

도파민 수용체 기능 조절 리간드 도출을
위한 isoxazolylpiperidinylpiperazine
화합물 합성

정선호 교수 지도

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2007년 5월

성신여자대학교 대학원

화 학 과

오 지 선

인 준 서

오지선의 석사학위 논문으로 인준함

심사위원 고 훈 영 (인)

심사위원 정 선 호 (인)

심사위원 배 애 님 (인)

성신여자대학교 대학원

목 차

논문개요

LIST OF FIGURES

LIST OF SCHEMES

LIST OF TABLES

I. 서론.....	1
II. 결과 및 고찰.....	13
1. Building Block I의 합성.....	13
2. Building Block II의 합성.....	17
3. 환원 아민화 반응을 통한 Main Scaffold의 합성.....	22
4. 합성된 리간드들의 생물학적 활성.....	25
III. 결론.....	29
IV. 실험.....	30
1. 실험기기.....	30
2. 시약.....	31
3. 실험방법.....	32

REFERENCE

ABSTRACT

APPENDIX

감사의 글

논문 개요

GPCR은 생체 내에서 다양한 생리 또는 병리현상을 매개하는 과정에서 중추적인 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다. 그 중 도파민은 뇌에서 신경전달물질로서 역할을 하며 도파민 수용체에 활성을 가진다. 도파민의 전달 시스템에 장애가 생기면 정신분열증 등의 증상이 발병한다.

이 논문에는 이소옥사졸일 피페리딘일 피페라진 화합물들의 설계 및 합성과 도파민 D₃, D₄ 수용체에 대한 생리활성 결과가 기술되어있다.

다양한 이소옥사졸일 피페리딘일 피페라진 유도체들이 설계되었으며 설계된 화합물들은 잘 확립된 환원 아민화 공정에 의하여 building block I 과 II로부터 합성되었다. Building block I 은 2-피페리딘메탄올로부터 보호, PCC 산화, 환원 아민화와 탈보호의 4단계 반응순서에 의해 제조되었다. 이 같은 방법으로 12종류의 building block I 화합물들이 26~41%의 수율로 얻어졌다. 6종류의 building block II인 알킬이소옥사졸일 알데히드 유도체들은 알데히드들로부터 옥심생성, 니트릴 옥사이드 고리첨가와 PCC 산화의 3단계 반응 순서를 통하여 29~61%의 수율로 얻을 수 있었다.

환원 아민화 반응을 이용한 building block I 과 II의 짝지움을 통하여 총 30종류의 이소옥사졸일 피페리딘일 피페라진 유도체들이 얻어졌으며 이 화합물들의 도파민 D₃와 D₄ 수용체에 대한 생체의 결합친화도가 측정되었다. 합성된 유도체들 중 화합물 SOSJ-10206과 SOSJ-10103이 각각 D₃ 및 D₄ 수용체에 대하여 가장 좋은 결합 친화도를 나타내었다. (IC₅₀ 0.7 and 1.1 μ M)

LIST OF FIGURES

Figure 1. G-단백질 연결 수용체의 7개의 세포막 나선 구조	1
Figure 2. G-단백질 연결 수용체의 메카니즘	2
Figure 3. 신경 전달 물질	3
Figure 4. 도파민 수용체 길항제	5
Figure 5. D ₃ , D ₄ 수용체에 대한 새로운 리간드 분자모형.....	7
Figure 6. 이소옥사졸린 유도체의 분자 구조	8
Figure 7. 도출된 분자 모형	9
Figure 8. 이소옥사졸린 피페리딘일 피페라진 분자 구조	11

LIST OF SCHEMES

Scheme 1. 역합성	12
Scheme 2. 보호화 반응과 산화 반응	14
Scheme 3. Building block I 의 합성	16
Scheme 4. 니트릴 옥사이드를 통한 [3+ 2] 고리화 반응	18
Scheme 5. 옥심의 합성	19
Scheme 6. 이소옥사졸일 알코올의 합성	20
Scheme 7. 이소옥사졸일 알데히드의 합성	21
Scheme 8. 환원 아민화 반응	22

LIST OF TABLES

Table 1. 화합물 9와 2 합성의 반응 시간 및 수율	16
Table 2. 옥심류 합성의 반응 시간 및 수율	19
Table 3. 이소옥사졸일 알코올 합성의 반응 시간 및 수율	20
Table 4. 이소옥사졸일 알데히드 합성의 반응 시간 및 수율	21
Table 5. 화합물 1 합성의 반응 시간 및 수율	23
Table 6. 라이브러리의 구성.....	24
Table 7. 도파민 수용체에 대한 친화력($10\mu\text{M}$) 및 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	25

I. 서론

G-단백질 연결 수용체(G-Protein Coupled Receptor, GPCR)는 세포 수용체 단백질 중 가장 큰 거대그룹(superfamily)을 구성하며, 다양한 길이의 세포외 세포질 고리가 3개씩 연결되어있는 7개의 세포막 나선(transmembrane helices, TMH)으로 되어있다(Fig 1). G-단백질 연결 수용체는 가장 큰 부분을 차지하는 세포막 수용체이며, 약 800여 가지의 GPCR들이 포유동물에 존재하는 것으로 규명 되었다. 현재까지 GPCR은 신경전달물질 , 내분비 호르몬 , 사이토카인 , 향기 , 빛과 같은 다양한 세포외 자극(extracellular stimuli)에 의해 활성화되어 다양한 세포 반응을 매개한다. 이중에서 특이적 단백질, 펩타이드, 아미노산, 핵산 또는 지방산 유도체(fatty acid derivative)들과 같은 신호전달 물질들은 특정 세포에서 분비되어 특이적 수용체를 갖는 적중세포(target cell)에 세포반응을 유도하게 된다.^{1),2)}

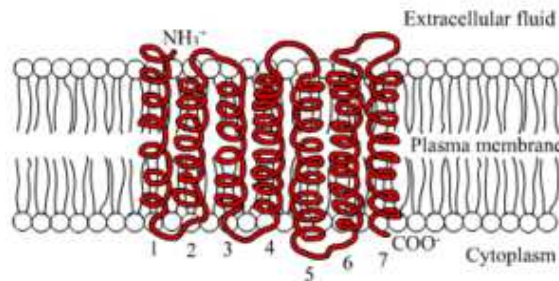


Figure 1. G-단백질 연결 수용체의 7개의 세포막 나선 구조

GPCR은 세포 내 G-단백질(G-protein)의 활성을 통해서 세포 내 신호전달과정을 촉발하게 되는데, G-단백질은 수용체에 의해서 GTP와 결합이 유도됨으로써 활성화되고, 다시 GDP형태로 변환됨으로써 불활성화 된다. 이

어서 활성화된 G-단백질들은 세포내의 다양한 신호전달분자 (effector)들의 활성을 유도함으로써 하위 신호전달을 매개하게 된다(Fig 2). 생체 내에서 GPCR들은 사이토카인(cytokine) 수용체들의 예에서 보인 것처럼 다양한 생리 또는 병리현상을 매개하는 과정에서 중추적인 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다. 따라서 GPCR에 대한 연구는 현재 학술적인 연구대상으로써 뿐만 아니라 신약개발의 중요한 목표로 생각되고 있으며, 현재 많은 대학 연구소와 거대 제약회사의 중요 연구대상이다.

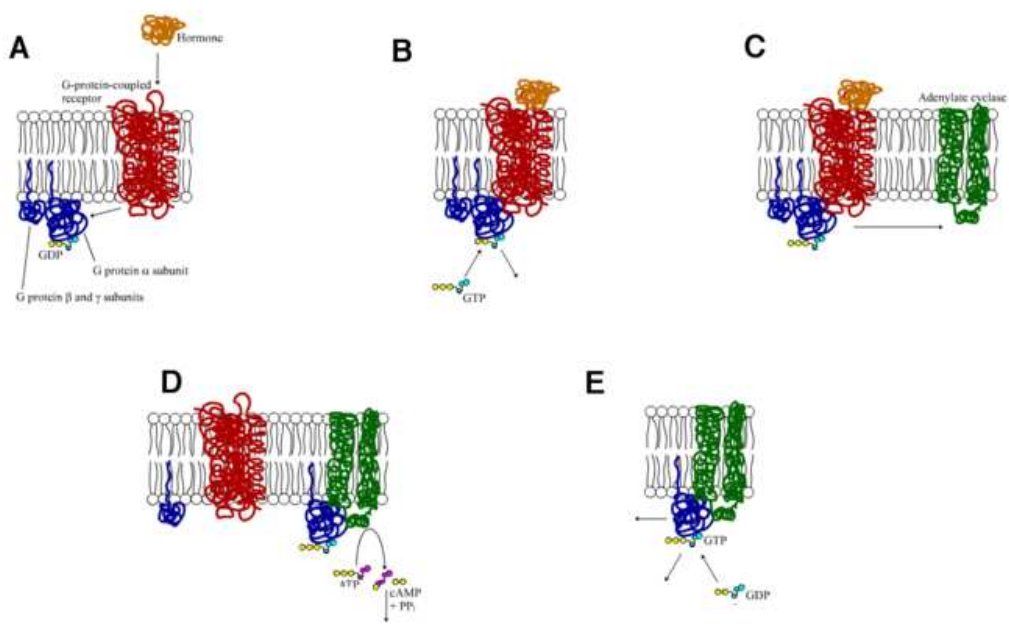


Figure 2. G-단백질 연결 수용체의 메카니즘

신경전달물질(neurotransmitter)은 GPCR에 속하는 운동기능 및 여러 가지 신경생리기능에 관여하는 물질로, 뇌를 비롯하여 체내의 신경 세포에서 방출되어 인접해 있는 신경 세포 등에 정보를 전달하는 일련의 물질을 일컫는데, 수십 종류가 발견되었다. 아세틸콜린, 글리신, 아스파라긴산, 도파민, 아드레날린, 노르아드레날린, 바소프레신, 히스타민, 세로토닌 등이 여기에 속

한다(Fig 3).

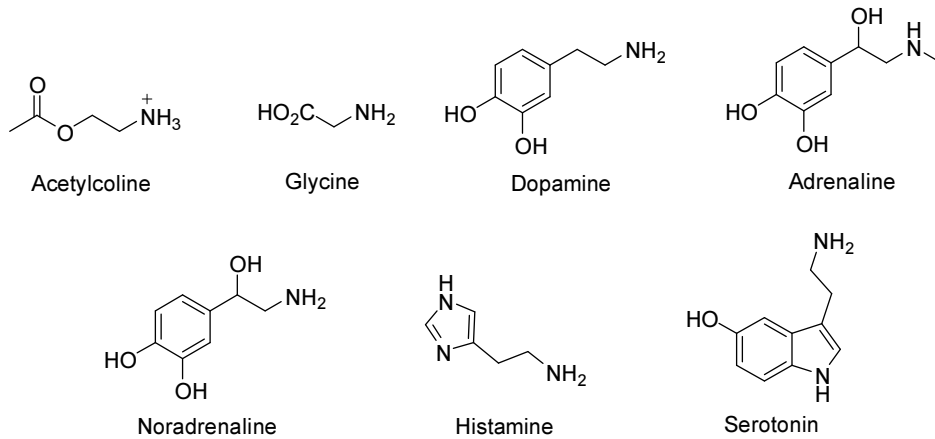


Figure 3. 신경 전달 물질

그 중, 1952년 스웨덴의 A. Carlsson과 N.-Å. Hillarp에 의해 발견된 도파민은 모노아민(monoamine)이라는 것에서 착안해 도파민(dopamine)이라 이름 지어졌다.³⁾ 도파민은 인체에서 자연적으로 만들어지는 베타-페닐에틸아민(β -phenylethylamine or phenethylamine)으로 뇌에서 신경전달물질로써 역할을 하며, 다섯 가지 종류의 도파민 수용체(D₁, D₂, D₃, D₄, D₅)에 활성을 가진다.⁴⁾

도파민은 간단한 아미노산 유도체로써 특히 뇌에서 작용하는 중요한 신경전달물질이다. 우리 뇌에서 도파민 신경계는 운동기능의 조절(이 부분이 문제가 생기면 파킨슨병이 발병한다.)을 비롯하여, 인식, 감정, 그리고 기분의 조절(이 부분에 문제가 발생하면 정신분열증이 발병한다고 믿어진다.)에 관여한다. 또한 도파민 신경계는 코카인과 필로폰과 같은 남용약물의 중독에 관여한다.⁵⁾

도파민은 시상하부(hypothalamus)에서 방출된 신경호르몬(neurohormone)이기도하다. 호르몬으로써의 기능은 뇌하수체전엽에서 프로락틴(prolactin)

이 방출되는 것을 억제시킨다.

도파민은 교감신경계에 작용하는 약물로 제공할 수 있으며, 심박수와 혈압 증가의 효과를 볼 수 있다. 하지만 혈액 뇌관문을 지나갈 수 없기에 중추신경계에 약품으로써 직접적인 효과를 얻을 수 없다. 도파민의 전구체인 L-DOPA는 혈액 뇌관문을 지나갈 수 있으므로, 파킨슨병(Parkinson's disease)과 도파-반응성 근긴장 이상증(dopa-responsive dystonia) 같은 질병을 가진 환자의 뇌의 도파민 양을 증가시키기 위해 사용할 수 있다.

파킨슨병이나 정신분열증(schizophrenia), 헌팅톤 무도병(Huntington's disease) 등의 질병은 도파민의 전달 시스템 장애로 인하여 발병한다. 특히, 뇌의 도파민 신경계의 과도한 활성화가 정신분열증을 야기한다. 정신분열증 환자의 증상은 외향적 증상 및 내향적 증상으로 구분할 수 있는데, 외향적 증상으로는 과대망상, 환각, 그리고 논리적인 추리를 진행할 수 없는 사고의 장애를 들 수 있고, 내향적 증상으로는 감정이 매우 둔해지고 사회에서 격리되는 것이다.⁶⁾

도파민은 도파민 수용체를 통해 작용하는데 이를 차단하는 물질인 도파민 수용체 길항제(dopamine receptor antagonist, Fig. 4)는 정신 분열증의 증상을 호전시키는 반면, 도파민의 전구물질인 L-DOPA나 암페타민(amphetamine)같이 도파민성 신경활성을 항진시키는 물질들은 정신 분열증의 증상을 악화시킨다.

도파민과 결합하여 작용을 나타내는 도파민 수용체는 약리학적으로 D₁과 D₂로 구분된다. 대부분의 약물들이 그러하듯이 D₂ 수용체 길항제의 경우도 심각한 부작용을 수반한다. 특히 추체외로증상(extrapyramidal symptoms, EPS)은 D₂ 수용체가 차단되면서 나타나는 증세인데 마치 파킨슨 병과 같은 증상이 나타난다. 이러한 증상이 계속 진행되면 회복되지 않은 증상(tardive dyskinesia)으로 진행되어 환자는 매우 비인간적인 삶을 살아가게 된다.

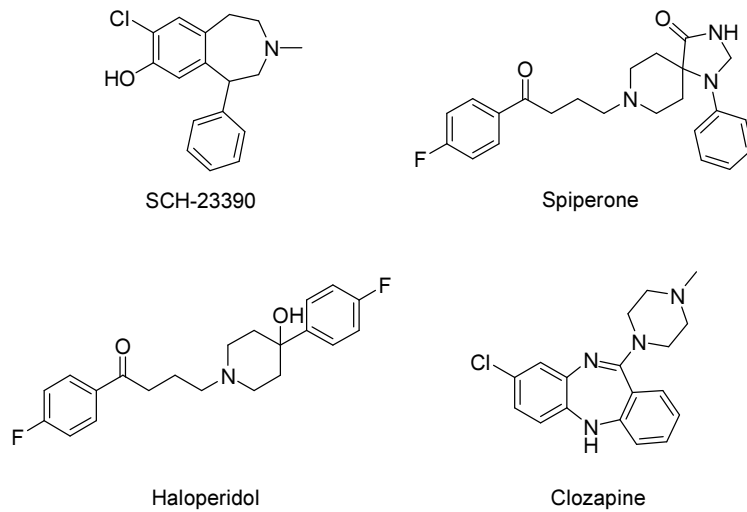


Figure 4. 도파민 수용체 길항제

한편, 약리학적으로 D_1 과 D_2 로 분리되던 도파민 수용체는 분자생물학의 도입으로 구조와 제약의 유사성에 따라 5개로 세분화되었는데, $D_1 \rightarrow D_{11}$, D_5 로 $D_2 \rightarrow D_{22}$, D_3 , D_4 로 세분되었다. 이중 D_3 도파민 수용체는 뇌에서 분포나 기존의 약물에 대한 관련성을 비교해 봤을 때 정신분열증과 밀접한 관련성이 있다고 본다.

D_1 -류 수용체는 구조적으로 유사하고 G-단백질의 G_s / G_{olf} class에 결합을 통한 아데닐일 사이클레이즈(adenylyl cyclase, AC)의 활성화와 연관되어 있다. D_2 -류 수용체의 자극은 AC 활성을 억제함으로써 G-단백질의 G_i / G_o class와 결합을 한다.

D_2 와 D_3 도파민 수용체는 아미노산의 약 46%가 유사성을 보인다. 하지만 D_2 와 D_3 수용체의 세포막 사이(transmembrane spanning, TMS) 부분은 78%가 유사하다. D_2 와 D_3 수용체의 구조가 유사성을 보임에도 불구하고 두 수용체에 4가지 차이점이 있다; (1) 신경해부학적인 부위, (2) 수용체의 발현 정도, (3) 수용체 자극 반응의 효능, (4) 조절과 민감성의 감소. D_2 와 D_3 수용체 결합 위치의 유사성이 크기 때문에 두 수용체의 약리학적 성질

(pharmacologic properties)이 비슷하고 D₂, D₃ 수용체에 선택적으로 결합하는 화합물을 얻기가 어렵다.⁷⁾

도파민 아류형 각각에 선택성을 가진 화합물이 부족하기 때문에 D₁-류와 D₂-류 수용체의 다른 아류형들의 약리적 생리학적 역할을 완벽히 이해하기는 힘들다.

추체외로 부작용(extrapyramidal side effect)이 선조체에 있는 D₂-류 수용체의 만성적인 폐쇄에 의해 나타나는 것에 반하여 항정신병의 임상 효과는 중뇌변연계(mesolimbic system)에 있는 D₂-류 수용체의 작용에 의한 것이다. 뇌의 변연계의 D₃-류 수용체는 추체외로 부작용의 위험을 감소시키는 항정신병약 개발을 위한 목표가 될 것이다. 이 가설은 가장 전형적인 항정신병약이 D₃에 비하여 D₂에 높은 친화력을 나타내는 결과가 뒷받침해 준다. 반대로, 부정형(不定型)의 항정신병약은 D₂와 D₃ 수용체 둘 다 높은 친화력을 가지며 항정신병약 부작용의 위험도 낮다. 그러므로 D₃ 수용체에 높은 친화력을 가지고 D₂ 수용체에는 낮은 친화력을 보이는 도파민 길항제는 추체외로 부작용 원인의 가능성을 감소시킨 항정신병약으로 유용할 것이라 예측된다. 최근 연구 결과 중 하나는 D₃ 수용체 자극이 코카인 효과를 강화시키도록 조정한다고 한다. 그러므로 D₃ 수용체 길항제는 코카인 남용 치료제로써 유용할 것이다.⁸⁾

당 연구팀은 기존에 연구 발표된 도파민 D₃, D₄ 수용체들의 길항제로서 작용하는 약물들의 공통적인 모형의 고려해야 할 중요한 부분들을 토대로 새로운 리간드 분자들의 모형을 설계한 바 있다(Fig. 5). 이 분자를 설계하는데 고려한 중요한 부분들은 다음과 같이 요약된다.

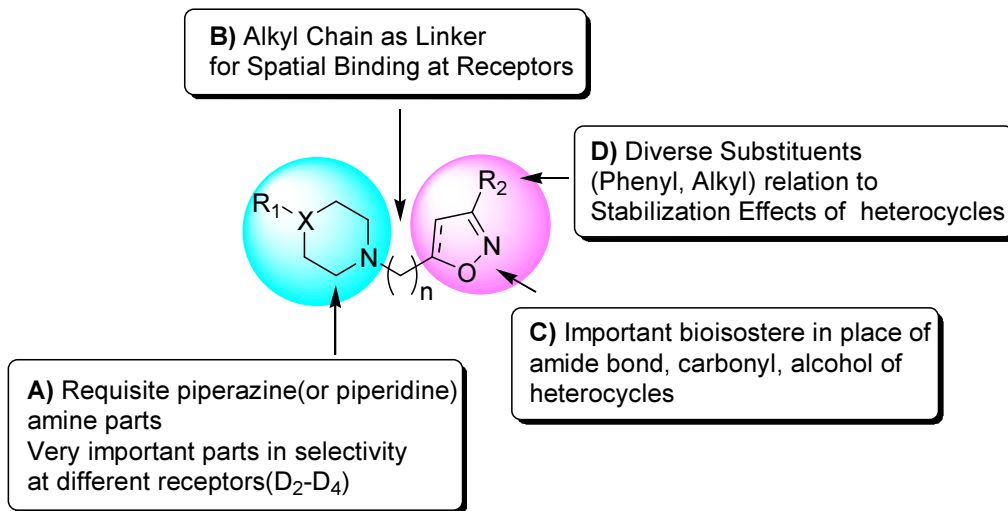


Figure 5. D₃, D₄ 수용체에 대한 새로운 리간드 분자모형

- (1) **A**부분은 피페라진(또는 피페리딘) 아민 부분으로 다른 수용체(D₂~D₄)의 선택성에 중요한 부분이다.
- (2) **B**부분은 알킬 사슬 고리 부분으로 도파민 수용체에 결합하는 이소옥사졸(린) 부분과, 피페라진(또는 피페리딘) 부분의 연결고리로서 n=1~4까지 다양하게 변형할 수 있으며, 이를 통해 수용체에 이소옥사졸(린) 부분과, 피페라진(또는 피페리딘) 부분이 좀 더 잘 결합 할 수 있도록 조절이 가능하다.
- (3) **C**부분은 알코올그룹, 카보닐그룹, 아마이드그룹이나 인돌, 이미다졸, 푸로피리딘, 벤조피라졸, 벤조푸란 등의 헤테로사이클과 유사한 생리활성을 가질 수 있는 헤테로고리로서 이소옥사졸(isoxazole)과 이소옥사졸린(isoxazoline)의 골격을 도입했다.
- (4) R₁과 R₂는 다양한 치환기를 도입함으로써 치환기에 따른 도파민 수용체에 대한 더 좋은 친화력을 기대할 수 있다.

이를 바탕으로 당 연구팀에서 다음의 분자모델을 완성하여 R₁, R₂ 그리고

알킬 사슬 길이가 변화된 다양한 이소옥사졸린 화합물들을 합성한 바 있다 (Fig. 6). 이소옥사졸린 부분에는 키랄 중심이 존재하므로, 광학적 성질을 띠는 화합물도 합성하였다.

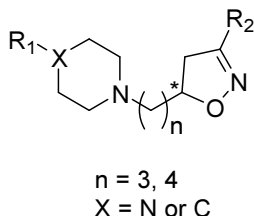


Figure 6. 이소옥사졸린 유도체의 분자 구조

이들 중 알킬 사슬 길이가 $n=3\sim 4$ 일 때, 표준 약물로 사용된 할로페리돌에 비해 D_3 , D_4 수용체에 높은 선택성을 보였다. 분리된 이성질체에 대한 약리적 활성은 라세믹 화합물이나 광학적 활성을 갖는 화합물들이 비슷한 결합 친화력을 보이는 것을 알 수 있었다.^{9),10)}

당 연구팀에서는 이를 토대로 약물 효능을 좀 더 높이기 위한 구조변형을 시도하였다.

구조변형을 하는 방법에는 여러 가지가 있는데, 그 첫 번째가 사슬의 수를 변화시키는 것이다. 일반적으로 탄소 사슬의 수를 변화시키는데, 이에 따라 약리효능의 증가를 기대할 수 있다. 하지만 수가 너무 증가하면 효능이 떨어지기도 한다. 두 번째는 사슬가지의 변형이다. 친유성과의 관계가 중요한 경우 사슬가지가 늘어날수록 약리효능은 감소한다. 왜냐하면, 알킬사슬이 갈라져 있는 것이 일직선으로 뻗어 있는 것보다 친유성도가 감소하기 때문이다. 세 번째는 고리화 변형이다. 이는 종종 효능에 크게 영향을 미치지 않기도 한다. 하지만 고리화 변형은 친유성도의 증가 또는 물질대사작용의 감소와 같은 약물동력학적인 효과(pharmacokinetic effect)에 중요하며, 이는

생체 내에서 약이 더 효과 있게 만든다. 네 번째는 생물학적 동등체론 (bioisosterism)이다. 생물학적 동등체는 화학적 또는 물리적 유사성을 가지는 치환체 또는 그룹들이 비슷한 생물학적 성질들을 나타내는 것이다. 약은 활성 부위에서만 상호작용을 하므로 분자에 생등입체성 변형(bioisosteric modification)을 주면 하나 또는 그 이상의 효과를 얻을 수 있다; (1) 구조적인 효과 : 일부분이 특별한 기하학적인 기능을 지닌 구조적 역할을 가진 생물학적 동등체로 바뀐다면 크기, 모양, 수소 결합이 중요해진다. (2) 수용체의 상호작용 : 변형된 일부분이 수용체나 효소와 특정한 상호작용을 한다면 지질과 물에 대한 용해도를 제외한 요소들이 중요해진다. (3) 약물동력학적 : 변형된 일부분이 화합물의 흡수작용, 수송, 분비에 필요하다면 친유성, 친수성, pKa, 수소결합이 중요해진다. (4) 대사작용 : 변형된 일부분이 대사작용을 억제하거나 돕는다면 화학적 반응성이 중요해진다.¹¹⁾

위의 구조 변형에 대한 효과를 고려하여 새롭게 설계된 분자모형은 Fig. 7에 잘 제시되어있다. 새로운 분자모형의 설계에 고려된 사항은 다음과 같이 요약된다.

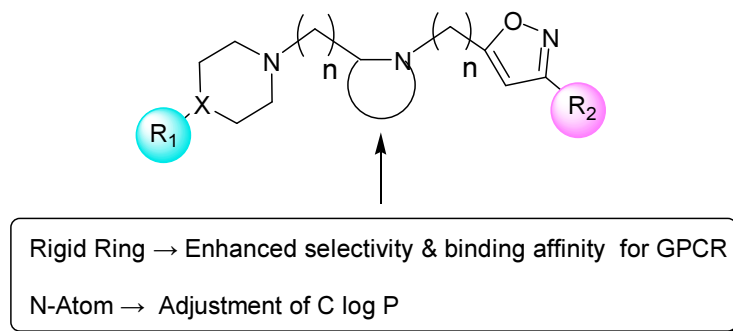


Figure 7. 도출된 분자 모형

첫째, 이전의 분자 모형에서 알킬 사슬 부분에 고리화 변형을 시도하였다.

이는 알킬 사슬이어서 유동적이었던 연결고리를 고리화 시킴으로써 고정시키기 위함이다. 구조가 고정됨에 따라 GPCR에 대한 선택성과 결합력을 높이는 효과를 기대할 수 있다. 하지만, 고리화로 인해 탄소가 늘어나 $C \log P$ 가 증가 할 것이다; $\log P$ 가 음의 값을 가지면 물에 대한 용해도가 증가하고, $\log P$ 가 양의 값을 가지면 지질에 대한 용해도가 증가한다. 약이 활성 장소에 도달하게 되면 물 또는 지질의 두가지 환경과 상호작용을 해야하기에 친유성도와 친수성도를 조절할 필요가 있다.¹²⁾ 이는 고리화 부분에 N 원소를 유입시킴으로써 $C \log P$ 를 낮출 수 있다. 핵의 고리 부분은 5각, 6각으로 변화시켜 핵의 구조에 따른 도파민 수용체에 대한 활성을 보고자 한다. 둘째, 피페라진(또는 피페리딘)과 이소옥사졸 좌우측의 페닐기들을 변화시키고자 했다. R_1 부분은 12가지의 아민으로부터, R_2 부분은 6가지의 알데히드로부터 치환기를 도입하여 다양한 라이브러리를 구축한다. R_1 , R_2 의 페닐기들의 변화에 따라 D_3 , D_4 에 대한 약리 효과가 다를 것으로 보고 R_1 , R_2 의 페닐기들의 변화에 따른 친화력이 좋은 시리즈를 찾는데 중점을 두었다. 셋째, 피페라진(또는 피페리딘)과 이소옥사졸 사이의 핵의 양 옆의 알킬 사슬의 길이를 변화시키도록 했다. 그 중 알킬 사슬의 길이는 n값이 각각 1일 때 이전의 분자모형의 알킬 사슬 길이가 4개 일 때와 가장 유사하므로 D_3 , D_4 에 대한 선택성이 좋을 것으로 예상된다.

그 결과 본 연구에서 최종적으로 도출된 분자구조는 Fig. 8과 같다.

본 연구에서는 새로 설계된 분자 모형 중 Fig. 8에 제시된 분자 구조를 가진 화합물군을 합성하고 GPCR에 대한 친화력을 살펴보고자 하였다.

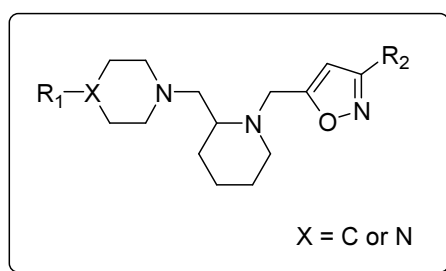
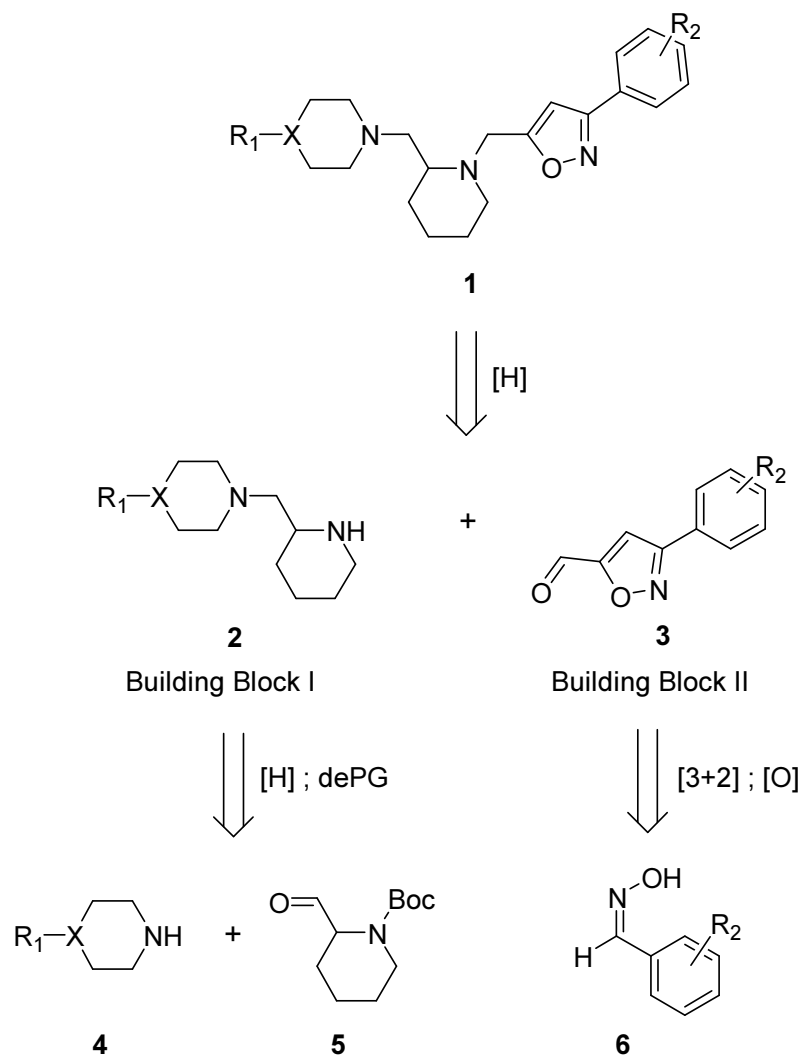


Figure 8. 이소옥사졸일 피페리딘일 피페라진 분자 구조

당 연구팀에서는 이미 환원 아민화 반응을 통해 이소옥사졸린 피페라진 유도체를 합성함을 보고한 바 있어 이 반응을 이용하기로 하였다.

우선, 얻고자 하는 최종 화합물 **1**은 아민 **2**와 알데히드 **3**으로부터 환원 아민화 반응을 통하여 합성 할 수 있을 것이라 예상하였다. 또한 아민 **2**는 아민 **4**와 알데히드 **5**로부터 환원 아민화 반응, 탈보호화를 통해 얻어질 수 있을 것이라 예측하였다. 그리고 알데히드 **3**은 옥심 **6**으로부터 [3+2] 고리화 반응 및 산화반응에 의하여 제조될 수 있을 것이라 예상하였다(Scheme 1).

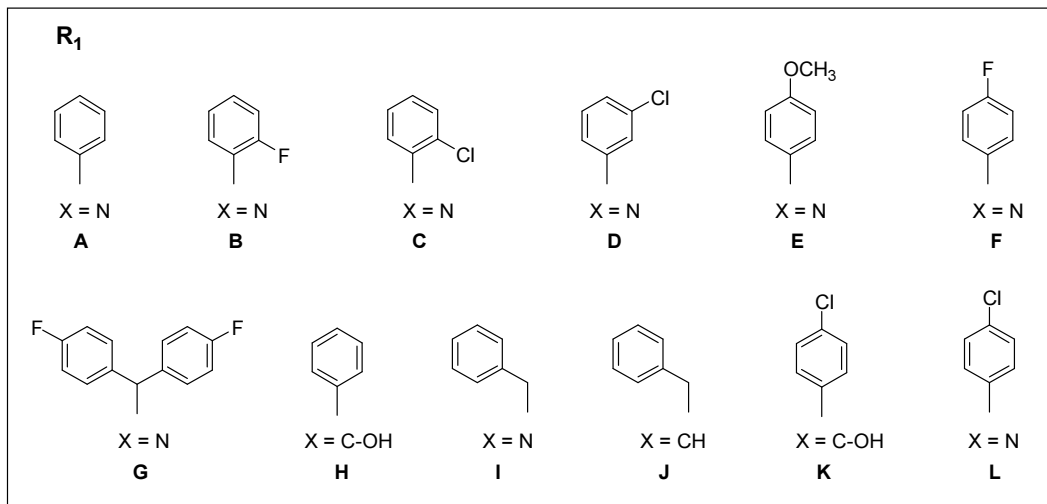
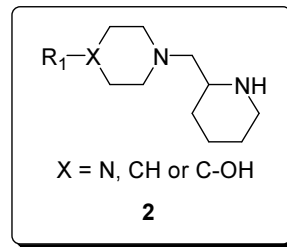


Scheme 1. 역합성

II. 결과 및 고찰

목적 화합물인 이소옥사졸일 피페리딘일 피페라진 유도체의 합성은 역합성에서 제시된 바와 같이 building block I, II의 합성에 이은 환원 아민화 반응을 이용한 building block I, II의 결합을 통해 진행시켰다.

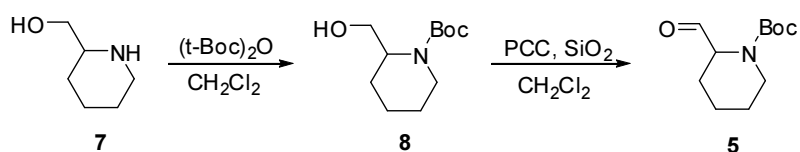
1. Building Block I의 합성



Building block I 을 만들기 위해서는 우선 전구물질로 알데히드로 된 핵

부분이 필요하여 2-피페리딘메탄올(**7**)으로부터 보호반응과 산화반응을 통해 합성하고자 하였다(Scheme 2). 보호화 반응은 유기화합물을 반응 시킬 때 반응에 의해 어느 한 부분이 손상을 입을 수 있을 경우 행해지는 방법이다. 본 실험에서는 알코올기와 아민기 둘 다 존재하기 때문에 알코올의 산화반응을 하기 전 아민기를 보호하기 위해 행해졌다.

아민의 보호기에는 carbobenzyloxy (Cbz) group, tert-butyloxycarbonyl (Boc) group, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (FMOC) group, benzyl (Bn) group, p-methoxyphenyl (PMP) group 등 여러 가지가 있다. 본 실험에서는 이 중 Boc group을 사용하였다. Boc 보호기는 Di-tert-butyl dicarbonate를 이용하여 만들 수 있었다. 반응 결과 CO₂와 t-부틸알코올이 부산물로 생겼으나 CO₂는 기체로 제거되며 t-부틸알코올은 진공 하에서 쉽게 제거되므로, 간단한 추출 과정을 통해 90%이상의 수율로 쉽게 화합물 **8**을 얻을 수 있었다. 그 다음 알코올의 산화 방법에는 Swern 산화반응과 PCC를 사용하는 방법이 있다. 그 중 PCC 산화반응은 반응 시간이 오래 걸리지만 실험 방법이 간단하고 특별한 불순물이 생기지 않았다. Swern 산화반응은 반응 시간이 짧지만 실험조건을 -78℃를 유지하면서 중간에 시약을 첨가해야하는 번거로운 단점이 있었다.¹³⁾ 또한 두 반응의 수율이 크게 다르지 않아 알코올의 산화단계는 PCC를 이용하여 손쉽게 반응하였다. 그래서 building block I을 만들 알데히드 **5**를 50%에 가까운 수율로 얻었다.

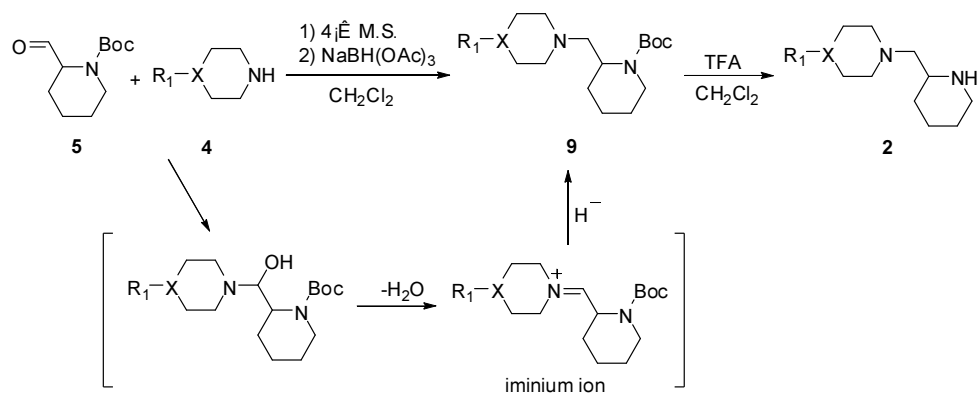


Scheme 2. 보호화 반응과 산화 반응

환원 아민화 반응에서는 아민의 비공유전자쌍이 알데히드 **5**의 카보닐 그룹

을 공격하고, 물분자 하나가 빠져나가면서 이미늄 이온(iminium ion)이 중간체로 생성된다(Scheme 3). 이 반응은 가역적으로 일어나는데 4Å 분자체(molecular sieves)를 첨가하면 빠져나온 물분자가 제거되어 정반응의 반응을 수월하게 한다. 이 때 환원제를 첨가하면 H⁻가 들어가면서 환원이 일어나 원하는 물질을 만들 수 있다. 이 반응은 불순물이 적게 생성되므로 손쉽게 분리하여 화합물 **9**를 50~70%의 수율로 얻을 수 있었다(Table 1). 아민과 알데히드는 1.3:1.0의 당량으로 반응하여 만들어진 화합물의 낭비를 줄이도록 했다. 4Å 분자체는 반응 중간 생성된 물분자를 제거하기 위함이며, 사용 전 히팅 맨틀(heating mantle)과 진공펌프를 이용하여 건조시켰으며, 환원제로 NaBH(OAc)₃를 사용하였다. 사용된 아민이 HCl 염의 상태일 경우, Hünig's base (diisopropylethylamine, DIPEA)로 먼저 염 상태를 풀어 반응에 사용하였다. DIPEA는 아민보다 조금 과량을 사용하여 아민이 완전히 활성화되도록 하였다.

그 다음 반응은 화합물 **9**의 아민 보호기를 탈보호화하는 반응이다. 보호기로 사용된 Boc은 염기 조건하에서 안정하고 산 조건하에서 불안정한 보호기 이므로, 본 실험에서는 산을 이용하였다. 이 단계에서는 강산인 TFA 10당량을 첨가하여 쉽게 탈보호화 할 수 있었다. 반응 후에는 간단한 추출과정만으로 100%에 가까운 수율로 building block I 아민 **2**를 얻을 수 있었다(Scheme 3 and Table 1).

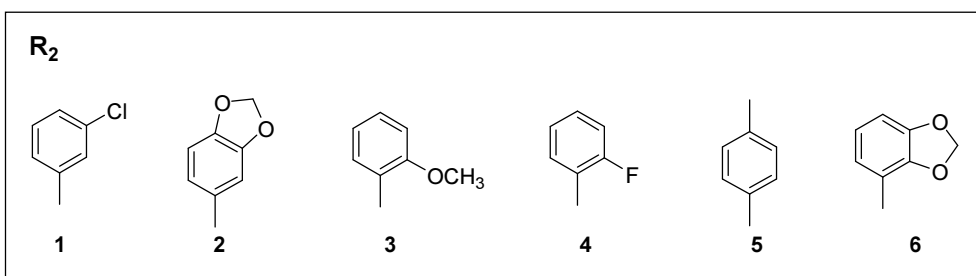
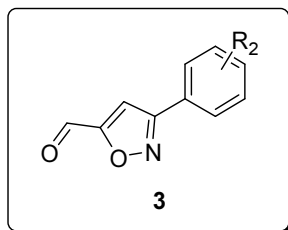


Scheme 3. Building block I의 합성

Table 1. 화합물 9와 2 합성의 반응 시간 및 수율

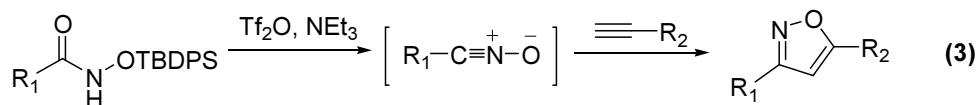
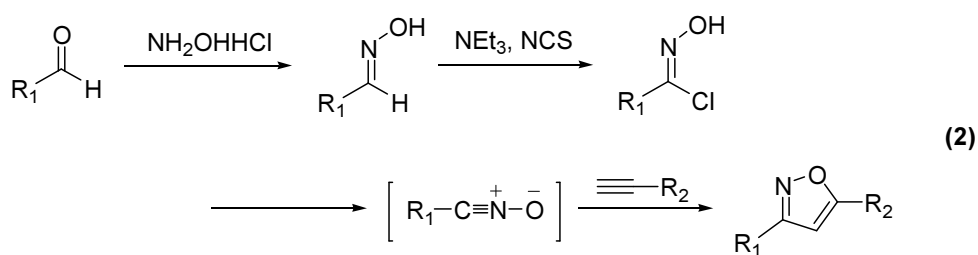
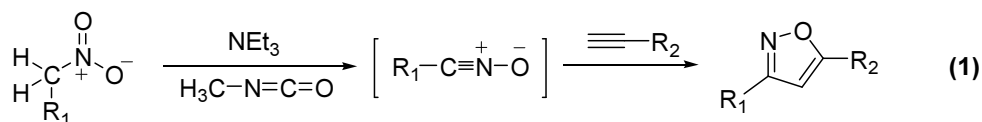
entry	반응 단계 치환기(R ₁)	5 → 9		9 → 2	
		반응 시간	수율	반응 시간	수율
1	A	5h	65.7%	3h	100%
2	B	5h	94.9%	3h	100%
3	C	3h	17.5%	2h	100%
4	D	5h	86.3%	3h	100%
5	E	5h	61.3%	2h	100%
6	F	2h	84.4%	2h	100%
7	G	6h	84.8%	2h	100%
8	H	5h	71.4%	3h	100%
9	I	3h	68.8%	2h	100%
10	J	4h	65.3%	5h	100%
11	K	5h	71.4%	2h	100%
12	L	5h	87.6%	2h	100%

2. Building Block II의 합성



Building block II를 만들기 위해서 이소옥사졸일 알코올 합성을 하여야 한다. 이소옥사졸일 알코올은 니트릴 옥사이드(nitrile oxide)와 말단 알킨 알코올의 쌍극자 고리첨가반응(dipolar cycloaddition)을 통해 만들 수 있다. 니트릴 옥사이드의 생성 방법에는 여러 가지가 있는데, 그에 따라 이소옥사졸 고리 합성법이 달라진다. 이는 세 가지 정도로 요약이 된다. 첫 번째는 Mukaiyama's 방법으로 니트로 화합물에서부터 isocyanatomethane과 염기(triethylamine, Et₃N)를 이용하여 니트릴 옥사이드를 생성하여 고리화 반응을 시킨다(Scheme 4, 식 1). 두 번째는 알데히드로부터 옥심 생성 후, 옥심과 N-클로로숙신이미드(N-chlorosuccinimide, NCS)를 통해 옥시모일 클로라이드(oxymoyl chloride)를 만든다. 그리고 염기(Et₃N)를 이용하여 HCl 제거를 통해 니트릴 옥사이드를 생성하여 고리화 반응을 시킨다(Scheme 4, 식 2). 세 번째는 Carreira's 방법으로 안정한 O-tert-butyl-diphenylsilyl

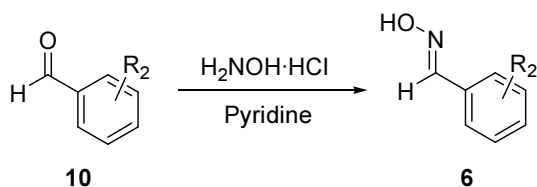
hydroxamates로부터 triflic anhydride(Tf₂O)과 염기(Et₃N)를 사용하여 니트릴 옥사이드를 생성한 후 고리화 반응을 시키는 것이다(Scheme 4, 식 3).^{14),15),16)}



Scheme 4. 니트릴 옥사이드를 통한 [3+2] 고리화 반응

본 실험에서는 두 번째 방법을 택하였다. 이 방법을 활용하기 위해서는 전구물질인 옥심류 **6**이 필요하였다. 옥심은 알데히드 **10**과 히드록실아민의 친핵성 첨가 반응(nucleophilic addition)을 통해 얻을 수 있었다(Scheme 5). 친핵체는 H₂NOH·HCl를 이용하였으며 N의 비공유전자쌍이 알데히드의 카보닐기를 공격하여 반응이 진행된다. 사용된 친핵체는 HCl 염의 상태이므로 피리딘을 염기 겸 용매로 사용하였다. 친핵체의 HCl을 제거한 피리딘이 추출과정에서 염의 형태로 일부 유기층으로 녹아들어가는데, 이는 1N HCl로 씻어주어 쉽게 제거가 가능하였다. 특별한 불순물이 생성되지 않기 때문에

간단한 추출 과정으로 정제하여 화합물 **6**을 80%이상의 수율로 쉽게 얻었다(Table 2).



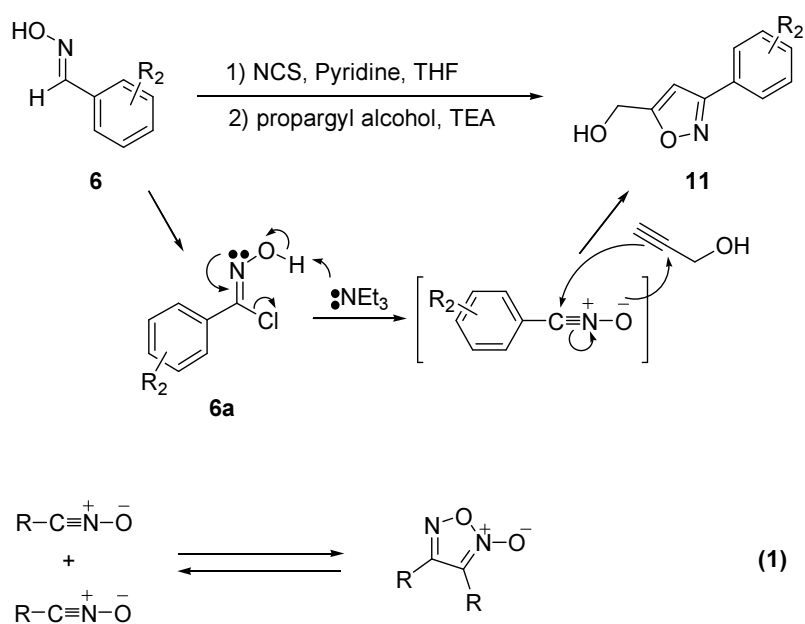
Scheme 5. 옥심의 합성

Table 2. 옥심류 합성의 반응 시간 및 수율

entry	치환기(R ₂)	반응 시간	수율
1	1	1h	81.4%
2	2	1h	100%
3	3	2h	97.9%
4	4	1h	92.8%
5	5	4h	87.8%
6	6	1h	100%

합성된 옥심류 **6**은 NCS와 촉매(피리딘, pyridine)를 이용하여 옥시모일 클로라이드(**6a**)를 합성한 다음 염기(NEt₃)를 이용하여 니트릴 옥사이드를 만들 수 있다. 이 반응은 60~65°C 가열상태에서 피리딘은 촉매양만 사용하고, NCS는 Cl⁺를 공급하여 옥시모일 클로라이드(**6a**)를 만든다. 그 후, NEt₃와 프로파질 알코올을 가하여 이소옥사졸일 알코올 **11**을 합성할 수 있다. 옥시모일 클로라이드에 NEt₃이 첨가되면 니트릴 옥사이드가 빠르게 생성되고 이것은 다시 빠른 속도로 푸록산(furoxan)으로 이합체화물(dimerization)이 된다(Scheme 6, 식 1). 이 반응은 가역적으로 일어나지만 생성된 푸록산은 격렬한 반응 조건에서나 다시 니트릴 옥사이드가 되기 때문에 생성된 이합체화물은 생성물의 수율을 떨어뜨리는 결과를 초래한다.^{17),18)} 이를 방지

하기 위해 NEt_3 주입 시 프로파질 알코올을 먼저 주입 한 후, NEt_3 을 뭍혀서 10분간 천천히 첨가하는 방법을 사용하였다. 이는 옥시모일 클로라이드가 NEt_3 에 의해 니트릴 옥사이드가 되자마자 바로 프로파질 알코올과 만나 쌍극자 고리 첨가 반응을 하게 하기 위함이다. 이를 통해 이소옥사졸일 알코올 **11**을 50~70% 수율로 얻었다(Scheme 6 and Table 3).

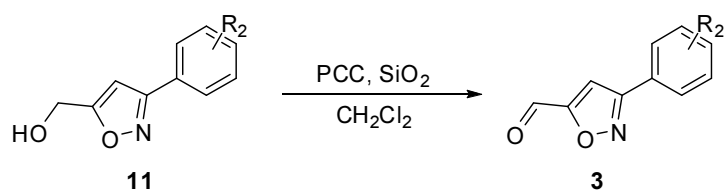


Scheme 6. 이소옥사졸일 알코올의 합성

Table 3. 이소옥사졸일 알코올 합성의 반응 시간 및 수율

entry	반응 단계 치환기(R_2)	반응 시간		수 율
		6 → 6a	6a → 11	
1	1	2h	1.5h	49.7%
2	2	1h	1.5h	69.3%
3	3	1h	3h	81.2%
4	4	0.5h	1h	74.9%
5	5	0.5h	1h	79.2%
6	6	1h	2h	60.8%

만들어진 이소옥사졸일 알코올은 building block간의 결합을 위한 알데히드로 만들기 위해 산화반응이 필요하였다. 이 단계에서는 building block I의 제조에 사용하였던 PCC를 이용하여 산화하였다(Scheme 7). 마찬가지로 특별한 불순물도 없고, 수율도 더 좋았다. 그래서 알데히드 **3**을 60~80%의 높은 수율로 합성하였다(Table 4).



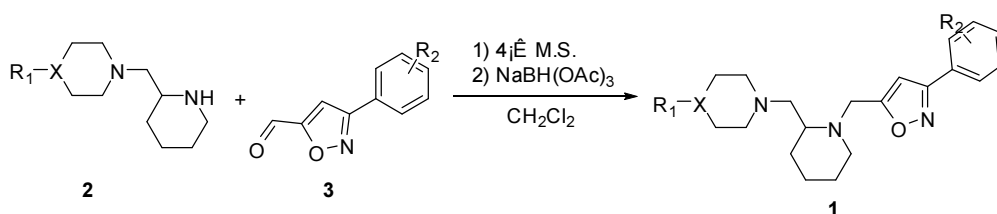
Scheme 7. 이소옥사졸일 알데히드의 합성

Table 4. 이소옥사졸일 알데히드 합성의 반응 시간 및 수율

entry	치환기(R ₂)	반응 시간	수율
1	1	4h	71.7%
2	2	3.5h	68.6%
3	3	6h	75.6%
4	4	7h	78.8%
5	5	7h	78.2%
6	6	3h	60.3%

3. 환원 아민화 반응을 통한 Main Scaffold의 합성

마지막 단계의 결합은 환원 아민화 반응을 통하여 이루어졌다. 이는 building block I에서의 환원 아민화 반응과 같은 방법으로 반응되었다. 화합물 **2**와 화합물 **3** 둘 다 고체 상태로 얻어졌기 때문에 다루기 손쉬웠다. 아민과 알데히드는 1.1:1.0의 당량으로 반응하여 화합물의 낭비를 최소화하였다. 또한 화합물 **9**를 분리할 때와 달리 화합물 **1**은 대체적으로 극성도가 커서 컬럼시 높은 극성의 전개액을 사용하여야 했다. 그렇게 하여 화합물 **1**을 얻을 수 있었다(Scheme 8 and Table 5).

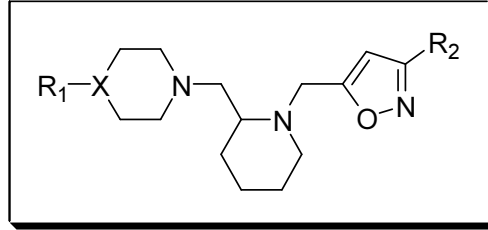


Scheme 8. 환원 아민화 반응

이러한 반응들은 피페라진(또는 피페리딘) 부분의 R_1 에 12가지 치환기와 이소옥사졸 부분의 R_2 에 6가지 치환기로부터 6×12 의 조합을 통해 라이브러리를 구축하였다(Table 6). 그 중 이소옥사졸 치환기 중에서 생리활성이 좋은 시리즈와 피페라진(또는 피페리딘) 치환기 중에서 생리활성이 좋은 시리즈를 찾는 데 중점을 두었다.

Table 5. 화합물 1 합성의 반응 시간 및 수율

entry	치환기(R ₁)	치환기(R ₂)	생성물	반응 시간	수율
1	A	1	SOSJ-10101	1.5h	53.5%
2		2	SOSJ-10102	2h	56.8%
3		3	SOSJ-10103	6h	64.6%
4		4	SOSJ-10104	1h	18.2%
5		5	SOSJ-10105	6h	67.9%
6		6	SOSJ-10106	1.5h	75.0%
7	B	1	SOSJ-10201	1.5h	54.9%
8		2	SOSJ-10202	2h	51.3%
9		3	SOSJ-10203	4h	65.4%
10		4	SOSJ-10204	1h	28.9%
11		5	SOSJ-10205	4h	36.7%
12		6	SOSJ-10206	1.5h	20.8%
13	C	2	SOSJ-10302	2h	13.7%
14		4	SOSJ-10304	3h	11.0%
15	D	1	SOSJ-10401	3h	13.0%
16		2	SOSJ-10402	2h	58.0%
17		3	SOSJ-10403	4h	70.8%
18		4	SOSJ-10404	3h	16.0%
19		5	SOSJ-10405	4h	61.9%
20		6	SOSJ-10406	3h	13.0%
21	E	4	SOSJ-10504	6h	73.7%
22	F	1	SOSJ-10601	2h	45.2%
23		2	SOSJ-10602	2h	10.0%
24		4	SOSJ-10604	2h	23.3%
25	G	4	SOSJ-10704	4h	87.1%
26	H	4	SOSJ-10804	6h	54.3%
27	I	4	SOSJ-10904	6h	63.5%
28	J	4	SOSJ-11004	6h	64.7%
29	K	4	SOSJ-11104	4h	58.9%
30	L	4	SOSJ-11204	5h	71.9%



SOSJ-#####

Table 6. 라이브러리의 구성

R ₁ \ R ₂	1	2	3	4	5	6
A	10101	10102	10103	10104	10105	10106
B	10201	10202	10203	10204	10205	10206
C	10301	10302	10303	10304	10305	10306
D	10401	10402	10403	10404	10405	10406
E	10501	10502	10503	10504	10505	10506
F	10601	10602	10603	10604	10605	10606
G	10701	10702	10703	10704	10705	10706
H	10801	10802	10803	10804	10805	10806
I	10901	10902	10903	10904	10905	10906
J	11001	11002	11003	11004	11005	11006
K	11101	11102	11103	11104	11105	11106
L	11201	11202	11203	11204	11205	11206

4. 합성된 리간드들의 생물학적 활성

환원 아민화 반응을 통해 합성된 유도체들은 도파민 D₃, D₄ 수용체에 대한 생리 활성(% inhibition, IC₅₀)을 생체외(in vitro)에서 측정하였다(Table 7). 생리 활성은 합성된 리간드가 각 수용체에 결합되어 있는 radioabeled 리간드를 얼마나 잘 치환해 내느냐 하는 능력에 의해 결정된다. 그 중 % inhibition은 합성된 물질이 도파민 수용체에서 도파민을 얼마나 막아내느냐 하는 능력을 의미하며 그 값이 클수록 좋은 활성을 의미한다. IC₅₀값은 50%의 효소 불활성을 초래하는 저해제의 농도로서 그 값이 작을수록 좋은 약리 활성 화합물이라 할 수 있다. 도파민 D₃, D₄ 수용체에 대한 표준물질의 IC₅₀값은 각각 haloperidol (6.2 nM), spiperone (1.3 nM)이다.

Table 7. 도파민 수용체에 대한 친화력(10 μ M) 및 IC₅₀(μ M)

화합물	D3 수용체		D4 수용체	
	% inhibition (10 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	% inhibition (10 μ M)	IC ₅₀ (μ M)
SOSJ-10101	68	2.6	71	4.8
SOSJ-10102	48	>10	72	3.8
SOSJ-10103	67	3.1	75	1.1
SOSJ-10104	55	7.3	62	6.9
SOSJ-10105	52	8.2	68	3.5
SOSJ-10106	67	4.1	69	3.2
SOSJ-10201	72	4.8	52	8.5
SOSJ-10202	19	>10	19	>10
Haloperidol		0.0062		
Spiperone				0.0013

Table 7. 도파민 수용체에 대한 친화력(10 μ M) 및 IC₅₀(μ M)

화합물	D3 수용체		D4 수용체	
	% inhibition (10 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	% inhibition (10 μ M)	IC ₅₀ (μ M)
SOSJ-10203	69	6.2	74	2.7
SOSJ-10204	54	8.6	59	6.8
SOSJ-10205	61	5.3	83	1.4
SOSJ-10206	81	0.7	77	1.4
SOSJ-10302	69	3.0	77	3.2
SOSJ-10304	66	4.8	54	7.8
SOSJ-10401	63	2.2	12	>10
SOSJ-10402	36	>10	46	>10
SOSJ-10403	72	5.0	42	>10
SOSJ-10404	67	4.8	29	>10
SOSJ-10405	41	>10	54	8.9
SOSJ-10406	46	>10	57	5.5
SOSJ-10504	38	>10	80	2.0
SOSJ-10601	43	>10	43	>10
SOSJ-10602	62	4.8	41	>10
SOSJ-10604	50	9.5	51	9.1
SOSJ-10704	79	1.6	45	>10
SOSJ-10804	82	2.3	34	>10
SOSJ-10904	75	1.9	51	9.5
SOSJ-11004	78	3.1	67	5.4
SOSJ-11104	84	2.6	58	6.4
SOSJ-11204	55	6.3	68	2.0
Haloperidol		0.0062		
Spiperone				0.0013

당 연구팀에서 이미 합성한 이소옥사졸린 화합물들(Fig. 6)의 생물학적 활성을 보면, D₃, D₄ 수용체에 대한 IC₅₀값은 일부 20이하로 좋은 값을 보여줬다. (haloperidol의 D₃와 D₄ 수용체에 대한 IC₅₀값은 각각 57 nM, 65nM이다.) 그 중 페닐피페라진의 치환체가 에톡시이고 이소옥사졸린의 치환체가 티오펜일인 화합물은 D₃와 D₄ 수용체에 대한 IC₅₀값은 각각 4 nM로 가장 좋은 활성을 나타내었다.

이를 바탕으로 기존의 분자 모형을 변형하여 새로 합성된 화합물들은 도파민 수용체 저해활성에 대하여 R₁, R₂의 구조에 따라 영향을 나타냈다. 생리활성 결과를 정리한 table 7을 보면, D₃, D₄에 대한 % inhibition이 각각 20~80, 10~80 정도의 수치가 나왔으며, D₃, D₄에 대한 IC₅₀ 값은 각각 0.7, 1.1 이상으로 표준물질에 비해 수치가 높아 생물학적 활성이 떨어짐을 알 수 있다.

D₃ 수용체 결합 친화력을 보면, R₁이 페닐 그룹 일 때는 R₂가 meta 위치에 클로로가 치환된 페닐 그룹을 가지는 화합물의 생리활성이 좋았다. R₁이 ortho 위치에 플루오로가 치환된 페닐 그룹 일 때는 R₂가 2,3-메틸렌다이옥시가 치환된 페닐 그룹을 가진 화합물의 활성이 좋다. R₁이 meta 위치에 클로로가 치환된 페닐 그룹 일 때 R₂가 meta 위치에 클로로가 치환된 페닐 그룹을 가지는 화합물의 생리활성이 좋았다. R₂가 ortho 위치에 플루오로가 치환된 페닐 그룹 일 때는 R₁이 meta 위치에 플루오로가 치환된 두 개의 페닐 그룹을 가지는 화합물의 활성이 좋았다.

D₄ 수용체 결합 친화력을 보면, R₁이 페닐 그룹 일 때는 R₂가 ortho 위치에 메톡시가 치환된 페닐 그룹을 가지는 화합물의 생리활성이 좋았다. R₁이 ortho 위치에 플루오로가 치환된 페닐 그룹 일 때는 R₂가 para 위치에 메틸로 치환된 페닐 그룹 또는 2,3-메틸렌다이옥시가 치환된 페닐 그룹을 가진 화합물의 활성이 좋다. R₁이 meta 위치에 클로로가 치환된 페닐 그룹 일 때는 R₂가 2,3-메틸렌다이옥시가 치환된 페닐 그룹을 가진 화합물의 활

성이 좋았다. R₂가 ortho 위치에 플루오로가 치환된 페닐 그룹 일 때는 R₁이 para 위치에 메톡시 또는 클로로가 치환된 페닐 그룹을 가지는 화합물의 활성이 좋았다.

라이브리리 화합물 중에서 R₁이 ortho 위치에 플루오로가 치환된 페닐 그룹을 가지며, R₂에 2,3-메틸렌다이옥시로 치환된 페닐 그룹을 가진 화합물 SOSJ-10206이 가장 좋은 활성을 보였다.

III. 결론

본 연구에서는 항 정신분열증제로서 도파민 D₃, D₄ 수용체에 활성을 보일 것으로 기대되는 이소옥사졸일 피페리딘일 피페라진 유도체의 기본 구조를 설계하고 환원 아민화 반응을 이용하여 합성하였다. 그리고 구축된 유도체들의 도파민 D₃, D₄에 대한 생물학적 활성을 측정하였다.

합성된 화합물들의 생물활성은 이전의 유동적이었던 분자모형을 고정시킴으로써 활성이 높아질 것으로 기대되었다. 그러나 IC₅₀ 결과를 보면 할로페리돌 또는 스피페론에 비해 활성이 떨어짐을 알 수 있었다.

그 중 페닐피페라진 유도체(R₁)에는 ortho 위치에 플루오로가 치환된 페닐 그룹이 있고, 이소옥사졸 유도체(R₂)에는 2,3-메틸렌다이옥시로 치환된 페닐 그룹을 가진 SOSJ-10206이 0.7 μ M(D₃ 수용체), 1.4 μ M(D₄ 수용체)로 가장 좋은 IC₅₀값을 나타내었다.

본 연구를 통하여 얻어진 화합물들은 대체로 이전의 구조보다 다소 떨어지는 생물학적 활성을 보였다. 합성된 화합물들을 토대로 후속 연구를 통하여 좀 더 다양한 화합물들을 합성하여 시험해보면 도파민 수용체에 높은 선택성을 가지는 리간드 화합물들을 개발 할 수 있을 것으로 기대된다.

IV. 실험

1. 실험기기

^1H NMR 스펙트럼과 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian-500(500MHz), Bruker-300(300MHz), Bruker-400(400MHz) 분광계로부터 얻어졌다. NMR 용매로는 CDCl_3 와 MeOD을 사용하였으며, chemical shift는 표준물질인 tetramethylsilane(TMS)으로부터 ppm단위로 기록하였다. 데이터는 chemical shift multiplicity (s= singlet, d= doublet, t= triplet, q= quartet, br= broad, m= multiplet, dd= doublet of doublet, td= triplet of doublet), integration, coupling constant(Hz)의 순으로 기록하였다.

Infrared spectra는 Perkin Elmer 16FPC FT-IR spectrometer로부터 얻었으며 진동수는 reciprocal centimeter (cm^{-1})로 기록하였다.

LC/MS는 WATERS TAP QUATTRO MICRO로부터 얻었다.

Thin layer chromatography(TLC)는 Merck사의 silica gel 60 F₂₅₄이 입혀진 glass plate를 사용하였으며, TLC 상에 분리된 물질의 확인을 위하여 UV lamp(254nm)를 사용하거나 KMnO_4 용액에 담근 후 가열하여 확인하였다.

Column chromatography는 Merck 제품의 silica gel 60(230~400mesh)을 사용하였다.

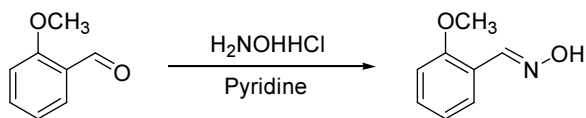
2. 시약

대부분의 시약은 Aldrich, Sigma, Fluka, Junsei 사의 특급 시약 또는 일급 시약을 구입하여 사용하였다.

Tetrahydrofuran은 사용 직전에 sodium metal/benzophenone으로부터 증류하여 사용하였고, methylene chloride는 calcium hydride로부터 증류하여 사용하였다.

3. 실험방법

2-Methoxy-benzaldehyde oxime (6, R₂=3)



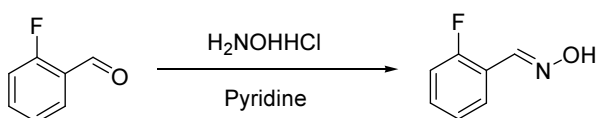
Pyridine 20 mL에 2-methoxy-benzaldehyde (1.00 mL, 8.28 mmol)와 H₂NOH · HCl (748 mg, 10.8 mmol)을 녹이고 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 3:1)로 확인하였다. 반응이 완결되면 감압하에서 용매를 제거하고 H₂O를 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 1N HCl로 1회 씻어주고, 다시 포화 NaCl 용액으로 1회 씻어주었다. 다시 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 진공 건조하여 목적 화합물 (1.23 g, 97.9%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.50(s, 1H), 7.71(dd, 1H, *J*=7.7Hz, *J*=1.7Hz), 7.42(td, 1H, *J*=7.5Hz, *J*=1.7Hz), 6.98(q, 2H, *J*=7.6Hz), 3.91(s, 3H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 157.7, 146.8, 131.2, 127.7, 120.8, 120.5, 111.2, 55.5

IR (KBr) 3002, 1600, 1266, 1439, 1305, 1259, 972, 948 cm⁻¹

2-Fluoro-benzaldehyde oxime (6, R₂=4)



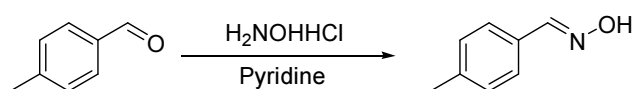
화합물 **6** (R₂=3)의 제조와 같은 방법으로 2-fluoro-benzaldehyde (1.00 mL, 9.19 mmol), H₂NOH · HCl (857 mg, 12.3 mmol)을 pyridine 20 mL에서 1시간 동안 교반하여 목적 화합물 (1.23 g, 92.8%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.41(s, 1H), 7.77(td, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$), 7.45–7.35(m, 1H), 7.23–7.08(m, 2H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 160.8(d, $J=151.2\text{Hz}$), 114.4(d, $J=2.7\text{Hz}$), 131.6(d, $J=8.4\text{Hz}$), 127.3, 124.5(d, $J=3.2\text{Hz}$), 119.8(d, $J=10.6\text{Hz}$), 116.1(d, $J=10.5\text{Hz}$)

IR (KBr) 3271, 3016, 1489, 1457, 1318, 1296, 982, 946, 749 cm^{-1}

4-Methyl-benzaldehyde oxime (6, $R_2=5$)



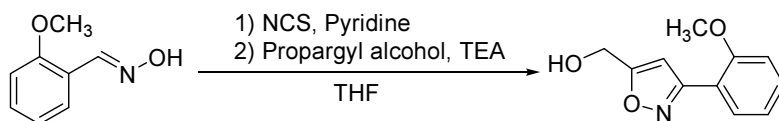
화합물 **6** ($R_2=3$)의 제조와 같은 방법으로 4-methyl-benzaldehyde (500 μL , 4.23 mmol), $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (382 mg, 5.50 mmol)를 pyridine 10 mL에서 4시간 동안 교반하여 목적 화합물 (502 mg, 87.7%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.83(br, 1H), 8.18(s, 1H), 7.50(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.23(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 2.40(s, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 154.0, 144.1, 133.2, 132.8, 130.7, 25.2

IR (KBr) 3274, 3233, 3110, 2986, 2916, 1297, 1287, 959, 940, 873, 824, 815, 516 cm^{-1}

3-(2-Methoxy-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (11, $R_2=3$)



2-Methoxy-benzaldehyde oxime (302 mg, 2.00 mmol)을 질소하에서 tetrahydrofuran(THF) 8 mL에 녹인다. NCS (534 mg, 4.00 mmol)와 pyridine (16.0 μL , 0.20 mmol)을 실온에서 가한 후 60 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안

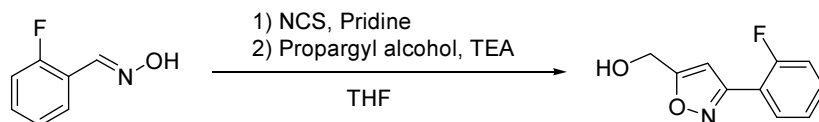
교반하였다. 실온으로 식힌 후, propargyl alcohol (116 μ L, 2.00 mmol)을 THF 2 mL에 묽혀서 천천히 가하고 triethylamine (335 μ L, 2.40 mmol)을 THF 2 mL에 녹여 천천히 가한 후 50 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 3:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO₃용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (333 mg, 81.2%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.72(dd, 1H, *J*=7.6Hz, *J*=1.7Hz), 7.35-7.27(m, 1H), 6.97-6.86(m, 2H), 6.64(s, 1H), 4.68(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.25(br, 1H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 174.5, 163.8, 160.9, 135.0, 133.2, 124.6, 121.4, 115.2, 107.1, 60.1, 59.2

IR (KBr) 3370, 2937, 1606, 1508, 1472, 1439, 1401, 1251, 1044, 1025, 756 cm⁻¹

[3-(2-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-yl]-methanol (11, R₂=4)



2-Fluoro-benzaldehyde oxime (1.20 g, 8.38 mmol)을 질소하에서 tetrahydrofuran(THF) 40 mL에 녹인다. NCS (1.30 g, 10.1 mmol)와 pyridine (67.8 μ L, 0.84 mmol)을 실온에서 가한 후 60 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 식힌 후, propargyl alcohol (488 μ L, 8.40 mmol)을 THF 3 mL에 묽혀서 천천히 가하고 triethylamine (1.40 mL, 10.1 mmol)을 THF 14 mL에 녹여 천천히 가한 후 50 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다.

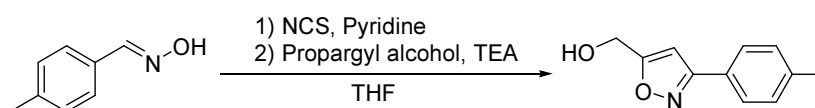
반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 3:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO₃용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 3:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (1.20 g, 74.9%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.91(td, 1H, *J*=7.6Hz, *J*=1.7Hz), 7.44-7.38(m, 1H), 7.25-7.13(m, 2H), 6.70(d, 1H, *J*=3.4Hz) 4.82(s, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 171.9, 160.2(d, *J*=250.4Hz), 157.9, 131.8(d, *J*=8.6Hz), 129.1(d, *J*=2.8Hz), 124.6(d, *J*=14.1Hz), 116.8(d, *J*=12.0Hz), 116.4(d, *J*=21.7Hz), 102.6(d, *J*=8.7Hz), 56.4

IR (KBr) 3309, 1474, 1454, 1353, 1239, 1216, 1110, 1078, 1061, 926, 818, 765 cm⁻¹

(3-*p*-Tolyl-isoxazol-5-yl)-methanol (11, R₂=5)



4-Methyl-benzaldehyde oxime (135 mg, 1.00 mmol)을 질소하에서 tetrahydrofuran(THF) 8 mL에 녹인다. NCS (16.2 mg, 1.20 mmol)와 pyridine (8.10 μL, 0.10 mmol)을 실온에서 가한 후 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 식힌 후, propargyl alcohol (58.2 μL, 1.00 mmol)을 THF 2 mL에 묻혀서 천천히 가하고 triethylamine (167 μL, 1.20 mmol)을 THF 2 mL에 녹여 천천히 가한 후 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 3:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO₃용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column chromatography

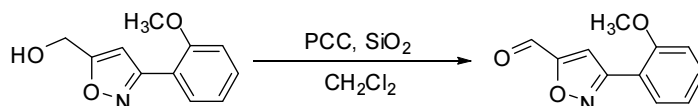
(Hexane : EtOAc = 3:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (150 mg, 79.2%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.56(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.15(d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.43(s, 1H), 4.69(s, 2H), 2.97(br, 1H), 2.30(s, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 171.9, 162.5, 140.3, 129.6, 126.7, 125.9, 100.0, 56.5, 21.4

IR (KBr) 3413, 1605, 1433, 1040, 997, 912, 832, 809, 510 cm^{-1}

3-(2-Methoxy-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (3, $R_2=3$)



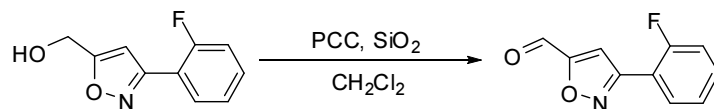
[3-(2-Methoxy-phenyl)-isoxazol-5-yl]-methanol (261 mg, 1.27 mmol)을 methylene chloride 10 mL에 녹이고 PCC(Pyridinium chlorochromate) (548 mg, 2.54 mmol)와 230-400 mesh SiO₂ (548 mg)을 가한 후, 6시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 2:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (195 mg, 75.6%)을 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.93(s, 1H), 7.88(dd, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$), 7.44(s, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.01-6.92(m, 2H), 3.84(s, 3H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 178.7, 165.3, 160.7, 157.2, 132.1, 129.4, 121.1, 116.4, 111.5, 110.9, 55.6

IR (KBr) 1697 (C=O), 1602, 1591, 1472, 1296, 1267, 1252, 1023, 763, 749 cm^{-1}

3-(2-Fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (3, R₂=4)



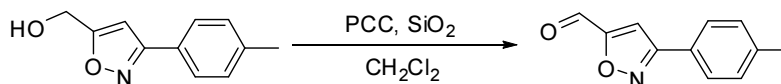
화합물 **3** (R₂=3)의 제조와 같은 방법으로 [3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-yl]-methanol (300 mg, 1.55 mmol), PCC (668 mg, 3.1 mmol), 230-400 mesh SiO₂ (668 mg)를 methylene chloride 10 mL에서 7시간 동안 교반하였다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 3:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (234 mg, 78.8%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.05(s, 1H), 8.06(td, 1H, *J*=7.6Hz, *J*=1.8Hz), 7.55-7.46(m, 1H), 7.45(d, 1H, *J*=3.4Hz), 7.33-7.18(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 178.2, 166.1, 160.3(d, *J*=250.7Hz), 158.5, 132.5(d, *J*=8.7Hz), 129.0(d, *J*=2.5Hz), 124.9(d, *J*=3.7Hz), 116.5(d, *J*=21.5Hz), 115.8(d, *J*=11.6Hz), 109.5(d, *J*=9.7Hz)

IR (KBr) 1698 (C=O), 1467, 1281, 1230, 831, 817, 756 cm⁻¹

3-*p*-Tolyl-isoxazole-5-carbaldehyde (3, R₂=5)



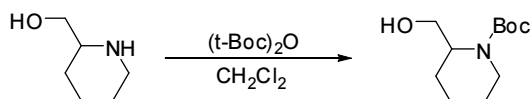
화합물 **3** (R₂=3)의 제조와 같은 방법으로 (3-*p*-tolyl-isoxazol-5-yl)-methanol (168 mg, 0.89 mmol), PCC (384 mg, 1.78 mmol), 230-400 mesh SiO₂ (384 mg)를 methylene chloride 5 mL에서 7시간 동안 교반하였다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 5:2)로 분리 정제하여 목적 화합물 (130 mg, 78.2%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.93(s, 1H), 7.65(d, 2H, *J*=8.2Hz), 7.22(d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.18(s, 1H), 2.34(s, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 178.5, 166.1, 163.1, 141.1, 129.9, 126.8, 124.8, 106.6, 21.5

IR (KBr) 1704 (C=O), 1441, 1427, 1290, 924, 821, 753 cm^{-1}

2-Hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (8)



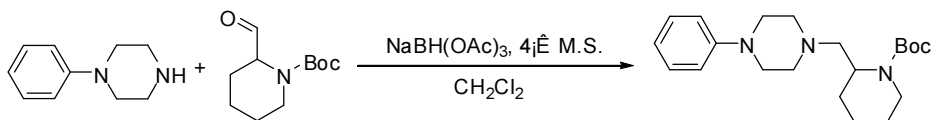
2-Piperidinemethanol (2.59 g, 22.5 mmol)을 methylene chloride 25 mL에 녹이고 di-tert-butyl dicarbonate (5.00 mL, 21.8 mmol)을 천천히 가한 후 40분 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 H_2O 로 씻어주고 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 제거하고 진공 건조하여 목적 화합물 (4.50 g, 94.0%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 4.08-3.96(m, 1H), 3.72-3.61(m, 1H), 3.53(t, 1H, $J=9.8\text{Hz}$), 3.35(q, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 2.66-2.52(m, 1H), 2.35(s, 1H), 1.50-1.07(m, 14H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 156.2, 79.8, 61.4, 52.4, 39.9, 28.4, 25.2, 25.1, 19.5

IR (KBr) 3435, 2950m 1654 (C=O), 1424, 1369, 1277, 1168, 1141, 1046 cm^{-1}

2-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, $\text{R}_1=\text{A}$)



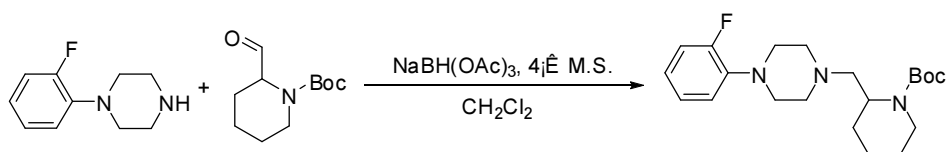
2-Formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (481 mg, 2.25 mmol)을 methylene chloride 20 mL에 녹이고 1-phenyl piperazine (444 μ L, 2.92 mmol)을 가한다. 4Å molecular sieve를 넣고 5분 동안 교반한 후 NaBH(OAc)₃ (1.43 g, 6.74 mol)을 가하고 5시간 동안 교반한다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO₃용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 4:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (531 mg, 65.7%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.22(t, 2H, $J=8.0$ Hz), 6.95(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 6.82(t, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.40(br, 1H), 3.99-3.88(m, 1H), 3.14(t, 4H, $J=4.9$ Hz), 2.90-2.75(m, 1H), 2.75-2.56(m, 5H), 2.45(dd, 1H, $J=12.5$ Hz, $J=7.0$ Hz), 1.80-1.70(m, 1H), 1.67-1.50(m, 4H), 1.50-1.27(m, 10H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 156.7, 152.8, 130.0, 121.0, 117.4, 80.8, 58.3, 54.7, 50.6, 28.8, 27.6, 26.6, 20.0

IR (KBr) 3468, 2936, 2819, 1686 (C=O), 1601, 1416, 1364, 1232, 1149, 759 cm⁻¹

2-[4-(2-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, R₁=B)



화합물 9 (R₁=A)의 제조와 같은 방법으로 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (426 mg, 2.00 mmol), 1-(2-fluoro

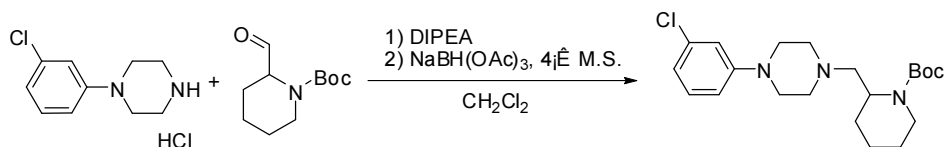
-phenyl)-piperazine (411 μ L, 2.60 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (1.27 g, 6.00 mol)를 methylene chloride 20 mL에서 5시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 5:2)로 분리 정제하여 목적 화합물 (716 mg, 94.9%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.10-6.90(m, 4H), 4.40(br, 1H), 4.00-3.89(m, 1H), 3.06(t, 4H, $J=4.6$ Hz), 3.89-3.77(m, 1H), 3.77-2.59(m, 5H), 2.52-2.42(m, 1H), 1.82-1.73(m, 1H), 1.68-1.52(m, 4H), 1.49-1.30(m, 10H)

¹³C NMR (100MHz, MeOD) δ 157.1(d, $J=243.3$ Hz), 156.7, 144.4(d, $J=34.0$ Hz), 125.7, 123.8(d, $J=7.8$ Hz), 120.2, 116.9(d, $J=20.8$ Hz), 80.9, 58.4, 54.7, 51.8, 28.9, 27.6, 26.6, 20.1

IR (KBr) 3437, 1686, 1614, 1501, 1239, 1146, 752 cm^{-1}

2-[4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, R₁=D)



Methylene chloride 30 mL에 3-chlorophenyl piperazine hydrochloride (511 mg, 2.60 mmol)와 diisopropylethylamine(DIPEA) (543 μ L, 3.12 mmol)을 가한 후, 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (426 mg, 2.00 mmol)을 넣는다. 4Å Molecular sieve를 넣고 5분 동안 교반한 후 NaBH(OAc)₃ (1.27 g, 6.00 mmol)을 가하고 5시간 동안 교반한다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO₃용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column

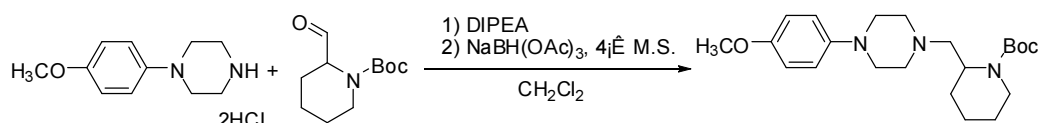
chromatography (Hexane : EtOAc = 5:2)로 분리 정제하여 목적 화합물 (680 mg, 86.3%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.17(t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.90(t, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 6.85(dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 6.77(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.39(br, 1H), 4.00-3.89(m, 1H), 3.16(t, 4H, $J=5.0\text{Hz}$), 2.90-2.75(m, 1H), 2.73-2.55(m, 5H), 2.50-2.38(m, 1H), 1.80-1.71(m, 1H), 1.48-1.51(m, 4H), 1.51-1.32(m, 10H)

^{13}C NMR (100MHz, MeOD) δ 156.7, 154.0, 135.9, 131.2, 120.1, 116.6, 115.1, 80.8, 58.3, 54.5, 49.8, 28.9, 27.6, 26.6, 20.0

IR (KBr) 2936, 2828, 1685 (C=O), 1595, 1416, 1247, 1236, 1166, 1151, 1127, cm^{-1}

2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, R₁=E)



Methylene chloride 35 mL에 1-(4-methoxyphenyl)piperazine dihydrochloride (766 mg, 2.90 mmol)와 diisopropylethylamine(DIPEA) (1.00 mL, 6.10 mmol)을 가한 후, 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (478 mg, 2.20 mmol)을 넣는다. 4Å Molecular sieve를 넣고 5분 동안 교반한 후 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.40 g, 6.70 mmol)을 가하고 5시간 동안 교반한다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO_3 용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:1)로 분리 정제하여 목적

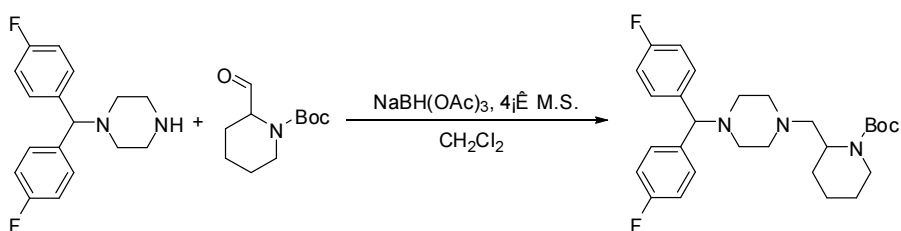
화합물 (693 mg, 61.3%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 6.93(d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.83(d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$), 4.39(br, 1H), 4.01-3.89(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.05(t, 4H, $J=4.8\text{Hz}$), 2.89-2.76(m, 1H), 2.76-2.56(m, 5H), 2.51-2.39(m, 1H), 1.82-1.72(m, 1H), 1.68-1.53(m, 4H), 1.50-1.29(m, 10H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 156.7, 155.7, 146.9, 119.6, 115.4, 80.9, 85.4, 56.0, 54.7, 52.1, 28.9, 28.8, 27.6, 26.6, 20.1

IR (KBr) 2935, 2819, 1678 (C=O), 1513, 1424, 1240, 1224, 1166, 1149 cm^{-1}

2-{4-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-ylmethyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, $R_1=G$)



화합물 **9** ($R_1=A$)의 제조와 같은 방법으로 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (439 mg, 2.10 mmol), 1-[bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazine (772 mg, 2.70 mmol), 4Å molecular sieve, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.30g, 6.20mmol)를 methylene chloride 25 mL에서 6시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 2:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (848 mg, 84.8%)을 얻었다.

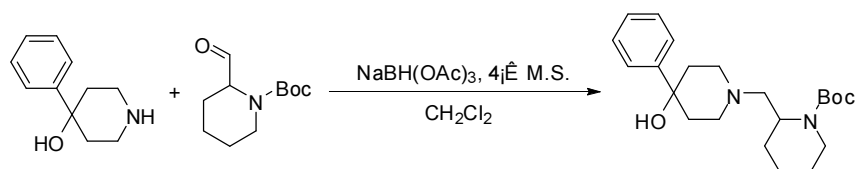
^1H NMR (300MHz, MeOH) δ 7.43(dd, 4H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$), 7.02(dd, 4H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 4.36(br, 1H), 4.28(s, 1H), 3.94(d, 1H,

$J=11.7\text{Hz}$), 2.81(t, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 2.70–2.56(m, 5H), 2.47–2.40(m, 5H), 1.72(d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 1.65–1.52(m, 4H), 1.47–1.35(m, 10H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOH) δ 161.8(d, $J=243.8\text{Hz}$), 155.0, 138.3(d, $J=2.8\text{Hz}$), 129.3(d, $J=7.8\text{Hz}$), 115.5, 115.2, 79.1, 77.2, 57.1, 53.7, 51.8, 39.3, 28.5, 26.1, 25.4, 19.0

IR (KBr) 3436, 1642 (C=O), 1506, 1222, 1154, 735, 701, 571, 549 cm^{-1}

2-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, $R_1=H$)



화합물 **9** ($R_1=H$)의 제조와 같은 방법으로 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (414 mg, 1.94 mmol), 4-phenyl-piperidin-4-ol (447 mg, 2.52 mmol), 4Å molecular sieve, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.23 g, 5.82 mol)를 methylene chloride 20 mL에서 5시간 동안 교반한다. Flash column chromatography ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10:1$)로 분리 정제하여 목적 화합물 (643 mg, 71.4%)을 얻었다.

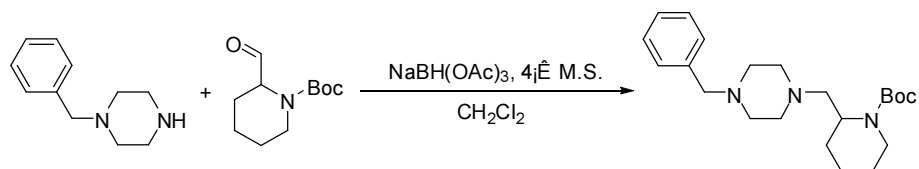
^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.49(d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.32(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.44(br, 1H), 4.02–3.93(m, 1H), 2.96–2.78(m, 3H), 2.75–2.46(m, 4H), 2.20–2.01(m, 2H), 1.82–1.52(m, 7H), 1.52–1.32(m, 10H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 156.7, 150.3, 129.2, 127.7, 125.9, 80.9, 71.8, 58.8, 51.1, 51.0, 39.1, 39.1, 28.9, 27.9, 26.7, 20.2

IR (KBr) 3436, 2938, 1661 (C=O), 1422, 1155, 760, 700 cm^{-1}

2-(4-Benzyl-piperazin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(9, R₁=I)



화합물 **9** (**R₁=A**)의 제조와 같은 방법으로 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (441 mg, 2.07 mmol), 1-benzyl-piperazine (466 mg, 2.68 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (1.30 g, 6.20 mol)를 methylene chloride 20 mL에서 3시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (688 mg, 68.8%)을 얻었다.

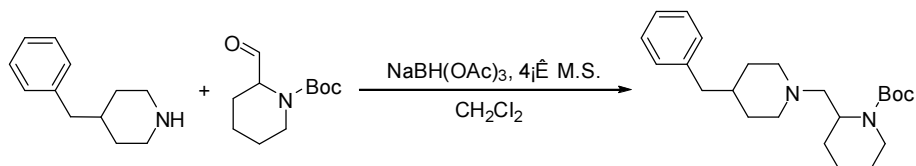
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.34-7.20(m, 5H), 4.33(br, 1H), 3.97-3.86(m, 1H), 3.51(s, 2H), 2.86-2.71(m, 1H), 2.65-2.31(m, 9H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.66-1.47(m, 4H), 1.47-1.25(m, 1H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 156.7, 138.2, 130.8, 129.3, 128.5, 80.8, 79.6, 64.0, 58.3, 54.3, 54.0, 28.9, 27.6, 26.6, 20.1

IR (KBr) 3436, 2935, 2809, 1686 (C=O), 1416, 1365, 1272, 1160, 1142 cm^{-1}

2-(4-Benzyl-piperidin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(9, R₁=J)



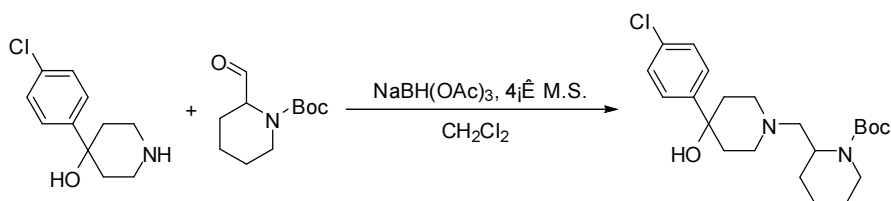
화합물 9 (R₁=A)의 제조와 같은 방법으로 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (649 mg, 3.04 mmol), 4-benzyl-piperidine (700 μ L, 3.95 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (1.93 g, 9.12 mol)를 methylene chloride 30 mL에서 4시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 2:1 \rightarrow 1:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (740 mg, 65.3%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.24(t, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.14(t, 3H, $J=8.5$ Hz), 4.35(br, 1H), 3.98-3.87(m, 1H), 3.03-2.87(m, 2H), 2.87-2.72(m, 1H), 2.58-2.46(m, 3H), 2.39(dd, 1H, $J=12.8$ Hz, $J=7.0$ Hz), 2.03-1.88(m, 2H), 1.76-1.67(m, 1H), 1.67-1.48(m, 7H), 1.48-1.19(m, 12H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 156.6, 141.8, 130.1, 129.2, 126.8, 88.8, 79.5, 58.9, 55.4, 55.3, 44.1, 39.2, 33.1, 33.0, 28.8, 27.8, 26.6, 20.1

IR (KBr) 3437, 2930, 1688 (C=O), 1416, 1162, 1148, 700 cm⁻¹

2-[4-(4-Chloro-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, R₁=K)



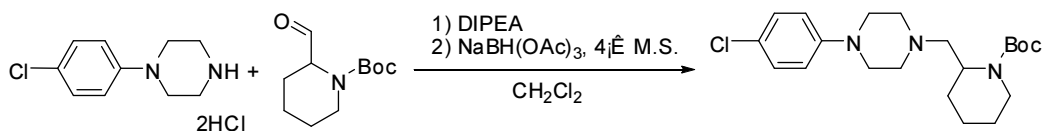
화합물 **9** ($R_1=A$)의 제조와 같은 방법으로 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (468 mg, 2.20 mmol), 4-(4-chlorophenyl)-piperidin-4-ol (605 mg, 2.90 mmol), 4 Å molecular sieve, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.40 g, 6.60 mol)를 methylene chloride 25 mL에서 5시간 동안 교반한다. Flash column chromatography ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10:1$)로 분리 정제하여 목적 화합물 (643 mg, 71.4%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.47(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 4.42(br, 1H), 4.12-3.90(m, 1H), 2.95-2.76(m, 3H), 2.73-2.45(m, 4H), 2.15-2.00(m, 2H), 1.82-1.74(m, 1H), 1.74-1.54(m, 6H), 1.51-1.28(m, 10H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 156.7, 147.4, 133.4, 129.2, 127.6, 80.9, 71.6, 58.8, 51.0, 50.9, 39.1, 39.0, 28.9, 27.9, 26.6, 20.1

IR (KBr) 3437, 2938, 1667 (C=O), 1422, 1365, 1155 cm^{-1}

2-[4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9, $R_1=L$)



Methylene chloride 40mL에 4-chlorophenylpiperazine dihydrochloride (793 mg, 2.94 mmol)와 diisopropylethylamine(DIPEA) (1.10 mL, 6.17 mmol)을 가한 후, 2-formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (482 mg, 2.26 mmol)을 넣는다. 4 Å Molecular sieve를 넣고 5분 동안 교반한 후 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.44 g, 6.78 mmol)을 가하고 5시간 동안 교반한다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO_3 용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층

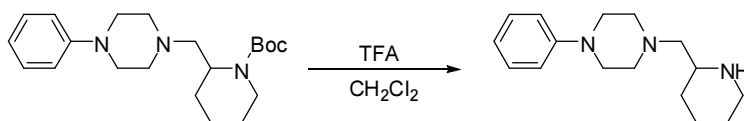
을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column chromatography (EtOAc : CHCl₃ = 1:2)로 분리 정제하여 목적 화합물 (780 mg, 87.6%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.18(d, 2H, *J*=9.0Hz), 6.90(d, 2H, *J*=9.0Hz), 4.40(br, 1H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.14(t, 4H, *J*=4.9Hz), 3.90-3.75(m, 1H), 3.75-2.55(m, 5H), 2.55-2.39(m, 1H), 1.80-1.71(m, 1H), 1.68-1.51(m, 4H), 1.51-1.30(m, 10H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 156.7, 151.5, 129.9, 125.5, 118.5, 80.9, 58.3, 54.6, 50.2, 28.9, 27.6, 26.6, 20.1

IR (KBr) 2938, 1691 (C=O), 1498, 1365, 1251, 1234, 1163, 1149 cm⁻¹

1-Phenyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (2, R₁=A)



2-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (447 mg, 1.24 mmol)을 methylene chloride 5 mL에 녹인다. Trifluoroacetic acid (958 μL, 12.4 mmol)을 가한 후, 3시간 동안 교반한다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO₃용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 진공 건조하여 목적 화합물 (320 mg, 100%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.23(t, 2H, *J*=8.0Hz), 6.96(d, 2H, *J*=7.8Hz), 6.83(t, 1H, *J*=7.3Hz), 3.38-3.35(m, 1H), 3.25-3.21(m, 1H), 3.20(t, 4H, *J*=5.0Hz), 2.98-2.87(m, 1H), 2.82-2.72(m, 2H),

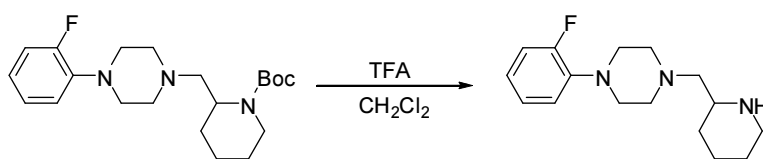
2.63-2.49(m, 3H), 2.46(dd, 1H, $J=13.5\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$), 1.88(d, 3H, $J=10.4\text{Hz}$), 1.73-1.28(m, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 152.7, 130.0, 121.0, 117.5, 61.9, 54.9, 54.6, 50.4, 45.9, 28.5, 24.1, 23.1

IR (KBr) 1687, 1598, 1505, 1235, 1200, 1172, 1128, 756 cm^{-1}

ESI-MS 260.39 (M+ 1)

1-(2-Fluoro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (2, $R_1=B$)



화합물 **2** ($R_1=A$)의 제조와 같은 방법으로 2-[4-(2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (682 mg, 1.80 mmol), trifluoroacetic acid (1.40 mL, 18.0 mmol)를 methylene chloride 10 mL에서 3시간 동안 교반하여 목적 화합물 (495 mg, 100%)을 얻었다.

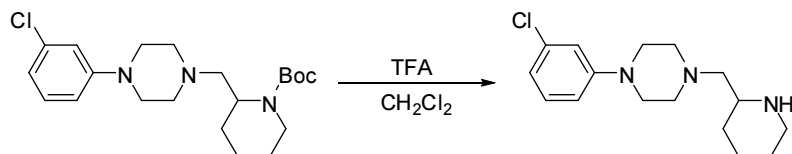
^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.11-6.92(m, 4H), 3.40-3.33(m, 1H), 3.33-3.23(m, 1H), 3.11(t, 4H, $J=4.9\text{Hz}$), 2.97(td, 1H, $J=12.8\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 2.84-2.75(m, 2H), 2.63-2.53(m, 3H), 2.50(dd, 1H, $J=13.6\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$), 1.89(d, 3H, $J=10.2\text{Hz}$), 1.73-1.50(m, 2H), 1.46-1.34(m, 1H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 157.1(d, $J=243.0\text{Hz}$), 141.3(d, $J=8.6\text{Hz}$), 125.7(d, $J=3.5\text{Hz}$), 123.8(d, $J=8.0\text{Hz}$), 120.2(d, $J=2.9\text{Hz}$), 116.9(d, $J=20.8\text{Hz}$), 61.7, 54.9, 54.6, 51.5(d, $J=3.3\text{Hz}$), 45.8, 28.3, 24.0, 23.0

IR (KBr) 2836, 1686, 1505, 1235, 1200, 1174, 1129, 760 cm^{-1}

ESI-MS 278.38 (M+ 1)

1-(3-Chloro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (2, R₁=D)



화합물 **2** (R₁=A)의 제조와 같은 방법으로 2-[4-(3-chloro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (645 mg, 1.60 mmol), trifluoroacetic acid (1.30 mL, 16.0 mmol)를 methylene chloride 10 mL에서 3시간 동안 교반하여 목적 화합물 (470 mg, 100%)을 얻었다.

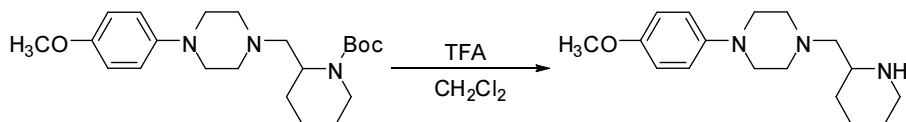
¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.18(t, 1H, J=8.1Hz), 6.92(t, 1H, J=2.2Hz), 6.86(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.8Hz), 6.78(ddd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz, J=0.7Hz), 2.38-3.32(m, 1H), 3.28-3.23(m, 1H), 3.22(t, 4H, J=5.0Hz), 2.96(td, 1H, J=14.8Hz, J=2.8Hz), 2.81-2.72(m, 2H), 2.63-2.43(m, 4H), 1.90(d, 3H, J=10.3Hz), 1.73-1.52(m, 2H), 1.46-1.33(m, 1H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 153.9, 135.9, 131.2, 120.1, 116.6, 115.2, 61.7, 54.9, 54.4, 45.8, 28.3, 24.0, 23.0

IR (KBr) 2840, 1686, 1593, 1493, 1456, 1238, 1199, 1168, 1129, 952 cm⁻¹

ESI-MS 294.35 (M+ 1)

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (2, R₁=E)



화합물 **2** (R₁=A)의 제조와 같은 방법으로 2-[4-(4-methoxy-phenyl)-

piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (641 mg, 1.65 mmol), trifluoroacetic acid (1.90 ml, 24.7 mmol)를 methylene chloride 10 mL에서 2시간 동안 교반하여 목적 화합물 (476 mg, 100%)을 얻었다.

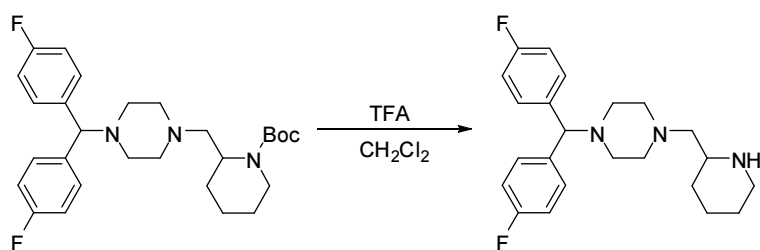
^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 6.95(d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$), 6.84(d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$), 3.73(s, 3H), 3.38-3.18(m, 2H), 3.10(t, 4H, $J=4.9\text{Hz}$), 2.93(t, 1H, $J=12.5\text{Hz}$), 2.84-2.73(m, 2H), 2.62-2.42(m, 4H), 1.88(d, 3H, $J=11.5\text{Hz}$), 1.74-1.28(m, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 155.7, 146.8, 119.6, 115.4, 62.0, 55.9, 54.9, 54.6, 51.9, 45.9, 28.5, 24.2, 23.2

IR (KBr) 2828, 1667, 1517, 1254, 1205, 1181, 1144, 1121 cm^{-1}

ESI-MS 290.34 (M+ 1)

1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (2, $R_1=G$)



화합물 **2** ($R_1=A$)의 제조와 같은 방법으로 2-{4-[bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-ylmethyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (100 mg, 0.21 mmol), trifluoroacetic acid (158 μL , 2.06 mmol)를 methylene chloride 1 mL에서 2시간 동안 교반하여 목적 화합물 (79.0 mg, 100%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.42(dd, 4H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$), 7.01(t, 4H, $J=8.8\text{Hz}$), 4.29(s, 1H), 3.37-3.16(m, 3H), 2.92(td, 1H, $J=12.6\text{Hz}$,

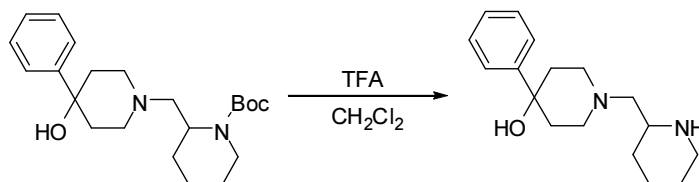
$J=2.8\text{Hz}$), 2.66(br, 2H), 2.57-2.33(m, 7H), 1.87(d, 3H, $J=9.9\text{Hz}$), 1.72-1.27(m, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 163.3(d, $J=242.7\text{Hz}$), 139.8(d, $J=2.9\text{Hz}$), 130.7(d, $J=7.9\text{Hz}$), 116.4, 116.1, 75.7, 61.6, 54.9, 52.7, 45.7, 28.2, 23.9, 22.9

IR (KBr) 2817, 1690, 1506, 1221, 1201, 1176, 1155, 1130, 830 cm^{-1}

ESI-MS 386.11 ($M+1$)

4-Phenyl-1-piperidin-2-ylmethyl-piperidin-4-ol (**2**, $R_1=H$)



화합물 **2** ($R_1=A$)의 제조와 같은 방법으로 2-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (559 mg, 1.49 mmol), trifluoroacetic acid (1.15 mL, 14.9 mmol)를 methylene chloride 6 mL에서 3시간 동안 교반하여 목적 화합물 (407 mg, 100%)을 얻었다.

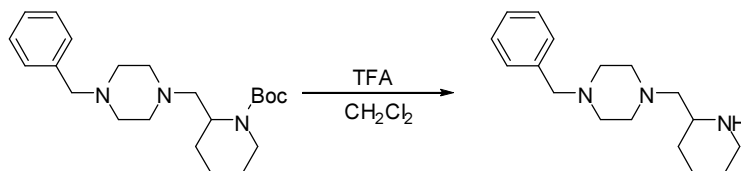
^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.51(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.33(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.42-3.22(m, 2H), 3.03-2.92(m, 1H), 2.90-2.80(m, 1H), 2.80-2.72(m, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.58-2.45(m, 3H), 2.25-2.10(m, 2H), 1.90(d, 3H, $J=9.9\text{Hz}$), 1.78-1.50(m, 4H), 1.47-1.27(m, 1H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 150.2, 129.1, 127.7, 125.7, 71.7, 61.9, 55.3, 52.2, 50.0, 45.8, 39.3, 38.9, 28.3, 24.0, 23.0

IR (KBr) 3413, 2950, 2823, 1677, 1204, 1175, 1136 cm^{-1}

ESI-MS 275.30 (M+ 1)

1-Benzyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (2, R₁=I)



화합물 **2** (R₁=A)의 제조와 같은 방법으로 2-(4-benzyl-piperazin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (641 mg, 1.72 mmol), trifluoroacetic acid (1.30 mL, 17.2 mmol)를 methylene chloride 10 mL에서 교반하여 목적 화합물 (470 mg, 100%)을 얻었다.

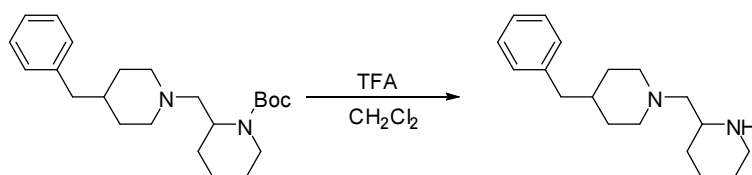
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.36-7.22(m, 5H), 3.57(s, 2H), 3.38-3.17(m, 2H), 3.00-2.86(m, 1H), 2.66(br, 2H), 2.61-2.34(m, 8H), 1.93-1.80(m, 3H), 1.73-1.27(m, 3H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 137.9, 130.8, 129.3, 128.5, 63.7, 61.5, 54.9, 54.0, 53.6, 45.7, 28.2, 23.9, 22.9

IR (KBr) 2807, 1702, 1454, 1202, 1179, 1166, 1125 cm⁻¹

ESI-MS 274.36 (M+ 1)

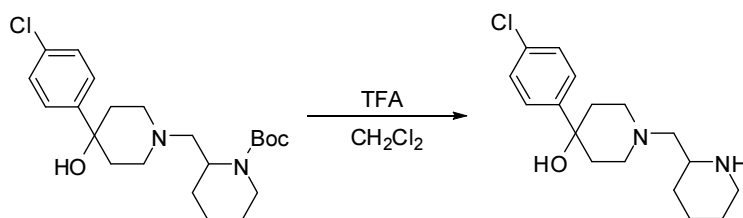
4-Benzyl-1-(piperidin-2-ylmethyl)piperidine (2, R₁=J)



화합물 **2** (R₁=A)의 제조와 같은 방법으로 2-(4-benzyl-piperidin-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (700 mg, 1.88 mmol), trifluoroacetic acid (1.45 mL, 18.8 mmol)를 methylene chloride

10 mL에서 5시간 동안 교반하여 목적 화합물 (510 mg, 100%)을 얻었다.
 ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.24(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18–7.10(m, 3H),
 3.37–3.33(m, 1H), 3.26–3.14(m, 1H), 3.02–2.87(m, 2H), 2.82–2.72(m,
 1H), 2.54(d, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 2.50–2.33(m, 2H), 2.22–2.10(m, 1H),
 1.96–1.79(m, 4H), 1.72–1.47(m, 5H), 1.43–1.25(m, 3H)
 ^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 163.2, 162.7, 141.7, 130.1, 129.2, 126.9,
 120.2, 116.3, 62.0, 56.6, 55.2, 54.3, 45.8, 44.0, 39.0, 33.2, 32.7,
 28.3, 24.0, 23.0
 IR (KBr) 2942, 1673, 1199, 1168, 1135 cm^{-1}
 ESI-MS 273.36 (M+ 1)

4-(4-Chloro-phenyl)-1-piperidin-2-ylmethyl-piperidin-4-ol (2, $R_1=K$)

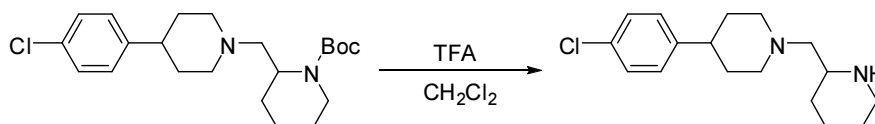


화합물 **2** ($R_1=A$)의 제조와 같은 방법으로 2-[4-(4-chloro-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (100 mg, 0.25 mmol), trifluoroacetic acid (189 μL , 2.45 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 2시간 동안 교반하여 목적 화합물 (75.1 mg, 100%)을 얻었다.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.39(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 3.25(br, 1H), 3.15–3.02(m, 1H), 2.88–2.70(m, 2H), 2.70–2.49(m, 2H), 2.49–2.30(m, 3H), 2.04(td, 2H, $J=12.8\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$), 1.77(d, 3H, $J=12.4\text{Hz}$), 1.60(d, 2H, $J=13.9\text{Hz}$), 1.54–1.34(m, 2H), 1.33–1.17(m, 1H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 149.3, 133.4, 129.1, 127.6, 120.2, 71.5, 62.4, 55.2, 52.2, 46.0, 39.2, 38.8, 28.8, 24.4, 23.4
 IR (KBr) 2949, 2823, 1678, 1201, 1176, 1131 cm^{-1}
 ESI-MS 309.07 (M+ 1)

1-(4-Chloro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (2, R₁=L)



화합물 **2** (R₁=A)의 제조와 같은 방법으로 2-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (705 mg, 1.79 mmol), trifluoroacetic acid (1.40 mL, 17.9 mmol)를 methylene chloride 10 mL에서 2시간 동안 교반하여 목적 화합물 (526 mg, 100%)을 얻었다.

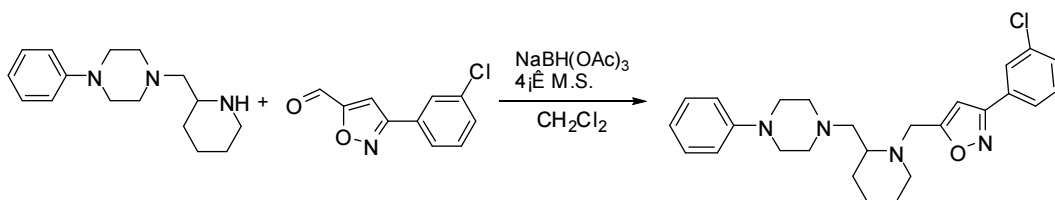
^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.19(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.91(d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 3.41-3.11(m, 6H), 2.96(t, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.73-2.69(m, 2H), 2.64-2.41(m, 4H), 1.89(d, 3H, $J=10.5\text{Hz}$), 1.75-1.26(m, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, MeOD) δ 151.5, 129.9, 125.5, 118.5, 61.7, 55.0, 54.5, 50.0, 45.8, 28.3, 24.0, 23.0

IR (KBr) 2953, 2830, 1666, 1499, 1242, 1206, 1182, 1124 cm^{-1}

ESI-MS 294.29 (M+ 1)

1-{1-[3-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperazine (SOSJ-10101)



1-Phenyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (73.9 mg, 0.29 mmol)과 3-(3-chloro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (65.0 mg, 0.31 mmol)을 methylene chloride 3 mL에 녹이고, 4 Å molecular sieve를 넣은 후 10분 동안 교반한다. NaBH(OAc)₃ (181 mg, 0.86 mmol)을 가하고 1시간 30분 동안 교반한다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응 완결 후 포화 NaHCO₃용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:3)로 분리 정제하여 목적 화합물 (68.7 mg, 53.5%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.72(s, 1H), 7.61(dt, 1H, *J*=6.7Hz, *J*=1.8Hz), 7.35-7.25(m, 2H), 7.17(t, 2H, *J*=8.0Hz), 6.83(d, 2H, *J*=8.0Hz), 6.76(t, 1H, *J*=7.3Hz), 6.42(s, 1H), 4.25(d, 1H, *J*=15.7Hz), 3.86(d, 1H, *J*=15.7Hz), 3.10(t, 4H, *J*=4.9Hz), 2.86-2.75(m, 1H), 2.71(dd, 1H, *J*=12.9Hz, *J*=6.0Hz), 2.65-2.55(m, 2H), 2.53-2.43(m, 3H), 2.27-2.15(m, 2H), 1.74-1.56(m, 2H), 1.56-1.36(m, 2H), 1.34-1.12(m, 2H)

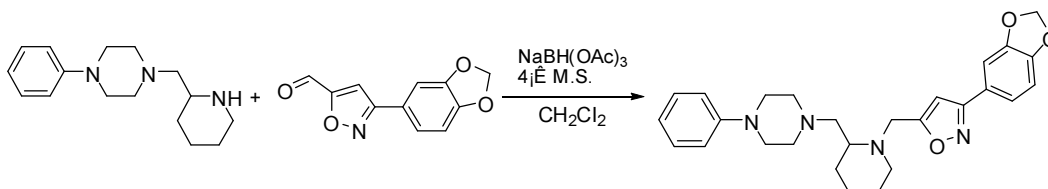
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 172.3, 161.1, 151.3, 134.9, 131.1, 130.2, 129.9, 129.1, 126.9, 124.9, 119.7, 116.0, 100.9, 63.4, 57.2, 54.0, 53.5, 49.6, 49.2, 31.4, 25.5, 25.7

IR (KBr) 2939, 2819, 2787, 1601, 1505, 1456, 1438, 1234, 784, 757,

686 cm^{-1}

ESI-MS 451.38 (M+ 1)

1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-piperidin-2-ylmethyl]-4-phenyl-piperazine (SOSJ-10102)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-phenyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (37.1 mg, 0.14 mmol), 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-isoxazole-5-carbaldehyde (28.2 mg, 0.13 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (181 mg, 0.86 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 2시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:5)로 분리 정제하여 목적 화합물 (34.0 mg, 56.8%)을 얻었다.

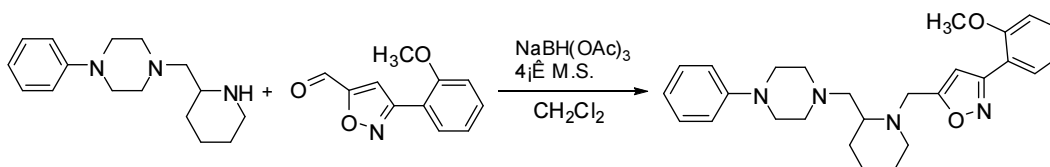
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.25(d, 1H, *J*=1.5Hz), 7.22-7.13(m, 3H), 6.89-6.73(m, 4H), 6.36(s, 1H), 5.94(s, 2H), 4.21(d, 1H, *J*=15.6Hz), 3.89(d, 1H, *J*=15.6Hz), 3.10(t, 4H, *J*=4.8Hz), 2.89-2.78(m, 1H), 2.73(dd, 1H, *J*=12.8Hz, *J*=5.8Hz), 2.66-2.55(m, 2H), 2.55-2.44(m, 3H), 2.30-2.18(m, 2H), 1.77-1.58(m, 2H), 1.58-1.38(m, 2H), 1.36-1.13(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 171.4, 161.8, 151.3, 149.0, 148.2, 129.1, 123.3, 121.1, 119.6, 116.0, 108.6, 107.0, 101.4, 101.0, 63.2, 57.2, 54.0, 53.4, 49.5, 49.1, 31.3, 25.5, 23.7

IR (KBr) 2938, 2808, 2793, 1602, 1505, 1465, 1248, 1236, 1039, 936, 757 cm^{-1}

ESI-MS 461.45 (M+ 1)

1-{1-[3-(2-Methoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperazine (SOSJ-10103)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-phenyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (45.0 mg, 0.17 mmol), 3-(2-methoxy-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (32.0 mg, 0.16 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0.47 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 6시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (EtOAc)로 분리 정제하여 목적 화합물 (45.6 mg, 64.6%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.77(dd, 1H, *J*=7.7Hz, *J*=1.7Hz), 7.42(t, 1H, *J*=7.0Hz), 7.19(dd, 2H, *J*=8.7Hz, *J*=7.3Hz), 7.08(d, 1H, *J*=8.3Hz), 7.01(td, 1H, *J*=7.5Hz, *J*=0.9Hz), 6.91(d, 2H, *J*=7.9Hz), 6.83-6.77(m, 2H), 4.20(d, 1H, *J*=15.4Hz), 4.00(d, 1H, *J*=15.3Hz), 3.82(s, 3H), 3.11(t, 4H, *J*=5.0Hz), 3.93-3.85(m, 1H), 2.79(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=5.8Hz), 2.65-2.57(m, 2H), 2.57-2.44(m, 3H), 2.33(td, 1H, *J*=11.3Hz, *J*=3.0Hz), 2.25(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=5.1Hz), 1.84-1.73(m, 1H), 1.73-1.63(m, 1H), 1.63-1.54(m, 1H), 1.54-1.45(m, 1H), 1.36-1.23(m, 2H)

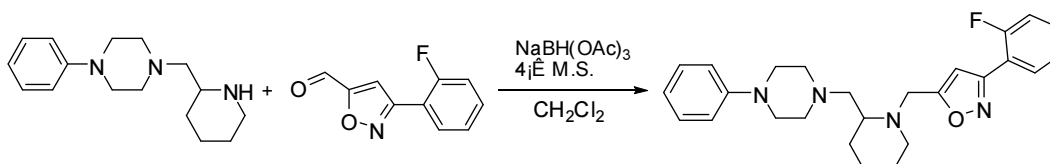
¹³C NMR (100MHz, MeOD) δ 170.7, 161.3, 158.7, 152.7, 132.6, 130.2, 130.0, 121.9, 120.9, 118.9, 117.3, 112.9, 106.5, 63.8, 58.3, 56.1, 55.0, 54.4, 50.5, 50.0, 32.0, 26.2, 24.6

IR (KBr) 2923, 2818, 1599, 1505, 1495, 1471, 1456, 1252, 1152,

1117, 1025, 1010, 756, 739 cm^{-1}

ESI-MS 447.43 ($M+1$)

1-{1-[3-(2-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperazine (SOSJ-10104)



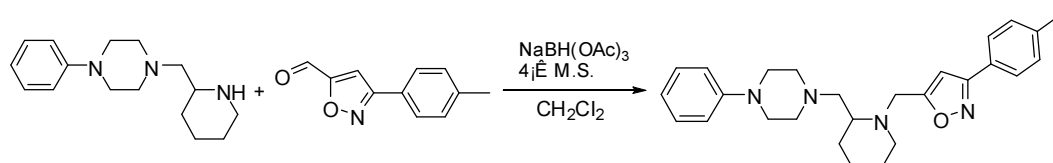
SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-phenyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (37.0 mg, 0.14 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (30.0 mg, 0.16 mmol), 4 Å molecular sieve, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90.9 mg, 0.43 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 1 시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 5:6)로 분리 정제하여 목적 화합물 (11.3 mg, 18.2%)을 얻었다.

^1H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.92(tt, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 7.54-7.49(m, 1H), 7.32-7.20(m, 4H), 7.12-6.99(m, 1H), 6.96(d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 6.85-6.79(m, 1H), 4.34(dd, 1H, $J=15.3\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$), 4.07(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 3.17(t, 3H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.11-3.05(m, 1H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.77-2.59(m, 5H), 2.44-2.31(m, 2H), 1.88-1.80(m, 1H), 1.77-1.68(m, 1H), 1.68-1.60(m, 1H), 1.60-1.48(m, 1H), 1.42-1.26(m, 2H)

^{13}C NMR (100MHz, MeOD) δ 172.2, 161.0(d, $J=376.6\text{Hz}$), 152.8, 133.2(d, $J=8.5\text{Hz}$), 130.1(d, $J=19.8\text{Hz}$), 125.9, 121.2, 118.1, 117.6, 117.5(d, $J=14.7\text{Hz}$), 105.3(d, $J=7.9\text{Hz}$), 58.3, 55.0, 54.1, 51.6, 50.5, 49.9, 25.9, 24.4

IR (KBr) 3445, 2935, 1645, 1621, 1600, 1501, 1470, 1235, 761 cm^{-1}
ESI-MS 435.34 (M+ 1)

**1-Phenyl-4-[1-(3-p-tolyl-isoxazol-5-ylmethyl)-piperidin-2-ylmethyl]-piperazine
(SOSJ-10105)**



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-phenyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (45.0 mg, 0.17 mmol), 3-p-tolyl-isoxazole-5-carbaldehyde (30.0 mg, 0.16 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0.47 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 6시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:5)로 분리 정제하여 목적 화합물 (46.2 mg, 67.9%)을 얻었다.

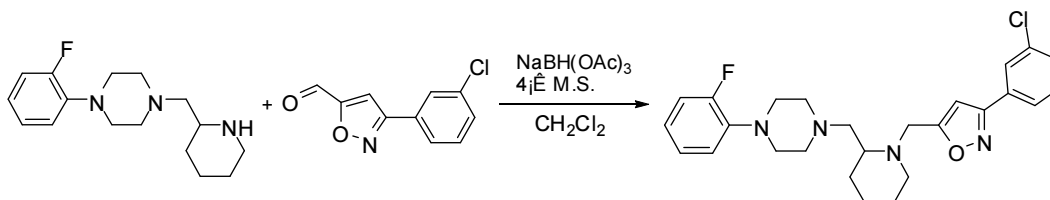
¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71(d, 2H, *J*=8.1Hz), 7.29(d, 2H, *J*=7.9Hz), 7.22(t, 2H, *J*=8.0Hz), 6.95(d, 2H, *J*=8.0Hz), 6.82(t, 1H, *J*=7.3Hz), 6.76(s, 1H), 4.31(d, 1H, *J*=15.5Hz), 3.99(d, 1H, *J*=15.5Hz), 3.15(t, 4H, *J*=4.9Hz), 2.96-2.89(m, 1H), 2.84(dd, 1H, *J*=12.9Hz, *J*=5.7Hz), 2.72-2.63(m, 2H), 2.63-2.54(m, 3H), 2.43-2.34(m, 4H), 2.32(dd, 1H, *J*=12.9Hz, *J*=5.2Hz), 1.89-1.78(m, 1H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.67-1.48(m, 2H), 1.42-1.25(m, 2H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 171.5, 162.1, 151.3, 140.0, 129.6, 129.1, 126.7, 126.4, 119.6, 116.0, 101.0, 63.2, 57.1, 54.0, 53.5, 49.6, 49.2, 31.4, 25.6, 23.7, 21.4

IR (KBr) 2936, 2795, 1603, 1505, 1449, 1429, 1385, 1335, 1233, 1136, 1126, 821, 757, 688, 516 cm^{-1}

ESI-MS 431.47 (M+ 1)

1-{1-[3-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-4-(2-fluoro-phenyl)-piperazine (SOSJ-10201)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-(2-fluoro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (79.0 mg, 0.29 mmol), 3-(3-chloro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (65.0 mg, 0.31 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (181 mg, 0.86 mmol)를 methylene chloride 3 mL에서 1시간 30분 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:2)로 분리 정제하여 목적 화합물 (73.4 mg, 54.9%)을 얻었다.

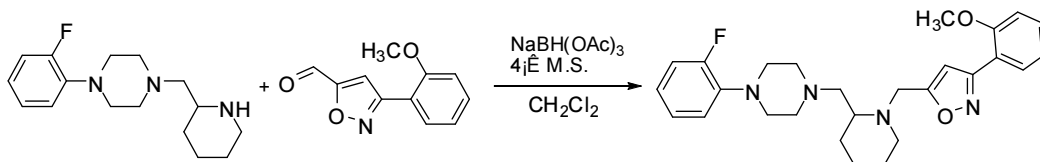
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.74(s, 1H), 7.62(dt, 1H, *J*=6.7Hz, *J*=1.8Hz), 7.38-7.27(m, 2H), 7.02-6.92(m, 2H), 6.92-6.80(m, 2H), 6.59(s, 1H), 4.34(d, 1H, *J*=15.4Hz), 4.22-4.02(m, 1H), 3.07(s, 4H), 2.92(d, 2H, *J*=11.7Hz), 2.69(d, 5H, *J*=17.7Hz), 2.35(d, 2H, *J*=10.1Hz), 1.83-1.70(m, 1H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.45-1.24(m, 2H), 1.21-1.11(m, 1H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 161.3, 155.7(d, *J*=244.1Hz), 139.8, 135.0, 130.7, 130.2(d, *J*=18.9Hz), 126.9, 124.9, 124.5, 122.7, 119.0, 116.1(d, *J*=20.4Hz), 102.1, 99.1, 62.2, 59.4, 53.8, 52.7, 50.2, 49.1, 30.2, 29.6, 24.4, 23.1

IR (KBr) 2934, 2822, 1501, 1456, 1238, 789, 776, 736, 754 cm⁻¹

ESI-MS 469.40 (M+ 1)

1-(2-Fluoro-phenyl)-4-{1-[3-(2-methoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSJ-10203)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-(2-fluoro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (50.0 mg, 0.16 mmol), 3-(2-methoxy-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (33.3 mg, 0.16 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (104 mg, 0.49 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 4시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:3)로 분리 정제하여 목적 화합물 (49.8 mg, 65.4%)을 얻었다.

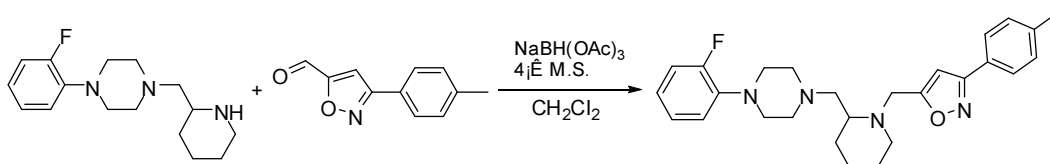
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.77(dd, 1H, *J*=7.7Hz, *J*=1.7Hz), 7.43(t, 1H, *J*=7.0Hz), 7.01(d, 1H, *J*=8.4Hz), 7.07-6.87(m, 5H), 6.83(s, 1H), 4.24(d, 1H, *J*=15.3Hz), 4.51(d, 1H, *J*=15.3Hz), 3.85(s, 3H), 3.04(t, 4H, *J*=4.5Hz), 2.95-2.78(m, 2H), 2.72-2.53(m, 5H), 2.43-2.25(m, 2H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.75-1.43(m, 3H), 1.39-1.24(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 166.0(d, *J*=688.7Hz), 158.7, 155.4, 141.3(d, *J*=8.4Hz), 132.7, 130.2, 125.7(d, *J*=3.5Hz), 123.7(d, *J*=8.0Hz), 121.9, 120.2(d, *J*=5.0Hz), 118.8, 117.0, 116.8, 112.9, 106.5, 63.4, 58.2, 56.1, 55.0, 54.2, 51.6(d, *J*=3.2Hz), 49.9, 31.5, 25.9, 24.4

IR (KBr) 2935, 2821, 1604, 1502, 1471, 1455, 1442, 1238, 755 cm⁻¹

ESI-MS 465.46 (M+ 1)

1-(2-Fluoro-phenyl)-4-[1-(3-p-tolyl-isoxazol-5-ylmethyl)-piperidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSJ-10205)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-(2-fluoro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (50.0 mg, 0.18 mmol), 3-p-tolyl-isoxazole-5-carbaldehyde (30.7 mg, 0.16 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (98.6 mg, 0.47 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 4 시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 2:3)로 분리 정제하여 목적 화합물 (27.0 mg, 36.7%)을 얻었다.

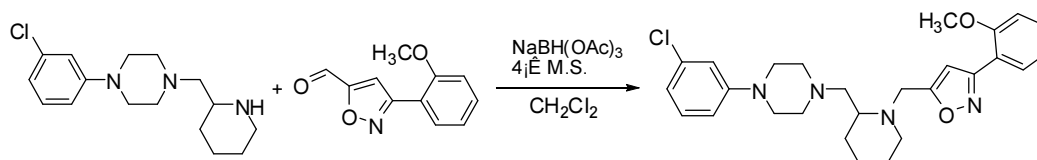
¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71(d, 2H, *J*=8.2Hz), 7.29(d, 2H, *J*=5.3Hz), 7.08-6.91(m, 4H), 6.76(s, 1H), 4.31(d, 1H, *J*=15.5Hz), 3.99(d, 1H, *J*=15.5Hz), 3.06(t, 4H, *J*=4.7Hz), 2.96-2.88(m, 1H), 2.85(dd, 1H, *J*=13.9Hz, *J*=5.9Hz), 2.74-2.65(m, 2H), 2.65-2.56(m, 3H), 2.43-2.36(m, 4H), 2.36-2.28(m, 1H), 1.88-1.80(m, 1H), 1.77-1.68(m, 1H), 1.68-1.49(m, 2H), 1.42-1.27(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 171.4, 162.1, 155.7(d, *J*=244.2Hz), 140.2(d, *J*=8.5Hz), 140.0, 129.6, 126.7, 126.4, 124.4(d, *J*=3.4Hz), 122.4(d, *J*=7.7Hz), 118.9(d, *J*=2.9Hz), 116.1(d, *J*=20.7Hz), 101.0, 63.2, 57.1, 54.0, 53.5, 50.6(d, *J*=3.1Hz), 49.6, 31.4, 25.5, 23.7, 21.4

IR (KBr) 2936, 2818, 1501, 1450, 1428, 1236, 1211, 1125, 1098, 820, 754 cm⁻¹

ESI-MS 449.44 (M+ 1)

1-(3-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2-methoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSJ-10403)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-(3-chloro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (50.0 mg, 0.17 mmol), 3-(2-methoxy-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (31.4 mg, 0.16 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (98.6 mg, 0.47 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 4시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 2:5)로 분리 정제하여 목적 화합물 (52.8 mg, 70.8%)을 얻었다.

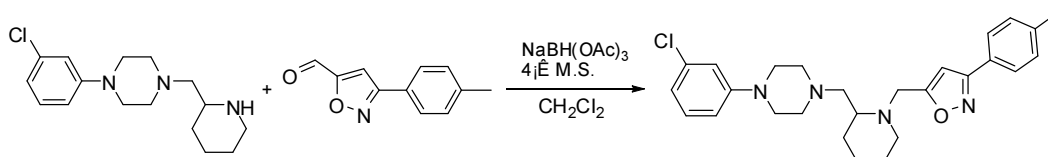
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.77(dd, 1H, *J*=7.7Hz, *J*=1.7Hz), 7.43(t, 1H, *J*=8.1Hz), 7.13(q, 2H, *J*=8.5Hz), 7.02(t, 1H, *J*=7.5Hz), 6.87(t, 1H, *J*=2.1Hz), 6.82(s, 1H), 6.77(td, 2H, *J*=7.6Hz, *J*=1.4Hz), 4.23(d, 1H, *J*=15.3Hz), 4.01(d, 1H, *J*=15.3Hz), 3.84(s, 3H), 3.13(t, 4H, *J*=5.0Hz), 2.95-2.85(m, 1H), 2.82(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=6.0Hz), 2.67-2.48(m, 5H), 2.43-2.31(m, 1H), 2.26(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=5.0Hz), 1.85-1.76(m, 1H), 1.76-1.43(m, 3H), 1.40-1.25(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 170.6, 161.4, 158.7, 153.9, 135.9, 132.7, 131.2, 130.2, 121.9, 120.1, 118.8, 116.5, 115.1, 112.9, 106.5, 63.5, 58.3, 56.1, 54.8, 54.3, 49.9, 49.6, 31.7, 26.1, 24.5

IR (KBr) 2935, 2823, 1595, 1484, 1471, 1452, 1441, 1267, 1250, 947, 758, 737 cm⁻¹

ESI-MS 481.41 (M+ 1)

1-(3-Chloro-phenyl)-4-[1-(3-p-tolyl-isoxazol-5-ylmethyl)-piperidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSJ-10405)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-(3-chloro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (50.0 mg, 0.17 mmol), 3-p-tolyl-isoxazole-5-carbaldehyde (29.0 mg, 0.16 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (98.5 mg, 0.47 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 4 시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 2:5)로 분리 정제하여 목적 화합물 (44.6 mg, 61.9%)을 얻었다.

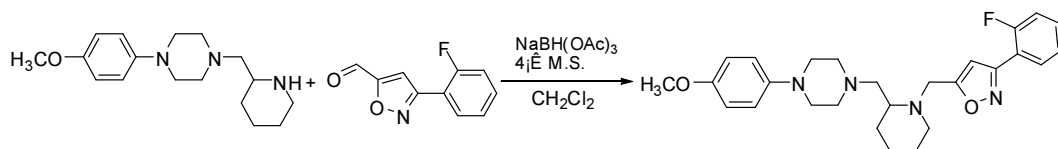
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.70(d, 2H, *J*=8.2Hz), 7.27(d, 2H, *J*=8.2Hz), 7.14(t, 1H, *J*=8.1Hz), 6.86-6.71(m, 4H), 4.26(d, 1H, *J*=15.4Hz), 3.96(d, 1H, *J*=15.4Hz), 3.11(t, 4H, *J*=4.9Hz), 2.93-2.83(m, 1H), 2.80(dd, 1H, *J*=12.8Hz, *J*=5.8Hz), 2.66-2.47(m, 5H), 2.40-2.29(m, 4H), 2.26(dd, 1H, *J*=12.9Hz, *J*=5.1Hz), 1.85-1.74(m, 1H), 1.74-1.63(m, 1H), 1.63-1.42(m, 2H), 1.38-1.21(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.2, 163.7, 154.0, 141.7, 135.9, 131.2, 130.8, 127.8, 127.4, 120.1, 116.6, 115.2, 103.0, 63.7, 58.6, 54.9, 54.5, 50.2, 49.8, 32.0, 26.2, 24.6, 21.5

IR (KBr) 2934, 2819, 1595, 1567, 1485, 1452, 1430, 1237, 1127, 988, 948, 738 cm⁻¹

ESI-MS 465.39 (M+ 1)

1-{1-[3-(2-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-4-(4-methoxy-phenyl)-piperazine (SOSJ-10504)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-(4-methoxy-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (50.0 mg, 0.17 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (30.0 mg, 0.16 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (99.8 mg, 0.47mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 6시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:4)로 분리 정제하여 목적 화합물 (53.7 mg, 73.7%)을 얻었다.

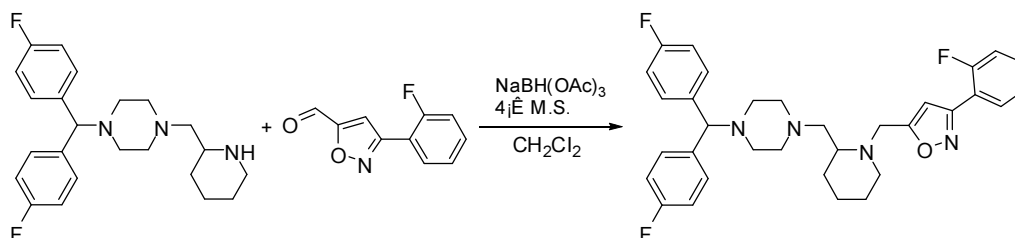
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.91(td, 1H, *J*=7.7Hz, *J*=1.7Hz), 7.55-7.43(m, 1H), 7.33-7.22(m, 2H), 6.92(d, 2H, *J*=9.2Hz), 6.86-6.76(m, 3H), 4.31(d, 1H, *J*=15.5Hz), 4.03(d, 1H, *J*=15.5Hz), 3.73(s, 3H), 3.04(t, 4H, *J*=4.9Hz), 2.97-2.87(m, 1H), 2.83(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=5.9Hz), 2.72-2.53(m, 5H), 2.42-2.25(m, 2H), 1.87-1.76(m, 1H), 1.76-1.45(m, 3H), 1.42-1.24(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.4, 161.6(d, *J*=249.3Hz), 159.1, 155.7, 146.9, 133.2(d, *J*=8.7Hz), 130.2(d, *J*=2.8Hz), 125.9(d, *J*=3.5Hz), 119.7, 118.2(d, *J*=12.2Hz), 117.5(d, *J*=21.8Hz), 115.4, 105.2(d, *J*=8.0Hz), 63.8, 58.5, 55.9, 55.1, 54.4, 52.1, 50.1, 32.0, 26.2, 24.6

IR (KBr) 2928, 2815, 1464, 1454, 1221, 1032, 818, 769 cm⁻¹

ESI-MS 465.46 (M+ 1)

1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-{1-[3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSJ-10704)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-[bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (55 mg, 0.13 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (26.9 mg, 0.14 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (76.3 mg, 0.36 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 4시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 4:3)로 분리 정제하여 목적 화합물 (58.6 mg, 87.1%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.89(td, 1H, *J*=7.6Hz, *J*=1.7Hz), 7.53-7.43(m, 1H), 7.37(dd, 4H, *J*=8.1Hz, *J*=5.6Hz), 7.30-7.19(m, 2H), 6.97(t, 4H, *J*=8.4Hz), 6.74(d, 1H, *J*=3.4Hz), 4.25(d, 1H, *J*=15.4Hz), 4.19(s, 1H), 3.96(d, 1H, *J*=15.4Hz), 2.90-2.81(m, 1H), 2.74(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=5.9Hz), 2.58-2.26(m, 9H), 2.26-2.20(m, 1H), 2.19(d, 1H, *J*=4.7Hz), 1.78-1.38(m, 4H), 1.35-1.18(m, 2H)

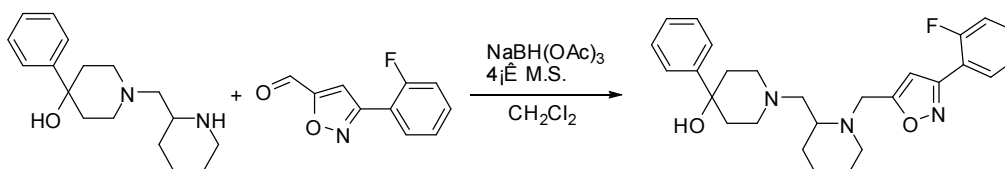
¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.3, 163.2(d, *J*=242.8Hz), 161.6(d, *J*=249.2Hz), 159.0, 139.9(d, *J*=2.9Hz), 133.1(d, *J*=49.0Hz), 130.6(d, *J*=6.8Hz), 130.2(d, *J*=2.8Hz), 125.9(d, *J*=3.5Hz), 118.2(d, *J*=12.4Hz), 117.5(d, *J*=21.8Hz), 116.2(d, *J*=21.3Hz), 105.1(d, *J*=7.9Hz), 75.9, 63.9, 58.3, 55.1, 54.3, 52.9, 50.0, 32.0, 26.2, 24.6

IR (KBr) 2934, 2810, 1603, 1502, 1471, 1223, 1153, 1008, 826, 763,

739 cm⁻¹

ESI-MS 561.50 (M+ 1)

1-{1-[3-(2-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperidin-4-ol (SOSJ-10804)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 4-phenyl-1-piperidin-2-ylmethyl-piperidin-4-ol (50.0 mg, 0.18 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (31.9 mg, 0.17 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (105 mg, 0.50 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 6시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 9:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (40.3 mg, 54.3%)을 얻었다.

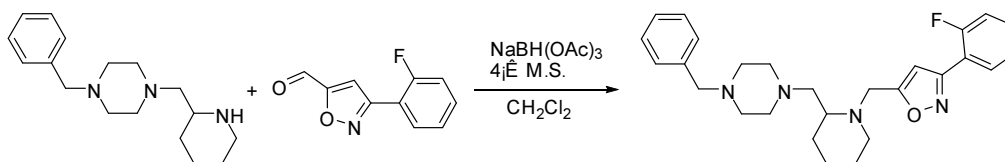
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.91(t, 1H, *J*=7.6Hz), 7.54-7.43(m, 3H), 7.34-7.23(m, 4H), 7.23-7.15(m, 1H), 6.80(d, 1H, *J*=3.4Hz), 4.28(d, 1H, *J*=15.5Hz), 4.07(d, 1H, *J*=15.5Hz), 2.98-2.70(m, 4H), 2.68-2.28(m, 5H), 2.16-1.99(m, 2H), 1.88-1.77(m, 1H), 1.77-1.63(m, 3H), 1.63-1.46(m, 2H), 1.42-1.23(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.4, 161.6(d, *J*=249.2Hz), 159.0, 150.2, 133.1(d, *J*=7.6Hz), 130.2(d, *J*=2.6Hz), 129.1, 127.6, 125.9(d, *J*=3.5Hz), 125.7, 118.2(d, *J*=12.0Hz), 117.5(d, *J*=21.8Hz), 105.1(d, *J*=7.9Hz), 71.7, 63.8, 58.5, 54.2, 51.5, 51.3, 50.0, 39.3, 39.0, 31.7, 26.0, 24.5

IR (KBr) 2925, 1471, 1446, 1221, 1106, 762, 738, 701 cm⁻¹

ESI-MS 450.44 (M+ 1)

1-Benzyl-4-{1-[3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSJ-10904)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-benzyl-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (50.0 mg, 0.18 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (32.0 mg, 0.17 mmol), 4Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (106 mg, 0.50 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 6시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (EtOAc → EtOAc : MeOH = 10:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (47.3 mg, 63.5%)을 얻었다.

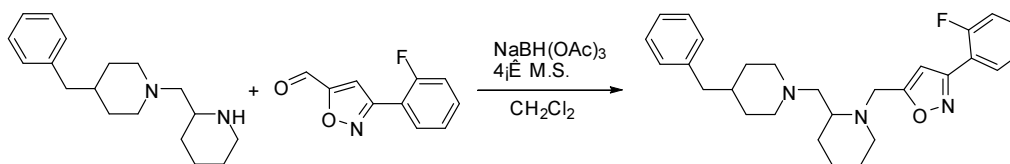
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.91(td, 1H, *J*=7.6Hz, *J*=1.7Hz), 7.54-7.44(m, 1H), 7.34-7.19(m, 7H), 6.75(d, 1H, *J*=3.4Hz), 4.26(d, 1H, *J*=15.5Hz), 3.98(d, 1H, *J*=15.5Hz), 3.48(s, 2H), 3.35(s, 2H), 2.93-2.82(m, 1H), 2.75(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=5.9Hz), 2.62-2.35(m, 8H), 2.30(td, 1H, *J*=11.2Hz, *J*=3.2Hz), 2.22(dd, 1H, *J*=13.0Hz, *J*=4.8Hz), 1.80-1.63(m, 2H), 1.62-1.40(m, 2H), 1.36-1.19(m, 1H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.3, 161.6(d, *J*=249.2Hz), 159.0, 138.2, 133.2(d, *J*=8.6Hz), 130.8, 130.2(d, *J*=2.8Hz), 129.3, 128.5, 126.0(d, *J*=3.5Hz), 118.3(d, *J*=12.2Hz), 117.5(d, *J*=21.8Hz), 105.2(d, *J*=8.0), 64.0, 63.9, 58.4, 54.6, 54.4, 54.1, 50.0, 32.1, 26.3, 24.6

IR (KBr) 2934, 2809, 1470, 1456, 1157, 1010, 819, 763, 739, 699 cm⁻¹

ESI-MS 449.44 (M+ 1)

5-{{2-[[4-Benzylpiperidin-1-yl)methyl]piperidin-1-yl)methyl}-3-(2-fluorophenyl) isoxazole (SOSJ-11004)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 4-benzyl-1-(piperidin-2-ylmethyl)piperidine (50.0 mg, 0.18 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (32.0 mg, 0.17 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (106 mg, 0.50 mmol)를 methylene chloride 2 mL에 서 6시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (EtOAc)로 분리 정제하여 목적 화합물 (48.1 mg, 64.7%)을 얻었다.

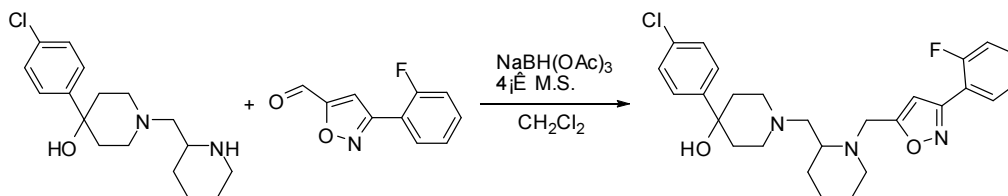
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.91(td, 1H, *J*=7.7Hz, *J*=1.7Hz), 7.53-7.43(m, 1H), 7.31-7.16(m, 4H), 7.16-7.03(m, 3H), 6.76(d, 1H, *J*=3.5Hz), 4.24(d, 1H, *J*=15.4Hz), 3.96(d, 1H, *J*=15.4Hz), 2.86(q, 3H, *J*=12.2Hz), 2.68(dd, 1H, *J*=13.1Hz, *J*=5.8Hz), 2.47(d, 3H, *J*=6.8Hz), 2.28(td, 1H, *J*=11.5Hz, *J*=3.5Hz), 2.15(dd, 1H, *J*=13.1Hz, *J*=4.8Hz), 1.95-1.75(m, 2H), 1.75-1.62(m, 2H), 1.60-1.38(m, 5H), 1.34-1.12(m, 4H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.2, 161.6(d, *J*=249.2Hz), 158.9, 141.8, 133.1(d, *J*=8.6Hz), 130.2(d, *J*=2.7Hz), 130.1, 129.2, 126.8, 125.9(d, *J*=3.5Hz), 118.2(d, *J*=12.2Hz), 117.5(d, *J*=21.8Hz), 105.2(d, *J*=7.9Hz), 64.4, 58.6, 55.9, 55.8, 54.3, 50.0, 44.1, 39.2, 33.4, 33.0, 32.1, 26.2, 24.6

IR (KBr) 2921, 2850, 2804, 1602, 1471, 1455, 1406, 1221, 1105, 819, 761, 746, 700 cm⁻¹

ESI-MS 448.43 (M+ 1)

4-(4-Chloro-phenyl)-1-{1-[3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-piperidin-4-ol (SOSJ-11104)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 4-(4-chloro-phenyl)-1-piperidin-2-ylmethyl-piperidin-4-ol (57.0 mg, 0.18 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (30.0 mg, 0.16 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (92.8 mg, 0.44 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 4시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (44.2 mg, 58.9%)을 얻었다.

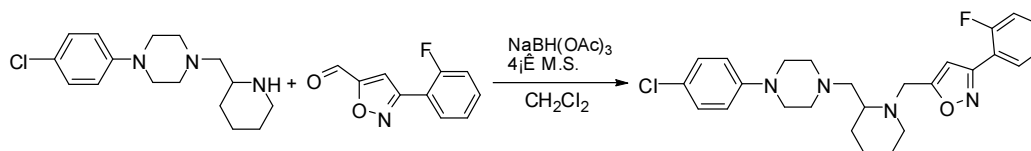
¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.90(t, 1H, *J*=6.8Hz), 7.55-7.40(m, 3H), 7.33-7.20(m, 4H), 6.79(d, 1H, *J*=3.3Hz), 4.28(d, 1H, *J*=15.5Hz), 4.07(d, 1H, *J*=15.6Hz), 2.97-2.87(m, 1H), 2.87-2.69(m, 3H), 2.67-2.38(m, 4H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.10-1.96(m, 2H), 1.86-1.45(m, 6H), 1.43-1.25(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.4, 161.6(d, *J*=249.2Hz), 159.0, 149.3, 133.4, 133.2(d, *J*=8.6Hz), 130.2(d, *J*=2.7Hz), 129.1, 127.6, 125.9(d, *J*=3.5Hz), 118.2(d, *J*=12.3Hz), 117.5(d, *J*=21.8Hz), 105.0(d, *J*=7.8Hz), 71.5, 63.9, 58.5, 54.3, 51.4, 51.2, 50.1, 39.2, 39.0, 31.8, 26.1, 24.5

IR (KBr) 2936, 2816, 1470, 1406, 1221, 1105, 820, 763, 739 cm⁻¹

ESI-MS 484.42 (M+ 1)

1-(4-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSJ-11204)



SOSJ-10101의 제조와 같은 방법으로 1-(4-chloro-phenyl)-4-piperidin-2-ylmethyl-piperazine (50.0 mg, 0.17 mmol), 3-(2-fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (30.0 mg, 0.16 mmol), 4 Å molecular sieve, NaBH(OAc)₃ (99.8 mg, 0.47 mmol)를 methylene chloride 2 mL에서 5시간 동안 교반한다. Flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:2)로 분리 정제하여 목적 화합물 (51.9 mg, 71.9%)을 얻었다.

¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.90(td, 1H, *J*=7.7Hz, *J*=1.7Hz), 7.53-7.43(m, 1H), 7.32-7.29(m, 2H), 7.16(d, 2H, *J*=9.0Hz), 6.87(d, 2H, *J*=9.0Hz), 6.76(d, 1H, *J*=3.3Hz), 4.29(d, 1H, *J*=15.5Hz), 4.00(d, 1H, *J*=15.4Hz), 3.10(t, 4H, *J*=4.7Hz), 2.95-2.85(m, 1H), 2.80(dd, 1H, *J*=12.9Hz, *J*=5.8Hz), 2.68-2.47(m, 5H), 2.40-2.20(m, 2H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.75-1.43(m, 3H), 1.39-1.21(m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, MeOD) δ 172.3, 161.6(d, *J*=249.2Hz), 159.0, 151.5, 133.2(d, *J*=8.6Hz), 130.2(d, *J*=2.7Hz), 129.8, 125.9(d, *J*=3.5Hz), 125.4, 118.4, 118.2(d, *J*=12.3Hz), 117.5(d, *J*=21.9Hz), 105.2(d, *J*=7.9Hz), 63.8, 58.5, 54.9, 54.4, 50.2, 50.0, 32.0, 26.2, 24.6

IR (KBr) 2934, 2819, 1596, 1495, 1471, 1455, 1235, 1127, 1105, 1062, 818, 738 cm⁻¹

ESI-MS 469.46 (M+ 1)

REFERENCE

- 1) Metpally, R. P. R.; Sowdhamini, R. *BMC Genomics*. **2005**, *6*, 106.
- 2) Kroeze, W. K.; Sheffler, D. J.; Roth, B. L. *Journal of Cell Science*. **2003**, *116*, 4867-4869.
- 3) Benes, F. M. *Trends in Pharmacological Sciences*, **2001**, *Vol 22*, Issue 1, 46-47.
- 4) Sedvall, G.; Farde, L. *The Lancet*, **1995**, *346*, 743-749.
- 5) Lambert, M.; Schimmelmann, B.; Karow, A.; Naber, D. *Pharmacopsychiatry*, **2003**, *36*, Supply 3.
- 6) Davison, G.; Neale, J. *Abnormal Psychology*. **1990**.
- 7) Vangveravong, S.; McElveen, E.; Taylor, M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 815-825.
- 8) Mach, R. H.; Huang, Y.; Freeman, R. A. et al. *Bioorg. Med. Chem* **2003**, *11*, 225-233.
- 9) Jung, J. Y.; Jung, S. H.; Koh, H. Y.; Pae, A. N.; Park, W. K.; Kong, J. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1861.
- 10) Jung, J. Y.; Jung, S. H.; Koh, H. Y. *European J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1044-1048.
- 11) Silverman, R. B. *The organic chemistry of drug design and drug action*. 2nd edition. 25-34.
- 12) Silverman, R. B. *The organic chemistry of drug design and drug action*. 2nd edition. 53-65.
- 13) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *Vol.*

43, No. 12.

- 14) Mudaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339-5342.
- 15) Howe, R. K.; Liu, K.; Shelton, B. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916-3918.
- 16) Carreira, E. M.; Bode, J. W.; Muri, D. *Org. Lett.* **2002**, *2*, 539-542.
- 17) Grundmann, C.; Datta, S. *J. Org. Chem.* **1969**, 2016-2018.
- 18) Grendmann, C. *Synthesis*. **1970**, 344-359.

ABSTRACT

Synthesis of the Isoxazolylpiperidinylpiperazine Compounds for the Discovery of Ligands for the Regulation of Dopamine Receptor Function

Oh Ji Seon

Department of Chemistry

Graduate School of

Sungshin Women's University

GPCR has been considered to carry out the central role in processes transmitting various physiological or pathological action in a living system. Dopamine acts as a neurotransmitter in brain and is active for dopamine receptor, a kind of GPCR. When delivery system of dopamine has barriers, the outbreak of symptoms such as schizophrenia. In this dissertation are described the design, synthesis and binding activities for dopamine D₃ and D₄ receptors of isoxazolylpiperidinylpiperazine compounds.

Various isoxazolylpiperidinylpiperazine derivatives were designed. Designed compounds were synthesized by the well established reductive amination process between building block I and II. Building block I was prepared from 2-piperidinemethanol through a

four-step sequence of reactions: protection, PCC oxidation, reductive amination, and deprotection. In this way twelve kinds of building block I type compounds were obtained in 26~41% overall yields. Six kinds of alkylisoxazolyl aldehyde derivatives, building block II, could be obtained in 29~61% overall yields from aldehydes through a three-step sequence of reactions: oxime formation, nitrile oxide cycloaddition, and PCC oxidation.

Final assembly between building block I and II by combinatorial reductive amination gave total of 30 desired isoxazolylpiperidinyl piperazine derivatives, which were evaluated *in vitro* for dopamine D₃, D₄ receptors binding affinity. Among these compounds, compounds SOSJ-10206 and SOSJ-10103 showed the best D₃ and D₄ receptor binding activities (IC₅₀ 0.7 and 1.1 μM), respectively.

APPENDIX

^1H and ^{13}C NMR Spectra of Selected Compounds

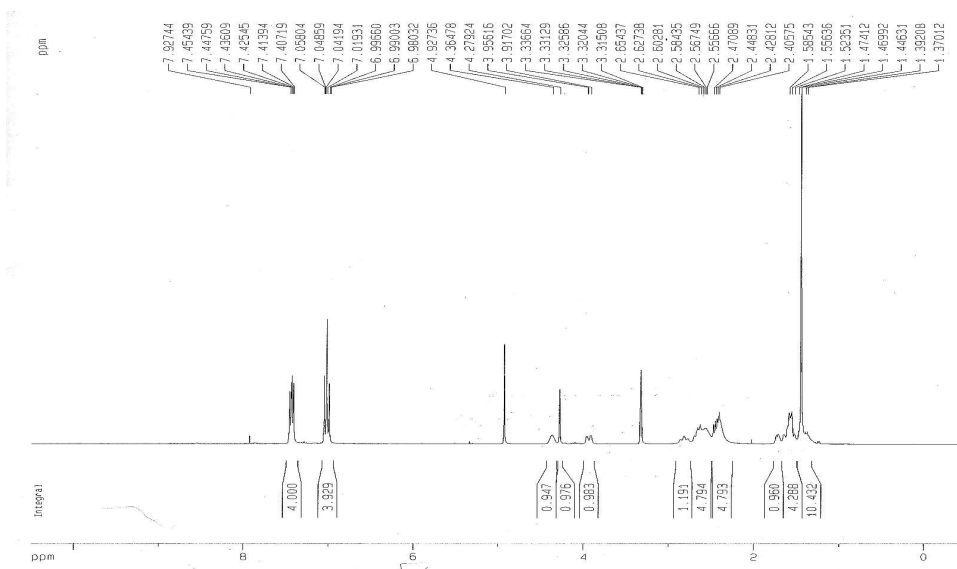


Figure 1. ¹H NMR Spectrum of compound 9 (R₁=G)

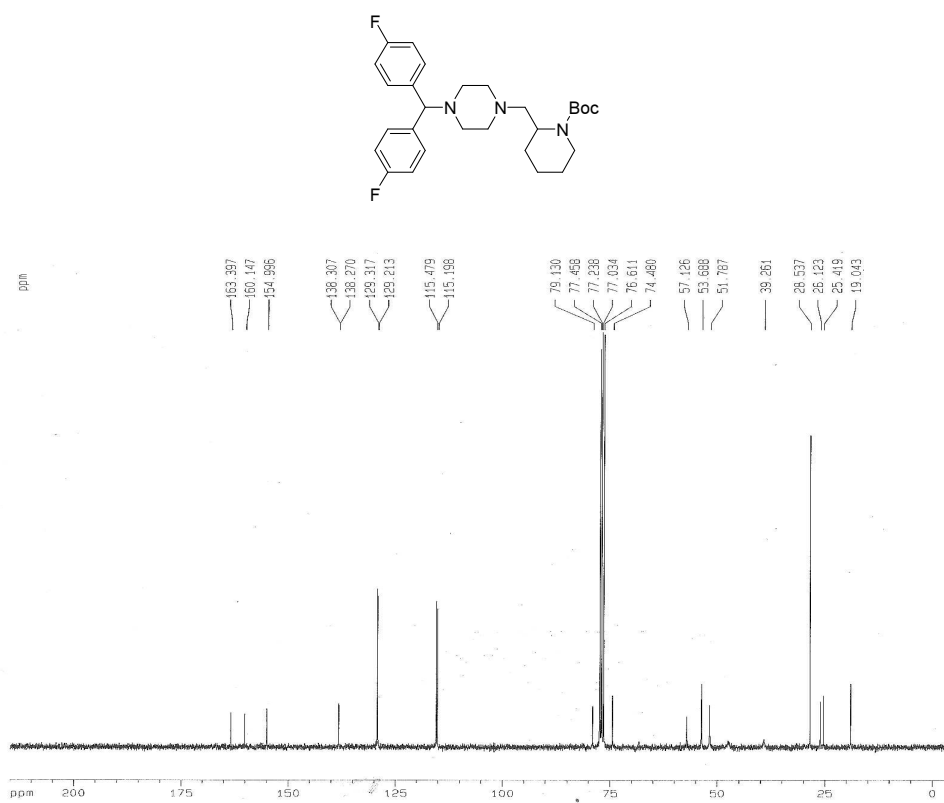


Figure 2. ¹³C NMR Spectrum of compound 9 (R₁=G)

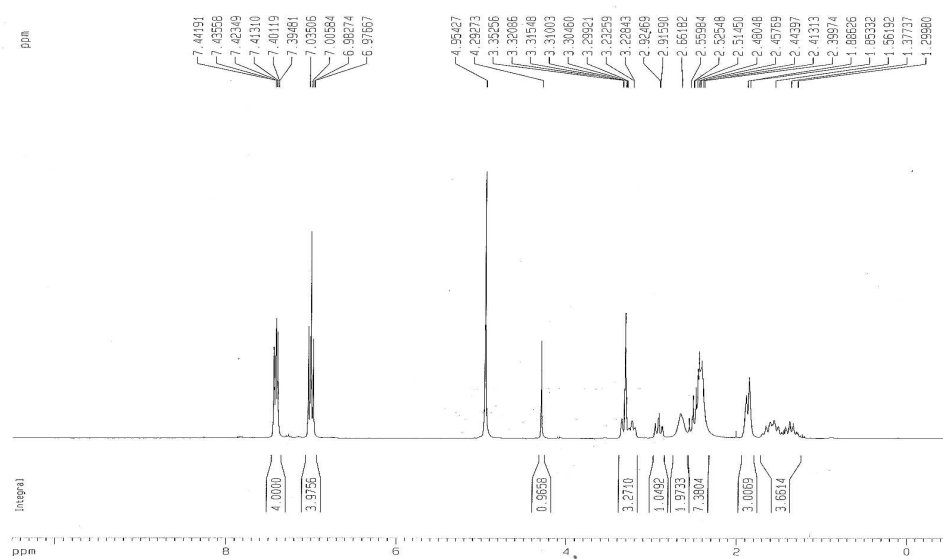


Figure 3. ¹H NMR Spectrum of compound 2 (R₁=G)

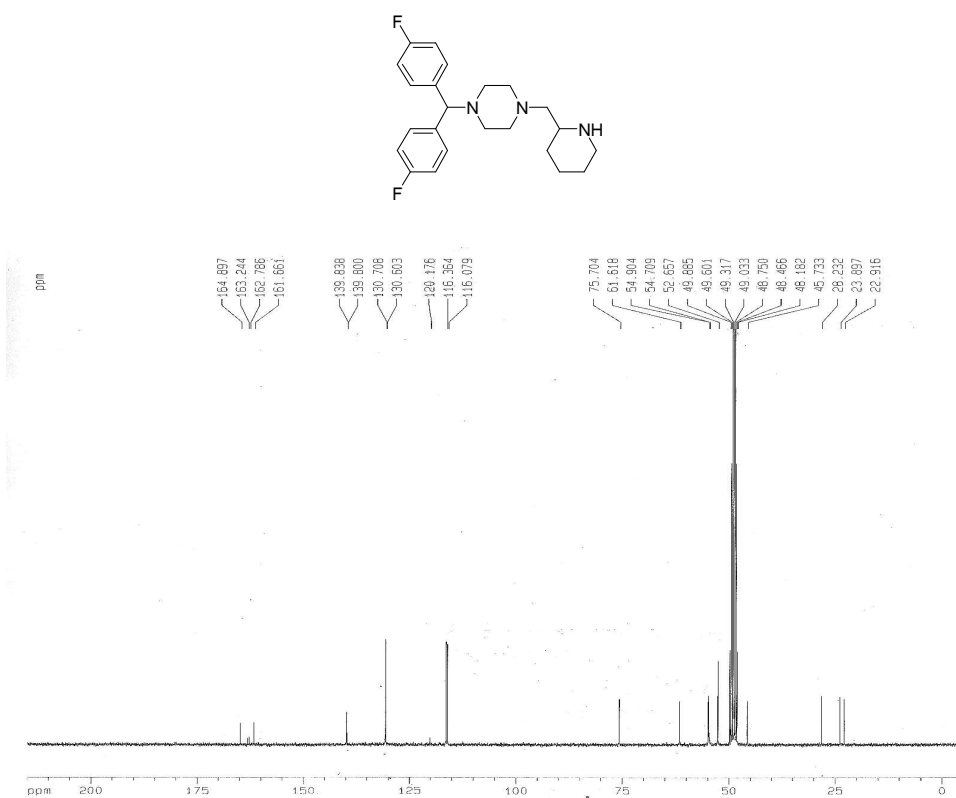


Figure 4. ¹³C NMR Spectrum of compound 2 (R₁=G)

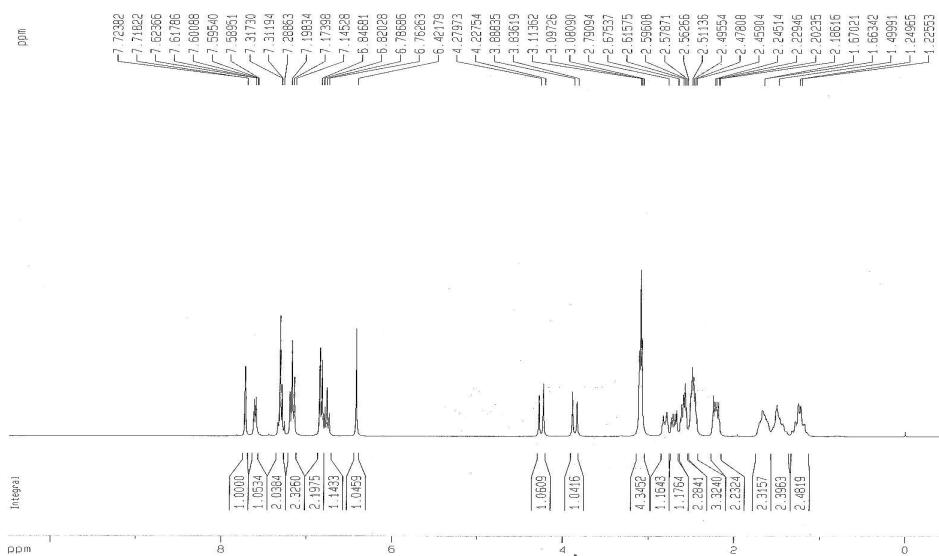


Figure 5. ¹H NMR Spectrum of SOSJ-10101

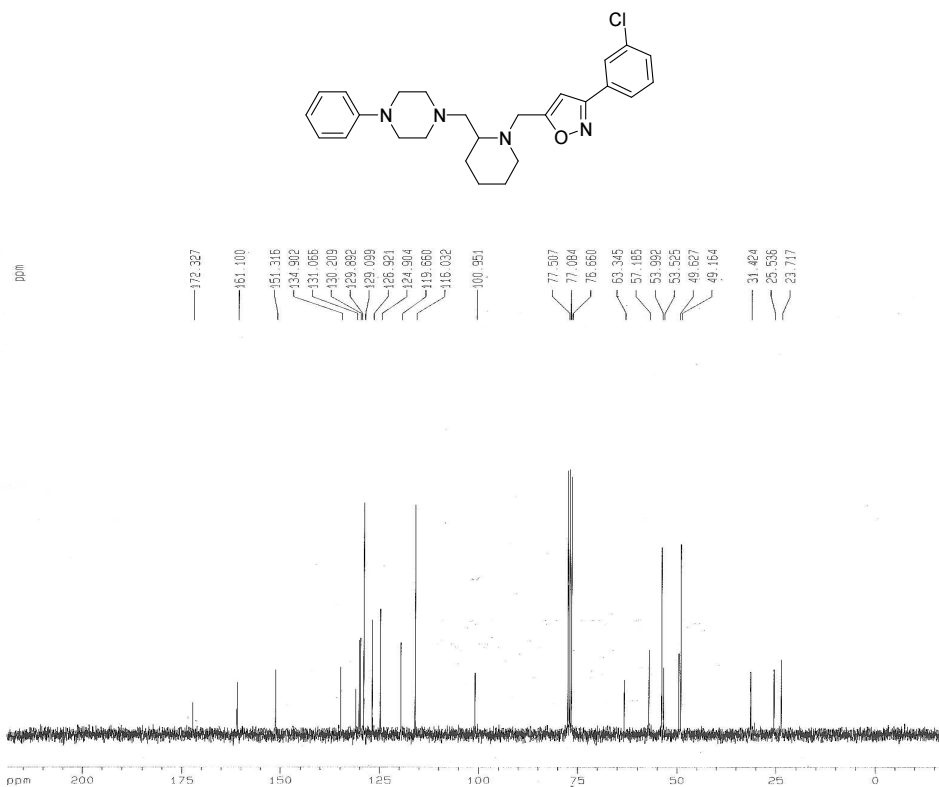


Figure 6. ¹³C NMR Spectrum of SOSJ-10101

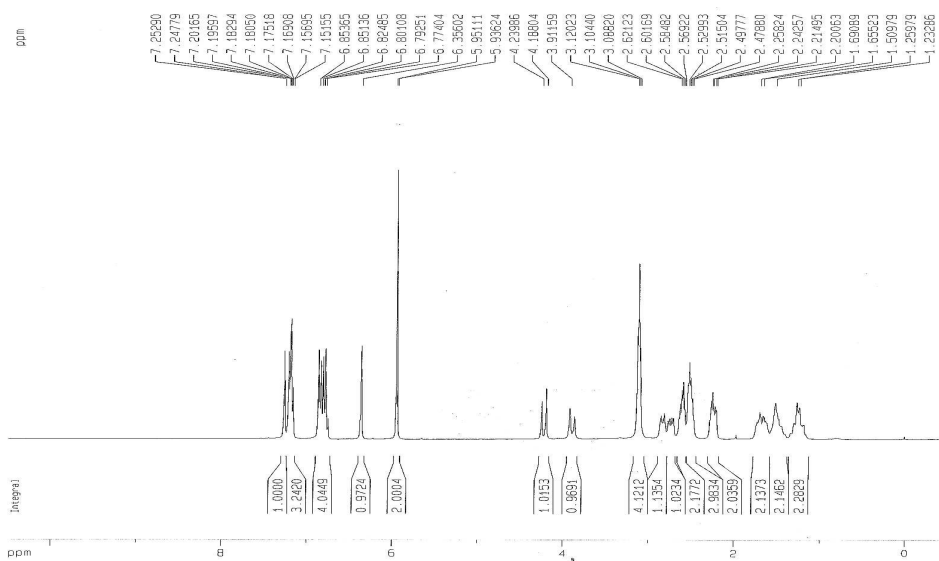


Figure 7. ^1H NMR Spectrum of SOSJ-10102

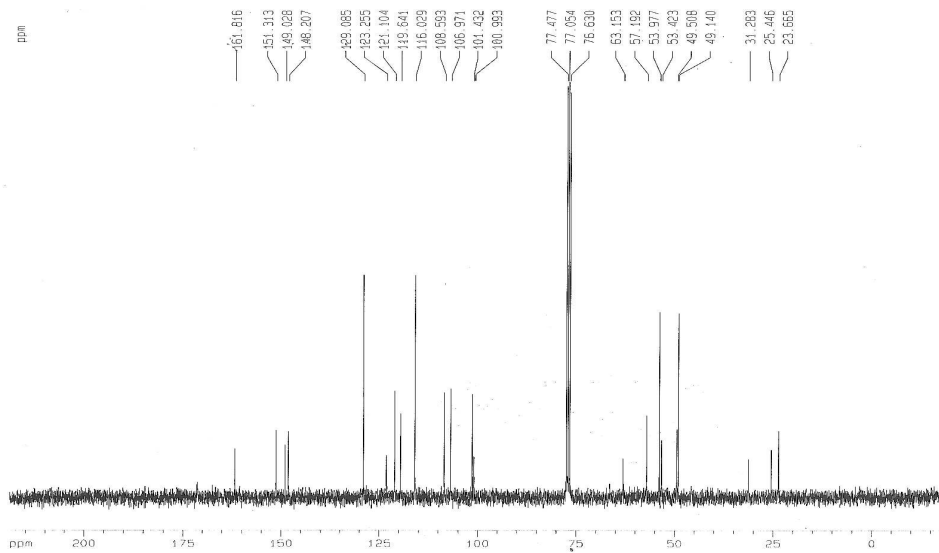
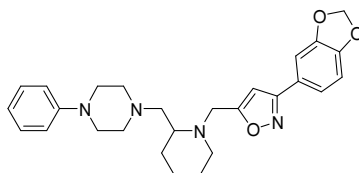


Figure 8. ^{13}C NMR Spectrum of SOSJ-10102

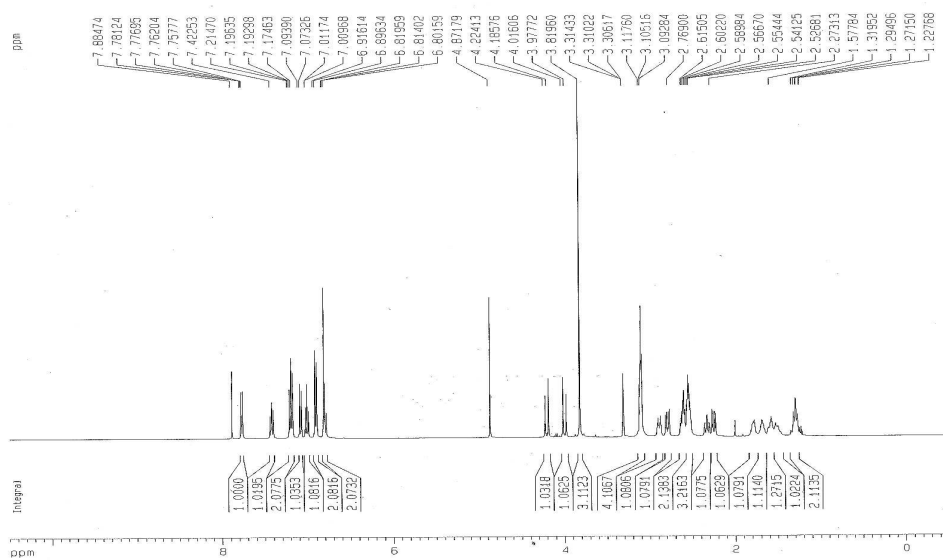


Figure 9. ^1H NMR Spectrum of SOSJ-10103

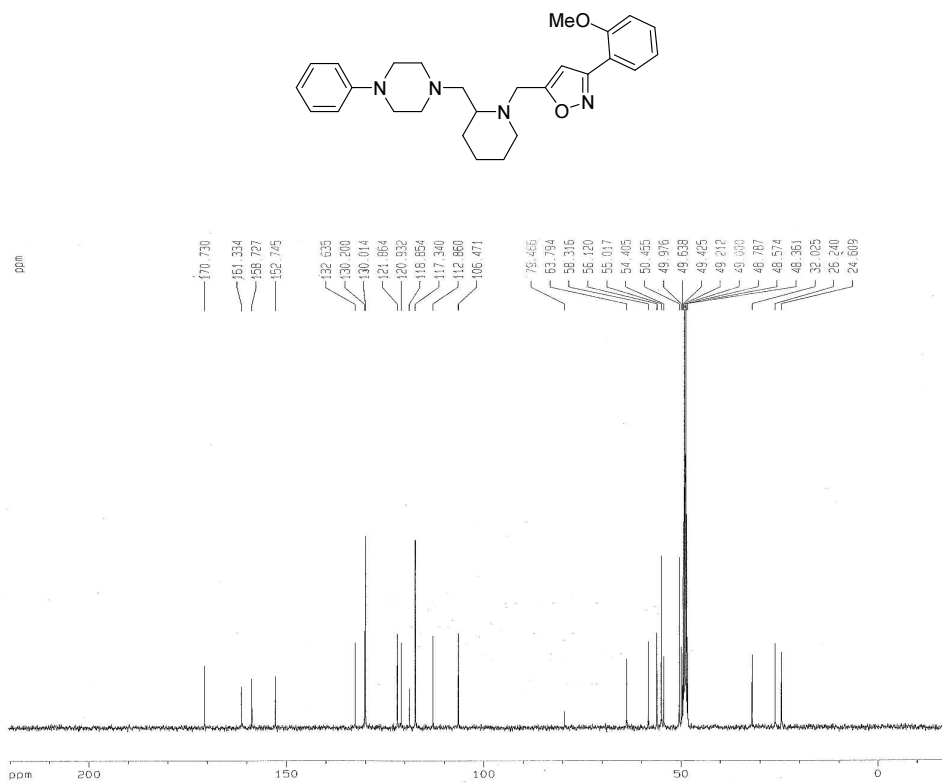


Figure 10. ^{13}C NMR Spectrum of SOSJ-10103

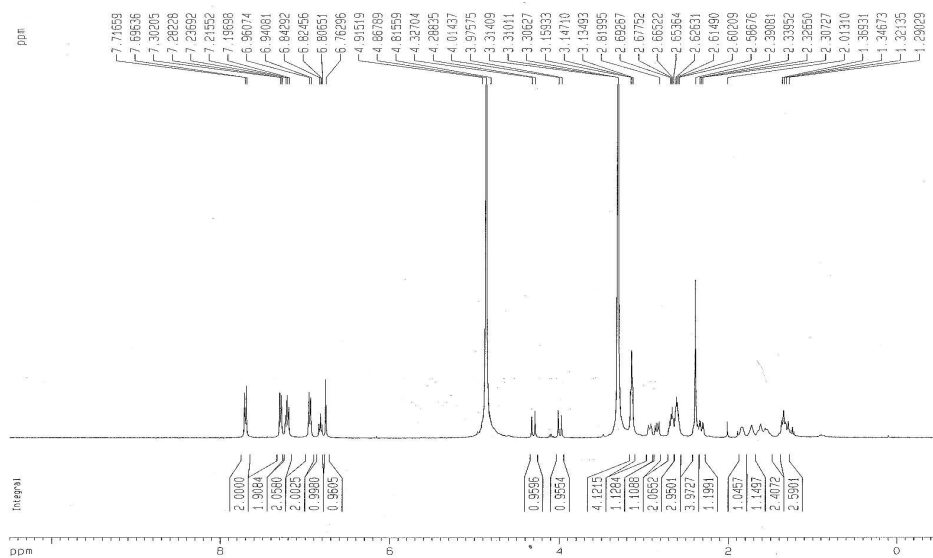


Figure 11. ^1H NMR Spectrum of SOSJ-10105

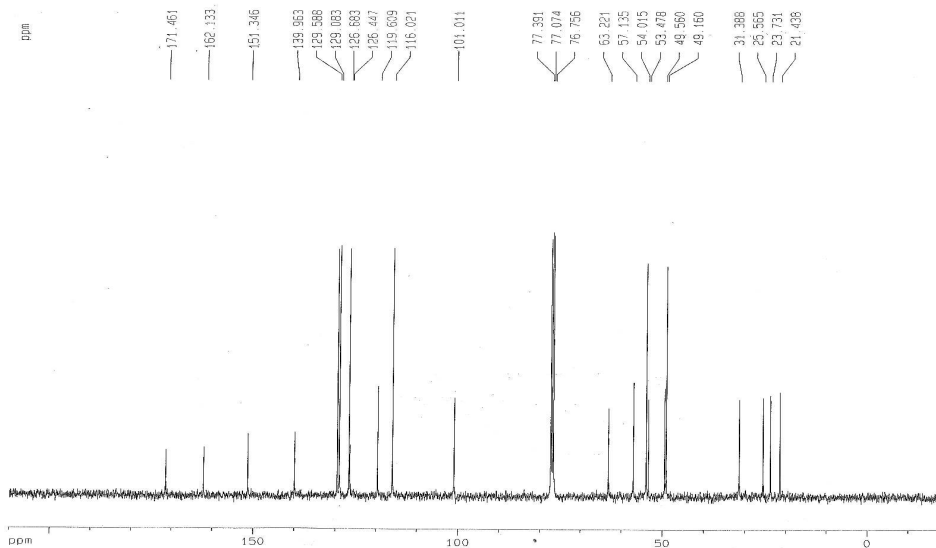
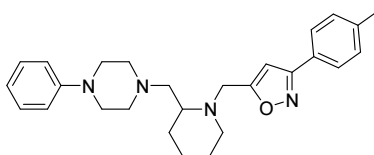


Figure 12. ^{13}C NMR Spectrum of SOSJ-10105

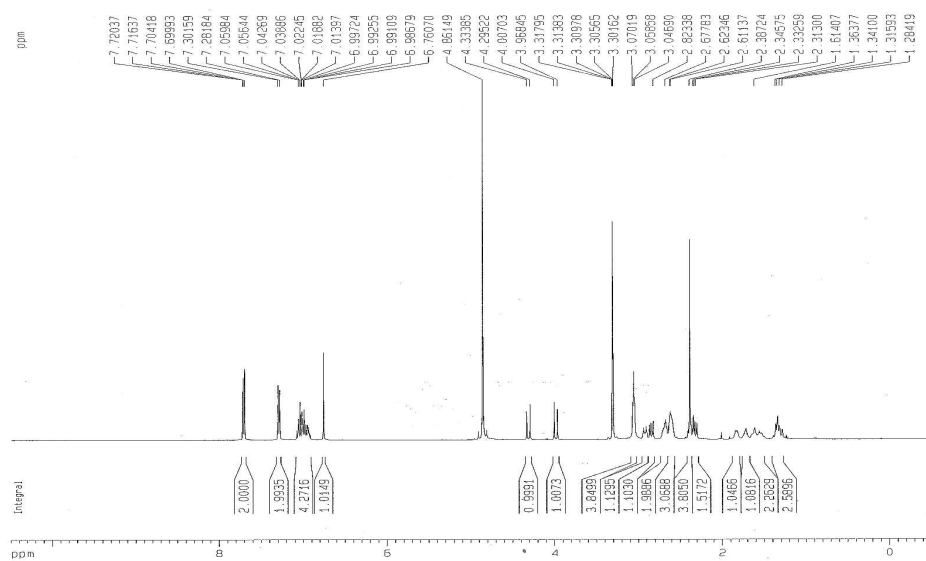


Figure 13. ¹H NMR Spectrum of SOSJ-10205

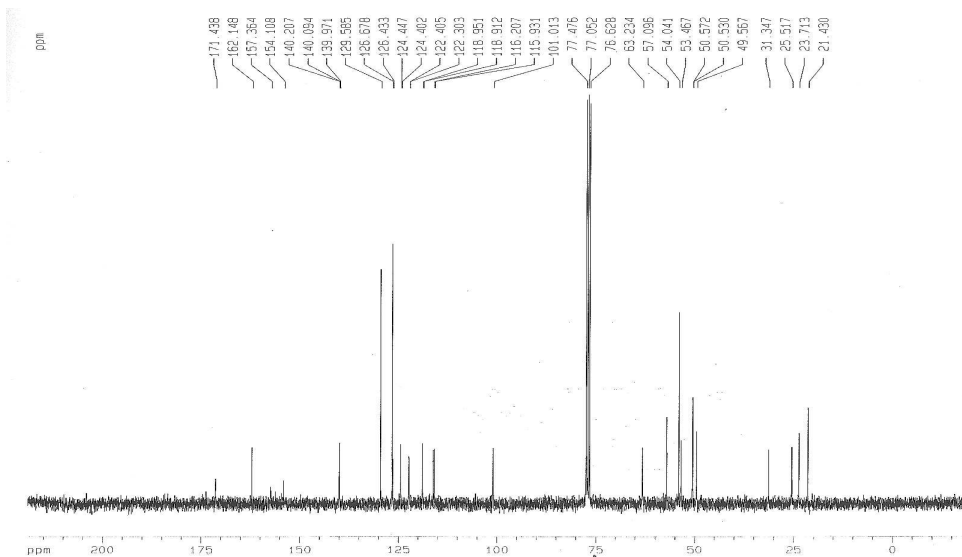
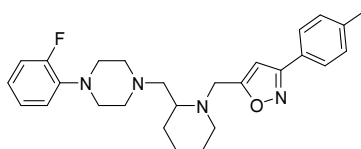


Figure 14. ¹³C NMR Spectrum of SOSJ-10205

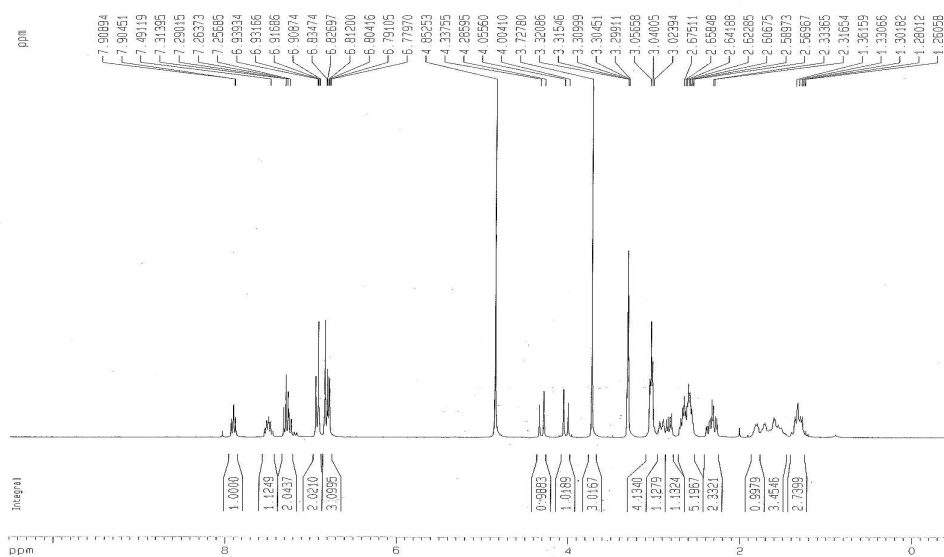


Figure 15. ¹H NMR Spectrum of SOSJ-10504

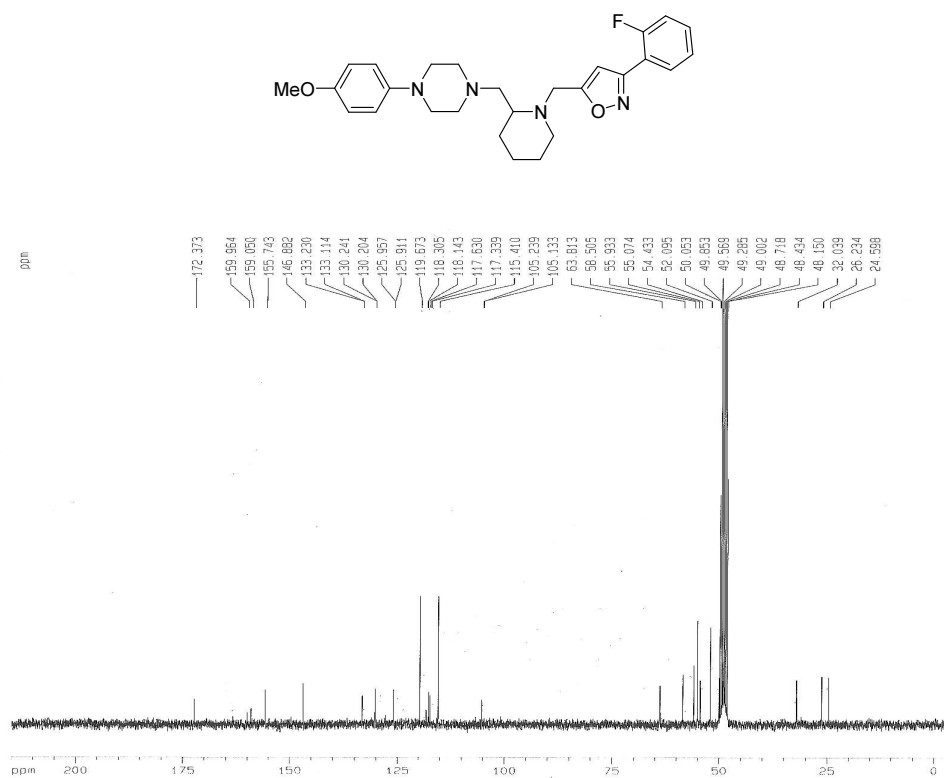


Figure 16. ¹³C NMR Spectrum of SOSJ-10504

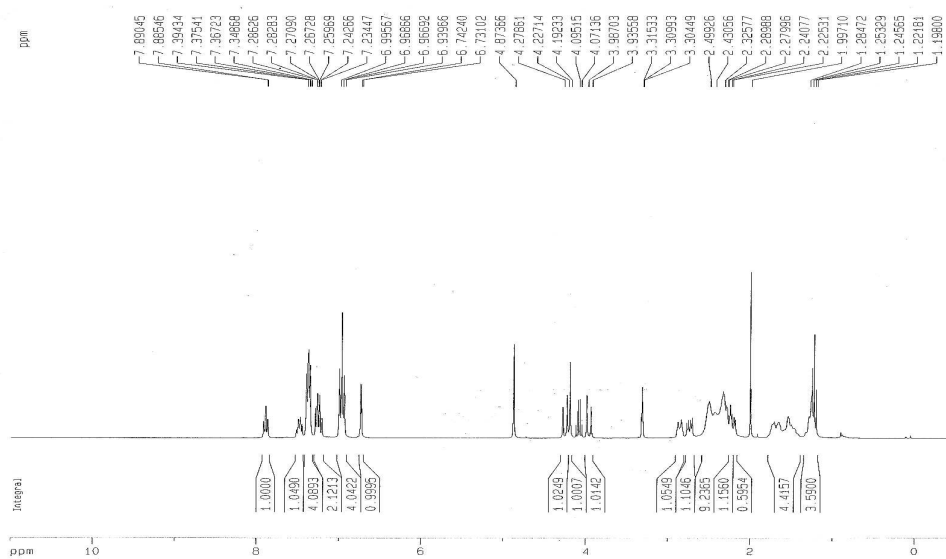


Figure 17. ^1H NMR Spectrum of SOSJ-10704

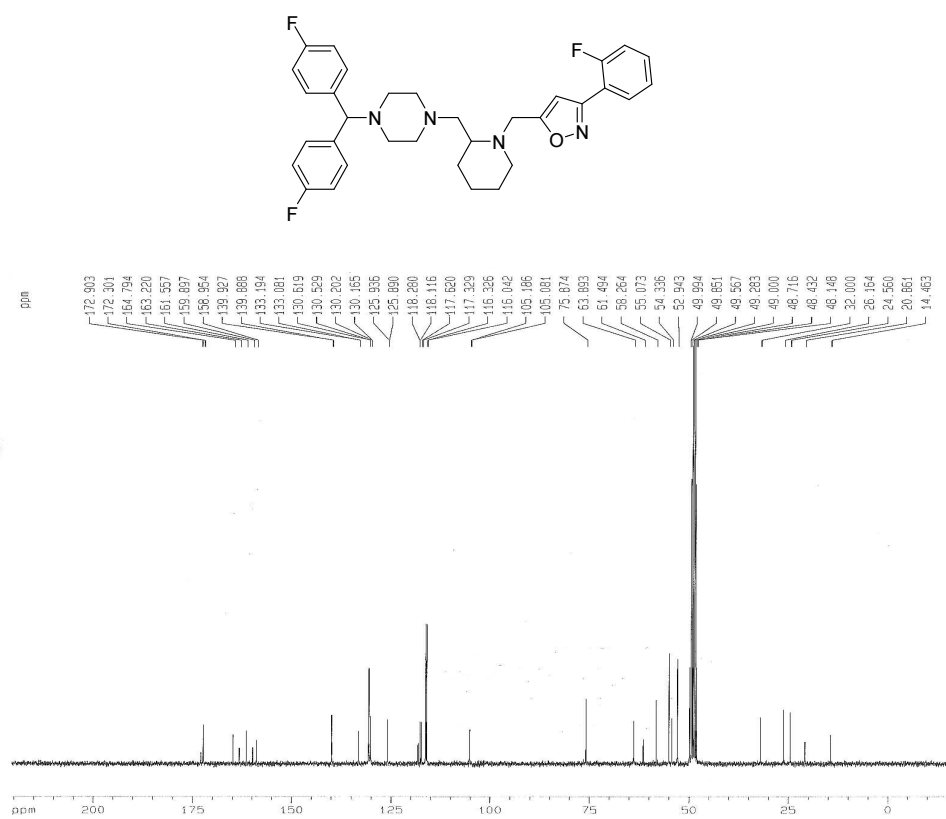


Figure 18. ^{13}C NMR Spectrum of SOSJ-10704

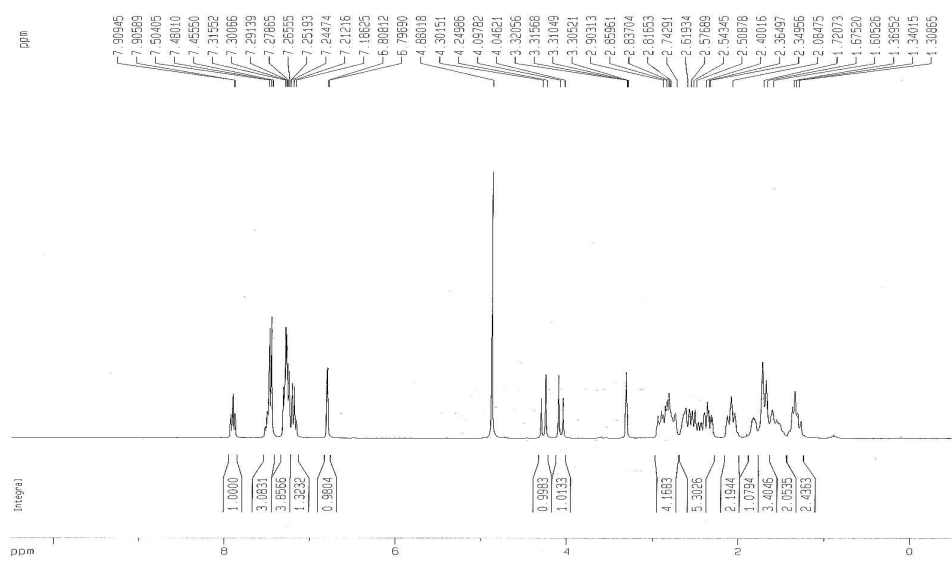


Figure 19. ¹H NMR Spectrum of SOSJ-10804

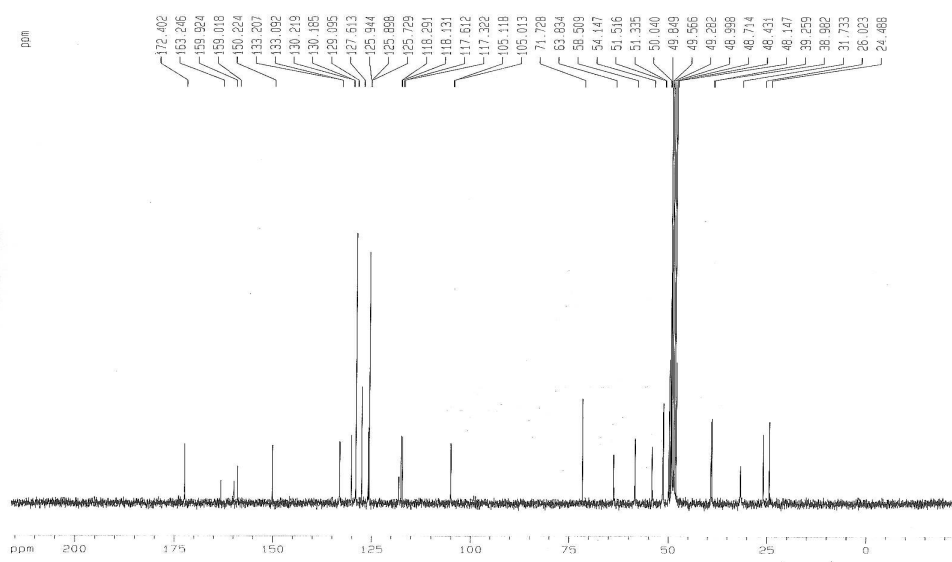
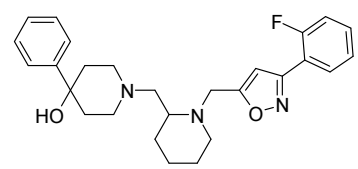


Figure 20. ¹³C NMR Spectrum of SOSJ-10804

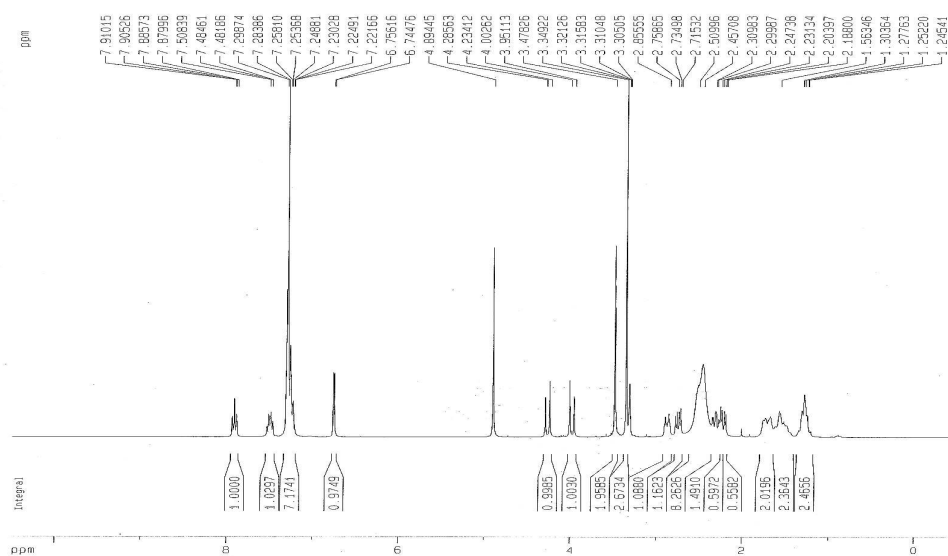


Figure 21. ¹H NMR Spectrum of SOSJ-10904

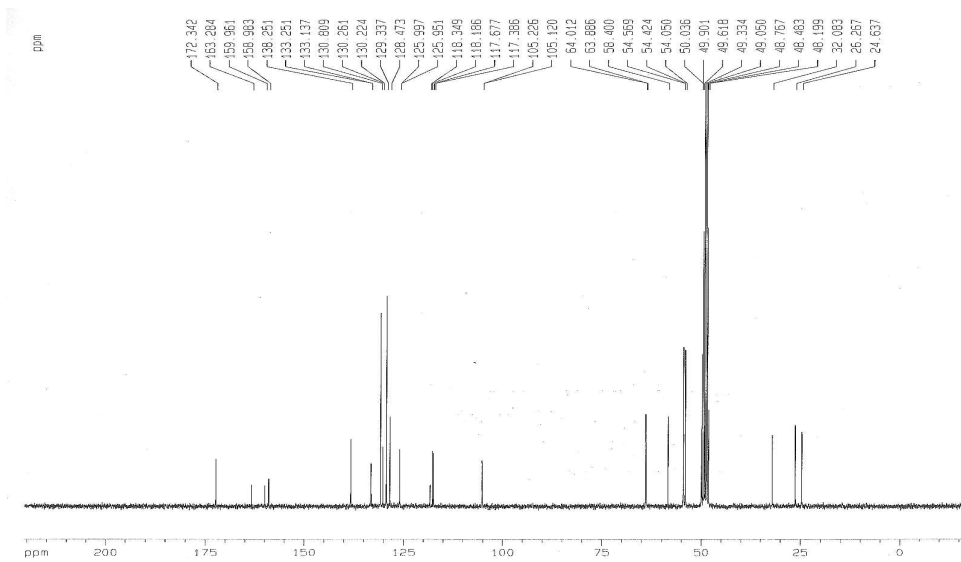
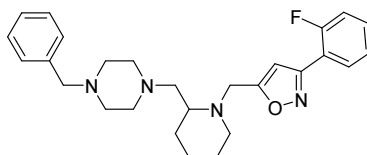


Figure 22. ¹³C NMR Spectrum of SOSJ-10904

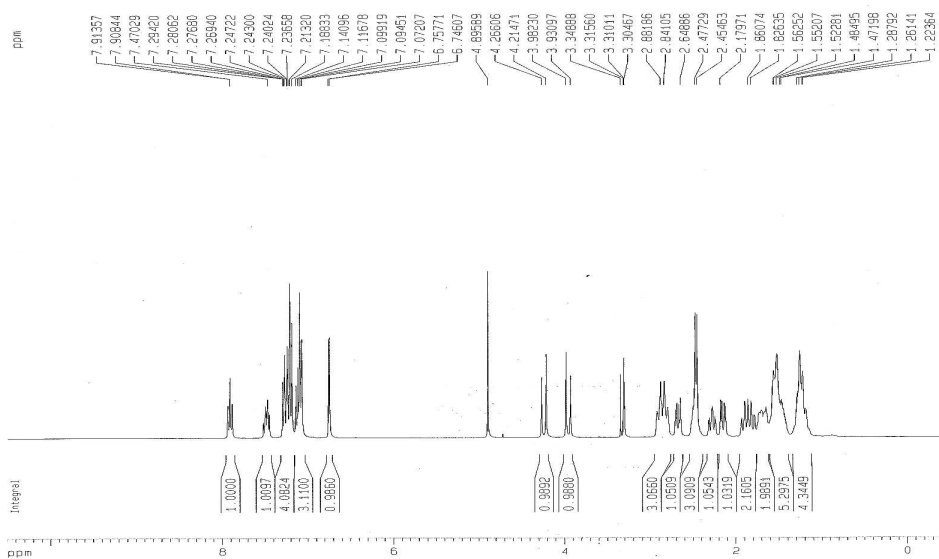


Figure 23. ^1H NMR Spectrum of SOSJ-11004

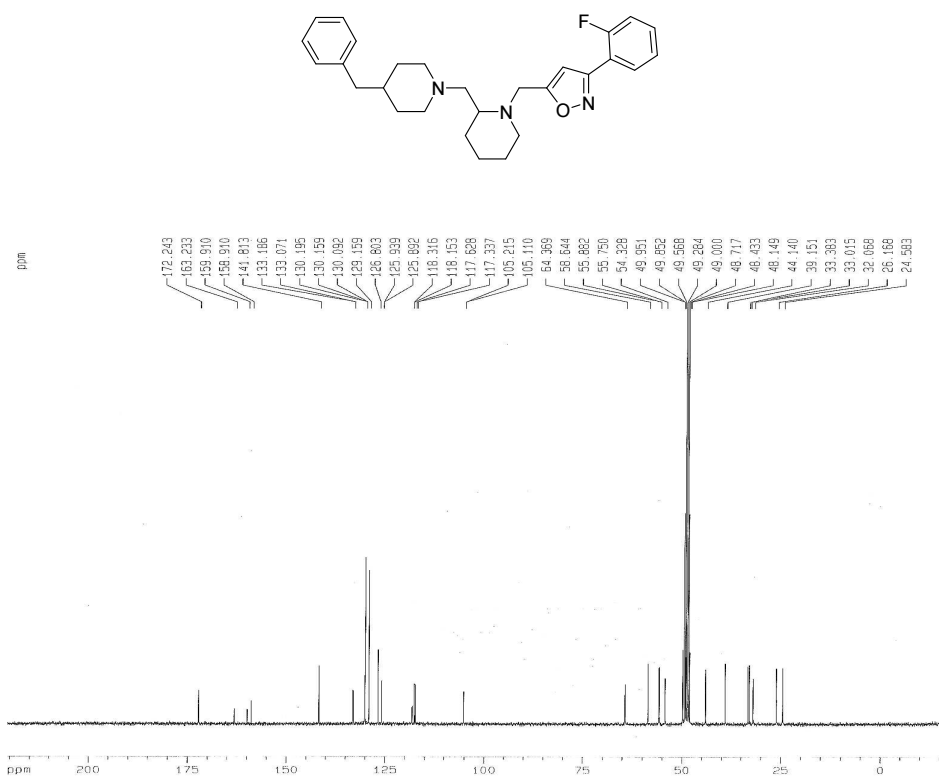


Figure 24. ^{13}C NMR Spectrum of SOSJ-11004

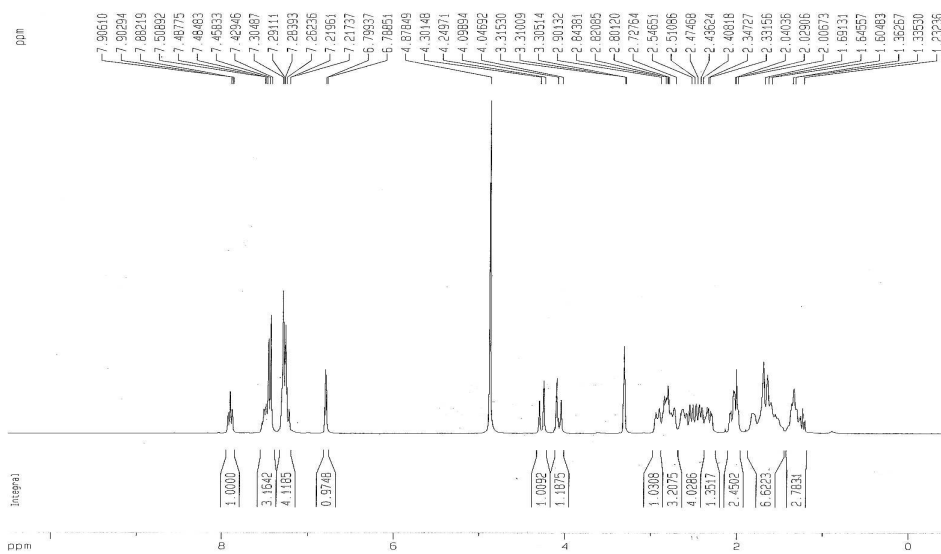


Figure 25. ^1H NMR Spectrum of SOSJ-11104

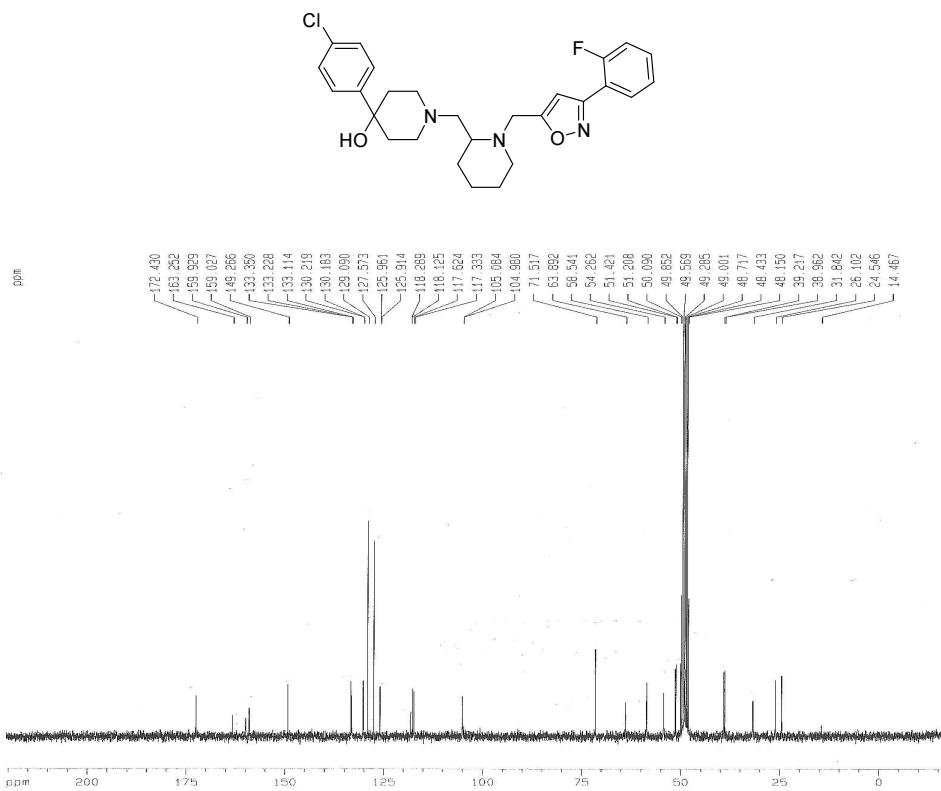


Figure 26. ^{13}C NMR Spectrum of SOSJ-11104

감사의 글

지난 대학원 생활을 시작하기 전 즐거울 거라 생각했지만, 실제 힘들었던 시간이 더 길었던 거 같습니다. 그 덕분에 잃은 것도 많고, 얻은 것도 많았던 거 같습니다.

제가 하고 싶은 공부를 할 수 있도록 도와주신 정선호 교수님, KIST에서 처음 실험실 생활을 시작하여 어색해하던 저를 도와주신 고훈영 박사님, 차주환 박사님, 조용서 박사님, 논문실험 마무리를 위해 KIST에 와서 실험할 때 많이 도와주신 배애님 박사님과 추현아 박사님 진심으로 감사드립니다.

그리고 학교에서 생활하면서 힘들 때 힘이 되주었던 동기들과 선후배, 정현언니, 수현언니, 선자, 민경, 유나, 혜용, 윤정, 미희, 소영이 모두 고맙다는 말 드립니다. 또한 지은언니, 민정언니, 다원, 선아, 혜진, 성호오빠 짧은 기간 동안 KIST에서 실험하면서 도움 많이 주셔서 감사합니다.

언제나 내 옆에서 내 편이 되어준 친구 민희 너무 고맙고, 즐거웠던 대학 생활 기억을 간직하고 석사 생활을 할 수 있도록 해준 설아, 정아, 우진, 선미, 민선, 정은 모두 고맙다는 말 전하고 싶습니다.

끝으로 지금까지 언제나 제 뒤에서 말없이 저를 응원해주시고, 믿어주신 아빠, 엄마, 그리고 오빠 감사드립니다.