



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



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

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

[Disclaimer](#)

석사학위논문

Master Thesis

멜라닌 농축 호르몬 수용체 (MCH-R1)
길항제로서 Phthalazin-1 (2H)-one 유도체
합성 연구

Synthesis of Phthalazin-1 (2H)-one Derivatives as
Melanin Concentrating Hormone Receptor 1 (MCH-R1)

Antagonists

김 수 희

의약 및 약품화학 전공

Medicinal and Pharmaceutical Chemistry

과학기술연합대학원대학교

UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

2012 年 2 月

멜라닌 농축 호르몬 수용체(MCH-R1)
길항제로서 Phthalazin-1(2H)-one 유도체
합성 연구

Synthesis of Phthalazin-1(2H)-one Derivatives as
Melanin Concentrating Hormone Receptor 1 (MCH-R1)

Antagonists

指導教授 이 규 양

이 論文을 이학 석사學位論文으로 提出함.

2012 年 1 月

科學技術聯合大學院大學校

의약 및 약품화학 專攻

김 수 희

金洙希의 理學部

碩士學位論文을 認准함

2011 年 11 月

委員長 이 종 국 印

委 員 이 현 규 印

委 員 김 낙 정 印

委 員 이 규 양 印

科學技術聯合大學院大學校

초 록

멜라닌 농축 호르몬 수용체(MCH-R1) 길항제로서 Phthalazin-1(2H)-one 유도체 합성 연구

비만치료제 중 식욕 및 에너지 조절 기능에 중요한 역할을 하는 MCH 수용체-R1 길항제 개발을 위해 여러 pyridazinone 유도체(1-6) 화합물들로부터 선행연구를 수행하여 MCH-R1에 높은 결합능을 보인 phthalazinone 유도체 화합물을 도출하였다. Phthalazinone 골격을 중심으로 최적화 연구를 수행하기 위해 4번 위치에 다양한 치환체를 포함하는 아릴 그룹 또는 5 혹은 6각형의 헤테로아릴 그룹이 도입된 유도체들을 합성하였다. 이 유도체들은 phthalazinone에 *N*-알킬화 반응후 화합물 (37)과의 커플링 반응을 통해 좋은 수율로 쉽게 합성하였다. MCH-R1에 대한 구조-활성관계를 살펴본 결과, 아릴 그룹에 3,4-difluoro가 치환된 화합물(29ar)이 1nM로 가장 높은 결합능을 보였고, 헤테로아릴 그룹인 경우 5-위치에 chloro가 치환된 싸이오펜 화합물(29cc)이 10nM로 높은 결합능을 보였다.

목 차

I. 서론	1
1. 비만	1
2. 멜라닌 농축 호르몬(MCH)	2
II. 결과 및 고찰	8
1. Pyridazinone 유도체 합성	8
1.1 구조 고안 및 합성	8
1.2 화합물의 MCH-R1 약효 검색	16
2. Phthalazinone 유도체 합성	18
2.1 구조 고안 및 합성	18
2.2 화합물의 MCH-R1 약효 검색	31
III. 실험	34
1. 기기 및 시약.....	34
2. 화합물의 합성	35
IV. 결론.....	65
V. 참고 문헌	67

I. 서론

1. 비만

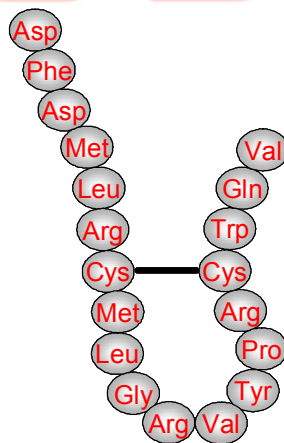
비만(obesity)은 체내에 과잉 상태인 에너지가 지방으로 축적되어 체지방이 비정상적으로 많아 대사이상이 유발되어 나타나는 현상으로 그 원인으로는 신경 내분비적 원인, 약물원인, 활동량 감소, 유전적 질환 등으로 추정된다. 비만증은 당뇨병, 심장병, 고혈압, 뇌졸중 등 합병증을 일으키는 원인으로 인식 되면서 그 치료제의 개발이 절실히 요구되어 지고있다. 비만과 관련된 신경계와 에너지 대사작용은 매우 복잡하게 연결되어 있고 이를 조절하는 다양한 호르몬 및 펩타이드들이 참여하고 있다. 최근 비만치료제의 개발은 체중조절과 관련된 새로운 펩타이드를 규명하고 이들 작용기전을 이용하여 새로운 비만치료제를 개발하는데 초점을 맞추고 있다.¹

2. 멜라닌 농축 호르몬 (MCH : Melanin Concentrating Hormone)

식욕조절에 관련된 주요 신경 펩타이드 타겟들 중, 멜라닌 농축 호르몬(melanin concentrating hormone, MCH)이 식욕 및 에너지 조절 기능에 중요한 역할을 한다고 알려지면서, 비만 치료의 유망한 타겟으로 연구가 진행중에 있다.²

2.1. MCH의 구조

MCH는 1983년 연어의 뇌하수체에서 처음으로 분리되었는데, 어류의 비늘색을 조절하는 역할을 하며 17개의 아미노산으로 구성되어 있다. 포유동물의 MCH는 disulfide 연결고리가 있는 19개의 아미노산으로 구성된 cyclic peptide로 모든 포유동물이 동일하게 나타나며 주로 뇌에서 생성된다.³



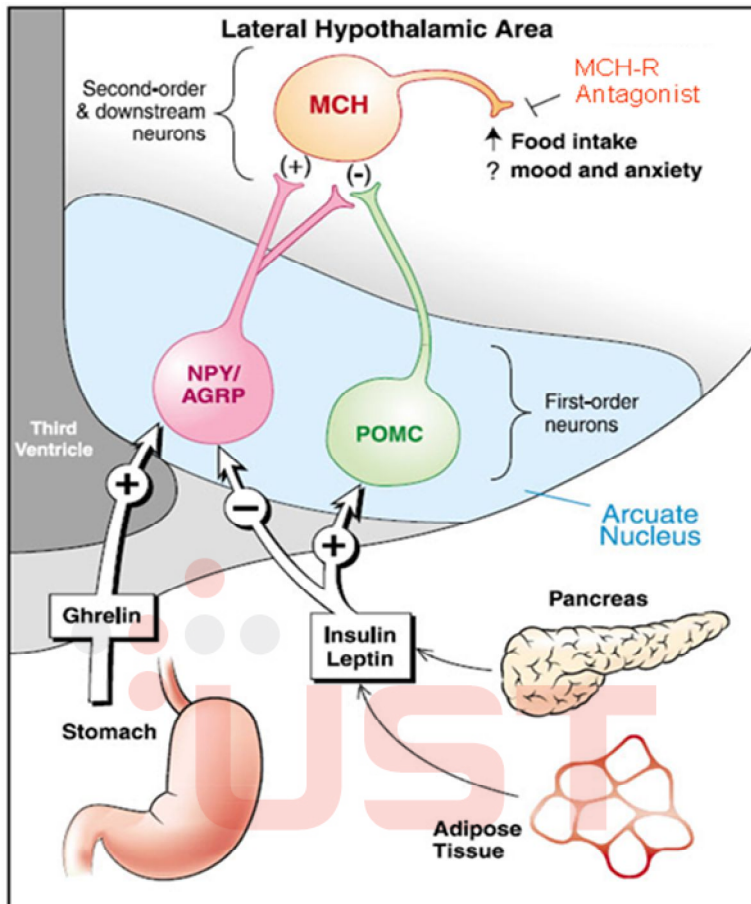
<Figure 1> MCH 구조

2.2. MCH 수용체

MCH는 전부터 orphan receptor SLC-1(somatostatin-like receptor, GPR 24)로 알려져 있는 수용체에 결합하고 활성화시킨다고 1999년 두 연구 그룹이 동시에 보고하였다.^{4,5,6} MCH receptor 1(MCH-R1)은 7TM GPCR (seven transmembrane G-protein-coupled receptor) superfamily이다. 2001년에 두 번째 human MCH receptor (MCH-R2)가 발견되었는데 MCH-R1과 38% 아미노산 일치율을 보인다. MCH-R2는 설치류에서는 발견되지 않기 때문에 음식섭취와 에너지 밸런스에 대한 MCH-R2의 역할을 연구하는 동물모델이 없어 정확한 기능이 알려지지 않았다.^{7,8}

2.3. MCH 수용체의 기능

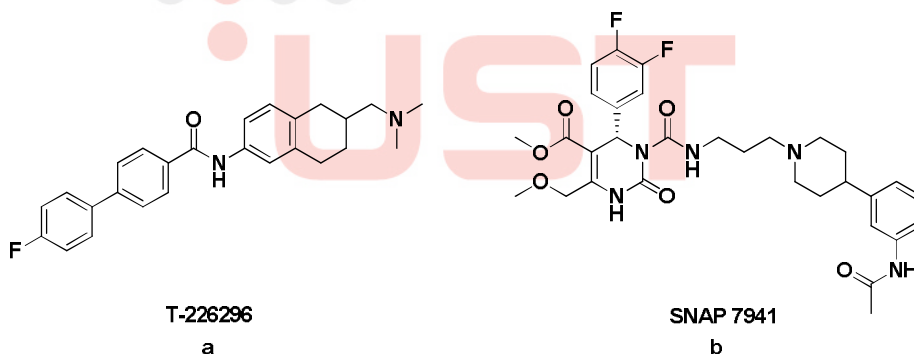
에너지 흡수는 지방조직으로부터 생산된 렙틴과 췌장에서 생산된 인슐린, 그리고 위에서 생산된 식욕자극 호르몬인 글렐린에 의해 조직화된 시스템으로 조절 된다. 위에서 생산된 글렐린이 시상하부의 활꼴핵에 있는 AgRP(agouti-related peptide)와 NPY에 전달되어 활성화 되면 MCH에 식욕자극 신호로 전달되어 음식섭취를 늘려 체중증가에 관여하게 된다. 그리고 지방세포와 췌장에서 생산된 렙틴과 인슐린은 AgRP와 NPY에 전달되어 활성을 억제시키고, 반면 CART (cocaine and amphetamine related transcript)와 POMC (Pro-opiomelanocortins)에 전달되어 이를 활성화 시켜 MCH에 식욕 억제 신호로 전달된다. 위와 같은 작용기전에 비만치료제로서 MCH 수용체의 antagonist가 개발되면 음식 섭취와 체중 감소 효과를 가져올 것으로 예상된다.⁹



<Figure 2> 식욕 조절 메커니즘

2.4. 멜라닌 농축 호르몬 수용체 길항제

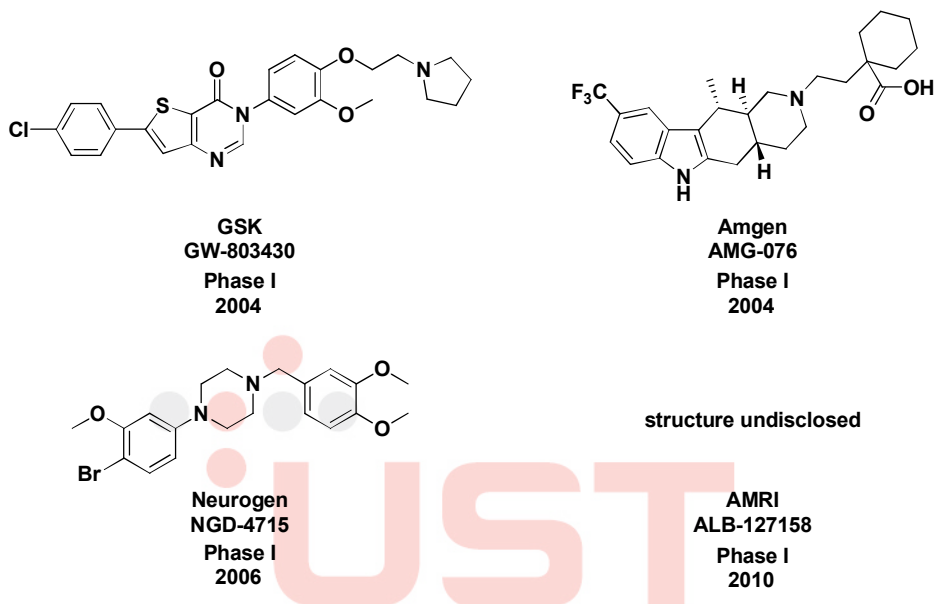
MCH 수용체 길항제로서 개발된 초기 small molecule은 Takeda사에서 개발한 T-226296 (a) 화합물이다. 이 화합물은 tetrahydronaphthalene이 치환된 biphenyl amide 유도체로서, IC₅₀ 값이 5.5 nM이다. *in vivo* 실험에서, male Sprague-Dawley rat을 사용하여 T-226296를 30mg/kg 경구투여 했을 경우 MCH에 의해 유발되는 음식섭취가 억제되는 효과를 가진다고 보고하였다.¹⁰ 또한 Synaptic 사에서도 small molecule MCH-R1 길항제인 aryl pyrimidine기를 가진 SNAP-7941 (b) 화합물을 개발 하였다. 이 화합물은 IC₅₀ 값 0.04 nM을 가지며 DIO Long-Evans rat에게 10mg/kg 용량을 ip로 주입했을 때, 음식섭취를 억제하는 효과를 가진다고 보고하였다.¹¹



<Figure 3> Non-peptide MCH-R1 antagonists

앞서 설명한 T-226296과 SNAP-7941 화합물이 MCH-R1 길항제로서 처음 보고된 이래, 많은 제약회사들이 비만 치료제로서 MCH 수용체 길항제 개발을 위한 연구를 진행하였고, 그 대표 화합물들 중 최근 임상 I상에 진입한 화합물은 Figure 4와 같다. GSK 사에서 개발한 GW-803430 화합물^{12,13}과 Amgen 사에서 개발한 AMG-076 화합물¹⁴은 2004년 임상 1상에

진입하였고, Neurogen 사에서 개발한 NGD-4715 화합물은 2006년에 임상 1상에 진입하였으나 그 뒤로는 보고된 바가 없다.¹⁵ 반면 최근에 임상 1상에 진입한 AMRI 사에서 개발한 ALB-127158 화합물은 정확한 구조는 공개되지 않았다.¹⁶



<Figure 4> 임상 I상에 진입한 MCH-R1 antagonists

초기에 개발된 MCH-R1 antagonist 화합물인 SNAP-7941은 anilinic piperidine과 결합한 tetrahydropyrimidine 유도체이고 DIO rat에 체중 감소 효과와 음식 섭취감소 효과를 보여주었으나, 경구 복용이 불가능한 문제점이 있다. 또한, 대사안전성과 가수 분해의 문제점이 있어 이를 극복 하기 위해 aryl pyrimidine 부분을 변형한 다양한 유도체들이 개발되었다. 화합물 (c)는 aryl pyrimidine 대신에 biphenyl amide로 대체한 유도체이며, ketone moiety를 가진 화합물 (d)는 IC_{50} 값이 3.9 nM이며 male Long

Chemical structures of SNAP-7941 and its analogs:

- SNAP-7941**: A complex molecule featuring a 2,4-difluorophenyl group attached to a 1,3-dioxolane ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-(acetamido)phenyl group.
- c**: A molecule with a 2,4-difluorophenyl group attached to a 1,3-dioxolane ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-(acetamido)phenyl group.
- d**: A molecule with a 2,4-difluorophenyl group attached to a 1,3-dioxolane ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-(acetamido)phenyl group.
- e**: A molecule with a 2,4-difluorophenyl group attached to a 1,3-dioxolane ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-(acetamido)phenyl group.
- f**: A molecule with a 2,4-difluorophenyl group attached to a 1,3-dioxolane ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-(acetamido)phenyl group.

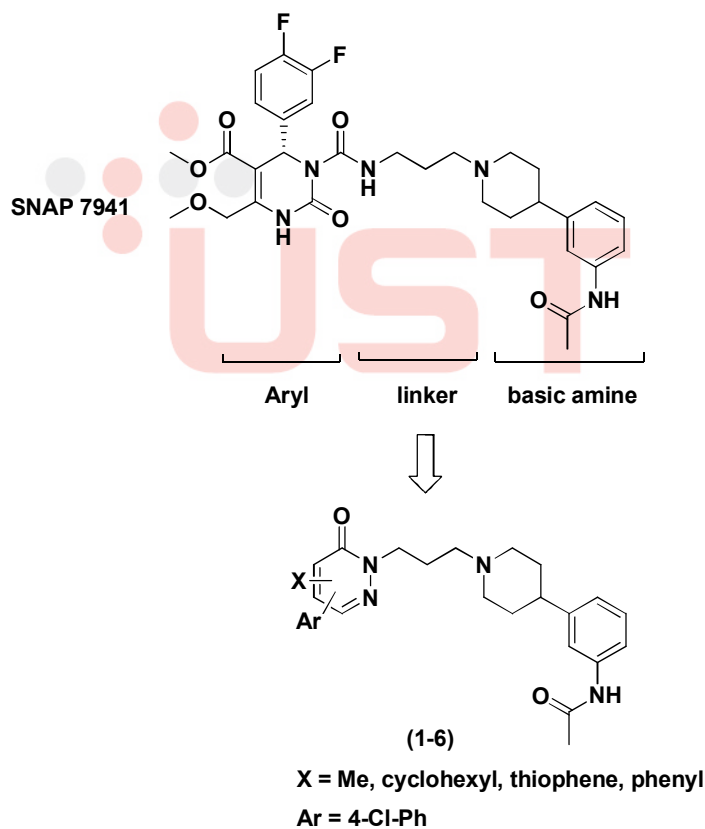
7

II. 결과 및 고찰

1. Pyridazinone 유도체 합성

1.1 구조 고안 및 합성

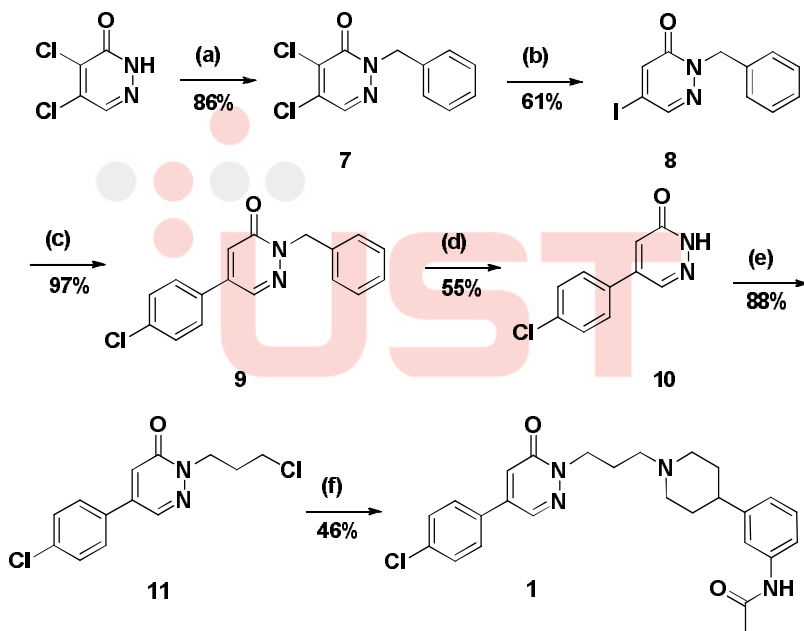
새로운 MCH-R1 antagonists 개발을 위해 서론에서 제시한 화합물들 중 Synaptic 사의 SNAP 7941 화합물인 tetrahydro-pyrimidinone 화합물에 근거하여 linker 및 basic amine 부분은 고정시킨 후, aryl region 을 pyridazinone 으로 대체시킨 화합물을 고안하였다.



<Figure 6> Pyridazinone 유도체의 구조 고안

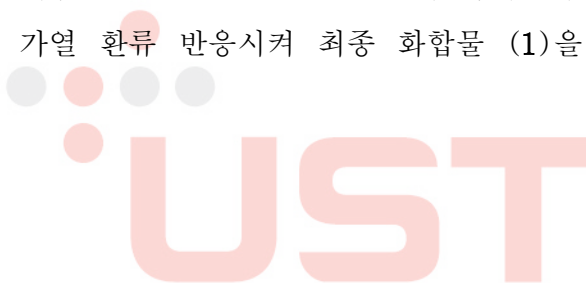
Figure 6과 같이, pyridazinone 화합물 골격을 중심으로 5, 6번 위치에 아릴기가 도입된 유도체 (1,2), 6번 위치에 아릴기를 고정시킨후, 4,5번 위치에 dimethyl (3), cyclohexane (4), thiophene (5), 그리고 phenyl (6)기가 치환 혹은 fused된 유도체 화합물을 합성하였다.

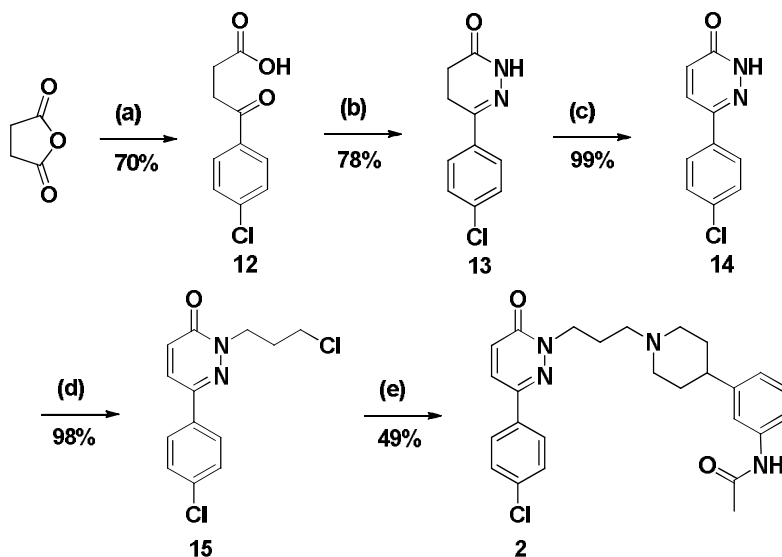
5번 위치에 aryl 그룹이 도입된 pyridazinone 유도체 (1)를 합성하기 위하여 4,5번 위치에 chloro 그룹이 도입된 pyridazinone을 출발물질로 선정하였다.



Scheme 1. Reagents and Conditions : (a) benzylbromide (1.5 eq), K_2CO_3 (2 eq), DMF, rt, 4 h; (b) HI(neat), 140 °C, overnight; (c) 4-chlorophenylboronic acid (1.5 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (0.03 eq), K_2CO_3 (3 eq), DME/ H_2O , 100 °C, 3 h; (d) $AlCl_3$ (3 eq), toluene, reflux, 3 h; (e) NaH (2 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (f) *N*-[3-(4-piperidinyl)phenyl]acetamide (1.2 eq), Na_2CO_3 (3 eq), NaI(cat), DMF, 100 °C, 3 h

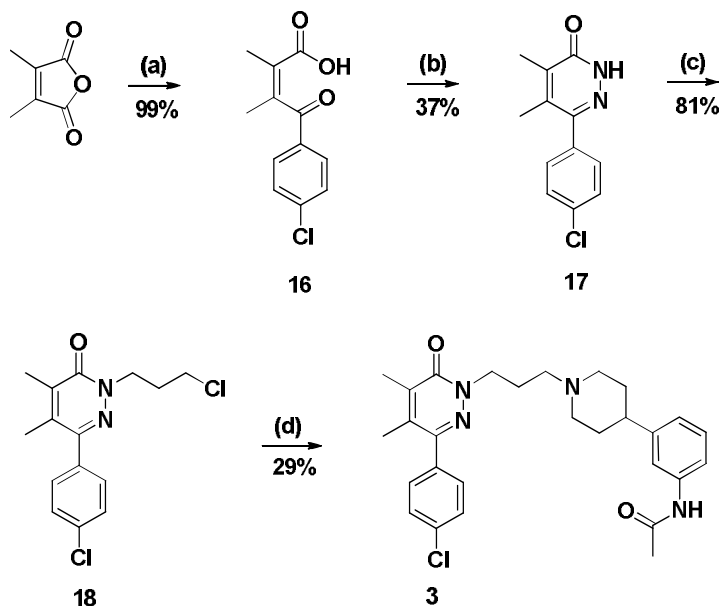
DMF 용매하에 potassium carbonate를 염기로 사용하여 benzyl 그룹으로 protecting시킨 화합물 (7)을 얻었으며, hydriodic acid를 이용하여 dechlorination 반응을 통해 선택적으로 5번 위치에 iodine이 도입된 화합물 (8)을 얻었다.^{20,21} DME와 물 혼합용매 조건하에 촉매로 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 와 염기인 potassium carbonate를 사용하여 Suzuki coupling된 화합물 (9)을 얻은후, aluminum chloride를 이용하여 debenzylation된 pyridazinone 골격을 가진 화합물 (10)을 얻었다. 이 화합물을 DMF 용매하에 NaH 염기를 사용하여 1-chloro-3-iodopropane을 이용하여 N-알킬화된 화합물 (11)을 얻었다. DMF 용매하에 화합물 (11)과 aryl piperidine 화합물을 sodium carbonate와 촉매량의 NaI 존재하에 3시간동안 가열 환류 반응시켜 최종 화합물 (1)을 46% 수율로 얻었다.





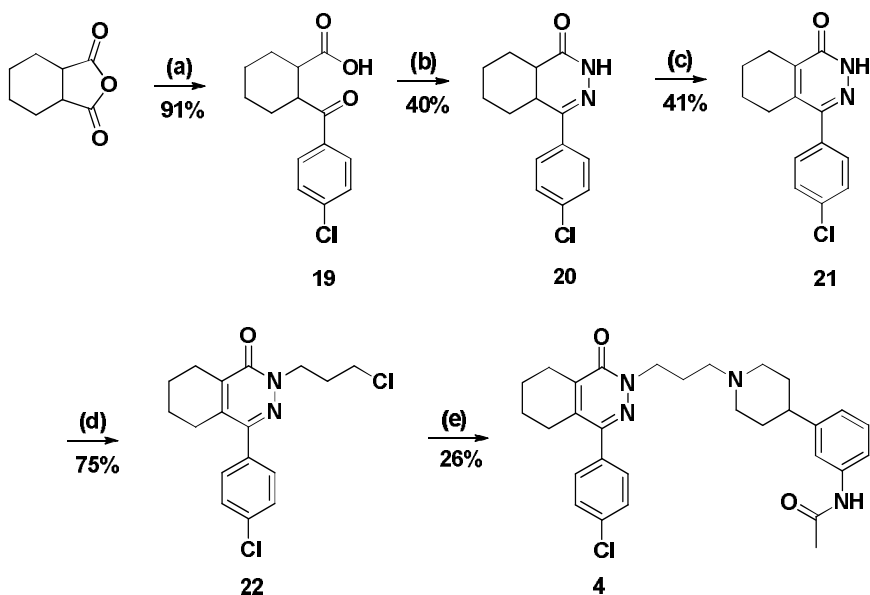
Scheme 2. Reagents and Conditions : (a) 4-chlorobenzene (6 eq), AlCl_3 (2 eq), $0\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{rt}$, overnight; (b) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 eq), EtOH, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h; (c) SeO_2 (5 eq), AcOH, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; (d) NaH (2 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (e) *N*-[3-(4-piperidinyl)phenyl]acetamide (1.2 eq), Na_2CO_3 (3 eq), NaI (cat), DMF, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h

6번 위치에 aryl 그룹이 도입된 pyridazinone 유도체 (2)를 합성하기 위하여 succinic anhydride를 출발물질로 선정하였다. Chlorobenzene 시약을 용매로 사용하고, 루이스 산인 AlCl_3 를 당량 이상 사용하여 상온에서 반응시켜 Friedel-Crafts acylation된 화합물 (12)을 얻었다. EtOH 용매하에서, hydrazine을 과량사용 하여 가열 환류 반응시키면 고리화된 화합물 (13)을 얻을 수 있으며, SeO_2 를 사용하여 oxidation 반응을 통해 pyridazinone 골격을 가진 화합물 (14)를 얻었다. Scheme 1에서와 같은 방법으로 알킬화 및 커플링 반응을 통해 최종 화합물(2)을 얻었다.



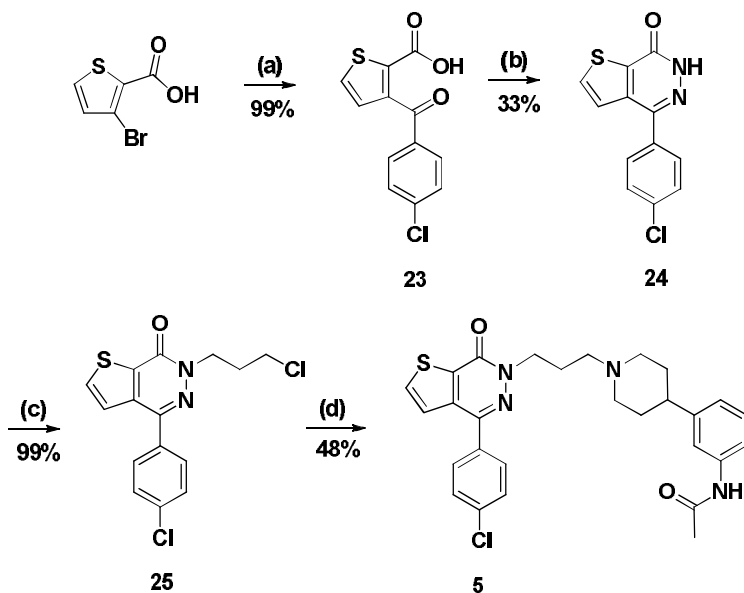
Scheme 3. Reagent and Condition : (a) 4-chlorobenzene (1.05 eq), AlCl_3 (2 eq), DCM, rt, overnight; (b) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 eq), EtOH, reflux, 6 h; (c) NaH (1.3 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (d) *N*-[3-(4-piperidinyl)phenyl]acetamide (1.2 eq), Na_2CO_3 (3 eq), NaI (cat), DMF, 100 °C, 3 h

6번 위치에 aryl 그룹으로 고정시킨후, 4,5번 위치에 메틸기가 도입된 pyridazinone 유도체 (3)을 합성하기 위해 dimethyl maleic anhydride를 출발물질로 선정하여 Scheme 2와 같은 방법으로 최종 화합물 (3)을 29%의 수율로 얻었다.



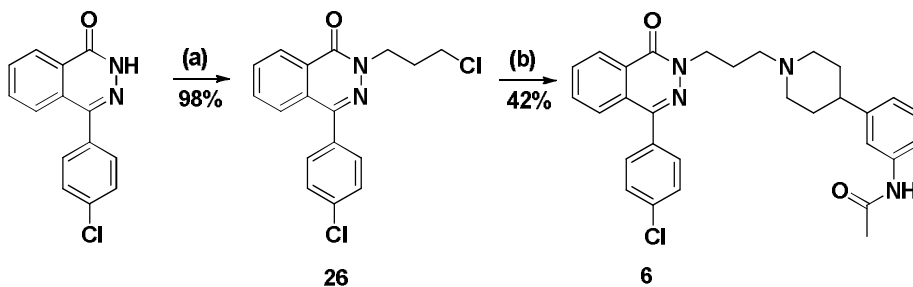
Scheme 4. Reagents and Conditions : (a) 4-chlorobenzene (6 eq), AlCl_3 (2 eq), DCM, rt, overnight; (b) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 eq), EtOH, reflux, 6 h; (c) SeO_2 (5 eq), AcOH, 100°C , 4 h; (d) NaH (1.3 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (e) *N*-[3-(4-piperidinyl)phenyl]acetamide (1.2 eq), Na_2CO_3 (3 eq), NaI (cat), DMF, 100°C , 3 h

6번 위치에 aryl 그룹으로 고정시킨후, 4,5번 위치에 cyclohexyl 그룹이 fused된 pyridazinone 유도체 (4)을 합성하기 위해 hexahydrophthalic anhydride를 출발물질로 선정하여 Scheme 2와 같은 방법으로 최종 화합물 (4)을 26%의 수율로 합성하였다.



Scheme 5. Reagents and Conditions : (a) methyl 4-chlorobenzoate (1.1 eq), *n*-BuLi (2.1 eq), THF, $-78^{\circ}\text{C}\sim\text{rt}$, 3 h; (b) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5 eq), EtOH, reflux, 6 h; (c) NaH (1.3 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (d) *N*-[3-(4-piperidinyl)phenyl]acetamide (1.2 eq), Na_2CO_3 (3 eq), NaI (cat), DMF, 100°C , 3 h

6번 위치에 aryl 그룹으로 고정시킨후, 4,5번 위치에 thiophene 그룹이 fused된 pyridazinone 유도체 (5)을 합성하기 위하여 3-bromothiophene-2-carboxylic acid를 출발물질로 선정하였다. THF 용매하에 -78°C 에서 *n*-BuLi을 2 당량이상 사용하여 di-lithiation시킨 후, methyl 4-chlorobenzoate를 첨가하여 bromo 위치에 benzoyl 그룹이 도입된 중간체 화합물 (23)을 얻었다. keto acid 화합물 (23)을 이용하여 Scheme 2와 같은 방법으로 최종 화합물 (5)를 48% 수율로 얻었다.

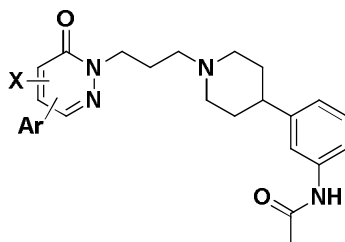


Scheme 6. Reagents and Conditions : (a) NaH (1.3 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (b) *N*-[3-(4-piperidiny)phenyl]acetamide (1.2 eq), Na₂CO₃ (3 eq), NaI (cat), DMF, 100 °C, 3 h

6번 위치에 aryl 그룹으로 고정시킨후, 4,5번 위치에 phenyl 그룹이 fused된 pyridazinone 유도체 (4-aryl phthalazinone 유도체) (6)을 합성하기 위하여 시약구입이 가능한 4-chlorophenyl이 도입된 phthalazinone 화합물을 출발물질로 선정하여 *N*-알킬화 및 커플링 반응을 통해 최종 화합물 (6)을 42%의 수율로 얻었다.

1.2. 화합물의 MCH -R1 약효 검색

<Table 1> Pyridazinone 유도체 약효



	Ar	X	IC ₅₀ (nM)
1	5-(4-Cl-Ph)	H	850
2	6-(4-Cl-Ph)	H	120
3	6-(4-Cl-Ph)	4,5-di-Me	40
4	6-(4-Cl-Ph)	cyclohexyl	170
5	6-(4-Cl-Ph)	thiophene	20
6	6-(4-Cl-Ph)	phenyl	20

앞서 합성한 pyridazinone 골격을 가지는 화합물들 (1-6)에 대한 MCH-R1과의 선행 약효검색을 수행하였다. MCH-R1 수용체에 대한 약효 검색법은 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH)을 사용하여 시차성 형광 분석법 (TRF)을 통해 화합물들에 대한 IC₅₀ 값을 정하였다. Table 1에서의 약효검색 결과를 보면, pyridazinone 골격을 중심으로 aryl기가 5번 위치(1)보다는 6번 위치 (2)에 있을 때 결합능이 상대적으로 8배 높았으며, IC₅₀ 값이 120nM이었다. Aryl기를 6번 위치에 고정시킨후, 4,5번 위치에 dimethyl (3)인 경우 40nM로 결합능이 화합물 (1)보다 3배 향상되었으나, 상대적으로 bulky한 그룹인 cyclohexyl (4)인

경우에는 결합능이 오히려 감소하는 경향을 보였다. 알킬 혹은 싸이클로 알킬 그룹대신에 thiophene (5)과 phenyl (6)그룹이 fused된 유도체인 경우에 가장 결합능이 높은 IC₅₀가 20nM임을 보였다. 합성의 용이성 및 구조-약효 관계 연구 관점에서 화합물 (5)보다는 phthalazinone 골격을 가지는 화합물 (6)을 선택하여 추가 연구를 수행하였다.

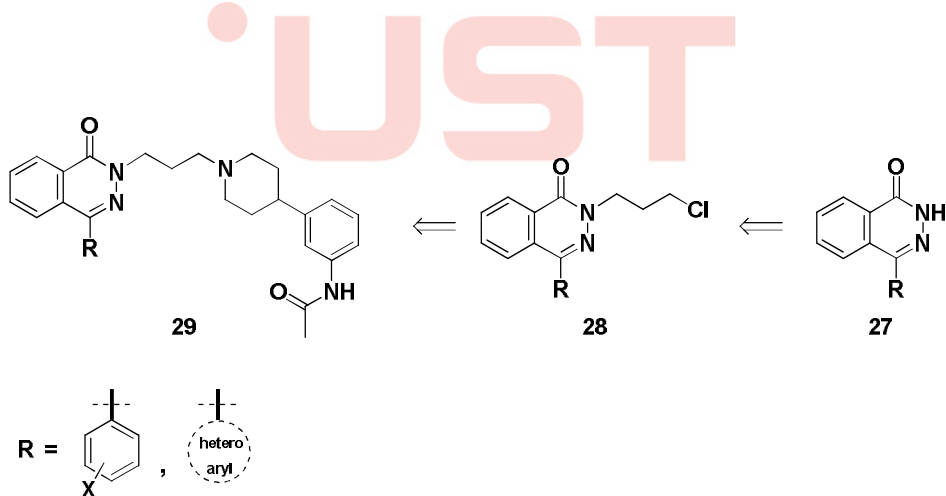


2. Phthalazinone 유도체 합성

2.1. 구조 고안 및 합성

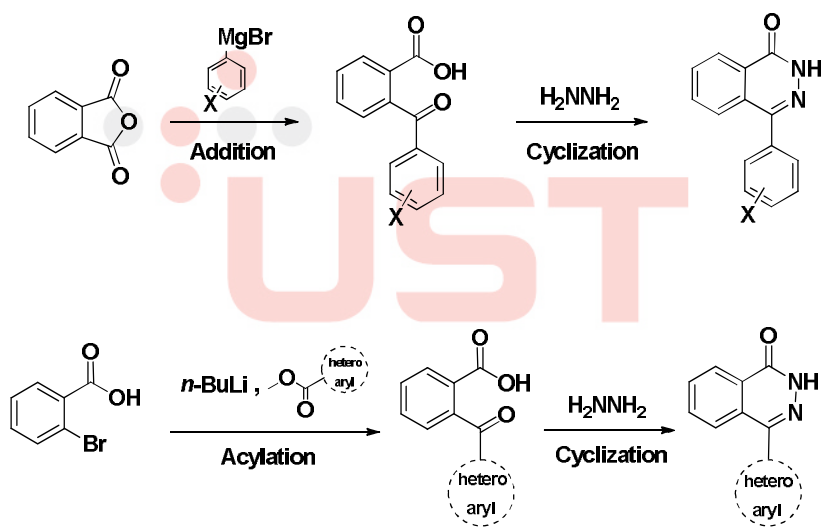
새로운 골격을 가진 MCH-R1 antagonist를 개발하기 위해 여러 pyridazinone 유도체 (1-6) 화합물들로부터 선행연구를 수행하여 MCH-R1 결합능이 가장 높은 phthalazinone (6)유도체 화합물을 도출하였으며, 4번 위치에 다양한 치환체를 포함하는 aryl 혹은 5 혹은 6 각형의 heteroaryl기가 도입된 유도체들을 합성하여 최적화 연구를 수행하였다.

Figure 7에서 목적 화합물 (29)을 합성하기 위한 retrosynthesis를 살펴보면, phthalazinone 골격을 가진 화합물 (27)에 *N*-알킬화 반응후, aryl piperidine 화합물과의 커플링 반응을 통해 쉽게 합성을 할 수가 있다.

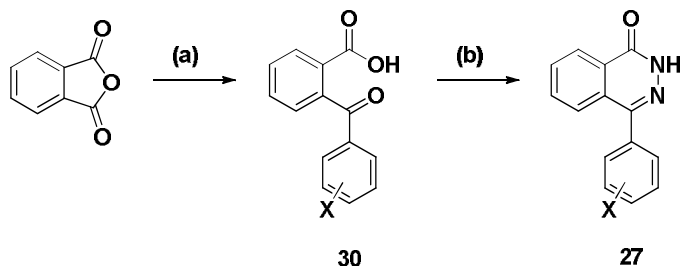


<Figure 7> Retrosynthesis of phthalazinone

Phthalazinone 골격을 가진 화합물 (27)은 아래의 Figure 8에 보여진 방법으로 합성이 가능하다. 4번 위치에 아릴기가 치환된 경우에는, phthalic anhydride를 출발물질로 하여 aryl Grignard 시약을 이용한 첨가 반응후 hydrazine을 이용한 고리화 반응을 통해 합성 할 수 있다. 4번 위치에 헤테로아릴기인 경우에는, 2-bromobenzoic acid를 출발물질로하여 lithiation을 통해 아실화 반응 후 hydrazine을 이용한 고리화 반응을 통해 합성 할 수 있다. 이 외에도, 루이스 산인 AlCl_3 를 사용하여 Friedel-Craft 아실화 반응과 고리화 반응을 통해서도 화합물 (27)를 합성 할 수 있다.



<Figure 8> 중간체 화합물 (27) 합성

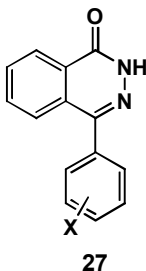


Scheme 7. Reagents and Conditions : (a) aryl magnesium bromide (1 eq), THF, heating, 1 h; (b) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 eq), EtOH, reflux, 8 h

첫번째 방법인 4번 위치에 다양한 aryl 그룹의 치환체를 도입한 phthalazinone 골격을 가진 화합물(**27**)을 합성하기 위하여 phthalic anhydride를 출발물질로 선정하였다. THF 용매 하에 aryl magnesium bromide를 첨가하여 가열환류 반응시켜 다양한 치환체를 가진 aryl기가 도입된 중간체 keto acid 화합물(**30**)을 얻었다. 에탄올 용매하에 hydrazine를 과량 사용하여 8시간 동안 가열환류 반응시켜 화합물(**27**)을 얻었다.²²

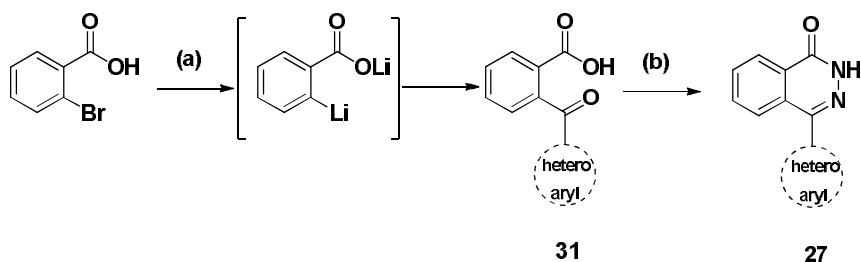
Table 2에 Grignard 첨가 반응(a)과 hydrazine을 이용한 고리화 반응(b)에 대한 결과를 정리하였다. Aryl 그룹에 electron withdrawing 그룹인 halide (**27ab-ae**), CF_3 (**27af**, **27ag**)인 경우 (a)조건에서는 34~83%, (b)조건에서는 13~65%의 수율로 얻었으며, electron donating 그룹인 *i*-Pr (**27ai**), SMe (**27aj**), NMe_2 (**27ak**)인 경우에는 (a)조건에서는 31~46%, (b)조건에서는 13~67%의 수율로 얻었다. halide기가 이중 혹은 다중 치환된 화합물(**27al-av**)인 경우에도 하나 치환된 경우와 비슷한 수율로 합성하였다.

<Table 2> 4-Aryl phthalazinone 합성



Compd	X	Yield(%)		Compd	X	Yield(%)	
		(a)	(b)			(a)	(b)
27aa	4-H	58	74	27al	3,5-Cl	41	15
27ab	2-Cl	68	34	27am	2,4-Cl	68	34
27ac	3-Cl	46	30	27an	3,4-Cl	59	42
27ad	4-Cl	83	65	27ao	2,4-F,Cl	82	54
27ae	3-F	77	60	27ap	3,4-F,Cl	63	48
27af	3-CF ₃	34	38	27aq	2,4-F	71	34
27ag	4-CF ₃	38	55	27ar	3,4-F	62	38
27ah	4-OCF ₃	60	30	27as	2,6-F	96	30
27ai	4-i-pr	46	13	27at	3,4-CF ₃ ,Cl	63	42
27aj	4-SCH ₃	47	67	27au	2,3,5-F	57	43
27ak	4-N(CH ₃) ₂	31	46	27av	2,3,4,5,6-F	85	33

Reaction condition : (a) phthalic anhydride (1 eq), aryl magnesium bromide (1 eq), THF, heating, 1 h; (b) 화합물 **30** (1 eq), H₂NNH₂*H₂O (5 eq), EtOH, reflux, 8 h

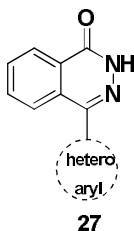


Scheme 8. Reagents and Conditions : (a) *n*-BuLi (2 eq), heteroaryl ester (1.2 eq), THF, -78°C ~rt, 3 h; (b) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5 eq), EtOH, reflux, 3 h

두번째 방법인 4번 위치에 5 혹은 6 각형의 heteroaryl기가 도입된 phthalazinone 골격을 가진 화합물(**27**)을 합성하기 위하여 2-bromobenzoic acid를 출발물질로 선정하였다. THF 용매 하에 -78°C 에서 *n*-BuLi을 2당량 사용하여 bromide와 acid를 dilithiation시킨 후, heteroaryl기를 포함한 에스테르 화합물을 첨가하여 keto acid 중간체 화합물을(**31**)을 얻었다.²³ Scheme 7에서와 같은 방법으로 고리화 반응을 수행하여 화합물(**27**)을 합성하였다.

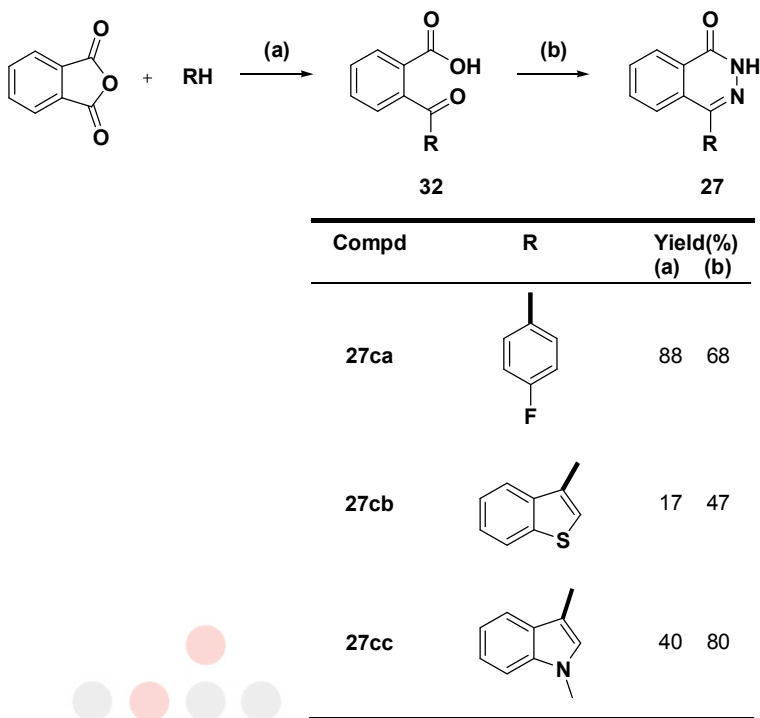
Table 3에 lithiation을 통한 아실화 반응 (a)과 hydrazine을 이용한 고리화 반응(b)에 대한 결과를 정리하였다. 5각형 구조를 가진 헤테로 아릴기인경우, (a)조건에서는 12~34%, (b)조건에서는 16~68%의 수율로 싸이오펜 (**27ba~bb**), 퓨란 (**27bc~bd**), *N*-메틸 피롤 (**27be**), 아이소옥사졸 (**27bf**) 그룹이 도입된 화합물을 얻었다. 6각형 구조를 가진 헤테로 아릴기인경우, 피리미딘 (**27bg**), 메틸 혹은 클로로 그룹이 도입된 피리딘 (**27bh-bo**) 그룹이 도입된 화합물을 (a)조건에서는 21~59%, (b)조건에서는 26~66%의 수율로 얻었다.

<Table 3> 4-Heteroaryl phthalazinone 합성



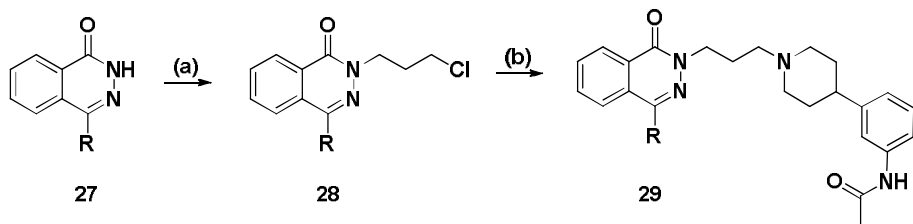
Compd	Heteroaryl	Yield(%) (a) (b)		Compd	Heteroaryl	Yield(%) (a) (b)		Compd	Heteroaryl	Yield(%) (a) (b)	
27ba		29	58	27bf		30	27	27bk		46	54
27bb		20	68	27bg		59	26	27bl		44	41
27bc		12	40	27bh		44	66	27bm		42	47
27bd		34	26	27bi		21	35	27bn		36	53
27be		26	16	27bj		27	53	27bo		54	34

Reaction condition : (a) 2-bromobenzoic acid (1 eq), *n*-BuLi (2 eq), hetero-aryl ester (1.2 eq), THF, -78 °C~rt, 3 h; (b) 화합물 **31** (1 eq), H₂NNH₂*H₂O (5 eq), EtOH, reflux, 3 h



Scheme 9. Reagents and Conditions : (a) AlCl_3 (2 eq), DCM, rt, 3 h; (b) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 eq), EtOH, reflux, 6 h

이외에도 4번 위치에 아릴 혹은 heteroaryl기가 도입된 phthalazinone 골격을 가진 화합물(27)을 합성하기 위하여 phthalic anhydride를 출발물질로 선정하였다. Dichloromethane 용매하에 루이스 산인 AlCl_3 를 당량 이상 사용하여 4-fluorobenzene, benzothiophene 그리고 *N*-methylindole 시약과 상온에서 3시간 교반하면 중간체 화합물 (32ca-cc)을 17-88%의 수율로 얻을 수 있으며, Scheme 7에서와 같은 방법으로 화합물 (27)을 합성하였다.

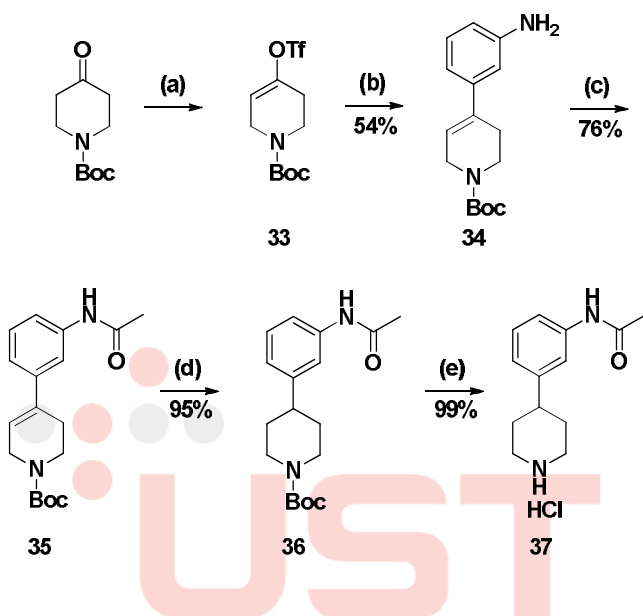


Scheme 10. Reagents and Conditions : (a) NaH (2 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (b) 화합물 **37** (1.2 eq), Na₂CO₃ (3 eq), NaI (cat), DMF, 100 °C, 3 h

Scheme 7,8 그리고 9로부터 합성한 phthalazinone 골격을 가진 중간체 (**27aa-av**, **27ba-bo**, **27ca-cc**)에 *N*-알킬화와 아민과의 커플링 반응을 통해 최종 유도체 화합물들을 합성하였다. DMF 용매 하에 sodium hydride를 염기로 사용하여 상온에서 30분간 교반 시킨 후, 1-chloro-3-iodopropane을 첨가하여 *N*-알킬화된 생성물(**28**)을 얻었다. 이 화합물을 동일한 용매 하에 염기인 sodium carbonate와 촉매량의 sodium iodide를 사용하여 aryl piperidine 화합물 (**37**)과 3시간동안 가열 환류 반응시켜 최종 목적 화합물(**29**)을 합성하였다.

Scheme 10에서 커플링 파트너로 사용한 aryl piperidine 화합물(**37**)을 합성하기 위하여 *N*-Boc-4-piperidone을 출발 물질로 선정하였다. THF 용매 하에서 염기인 LDA와 *N*-phenyl-*bis*(trifluoromethanesulfonimide)를 이용해 enol triflate 화합물 (**33**)을 합성 한 뒤, DME 용매 하에 3-aminophenylboronic acid를 사용하여 Suzuki 커플링 된 화합물(**34**)을 54%의 수율로 얻었다. 이 화합물(**34**)을 DCM 용매 하에 acetic anhydride와

TEA를 이용하여 상온에서 5시간 동안 반응시켜 아세틸화된 화합물 (35)을 얻었다. 메탄올 용매 하에 10%Pd/C를 이용하여 수소화 반응을 통해 화합물 (36)을 얻었으며, 12N-HCl을 이용해 최종 화합물 (37)을 높은 수율로 얻었다.²⁴

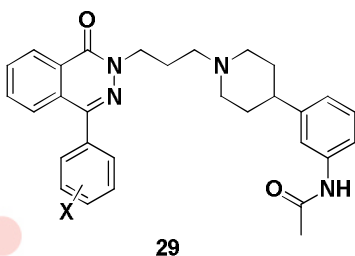


Scheme 11. Reagents and Conditions : (a) *N*-phenyl-bis (trifluoromethane-sulfonamide) (1.1 eq), THF, 2M-LDA (1.5 eq), -78°C ~ 0°C , 2 h; (b) 3-aminophenylboronic acid (1 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03 eq), 3M Na_2CO_3 (5 eq), LiCl (3 eq), DME, 120°C , 1 h; (c) Ac_2O (1.5 eq), Et_3N (3 eq), DCM, rt, 5 h; (d) 10%Pd/C, $\text{H}_2(\text{g})$, MeOH, rt, 4 h; (e) 12N HCl, 1,4-dioxane, rt, 20 h

Table 4 에 4 번 위치에 아릴기가 치환된 phthalazinone 유도체 합성에 대한 (a) *N*-알킬화 반응과 (b) 화합물 (37)과의 커플링 결과를 정리하였다. Aryl 기에 치환체가 없거나 (29aa), halide (29ab-ag), nitrile (29aj), trifluoromethyl (29ah, 29ai), 헤테로 원자로 연결된 methoxy (29ak), thiomethyl (29am), dimethylam

ine (**29an**) 그리고 알킬그룹이 있는 경우 (a)조건에서는 44~99%, (b)조건에서는 16~48%의 수율로 얻었다. aryl 기에 halide 그룹이 이중 혹은 다중 치환된 경우에도 비슷한 결과를 보여주고 있으며, *N*-알킬화 반응은 수율이 80%이상이며, aryl piperdine 과의 커플링 반응의 수율은 20~50%이다.

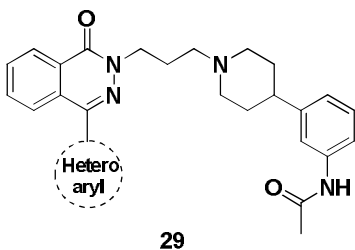
<Table 4> 4-Aryl phthalazinone 유도체 합성



Compd	X	Yield(%) (a) (b)		Compd	X	Yield(%) (a) (b)		Compd	X	Yield(%) (a) (b)	
29aa	4-H	97	27	29aj	4-CN	56	48	29as	2,6-F	88	56
29ab	3-F	99	47	29ak	4-OMe	90	16	29at	2,4-Cl	87	43
29ac	4-F	93	17	29al	4-OCF ₃	81	28	29au	3,4-Cl	82	34
29ad	2-Cl	44	37	29am	4-SCH ₃	88	29	29av	3,5-Cl	89	24
29ae	3-Cl	92	40	29an	4-N(CH ₃) ₂	26	20	29aw	2,4-F,Cl	96	25
29af	4-Cl	98	42	29ao	4-CH ₃	96	19	29ax	3,4-F,Cl	78	26
29ag	4-Br	85	28	29ap	4-i-pr	84	25	29ay	3,4-CF ₃ ,Cl	46	49
29ah	3-CF ₃	76	27	29aq	2,4-F	98	38	29az	2,3,5-F	97	48
29ai	4-CF ₃	90	45	29ar	3,4-F	92	39	29ba	2,3,4,5,6-F	30	28

Reaction condition : (a) 화합물 **27**, NaH (2 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (b) 화합물 **28** (1eq), 화합물 **37** (1.2 eq), Na₂CO₃ (3 eq), NaI (cat), DMF, 100 °C, 3 h

<Table 5> 4-Heteroaryl phthalazinone 유도체 합성

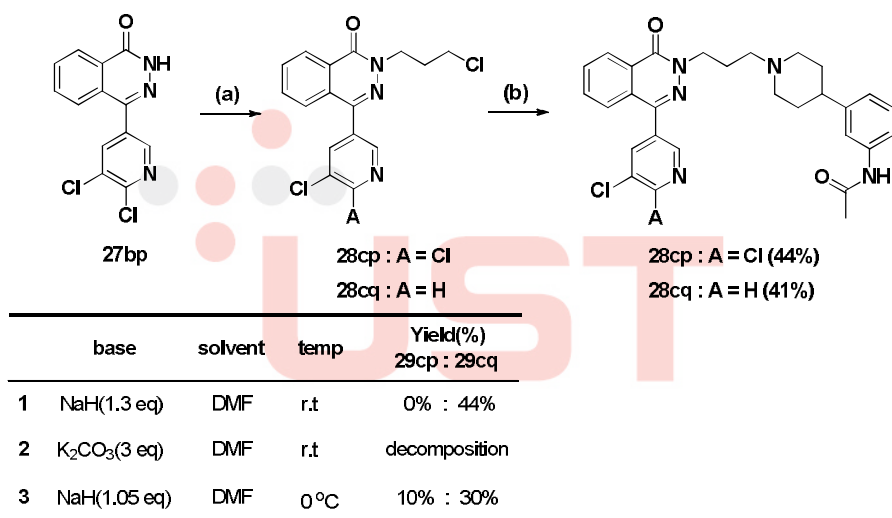


Compd	Heteroaryl	Yield(%) (a) (b)	Compd	Heteroaryl	Yield(%) (a) (b)	Compd	Heteroaryl	Yield(%) (a) (b)
29ca		70 36	29cf		97 46	29ck		52 27
29cb		94 39	29cg		82 23	29cl		57 52
29cc		79 43	29ch		95 39	29cm		98 35
29cd		74 27	29ci		84 57	29cn		97 48
29ce		94 38	29cj		97 45	29co		99 35

Reaction condition : (a) 화합물 **27**, NaH (2 eq), 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq), DMF, rt, 3 h; (b) 화합물 **28** (1 eq), 화합물 **37** (1.2 eq), Na₂CO₃ (3 eq), NaI (cat), DMF, 100 °C, 3 h

Table 5에 4번 위치에 헤테로 아릴기가 치환된 phthalazinone 유도체 합성에 대한 (a) *N*-알킬화 반응과 (b) 화합물 (**37**)과의 커플링 결과를 정리하였다. 5각형 헤테로아릴기로 치환된 유도체 화합물인 싸이오펜 (**29ca-cc**), 퓨란 (**29cd~ce**), 그리고 아이소

옥사졸 (29cf)인 경우 메틸 혹은 클로로 치환체와 상관없이 (a)조건에서는 70~97%, (b)조건에서는 27~46%의 수율로 최종 화합물을 얻었다. 6각형 헤테로아릴기로 치환된 유도체 화합물인 피리미딘 (29ci), 2-, 3-, 4-피리딘 (29cj-co)인 경우 5각형 헤테로아릴기인 경우와 비슷한 결과를 보여주었다. 이외에도 *N*-메틸 인돌 (29cg), 벤조싸이오펜 (29ch)으로 치환된 유도체 화합물도 (a)조건에서는 각각 82%, 95%, (b)조건에서는 각각 23%, 39%의 수율로 얻었다.



Scheme 12. Reagent condition : (a) 1-chloro-3-iodopropane (1.5 eq); (b) 화합물 37 (1.2 eq), Na₂CO₃ (3 eq), NaI (cat), DMF, 100 °C, 3 h

4번 위치에 헤테로아릴기중 dichloro기가 있는 3-피리딘이 도입된 유도체 (29cp)를 합성하기 위해 Scheme 10과 같은 방법으로 알킬화 반응을 수행하였다. *N*-알킬화 반응결과, dechlorinated된 화합물 (28cq)을 44%의 수율로 얻었으며, 원하는 화합물 (28cp)은

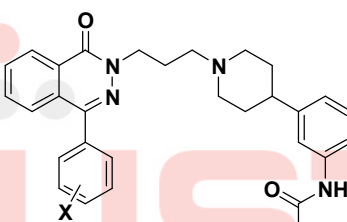
전혀 생성되지 않았다. 화합물 (28cq)이 생성되는 것을 방지하기 위해 NaH보다 상대적으로 약한 염기로 알려진 potassium carbonate를 사용하여 반응 시킨 결과, 화합물이 모두 decomposition되는 것을 관찰하였다. NaH를 사용하는 대신에 온도를 낮춰서 반응시킨 결과 화합물 (28cp)과 화합물 (28cq)이 혼합물로 생성되었으며, 각각 10%와 30%의 수율로 얻었다. 이들 화합물을 사용하여 Scheme 10과 동일한 방법으로 최종 유도체 화합물 (29cp, 29cq)들을 각각 44%와 41% 수율로 얻었다.



2.2. 화합물의 MCH-R1 약효 검색

MCH-R1 수용체에 대한 약효 검색법은 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬 (Eu-MCH)을 사용하여 시차성 형광 분석법 (TRF)을 통해 phthalazinone 유도체 화합물들의 IC₅₀ 값을 정하였다.²⁵ MCH-R1 약효 검색 결과를 4-위치에 아릴기와 헤테로아릴기가 도입된 phthalazinone 유도체로 나누어 Table 6과 7로 각각 정리하였으며, IC₅₀ 값이 100nM 이하의 화합물만 선별하여 기재하였다.

<Table 6> 4-Aryl phthalazinone 유도체 약효

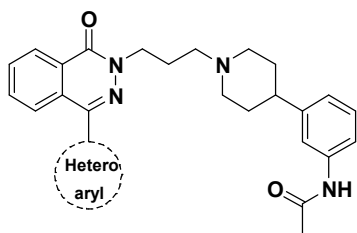


Compd	X	IC ₅₀ (nM)	Compd	X	IC ₅₀ (nM)
29aa	4-H	30	29aq	2,4-F	7
29ab	3-F	14	29ar	3,4-F	1
29ac	4-F	5	29at	2,4-Cl	27
29ad	2-Cl	96	29au	3,4-Cl	12
29ae	3-Cl	26	29aw	2,4-F,Cl	50
29af	4-Cl	20	29ax	3,4-F,Cl	6
29ag	4-Br	50	29az	2,3,5-F	27
29ah	3-CF ₃	93	29ba	2,3,4,5,6-F	30
29aj	4-CN	34			

Table 6에서 4번 위치에 아릴기가 치환된 phthalazinone 유도체 화합물들에 대한 구조-활성 결과도표를 살펴보면, 아릴기의 *para* 위치에 치환체가 존재할 경우 *ortho*와 *meta*에 있을 때 보다 결합능이 높음을 알 수 있다. 특히 *para* 위치에 플루오로 (29ac)가 있을 경우 IC₅₀ 값이 5nM로 높은 결합능을 보여주었으며, 클로로 (29af) 혹은 브로모 (29ag)인 경우엔 상대적으로 결합능이 약해짐을 확인하였다. MCH-R1에 대한 아릴기에 이중 혹은 다중치환체에 대한 영향도 살펴보았다. 플루오로 그룹이 2,4-위치에 있을 경우 (29aq) IC₅₀ 값이 7nM로 화합물 (29ac)과 비슷한 결과를 보여주었으며, 3,4-위치인 경우 (29ar) 결합능이 가장 높은 IC₅₀ 값이 1nM을 보였다. 이외에도 플루오로가 삼중 (29az) 혹은 오중 (29ba)으로 치환된 경우에는 오히려 결합능이 감소함을 보였다.

Table 7에서 4-위치에 아릴기가 치환된 phthalazinone 유도체 화합물들에 대한 구조-활성 결과도표를 살펴보면, 5각형 헤테로 아릴인 경우, 5-메틸싸이오펜 (29cb)과 아이소옥사졸 (29cf)인 경우 IC₅₀ 값이 각각 50nM값을 보였으며, 5-클로로싸이오펜 (29cc)인 경우 IC₅₀ 값이 10nM로 높은 결합능을 보였다. 6각형 헤테로 아릴인 경우에도 피리딘에 클로로 그룹 치환된 경우 높은 결합능을 보였다. 특히 3-와 4-피리딘 (29cq, 29co)에 클로로기가 있을 경우, IC₅₀ 값이 각각 20nM을 보였다.

<Table 7> 4-Heteroaryl phthalazinone 유도체 약효



Compd	Heteroaryl	IC ₅₀ (nM)
29cb		50
29cc		10
29cf		50

Compd	Heteroaryl	IC ₅₀ (nM)
29cj		90
29cl		40
29cq		20
29cp		30
29co		20

Ⅲ. 실험.

1. 기기 및 시약

본 연구에 사용한 시약은 Aldrich(USA), Sigma(USA), Merck (Germany), Fluka(Switzerland), TCI(Japan)사 등의 제품을 사용하였고, 문헌의 방법에 따라 정제하여 사용하였다. 분석용 Thin layer chromatography는 Merck사 제품의 precoated silica gel glass plate(silica gel 60, F-254, 0.25mm)를 사용하였다. TLC상에서 분리된 물질의 확인을 위하여 UV lamp (254nm, 365nm)를 이용하여 확인 하였다. 반응물의 정제를 위한 column chromatograph의 충진제로는 Merck사의 silica gel grade 9385 (230~400 mesh)를 사용하였다. 목적하는 화합물의 구조 결정을 위해 ^1H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 300 MHz와 Bruker 300 MHz, 500MHz spectrometer, 내부 표준 물질로는 tetramethyl silane (TMS), 용매로는 CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ 을 사용하였다.

2. 화합물의 합성

2.1 Pyridazinone 유도체 합성

2-Benzyl-4,5-dichloro-2*H*-pyridazin-3-one (7)

4,5-다이클로로-2*H*-피리다진-3-온 (200 mg, 1.21 mmol)을 DMF (6 ml)에 용해시킨 뒤 벤질브로마이드 (197 μ l, 1.81 mmol), 포타슘 카보네이트 (334 mg, 2.42 mmol)을 가하여 4시간 가열 환류 시켰다. 반응이 종결된 후 반응액을 에틸아세테이트 (15 ml)와 물 (20 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 얻어진 잔유물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (노말헥산과 에틸 아세테이트, 4/1, v/v)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물 (358 mg, 1.04 mmol, 86%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.79 (s, 1H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.26–7.35 (m, 3H), 5.32 (s, 2H)

2-Benzyl-5-iodo-2*H*-pyridazin-3-one (8)

화합물 (7) (200 mg, 0.78 mmol)을 하이드리오딕 엑시드 (1.0 ml, 23.4 mmol)에 용해시켜 140 °C에서 24시간 교반 하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 얼음물에 부은 후 다이클로로메탄 (20 ml)으로 추출하였다. 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 ml)와 묽은 황산으로 씻어준 뒤 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압 여과하여 목적 화합물 (148 mg, 0.48 mmol, 61%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.29–7.34 (m, 3H), 5.25 (s, 2H)

2-Benzyl-5-(4-chlorophenyl)-2*H*-pyridazin-3-one (9)

화합물 (8) (140 mg, 0.45 mmol)을 DME와 물 (8 ml, 3/1, v/v) 혼합용매에 용해시킨 뒤, 4-클로로-페닐 보로닉 엑시드 (91 mg, 0.58 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.2 mg, 0.0045 mmol), 포타슘 카보네이트 (186 mg, 1.35 mmol)을 가하여 100 °C에서 3시간 가열 환류 시켰다. 반응이 종결된 후 반응액을 에틸아세테이트 (15 ml)와 물 (20 ml)로 추출한 뒤, 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 얻어진 잔유물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (노말헥산과 에틸 아세테이트, 4/1, v/v)로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물 (130 mg, 0.44 mmol, 97%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45~7.48 (m, 6H), 7.32~7.35 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H)

5-(4-Chlorophenyl)-2H-pyridazin-3-one (10)

화합물 (9) (130 mg, 0.44 mmol)을 톨루엔 (3 ml)에 용해시킨 뒤, 알루미늄 클로라이드 (293 mg, 2.20 mmol)를 가하여 3시간 가열 환류 시켰다. 다이클로로메탄 (15 ml)와 물 (20 ml)로 추출한 뒤, 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 얻어진 잔유물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (노말헥산과 에틸 아세테이트, 20/1→5%메탄올/다이클로로메탄, v/v)로 정제하여 목적 화합물 (50 mg, 0.24 mmol, 55%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.71 (brs, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55~7.70 (m, 2H), 7.46~7.54 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H)

5-(4-Chlorophenyl)-2-(3-chloropropyl)-2H-pyridazin-3-one (11)

화합물 (10) (50 mg, 0.24 mmol)을 DMF (6 ml)에 용해시킨 뒤 60% 소듐 하이드라이드 (18 mg, 0.48 mmol)를 가해 상온에서 교반 하였다. 30분 뒤 1-클로로-3-아이오도메탄 (77 μl , 0.72 mmol)을 가해 3시간 동안 상온에서 교반 하였다. 에틸아세테이트 (10 ml)로 추출하고 포화 소금물로 씻어준 뒤 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 얻어진 잔유물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (2% 메탄올/다이클로로메탄, v/v)로 정제하여 노란색 고체의 목적 화합물 (59 mg, 0.21 mmol, 88%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47~7.56 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.30~2.38 (m, 2H)

N-[3-(1-{3-[4-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6H-pyridazin-1-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (1)

화합물(11) (50 mg, 0.23 mmol), 소듐 카보네이트 (66 mg, 0.63 mmol), 소듐 아이오다이드를 촉매량 가하여 DMF (5 ml)에 용해시킨 뒤 100 $^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반 하였다. 에틸아세테이트 (20 ml)로 추출하고 포화 소금물로 씻어준 뒤 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압여과하여 농축하였다. 얻어진 잔유물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (5% 메탄올/다이클로로메탄, v/v)로 정제하여 노란 고체의 목적 화합물 (45 mg, 0.10 mmol, 46%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.19–7.36 (m, 3H), 7.15 (brs, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05–3.11 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44–2.48 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.03–2.12 (m, 4H), 1.75–1.85 (m, 4H)

4-(4-Chlorophenyl)-4-oxo-butyric acid (12)

Succinic anhydride (1.5 g, 14.93 mmol)와 알루미늄 클로라이드 (2.2 g, 10.38 mmol)를 클로로벤젠 (9.2 ml, 89.94 mmol)에 용해시킨 뒤, 60 °C에서 가열시켜 19 시간 교반 하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 얼음물에 옮긴 뒤 HCl을 가하여 10분간 교반 하였다. 침전물이 생성된 반응액을 톨루엔과 물로 씻어주며 필터하여 흰색 고체의 목적 화합물 (2.2 g, 10.34 mmol, 70%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 12.16 (brs, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H)

6-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one (13)

화합물 (12) (1 g, 4.75 mmol)와 하이드라진 (452 mg, 14.10 mmol)을 에탄올 (20 ml)에 용해 시켜 3 시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응이 종결된 후 반응액을 감압 농축하여 에틸아세테이트 (20 ml)와 물 (15ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시킨 후 감압 여과하여 농축하여 흰색 고체의 목적 화합물 (760 mg, 3.62 mmol, 78%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.97 (brs, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 8.5 Hz, 2H)

6-(4-Chlorophenyl)-2H-pyridazin-3-one (14)

화합물 (13) (100 mg, 0.48 mmol)와 셀레늄다이옥사이드 (266 mg, 2.39 mmol)를 아세트익 엑시드 (8 ml)에 용해 시켜 4 시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응이 종결된 후 셀라이트 필터한 뒤 용매를 감압 농축하여 흰색 고체의 목적 화합물 (99 mg, 0.48 mmol, 99%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.21 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H)

6-(4-Chlorophenyl)-2-(3-chloropropyl)-2H-pyridazin-3-one (15)

화합물 (14)을 이용하여 화합물 (11)과 동일한 방법으로 98%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.06 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H)

***N*-[3-(1-{3-[3-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-yl]-propyl]-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (2)**

화합물 (15)을 이용하여 화합물 (1)과 동일한 방법으로 49%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.84 (brs, 1H), 8.07 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90–2.95 (m, 2H), 2.35–2.45 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.89–1.95 (m, 4H), 1.64–1.68 (m, 2H)

6-(4-Chlorophenyl)-4,5-dimethyl-2*H*-pyridazin-3-one (17)

화합물 (16)을 이용하여 화합물 (13)과 동일한 방법으로 37%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 12.9 (s, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.44–7.41 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

6-(4-Chlorophenyl)-2-(3-chloropropyl)-4,5-dimethyl-2*H*-pyridazin-3-one (18)

화합물 (17)을 이용하여 화합물 (11)과 동일한 방법으로 81%의 수율로 얻었다.

^1H -NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 7.42–7.45 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.27–2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

***N*-[3-(1-{3-[3-(4-chlorophenyl)-4,5-dimethyl-6-oxo-6*H*-pyridazin-1-yl]-propyl]-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (3)**

화합물 (18)을 이용하여 화합물 (1)과 동일한 방법으로 29%의 수율로 얻었다.

^1H -NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 7.50 (s, 1H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.32–7.35 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47–2.50 (m, 1H), 2.24 (s,

3H), 2.18 (s, 3H), 2.13–2.16 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.84–1.87 (m, 4H)

4-(4-Chlorophenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-phthalazin-1-one (20)

화합물(19)을 이용하여 화합물 (13)과 동일한 방법으로 40%의 수율로 얻었다.

¹H NMR(300MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.97(s, 1H), 7.77(d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.48(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26(d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.64(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.55–1.49(m, 2H), 1.42–1.28(m, 2H), 1.25–1.13(m, 2H)

4-(4-Chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2H-phthalazin-1-one (21)

화합물(20)을 이용하여 화합물 (14)과 동일한 방법으로 41%의 수율로 얻었다.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 10.59(s, 1H), 7.43(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.68–2.64(m, 2H), 2.41–2.37(m, 2H), 1.83–1.77(m, 2H), 1.74–1.67(m, 2H)

4-(4-Chlorophenyl)-2-(3-chloro-propyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2H-phthalazin-1-one (22)

화합물 (21)을 이용하여 화합물 (11)과 동일한 방법으로 75%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.82–4.13 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.06–3.11 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.54–2.57 (m, 1H), 2.16–2.25 (m, 2H), 1.82–1.84 (m, 1H), 1.65–1.71 (m, 2H), 1.36–1.40 (m, 4H)

N-[3-(1-{3-[4-(4-chlorophenyl)-1-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (4)

화합물 (22)을 이용하여 화합물 (1)과 동일한 방법으로 26%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34–7.43 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.85–4.02 (m, 2H), 3.17–3.21 (m, 2H), 3.04–3.11 (m, 1H), 2.71–2.72 (m, 1H), 2.48–2.63 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.82–2.24 (m, 9H), 1.62–1.73 (m, 2H), 1.32–1.46 (m, 4H)

3-(4-Chloro-benzoyl)-thiophene-2-carboxylic acid (23)

3-브로모싸이오펜-2-카복실릭 엑시드 (1 g, 4.83 mmol)를 THF

(25ml)에 용해시킨 뒤 -78°C 에서 2M *n*-BuLi (5 ml, 10.14 mmol)을 천천히 주입하여 교반 시켰다. 30분 뒤 methyl 4-클로로벤조에이트 (906 mg, 5.31 mmol)를 가하여 상온에서 3시간 교반 하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 감압 농축하여 에틸아세테이트 (40 ml)로 추출하고 3N HCl로 씻어 주었다. 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 후 감압 여과 및 농축하여 목적 화합물 (1.27 g, 4.78 mmol, 99%)을 얻었다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ = 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 1H)

4-(4-Chlorophenyl)-6*H*-thieno[2,3-*d*]pyridazin-7-one (24)
 화합물 (23)을 이용하여 화합물 (13)과 동일한 방법으로 33%의 수율로 얻었다.

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.09(s, 1H), 8.28(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74–7.71(m, 2H), 7.60–7.57(m, 2H), 7.55–7.51(m, 1H)

4-(4-Chlorophenyl)-6-(3-chloropropyl)-6*H*-thieno[2,3-*d*]pyridazin-7-one (25)

화합물 (24)을 이용하여 화합물 (11)과 동일한 방법으로 99%의 수율로 얻었다.

^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ = 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36–2.45 (m, 2H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(4-chlorophenyl)-7-oxo-7*H*-thieno[2,3-*d*]pyridazin-6-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (5)**

화합물 (25)을 이용하여 화합물 (1)과 같은 방법으로 48%의 수율로 얻었다.

^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ = 7.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66–7.69 (m, 2H), 7.49–7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44–2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.13–2.26 (m, 4H), 1.80–1.86 (m, 4H)

4-(4-Chlorophenyl)-2-(3-chloropropyl)-2*H*-phthalazin-1-one (26)

4-(4-클로로-페닐)-2H-프탈라진-1-온을 이용하여 화합물 (11)과 동일한 방법으로 98%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.51-8.54 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(4-chlorophenyl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (6)**

화합물 (26)을 이용하여 화합물 (1)과 동일한 방법으로 42%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.52-8.55 (m, 1H), 7.68-7.83 (m, 3H), 7.49-7.57 (m, 5H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41-2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99-2.22 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 4H)

2.2 Phthalazinone유도체 합성

2-Benzoyl-benzoic acid (30aa)

마그네슘 (213 mg 8.78 mmol)을 THF (7 ml)에 용해시킨 후, 2-브로모벤젠 (1.03 ml 8.78 mmol)을 첨가한 후, 온도를 올려준다. 가열 환류 시켜준 상태에서 아이오딘을 소량 넣으면 용액이 붉어지는데, 맑아지면서 발열반응 할 때까지 온도를 가하여 준다. 실온으로 내려 마그네슘이 없어질 때까지 약 30분 동안 교반 시켜준다. 반응용액에 프탈릭 언하이드라이드 (1.0 g, 6.75 mmol)을 넣은 후, 3시간 동안 가열 환류 시킨다. 반응이 종결된 후 반응액을 2N-탄산나트륨을 이용해 염기화 시켜 에틸 아세테이트 (50 ml)와 물 (50 ml)로 추출한 후, 에틸 아세테이트는 버리고 물층을 다시 산성화 시켜 에틸아세테이트 (50 ml)로 추출한다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 여과하여 농축하였다. 농축시킨 잔여물은 정제 없이 노란색 고체의 목적화합물 (1.2 g, 4.6 mmol, 58%)을 얻었다.

4-Phenyl-2*H*-phthalazin-1-one (27aa)

화합물 (30aa) (1.2 g 4.6 mmol)을 에탄올 (7ml)에 용해시킨 후, 하이드라진 하이드레이트 (1.1 ml, 23 mmol)을 첨가한 후 16시간 동안 가열 환류 시켜준다. 반응이 종결된 후 반응액을 감압 여과한다. 에탄올 (6 ml)와 물 (6 ml)로 세척해주면서 여과시키고, 여과되지 않은 흰색 고체의 목적화합물 (400mg, 1.7mmol, 74%)

을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.52–8.55 (m, 1H), 7.73–7.83 (m, 3H), 7.52–7.61 (m, 5H)

4-(2-Chlorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ab)

화합물 (30ab) 을 이용하여 화합물 (27aa)와 같은 방법으로 34%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.63 (s, 1H), 7.99–8.05 (m, 1H), 7.73–7.80 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.20–7.40 (m, 3H), 6.88–6.92 (m, 1H)

4-(3-Chlorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ac)

화합물 (30ac)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 30%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.90 (s, 1H), 8.34–8.35 (m, 1H), 7.88–7.94 (m, 2H), 7.56–7.67 (m, 3H)

4-(3-Fluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ae)

화합물 (30ae)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 60%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.88 (s, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H), 7.85–7.92 (m, 2H), 7.54–7.67 (m, 2H), 7.33–7.44 (m, 3H)

4-(3-Trifluoromethylphenyl)-2H-phthalazin-1-one (27af)

화합물 (30af)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 38%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.90 (s, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H), 7.87–7.91 (m, 5H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58–7.61 (m, 1H)

4-(4-Trifluoromethylphenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ag)

화합물 (30ag)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 55%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.93 (s, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H), 7.86–7.90 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62–7.65 (m, 1H)

4-(4-Trifluoromethoxyphenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ah)

화합물 (30ah)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 30%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.88 (s, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H), 7.86–7.89 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62–7.65 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H)

4-(4-Isopropylphenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ai)

화합물 (30ai)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 13%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 12.77 (s, 1H), 8.28–8.32 (m, 1H), 7.84–7.87 (m, 2H), 7.65–7.73 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.92–2.98 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

4-(4-Methylsulfonylphenyl)-2H-phthalazin-1-one (27aj)

화합물 (30aj)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 67%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 2.53 (s, 3H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67–7.70 (m, 1H), 7.84–7.91 (m, 2H), 8.30–8.33 (m, 1H), 12.82 (s, 1H)

4-(4-Dimethylaminophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ak)

화합물 (30ak)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 46%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 2.96 (s, 6H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.75–7.78 (m, 1H), 7.83–7.88 (m, 2H), 8.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.68 (s, 1H)

4-(3,5-Dichlorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27al)

화합물 (30al)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 15%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.60–7.63 (m, 3H), 7.77 (t, 1H), 7.84–7.92 (m, 2H), 8.28–8.31 (m, 1H), 12.93 (s, 1H)

4-(2,4-Dichlorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27am)

화합물 (30am)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 34%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.13–7.15 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 2H), 8.02–8.06 (m, 1H), 12.71 (s, 1H)

4-(3,4-Dichlorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27an)

화합물 (30an)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 42%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.57 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.61–7.64 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82–7.89 (m, 3H), 8.27–8.30 (m, 1H), 12.90 (s, 1H)

4-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ao)

화합물 (30ao)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 54%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 6.95–6.98 (m, 1H), 7.33–7.34 (m, 2H), 7.57–7.61 (m, 3H), 8.04 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 12.66 (s, 1H)

4-(4-Chloro-3-fluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ap)

화합물 (30ap)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 48%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.45 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 2H), 7.73 (t, 1H) 7.83–7.90 (m, 2H), 8.28–8.31 (m, 1H), 12.90 (s, 1H)

4-(2,4-Difluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27aq)

화합물 (30aq)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 34%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.27 (dd, J = 7.3 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8 2.46 Hz, 1H), 7.57–7.62 (m, 1H), 7.84–7.89 (m, 2H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 12.95 (s, 1H)

4-(3,4-Difluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27ar)

화합물 (30ar)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 38%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.44 (dd, J = 8.55, 1.89 Hz, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.61–7.7 (m, 2H), 7.83–7.90 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 7.35, 1.89 Hz, 1H), 12.87 (s, 1H)

4-(2,6-Difluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27as)

화합물 (30as)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 30%의 수율로 얻었다.

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 12.77 (s, 1H), 8.04–8.05 (m, 1H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.30–7.45 (m, 1H), 7.04–7.10 (m, 3H)

4-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)-2H-phthalazin-1-one (27at)

화합물 (30at)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 42%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.61–7.64 (m, 1H), 7.82–7.89 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.29–8.32 (m, 1H), 12.94 (s, 1H)

4-(2,3,5-Trifluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27au)

화합물 (30au)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 43%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.33–7.39 (m, 1H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.70–7.80 (m, 1H), 7.85–7.91 (m, 2H), 8.27–8.32 (m, 1H), 13.08 (s, 1H)

4-(Pentafluorophenyl)-2H-phthalazin-1-one (27av)

화합물 (30av)를 이용하여 화합물 (27aa)와 동일한 방법으로 33%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 7.34–7.36 (m, 1H), 7.81–7.92 (m, 2H), 8.52–8.59 (m, 1H), 11.02 (s, 1H)

2-(5-Methylthiophene-2-carbonyl)-benzoic acid (31ba)

2-브로모-벤조익 엑시드 (1.0 g, 4.97 mmol)를 THF (10ml)에 용해시킨 뒤, -78°C 에서 2M *n*-부틸리튬 (5.47 ml, 10.93 mmol)을 천천히 주입하여 교반 하였다. 30분 후 이 용액에 5-메틸-싸이오펜-2-카르복실릭 엑시드 메틸에스테르 (855 mg, 5.47 mmol)을 THF (5 ml)에 녹여 -78°C 에서 천천히 첨가하였다. -78°C 에서 2시간 교반 후 상온에서 1시간 교반 하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 감압농축 한 뒤 에틸아세테이트 (25 ml)로 추출하고 과포화 소듐카보네이트 (Na_2CO_3) 수용액으로 씻어준다. 유기 층은 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과 후 감압농축 하여 목적화합물 (350 mg, 1.42 mmol, 29%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.39–7.47 (m, 1H), 7.68–7.77 (m, 2H), 7.80–7.87 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 12.96 (brs, 1H)

4-(5-Methylthiophene-2-yl)-2H-phthalazin-1-one (27ba)

화합물 (31ba) (350 mg, 1.42 mmol)을 에탄올 (6 ml)에 용해시킨 뒤, 하이드라진 하이드레이트 (0.26 ml, 7.1 mmol)을 넣은 후 100°C 에서 8시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응이 끝난 후 에틸아세테이트 (25 ml)로 희석하고 물 (25 ml)로 두 번 씻어주었다. 유기 층을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과 후 감압농축 하였다. 얻어진 잔유물은 컬럼크로마토그래피 (노말헥산:에틸아세테이트=5:1)를 사용, 정제하여 흰색 고체의 목적화합물 (200 mg, 0.82 mmol, 58%) 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 5.30 (s, 3H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.79–7.89 (m, 2H), 8.16–8.19 (m, 1H), 8.49–8.53 (m, 1H), 10.24 (s, 1H)

4-(5-Chlorothiophene-2-yl)-2H-phthalazin-1-one (27bb)

화합물 (31bb)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 68%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.89–8.00 (m, 2H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 12.94 (s, 1H)

4-Furan-2-yl-2*H*-phthalazin-1-one (27bc)

화합물 (31bc)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 40%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 6.60–6.62 (m, 1H), 6.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.80–7.91 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H)

4-(5-Methylfuran-2-yl)-2*H*-phthalazin-1-one (27bd)

화합물 (31bd)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 26%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 2.56 (s, 3H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.86–7.93 (m, 3H), 8.30–8.34 (m, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 12.92 (s, 1H)

4-(1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-2*H*-phthalazin-1-one (27be)

화합물 (31be)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 16%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 3.60 (s, 3H), 6.18 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.83–7.96 (m, 2H), 8.30–8.33 (m, 1H), 12.85 (s, 1H)

4-(5-Methylisoxazol-3-yl)-2*H*-phthalazin-1-one (27bf)

화합물 (31bf)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 27%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 2.52 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.91–7.96 (m, 1H), 7.99–8.05 (m, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 13.12 (s, 1H)

4-Pyrazin-2-yl-2*H*-phthalazin-1-one (27bg)

화합물 (31bg)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 26%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.84–7.93 (m, 2H), 8.29–8.34 (m, 2H), 8.75–8.77 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 12.96 (s, 1H)

4-Pyridin-4-yl-2*H*-phthalazin-1-one (27bh)

화합물 (31bh)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 66%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.84–7.93 (m, 2H), 8.29–8.34 (m, 2H), 8.75–8.77 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 12.96 (s, 1H)

4-Pyridin-3-yl-2H-phthalazin-1-one (27bi)

화합물 (31bi)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 35%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.57 (dd, J = 7.8 4.8 Hz, 1H), 7.60–7.63 (m, 1H), 7.84–7.90 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29–8.32 (m, 1H), 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.98 (s, 1H)

4-(6-Methylpyridin-3-yl)-2H-phthalazin-1-one (27bj)

화합물 (31bj)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 53%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 2.56 (s, 3H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.86–7.93 (m, 3H), 8.30–8.34 (m, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 12.92 (s, 1H)

4-(6-Chloropyridin-3-yl)-2H-phthalazin-1-one (27bk)

화합물 (31bk)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 54%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.65–7.74 (m, 2H), 7.84–7.93 (m, 2H), 8.12 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.29–8.35 (m, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.99 (s, 1H)

4-(5-Chloropyridin-3-yl)-2H-phthalazin-1-one (27bl)

화합물 (31bl)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 41%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 2.34–2.40 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 7.66–7.69 (m, 1H), 7.82–7.87 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 2.2, 2.0 Hz, 1H), 8.54–8.57 (m, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H)

4-(5,6-Dichloropyridin-3-yl)-2H-phthalazin-1-one (27bm)

화합물 (31bm)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 47%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.71–7.74 (m, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86–7.94 (m, 2H), 8.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H), 12.86 (s, 1H)

4-Pyridin-4-yl-2H-phthalazin-1-one (27bn)

화합물 (31bn)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 53%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.64–7.67 (m, 1H), 7.84–7.90 (m, 2H), 8.29–8.32 (m, 1H), 8.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 12.97 (s, 1H)

4-(2-Chloropyridin-4-yl)-2*H*-phthalazin-1-one (27bo)

화합물 (31bo)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 34%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.66–7.72 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89–7.96 (m, 2H), 8.33–8.36 (m, 1H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 13.04 (s, 1H)

2-(4-Fluorobenzoyl)-benzoic acid (32ca)

프탈릭 언하이드라이드 (1 g, 6.75 mmol)를 디클로로메탄 (15 ml)에 용해시킨 후 플로로벤젠 (0.95 ml, 10.12 mmol)과 알루미늄 클로라이드를 (1.8 g, 13.5 mmol)을 넣고 상온에서 3시간 동안 교반 하였다. 반응이 끝난 후 에틸아세테이트 (25 ml)로 추출하고 과포화 소듐카보네이트 수용액 (25 ml)로 씻어준 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과 후 감압농축 하여 흰색 고체의 목적 화합물 (1.4 g, 5.73 mmol, 88%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.28–7.34 (t, 2H), 7.42 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 7.61–7.74 (m, 4H), 7.99 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 13.16 (s, 1H)

4-(4-Fluorophenyl)-2*H*-phthalazin-1-one (27ca)

화합물 (32ca)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 68%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.32–7.38 (t, 2H), 7.59–7.64 (m, 3H), 7.85–7.89 (m, 2H), 8.29–8.32 (m, 1H), 12.8 (s, 1H)

4-Benzo[b]thiophen-3-yl-2*H*-phthalazin-1-one (27cb)

화합물 (32cb)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 47%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 7.31–7.42 (m, 2H), 7.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79–7.88 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 12.89 (s, 1H)

4-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2*H*-phthalazin-1-one (27cc)

화합물 (32cc)를 이용하여 화합물 (27ba)와 동일한 방법으로 80%의 수율로 얻었다.

^1H NMR (300MHz, $\text{DSMO}-d_6$) δ = 3.87 (s, 3H), 7.07 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.84–7.86 (m, 2H), 8.03 (d, J = 7.05 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 12.71 (s, 1H)

4-Trifluoromethanesulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (33)

1-박-4-피페이돈 (1.5 g 7.5 mmol)을 THF (25 ml)에 용해시킨 후, 드라이아이스와 아세톤을 이용해 -78°C 상태로 만들어준다. -78°C 상태를 유지하면서 2M-리튬 디아이소프로필아마이드 (4.9 ml, 9.8 mmol)을 10분에 걸쳐 천천히 가하여 준다. 30분 동안 교반 시켜준 후, THF (10 ml)에 녹인 *N*-페닐-비즈(트리플루오로 메탄설폰아마이드) (2.9 g, 8.3 mmol)을 -78°C 상태를 유지하면서 10분에 걸쳐 천천히 가하여 준다. 다 가한 후 얼음을 이용해 0°C 로 유지시키며 2시간 동안 교반 시켜준다. 반응이 종결되면 반응액을 농축시켜 불순물이 존재하는 상태인 갈색 액체의 목적화합물 (2.5 g, 7.5 mmol, 100%)을 얻었다.

4-(3-Aminophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (34)

불순물이 존재하는 화합물 (33) (1.3 g, 3.93 mmol)을 DME (15 ml)에 용해시킨 후, 3-아미노페닐보로닉 산 (0.66 g, 4.32 mmol)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (136 mg, 0.12 mmol), 리튬클로라이드 (500 mg, 11.8 mmol)을 가한 후, 마지막으로 3M-탄산나트륨 (6.5 ml, 19.6 mmol)을 가하고 85°C 에서 2시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응이 종결된 후 반응액을 에틸 아세테이트 (60 ml)와 물 (60 ml)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (60 ml)로 두 번 세척한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 여과하여 농축하였다. 농축시킨 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (노말 헥산:에틸 아세테이트=9:1)을 이용해 분리 정제하여 노란색 액체의 목적화합물 (580 mg, 2.1 mmol, 54%)을 얻었다.

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) δ = 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz 1H), 5.97 (brs, 1H), 4.04 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.60 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.47 (brs, 2H), 1.48 (s, 9H)

4-(3-Acetylaminophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carb

oxylic acid tert-butyl ester (35)

화합물 (34) (550 mg, 2.02 mmol)을 디클로로메탄 (6 ml)에 용해시킨 후, 트리에틸아민 (0.84 ml, 6.06 mmol)과 아세트익 언하이드라이드 (0.35 ml, 3.03 mmol)을 가한 후, 상온에서 4시간 동안 교반 시켜준다. 반응이 종결된 후 반응액을 디클로로메탄 (40 ml)와 물 (40 ml)로 추출한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 여과하여 농축하였다. 농축시킨 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (노말 헥산:에틸 아세테이트 = 4:1)을 이용해 분리 정제하여 노란 액체의 목적화합물 (485 mg, 1.53 mmol, 76%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (s, 1H), 7.24–7.38 (m, 2H), 7.11 (d, J = 13 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.05 (brs, 2H), 3.64 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.50 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)

4-(3-Acetylamino-phenyl)-piperidine-1-carboxylic-acid-tert-butyl ester (36)

화합물 (35) (400 mg, 1.05 mmol)을 메탄올 (15 ml)에 용해시킨 후, 팔라디움 촉매 (40 mg)을 가하고, 수소가스가 공급되는 수소화 반응기를 이용해 40기압에서 3시간 동안 교반 시켜준다. 반응이 종결된 후 반응액을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여, 노란 고체의 목적화합물 (380 mg, 1.0 mmol, 95%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ = 7.41 (br, 1H), 7.31–7.20 (m, 3H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.24–4.22 (m, 2H), 2.79–2.77 (m, 2H), 2.63 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 1.83–1.79 (m, 2H), 1.62–1.56 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

N-(3-piperidin-4-yl-phenyl)-acetamide (37)

화합물 (36) (380 mg, 1.0 mmol)을 1,4-다이옥산 (5 ml)에 용해시킨 후, 염산 (1.5 ml)을 천천히 가하여 준다. 상온에서 2시간 동안 교반 시켜준 후 반응이 종결된 후 반응액을 농축시켜 노란 고체의 목적화합물 (330 mg, 1.0 mmol, 99%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.87 (s, 1H), 8.85 (brs, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.27–3.32 (m, 2H), 2.92–2.95 (m, 2H), 2.68–2.80 (m, 1H), 1.73–1.86 (m, 4H)

2-(3-Chloropropyl)-4-phenyl-2H-phthalazin-1-one (28aa)

화합물 (27aa) (515 mg, 2.32 mmol)을 DMF (5 ml)에 녹인 후, 소듐 하이드라이드 (111 mg, 2.78 mmol)를 첨가한 후 30분 교반한 뒤, 3-요오드-1-클로로 프로판 (0.37 ml, 3.48 mmol)을

첨가한 후 2시간 30분 추가 교반 하였다. 반응이 완결된 후 에틸 아세테이트 (10 ml)로 두 번 추출하고, 포화염화나트륨 용액 (10 ml)로 세척하였다. 무수황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조시킨 후 감압 농축시키고 여액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물 (675 mg, 2.26 mmol, 97%)을 얻었다.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 8.52–8.55 (m, 1H), 7.73–7.83 (m, 3H), 7.52–7.61 (m, 5H), 4.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37–2.44 (m, 2H)

***N*-(3-{1-[3-(1-oxo-4-phenyl-1*H*-phthalazin-2-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29aa)**

화합물 (28aa) (61 mg, 0.20 mmol)을 DMF (1 ml)에 녹인 후, *N*-(3-피페리딘-4-일-페닐)-아세트 아마이드 (62 mg, 0.25 mmol), Na₂CO₃ (85 mg, 0.61 mmol) 및 촉매량의 소듐 요오드화물을 첨가하고, 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 에틸 아세테이트 (10 ml)로 두 번 추출하고, 포화 염화 나트륨용액 (5 ml)을 이용하여 세척하였다. 무수황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조시킨 후 감압 농축시키고 여액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올:다이클로로메탄=1:10)로 정제하여 연한 노란색 고체의 목적 화합물을 (26 mg, 0.05 mmol, 27%)을 얻었다

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ = 8.53(d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.75–7.83(m, 3H), 7.64–7.67(m, 1H), 7.57–7.61(m, 2H), 7.52–7.55(m, 3H), 7.45(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.21(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.39(t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.16(d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.65(t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.43–2.53(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.10–2.27(m, 4H), 1.77–1.86(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(3-fluorophenyl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29ab)**

화합물 (28ab)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 47%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ = 8.53–8.56(m, 1H), 7.72–7.83(m, 3H), 7.47–7.53(m, 1H), 7.39(d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30–7.34(m, 1H), 7.27–7.28(m, 1H), 7.22(d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.90(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.38(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.10(d, *J*

= 11.2 Hz, 2H), 2.58(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42–2.50(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.03–2.23(m, 4H), 1.66–1.86(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(4-fluorophenyl)–1-oxo–1*H*–phthalazin–2-yl]–propyl}–piperidin–4-yl)–phenyl]–acetamide (29ac)**

화합물 (28ac)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 17%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.53–8.56(m, 1H), 7.74–7.82(m, 2H), 7.68–7.71(m, 1H), 7.56–7.61(m, 2H), 7.38(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29–7.32(m, 2H), 7.19–7.26(m, 3H), 6.90(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.37(t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08(d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.57(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.41–2.50(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.89–2.16(m, 8H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(2-Chlorophenyl)–1-oxo–1*H*–phthalazin–2-yl]–propyl}–piperidin–4-yl)–phenyl]–acetamide (29ad)**

화합물 (28ad)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 37%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.50–8.52(m, 1H), 7.66–7.81(m, 3H), 7.54–7.58(m, 1H), 7.44–7.51(m, 4H), 7.28–7.31(m, 2H), 7.21(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31–4.46(m, 2H), 3.17(d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.67(t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.44–2.52(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.14–2.26(m, 4H), 1.78–1.94(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(3-chlorophenyl)–1-oxo–1*H*–phthalazin–2-yl]–propyl}–piperidin–4-yl)–phenyl]–acetamide (29ae)**

화합물 (28ae)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 40%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.52–8.55(m, 1H), 7.75–7.82(m, 2H), 7.69–7.72(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.46–7.50(m, 3H), 7.40–7.43(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38(t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13(d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.61(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42–2.50(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.02–2.22(m, 4H), 1.75–1.82(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(4-chlorophenyl)–1-oxo–1*H*–phthalazin–2-yl]–propyl}–piperidin–4-yl)–phenyl]–acetamide (29af)**

화합물 (28af)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 42%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.52–8.55(m, 1H), 7.68–7.83(m, 3H), 7.49–7.57(m, 5H), 7.40(d, J = 8.1 Hz, 1H),

7.29(s, 1H), 7.21(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.37(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.11(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.59(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.41–2.54(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.99–2.22(m, 4H), 1.70–1.80(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(4-bromophenyl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29ag)**

화합물 (28ag)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 28%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.52$ – 8.55 (m, 1H), 7.75–7.83(m, 2H), 7.66–7.72(m, 4H), 7.49(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.19–7.24(m, 1H), 6.89(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.37(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.20(d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.69(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46–2.53(m, 1H), 2.22(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.79–1.95(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[1-oxo-4-(3-trifluoromethylphenyl)-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29ah)**

화합물 (28ah)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 27%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.55$ – 8.57 (m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.77–7.83(m, 4H), 7.65–7.70(m, 2H), 7.45(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30–7.38(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.38(t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10(t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.59(t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.41–2.50(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.00–2.22(m, 4H), 1.72–1.83(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[1-oxo-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29ai)**

화합물 (28ai)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 45%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.54$ – 8.57 (m, 1H), 7.78–7.84(m, 4H), 7.67–7.75(m, 3H), 7.38(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.21(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.39(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.11(d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.61(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.42–2.50(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.05–2.23(m, 4H), 1.74–1.80(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[1-oxo-4-(4-cyanophenyl)-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29aj)**

화합물 (28aj)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 48%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.55–8.58(m, 1H), 7.78–7.85(m, 4H), 7.73–7.76(m, 2H), 7.65–7.68(m, 1H), 7.31(s, 2H), 7.19–7.25(m, 1H), 7.15(s, 1H), 6.89(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38(t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05(d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.54(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40–2.47(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.99–2.15(m, 4H), 1.68–1.82(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29ak)**

화합물 (28ak)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 16%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.51–8.54(m, 1H), 7.76–7.82(m, 3H), 7.54(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44(d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28(m, 2H), 7.22(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.38(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.17(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.66(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44–2.52(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.14–2.27(m, 4H), 1.82–1.88(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[1-oxo-4-(4-trifluoromethoxyphenyl)-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29al)**

화합물 (28al)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 28%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.53–8.56(m, 1H), 7.75–7.81(m, 2H), 7.69–7.72(m, 1H), 7.63–7.66(m, 2H), 7.39(d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.29(s, 1H), 7.22(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.58(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42–2.50(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.05–2.26(m, 4H), 1.71–1.78(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(4-methylsulfanyphenyl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29am)**

화합물 (28am)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 29%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.51–8.53(m, 1H), 7.76–7.81(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.53(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29(s, 1H), 7.21(d, J =

7.9 Hz, 1H), 6.89(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.38(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.16(d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.67(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 2.43–2.52(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.14–2.25(m, 4H), 1.81–1.88(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(4–dimethylaminophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl}–piperidin–4–yl)–phenyl]–acetamide (29an)**

화합물 (28an)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 20%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.49$ – 8.52 (m, 1H), 7.85–7.88(m, 1H), 7.74–7.79(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.47–7.50(m, 3H), 7.27(s, 1H), 7.21(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.38(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.21(d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.04(s, 3H), 2.71(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45–2.55(m, 1H), 2.23–2.30(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.79–1.94(m, 4H)

***N*–(3–{1–[3–(1–oxo–4-*p*-tolyl–1*H*–phthalazin–2–yl)–propyl]–piperidin–4–yl}–phenyl)–acetamide (29ao)**

화합물 (28ao)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 19%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.51$ – 8.53 (m, 1H), 7.74–7.81(m, 3H), 7.51–7.57(m, 1H), 7.49(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27(m, 1H), 7.21(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.38(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.13(d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.62(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.36–2.48(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.09–2.24(m, 4H), 1.78–1.80(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(4–isopropylphenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl}–piperidin–4–yl)–phenyl]–acetamide (29ap)**

화합물 (28ao)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 25%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.51$ – 8.54 (m, 1H), 7.74–7.80(m, 3H), 7.52(d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.44(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.21(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.38(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.19(d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.96–3.03(m, 1H), 2.69(t, $J = 6.9$ Hz, 2H),

2.45–2.52(m, 1H), 2.21–2.26(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.79–1.90(m, 4H), 1.32(d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(2,4–difluorophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl)–piperidin–4–yl]–phenyl]–acetamide (29aq)**
화합물 (28aq)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 38%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.51$ – 8.54 (m, 1H), 7.73 – 7.83 (m, 2H), 7.42 – 7.54 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 – 7.10 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.42 – 2.53 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 – 2.22 (m, 4H), 1.80 – 1.82 (m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(3,4–difluorophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl)–piperidin–4–yl]–phenyl]–acetamide (29ar)**
화합물 (28ar)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 39%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.53$ – 8.56 (m, 1H), 7.76 – 7.85 (m, 2H), 7.69 – 7.73 (m, 1H), 7.34 – 7.48 (m, 5H), 7.28 – 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 – 2.50 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.03 – 2.20 (m, 4H), 1.74 – 1.80 (m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(2,6–difluorophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl)–piperidin–4–yl]–phenyl]–acetamide (29as)**
화합물 (28as)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 56%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.52$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 – 7.83 (m, 2H), 7.42 – 7.52 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.42 – 2.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 – 2.25 (m, 4H), 1.82 – 1.88 (m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(2,4–dichlorophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl)–piperidin–4–yl]–phenyl]–acetamide (29at)**
화합물 (28at)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 43%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.50$ – 8.53 (m, 1H), 7.74 – 7.81 (m, 2H), 7.53 – 7.61 (m, 1H), 7.41 – 7.49 (m, 3H), 7.30 –

7.35(m, 2H), 7.21(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.37(t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.14(d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.63(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.41–2.50(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.10–2.22(m, 4H), 1.79–1.81(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(3,4–dichlorophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl}–piperidin–4–yl)–phenyl]–acetamide (29au)**
화합물 (28au)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 34%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.53$ – 8.56 (m, 1H), 7.77–7.85(m, 2H), 7.69–7.72(m, 2H), 7.62(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44–7.47(m, 1H), 7.36–7.41(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.22(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.37(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.13(d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.62(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.43–2.51(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.05–2.23(m, 4H), 1.78–1.82(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(3,5–dichlorophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl}–piperidin–4–yl)–phenyl]–acetamide (29av)**
화합물 (28av)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 24%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.53$ – 8.56 (m, 1H), 7.78–7.83(m, 2H), 7.67–7.71(m, 1H), 7.50–7.52(m, 3H), 7.38(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.23(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.91(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.37(t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.09(d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.57(t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42–2.51(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.01–2.20(m, 4H), 1.71–1.79(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(4–chloro–2–fluorophenyl)–1–oxo–1*H*–phthalazin–2–yl]–propyl}–piperidin–4–yl)–phenyl]–acetamide (29aw)**

화합물 (28aw)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 25%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.50$ – 8.54 (m, 1H), 7.70–7.82(m, 2H), 7.58(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.39–7.46(m, 3H), 7.27–7.29(m, 2H), 7.21(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.32–4.42(m, 2H), 3.15(d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.64(t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.45–2.52(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.13–2.25(m, 4H), 1.82–1.88(m, 4H)

***N*–[3–(1–{3–[4–(4–chloro–3–fluorophenyl)–1–oxo–1*H*–p**

hthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29ax)

화합물 (28ax)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 26%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ = 8.53-8.56(m, 1H), 7.76-7.84(m, 2H), 7.70-7.73(m, 1H), 7.57(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.46(m, 4H), 7.30(s, 1H), 7.21(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37(t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09(d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.58(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43-2.51(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.03-2.20(m, 4H), 1.71-1.79(m, 4H)

N-[3-(1-{3-[4-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29ay)

화합물 (28ay)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 49%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ = 8.54-8.57(m, 1H), 7.95(s, 1H), 7.78-7.86(m, 2H), 7.63-7.74(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.40(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.22(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.38(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13(d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.43-2.53(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.03-2.24(m, 4H), 1.80-1.86(m, 4H)

N-[3-(1-{3-[1-oxo-4-(2,3,5-trifluorophenyl)-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29az)

화합물 (28az)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 48%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ = 8.51-8.54(m, 1H), 7.77-7.85(m, 2H), 7.46-7.48(m, 2H), 7.41(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.21(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09-7.16(m, 1H), 7.03-7.07(m, 1H), 6.89(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.38(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12(d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.61(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.03-2.23(m, 4H), 1.78-1.81(m, 4H)

N-(3-{1-[3-(1-oxo-4-pentafluorophenyl)-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl)-acetamide (29ba)

화합물 (28ba)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 28%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.52–8.55(m, 1H), 7.78–7.86(m, 2H), 7.32–7.40(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.21(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88(d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.37(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09(d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.57(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41–2.49(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.05–2.22(m, 4H), 1.71–1.77(m, 4H)

***N*-(3-{1-[3-(1-oxo-4-thiophen-2-yl-1*H*-phthalazin-2-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29ca)**

화합물 (28ca)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 36%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.51–8.55(m, 1H), 8.10–8.14(m, 1H), 7.79–7.84(m, 2H), 7.42–7.51(m, 4H), 7.28(s, 1H), 7.19–7.22(m, 1H), 6.89(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17(d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.67(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.43–2.53(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.10–2.28(m, 4H), 1.79–1.86(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(5-methylthiophen-2-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29cb)**

화합물 (28cb)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 39%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.50–8.53(m, 1H), 8.14–8.17(m, 1H), 7.80–7.83(m, 2H), 7.43–7.44(m, 2H), 7.20–7.25(m, 3H), 6.90(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85–6.86(m, 1H), 4.37(t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.18(d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.67(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57(s, 3H), 2.47–2.51(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.15–2.25(m, 4H), 1.78–1.88(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29cc)**

화합물 (28cc)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 43%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.51–8.54(m, 1H), 8.10–8.13(m, 1H), 7.80–7.86(m, 2H), 7.43(d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.20–7.26(m, 3H), 7.02(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.89(d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17(d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.66(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46–2.52(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.14–2.26(m, 4H), 1.82–1.86(m, 4H)

***N*-[3-{1-[3-(4-furan-2-yl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl]-acetamide (29ad)**

화합물 (28cd)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 27%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 8.50-8.53(m, 1H), 8.34-8.37(m, 1H), 7.78-7.87(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.43(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.23(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94(d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60-6.62(m, 1H), 4.39(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.17(d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.66(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.08-2.26(m, 4H), 1.78-1.87(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(5-methylfuran-2-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29ce)**

화합물 (28ce)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 38%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 8.50(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.87(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.46(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.19-6.20(m, 1H), 4.38(t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.21(d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.69(t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.48-2.54(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.20-2.31(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.76-1.92(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(5-methylisoxazol-3-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29cf)**

화합물 (28cf)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 46%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 8.93(dd, *J* = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 8.50(dd, *J* = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 7.79-7.91(m, 2H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.90(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.40(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.10(d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.60(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 2.44-2.51(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.03-2.21(m, 4H), 1.71-1.77(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29cg)**

화합물 (28cg)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 23%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.53–8.55 (m, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73–7.82 (m, 2H), 7.67–7.70 (m, 2H), 7.42–7.49 (m, 3H), 7.28–7.36 (m, 1H), 7.17–7.24 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47–2.53 (m, 1H), 2.22–2.36 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.89–2.02 (m, 2H), 1.80–1.84 (m, 2H)

***N*-(3-{1-[3-(4-benzo[b]thiophen-3-yl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29ch)**

화합물 (28ch)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 39%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 8.54–8.57 (m, 1H), 7.65–7.98 (m, 6H), 7.35–7.44 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87–6.93 (m, 1H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43–2.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.01–2.28 (m, 4H), 1.80–1.88 (m, 4H)

***N*-(3-{1-[3-(1-oxo-4-pyrazin-2-yl-1*H*-phthalazin-2-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29ci)**

화합물 (28ci)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 57%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.21(s, 1H), 8.69–8.72(m, 2H), 8.53–8.57(m, 2H), 7.80–7.86(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.22(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44(t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.10(d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.61(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.41–2.51(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.03–2.26(m, 4H), 1.74–1.79(m, 4H)

***N*-(3-{1-[3-(1-oxo-4-pyridin-2-yl-1*H*-phthalazin-2-yl)-propyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-acetamide (29cj)**

화합물 (28cj)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 45%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.75–8.77(m, 1H), 8.50–8.53(m, 1H), 8.43–8.46(m, 1H), 7.88–7.90(m, 2H), 7.78–7.90(m, 2H), 7.78–7.83(m, 2H), 7.49–7.55(m, 1H), 7.40–7.44(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.21(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.14(d, J = 11.2 Hz, 2H),

2.64(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42–2.50(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.10–2.28(m, 4H), 1.78–1.90(m, 4H)

***N*-(3-{1-[3-(1-oxo-4-pyridin-3-yl)-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl)-acetamide (29ck)**

화합물 (28ck)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 27%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.89(s, 1H), 8.77(d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.56(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94–7.97 (m, 1H), 7.77–7.85(m, 2H), 7.69–7.71(m, 1H), 7.47–7.52(m, 1H), 7.38(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39(t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.04(d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.53(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40–2.48(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.98–2.14(m, 4H), 1.63–1.79(m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29cl)**

화합물 (28cl)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 52%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.66(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54–8.57(m, 1H), 7.95(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.81–7.85 (m, 2H), 7.66–7.69(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.53(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.21(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13(d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.63(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42–2.53(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.14–2.22(m, 4H), 1.78–1.81 (m, 4H)

***N*-[3-(1-{3-[4-(6-methylpyridin-3-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-phenyl]-acetamide (29cm)**

화합물 (28cm)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 35%의 수율로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.75(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53–8.56(m, 1H), 7.76–7.86(m, 3H), 7.69–7.72(m, 1H), 7.38–7.43(m, 2H), 7.34(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.22(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16(d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.68(s, 3H), 2.64–2.68(m, 2H), 2.45–2.55(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.13–2.25(m, 4H), 1.80–1.87(m, 4H)

***N*-(3-{1-[3-(1-oxo-4-pyridin-4-yl)-1*H*-phthalazin-2-yl**

) -propyl]-piperidin-4-yl]-phenyl)-acetamide (29cn)

화합물 (28cn)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 48%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.81 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.54–8.57 (m, 1H), 7.77–7.86 (m, 2H), 7.71–7.74 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43–2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09–2.25 (m, 4H), 1.75–1.82 (m, 4H)

N-[3-(1-{3-[4-(2-chloropyridin-4-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl]-phenyl)-acetamide (29co)

화합물 (28co)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 35%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.54–8.59 (m, 2H), 7.81–7.86 (m, 2H), 7.70–7.73 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47–2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12–2.25 (m, 4H), 1.81–1.84 (m, 4H)

N-[3-(1-{3-[4-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl]-phenyl)-acetamide (29cp)

화합물 (28cp)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 44%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.53–8.58 (m, 2H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81–7.86 (m, 2H), 7.66–7.69 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46–2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02–2.23 (m, 4H), 1.73–1.82 (m, 4H)

N-[3-(1-{3-[4-(5-chloropyridin-3-yl)-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl]-propyl]-piperidin-4-yl]-phenyl)-acetamide (29cq)

화합물 (28cq)를 이용하여 화합물 (29aa)와 동일한 방법으로 41%의 수율로 얻었다.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.75 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 2H), 8.54–8.57 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81–7.86 (m, 2H), 7.68–7.71 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47–2.53 (m, 1H), 2.20–2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.84–1.89 (m, 4H)



IV. 결론

비만 치료제 타겟 중 하나인 새로운 MCH-R1 antagonist를 개발하기 위해 aryl piperidine moiety를 함유하는 pyridazinone 유도체를 고안하였다. Pyridazinone 골격을 중심으로 5, 6번 위치에 아릴기가 도입된 유도체 (1,2), 6번 위치에 아릴기를 고정시킨후, 4,5번 위치에 dimethyl (3), cyclohexane (4), thiophene (5), 그리고 phenyl (6)기가 치환 혹은 fused된 유도체 화합물들을 합성하였으며, MCH-R1에 대한 선행 약효 검색결과 4-arylpthalazinone (6) 화합물이 높은 결합능을 보였으며 이를 바탕으로 최적화 연구를 수행하였다.

Phthalazinone의 4번 위치에 다양한 치환체를 포함하는 aryl 혹은 5 혹은 6 각형의 heteroaryl기가 도입된 유도체들 (29)을 합성하였다. 이 유도체 화합물들은 phthalazinone 골격을 가진 중간체 (27)에 *N*-알킬화 반응후, aryl piperidine 화합물과의 커플링 반응을 통해 쉽게 합성하였다. 중간체 (27)는 4번 위치에 아릴 그룹인 경우에는 phthalic anhydride를 출발물질로 하여 다양한 치환체가 도입된 Grignard 화합물을 이용하여 첨가반응과 고리화반응을 통해 합성하였고, 헤테로아릴 그룹인 경우엔 2-bromo benzoic acid를 출발물질로 하여 lithiation 반응을 통한 heteroaryl ester와의 아실화 반응과 고리화반응을 통해 합성하였다.

위에서 합성한 유도체 화합물들에 대한 MCH-R1 수용체에 대한 약효 결과를 보면 아릴 그룹의 경우, *ortho*와 *meta*위치보다 *para* 위치에 치환체가 있을 경우 높은 결합능을 보였고, 이중으로 치환된 경우에는 2,4-위치보다는 3,4-위치에 치환체가 있을 때

높은 결합능을 보였다. 특히, 3,4-di-fluoro로 치환된 화합물 (29ar)의 경우 IC_{50} 값이 1nM로 가장 높은 결합능을 보였다. 헤테로아릴 그룹인 경우, 클로로기가 도입된 경우 높은 결합능을 보였으며, 특히 5-클로로 싸이오펜 (29cc)인 경우 IC_{50} 값이 10nM로 높은 결합능을 보였으며, 3-와 4-피리딘(29cq, 29co)인 경우에도 비슷한 결합능을 보였다.



V. 참고문헌

- (1) (a) 김창중, ‘비만과 건강’, 중앙대학교 출판부 (b) 김용성, ‘비만치료제’, 대한내과학회지 제63권 부록2호
- (2) (a) Jeon, M. K.; Cheon, H. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 504–538. (b) Rokosz, L. L. *Expert. Opin. Drug. Discov.* **2007**, *2*, 1301–1327. (C) Mendez–Andino, J. L.; Wos, J. A. *Drug. Discov. Today.* **2007**, *12*, 972–979.
- (3) Kawauchi, H.; Kawazoe, I.; Tsubokawa, M.; Kishida, M.; Baker, B. I. *Nature.* **1983**, *305*, 321–323.
- (4) Saito, Y.; Nothacker, H–P.; Wang, Z.; Lin, S. H. S.; Leslie, F.; Civelli, O. *Nature.* **1999**, *400*, 265–269.
- (5) Chambers, J.; Ames, R. S.; Bergsma, D.; Muir, A.; Fitzgerald, L. R.; Hervieu, G.; Dytko, G. M.; Foley, J. J.; Martin, J.; Liu, W–S.; Park, J.; Ellis, C.; Ganguly, S.; Konchar, S.; Cluderay, J.; Leslie, R.; Wilson, S.; Sarau, H. M. *Nature.* **1999**, *400*, 261–265.
- (6) Bachner, D.; Kreienkamp, H–J.; Weise, C.; Buck, F.; Richter, D. *FEBS. Lett.* **1999**, *451*, 522–524.
- (7) An, S.; Cutler, G.; Zhao, J. J.; Huang, S–G.; Tian, H.; Li, W.; Liang, L.; Rich, M.; Bakleh, A.; Du, J.; Chen, J–L.; Dai, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2001**, *98*, 7576–7581.
- (8) Saler, A.W.; Sano, H.; Zeng, Z.; McDonald, T. P.; Pan, J.; Pong, S–S.; Feighner, S. D.; Tan, C. P.; Fukami, T.; Iwaasa, H.; Hreniuk, D. L.; Morin, N. R.; Sadowski, S. J.; Ito, M.; Ito, M.; Bansal, A.; Ky, B.; Figueroa, D. J.; Jiang, Q.; Austin, C. P.;

MacNeil, D. J.; Ishihara, A.; Ihara, M.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L. H. T.; Howard, A. D.; Liu, Q. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2001**, *98*, 7564–7569.

(9) Schwartz, M. W.; Gelling, R. W. *Nat. Med.* **2002**, *8*, 825–830.

(10) Takekawa, S.; Asami, A.; Ishihara, Y.; Terauchi, J.; Kato, K.; Shimomura, Y.; Mori, M.; Murakoshi, H.; Kato, K.; Suzuki, N.; Nishimura, O.; Fujino, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *483*, 129–135.

(11) Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; Deleon, J.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Vaysse, P. J.; Forray, C. *Nat. Med.* **2002**, *8*, 825–830.

(12) www.iddb.com/Thomson Current Drug: Drug report for NGD-4715, **2007**.

(13) (a) Surman, M. D.; Freeman, E. E.; Grabowski, J. F.; Hadden, M.; Henderson, A. J.; Jiang, G.; Jiang, X.; Luche, M.; Khmelnitsky, Y.; Vickers, S.; Viggers, J.; Cheetham, S.; Guzzo, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7015–7019. (b) Hadden, M.; Deering, D. M.; Henderson, A. J.; Surman, M. D.; Luche, M.; Khmelnitsky, Y.; Vickers, S.; Viggers, J.; Cheetham, S.; Guzzo, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7020–7023. (c) Henderson, A. J.; Deering, D. M.; Grabowski, J. F.; Hadden, M.; Jiang, X.; Khmelnitsky, Y.; Luche, M.; Surman, M. D.; Cheetham, S.; Vickers, S.; Viggers, J.; Guzzo, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7024–7028.

- (14) Hertzog, D. L.; Al-Barazanji, K. A.; Bigham, E. C.; Bishop, M. J.; Britt, C. S.; Carlton, D. L.; Cooper, J. P.; Daniel, A. J.; Garrido, D. M.; Goetz, A. S.; Grizzle, M. K.; Guo, Y. C.; Handlon, A. L.; Ignar, D. M.; Morgan, R. O.; Peat, A. J.; Tavares, F. X.; Zhou, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4723–4727.
- (15) Witty, D. R.; Bateson, J.; Hervieu, G. J.; Al-Barazanji, K.; Jeffrey, P.; Hamprecht, D.; Haynes, A.; Johnson, C. N.; Muir, A. I.; O' Hanlon, P. J.; Stemp, G.; Stevens, A. J.; Thewlis, K.; Winborn, K. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4872–4878.
- (16) Tavares, F. X.; Al-Barazanji, K. A.; Bigham, E. C.; Bishop, M. J.; Britt, C. S.; Carlton, D. L.; Feldman, P. L.; Goetz, A. S.; Grizzle, M. K.; Guo, Y. C.; Handlon, A. L.; Hertzog, D. L.; Ignar, D. M.; Lang, D. G.; Ott, R. J.; Peat, A. J.; Zhou, H-Q. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7095–7107.
- (17) David, D. J.; Klemenhausen, K. C.; Holick, K. A.; Saxe, M. D.; Mendez, I.; Santrarelli, L.; Craig, D. A.; Zhong, H.; Swanson, C. J.; Hegde, L. G.; Ping, X. I.; Dong, D.; Marzabadi, M. R.; Gerald, C. P.; Hen, R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321*(1), 237–248.
- (18) Mohammad, M.; Allen, J.; Kai, L.; Chien-An, C.; John, D.; John, W. Synaptic Pharmaceutical Corp. WO 2004/004714, **2004**.
- (19) Giroux, A. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *44*(2), 233–235.
- (20) Coelho, A.; Sotelo, E.; Novoa, H.; Peeters, O. M.; Blaton, N.; Ravina, E. *Tetrahedron*, **2004**, *60*(52), 12177–12190.

- (21) Altman, M. D.; Bilodeau, M. T.; Lim, J-W.; Northrup, A.; Stanton, M. G.; Taoka, B. M.; Merck Sharp andamp.; Dohme Corp. WO 2010/83145, **2010**.
- (22) Yamaguchi, M.; Kamei, K.; Koga, T.; Akima, M.; Kuroki, T.; Ohi, N. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4052.
- (23) Parham, W. E.; Bradsher, C. K.; Edgar, K. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1057.
- (24) Goss, J. M.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7651.
- (25) Lee, S.; Kim, G.-D.; Park, W.-K.; Cho, H.; Lee, B. H.; Yoo, S.-e.; Kong, J. Y. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* **2006**, *53*, 242.

