서 KKHJ02309(R¹ = ethyl, R² = methyl) 로 5-HT_{2C} receptor 에 74% 저해율과 IC₅₀ 값 3.6 μ M 이었다.

serise 2 의 KOPC20013, KOPC20014 는 5-HT_{2C} 에서 44% 저해율과 48% 저해율을 보여줌으로서 좋은 수치는 아니지만 새로운 구조의 5-HT_{2C} 항진제로서의 가능성을 보여주었다.

본 연구의 결과는 유사 구조의 화합물의 합성과 더욱 뛰어난 약효를 가지는 약물의 개발을 위한 방안을 제공할 수 있을 것이다. 또한 본 연구에서 합성된 화합물들을 토대로 좀 더 많은 화합물의 활성 연구와 화합물의 선택성에 관한 연구를 통해 5-HT_{2C} 항진제로서의 활성과 선택성을 높이기 위한 구조 최적화 작업을 수행해 나갈 것이다.



제 6장. 참고 문헌

- 1) Elmquist, J. K.; Coppari, R.; Balthasar, N.; Ichinose, M.; Lowell, B. B. *J Comp Neurol*, **2005**, *493*, 63-71.
- 2) Kopelman, P. G. *Med Int*, **1994**, *22*, 385-388.
- 3) Flegal, K. M.; Carroll, M. D.; Kuczmarski, R. J.; Johnson, C. L. *Int J Obes Relat Metab Disord*. **1998**, *22*, 39-47.
- 4) Friedrich, M. J.; *JAMA*. **2002**, *20*, 1382-1386.
- 5) Cooke, D.; Bloom, S. *Nat Rev Drug Discov*. **2006**, *5*, 919-931.
- 6) Rapport, M. M.; Green, A. A.; Page, I. H. *Science*, **1948**, *126*, 596.
- 7) Gerson, M. D. *Raven Press, New York*, 15.
- 8) Essman, W. B. *Sp Medical and Scientific Books, New York, London*, **1978**, 15.
- 9) Aram El Khoury's Thesis, The institution of Clinical neuroscience, Department of Psychiatry, Karolinska institutet, Stockholm, Sweden, **2002**.
- 10) Mark, A. M.; Yvette, I. S.; Stephen, M. M.; Andrei, G. V.; Yiyun, H.; Abraham, Z. S. *Biol. Psychatry*, **2004**, *55*, 217.
- 11) Rolls, B. J.; Shide, D. J.; Thorwart, M. L.; Ulbrecht, J. S. *Obes Res*, **1988**, *6*, 1-11.
- 12) Hansen, D. L.; Toubro, S.; Stock, M. J.; Macdonald, I. A.; Astrup, A. *Am J Clin Nutr*, **1988**, *68*, 1180-1186.
- 13) Wellman, P. J. *Neurosci B*, **1990**, *14*, 339-355.
- 14) Smith, B. K.; York, D. A.; Bray, G. A. *Am J Physiol*, **1999**, *277*, R802- R811.



- 15) Stark, P.; Fuller, R. W.; Wong, D. T. *J Clin Psychiatr*, **1985**, *46*, 7-13.
- 16) Aurigemma, G. P.; Gaasch, W. H. *Am Fam Physician*, **1998**, *57*, 659-60.
- 17) Abenhaim, L.; Moride, Y.; Brenot, F.; Rich, S.; Benichou, J.; Kurz, X.; et al. *N Engl J Med*, **1996**, *335*, 609-616.
- 18) Fernandez-Soto, M. L.; Gonzalez-Jimenez, A.; Barredo- Acedo, F.; Luna del Castillo, J. D. Escobar- Jimenez, F. *Ann Nutr Metab*, **1995**, *39*, 159-63.
- 19) Ransac, S.; Gargouri, Y.; Moreau, H.; Verger, R. *Eur J Biochem*, **1991**, *202*, 395-400.
- 20) Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, M. *Nature*, **1994**, *372*, 425-432.



Abstract

Synthesis and Biological Evaluation of Serotonin Receptor Agonist as Antiobesity

Kim yoon jung

Dept. of chemistry

The Graduate School Korea University

Obesity is a condition in which excess body fat has accumulated to such an extent that health may be negatively affected. Excessive body weight is associated with various diseases, particularly cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, obstructive sleep apnea, certain type of cancer, and osteoarthritis.

Recent progress in the molecular pharmacology of 5-HT receptors and the development of selective ligands for various 5-HT receptor subtypes has advanced our understanding of the role of 5-HT mechanisms in the control of food intake and bodyweight. The overall pattern of results to date suggests that selective 5-HT_{2C} agonists may be novel anorectic drugs and prove useful in the treatment of obesity.

Based on the known 5-HT_{2C} agonists and antagonists, a pharmacophore model was generated. With assistance of the pharmacophore model, a small molecule library with Oxazole and pyrimidoazepine derivatives were designed and synthesized



total 9 compounds. The synthesized compounds were biologically evaluated against 5-HT_{2C} receptor.

In Series 1, KOPC20009(R¹ = ethyl, R² = methyl) shows the highest inhibitory activity with 74% inhibition and IC₅₀ value 3.6 μM. In Series 2, KOPC20014(R¹ = morpholine, R² = H) have a good possibility as a new agonist of 5-HT_{2C} even not excellent activity.

The synthesized compound optimization is in progress in order to obtain more effective compounds acting as 5-HT_{2C} agonist.

