鄭 宣 鎬 敎授指導

碩士學位 請求論文

선택적인 도파민 수용체 활성 리간드 탐색을 위한 *Isoxazolylpyrrolidinylpiperazine* 유도체의 합성

2007

誠 信 女 子 大 學 校 敎 育 大 學 院

化 學 敎 育 專 功

吳 有 那

선택적인 도파민 수용체 활성 리간드 탐색을 위한 *Isoxazolylpyrrolidinylpiperazine* 유도체의 합성

鄭 宣 鎬 敎授指導

이 論文을 碩士學位 論文으로 提出함.

*2007*년 *6*월

誠信女子大學校 敎育大學院
化 學 敎 育 專 功
吳 有 那

認 准 書

吳 有 那의 碩士學位論文을 認准함.

審査委員 고 훈 영 印

審査委員 정 인 호 印

審査委員 배 애 님 印

誠信女子大學校 敎育大學院

논 문 개 요

효과적인 항정신병 약물들의 대부분은 도파민 D_3, D_4 수용체들에 대한 길항제로서 작용한다. 본 연구에서는 도파민 D_3, D_4 수용체와의 결합친화도에 중점을 두고 설계된 아이소옥사졸피롤리디닐피페라진(피페리딘) 유도체를 합성하였다.

목적 화합물들은 본 공동 연구팀에 의해 잘 확립된 환원 아민화 반응을 이용한 용액상 조합 기술에 따라 합성되었다. 환원 아민화 반응의 한 성분은 building block Ⅰ(피롤리디닐피페라진유도체)으로서 이는 prolinol을 출발물질 protection/ deprotection 반응, PCC 산화반응, 환원아민화 반응을 이용해서 50-60%이상의 수율로 제조될 수 있었다. 조합합성의 다른 성분인 building block Ⅱ(치환된 페닐 아이소옥사졸 알데히드)는 다양한 알데히드들로부터 옥심생성, (3+2)고리첨가 반응, PCC 산화반응을 이용해서 40-50%의 수율로 얻어졌다.

최종적으로 아이소옥사졸 피롤리디닐피페라진 유도체들의 조합합성은 $NaBH(OAc)_3$을 이용하여 building block Ⅰ과 building block Ⅱ와의 환원 아민화함으로써 이루어졌다. 이 때 분자모형에서 아민기 (피페라진 또는 피페리딘)는 HCl 염으로서 생성물들의 침전을 통해 반응 혼합물로부터 생성물들의 분리와 간단한 정제를 가능케함으로써 이러한 용액상 조합 전략에 중요하였다.

이러한 방법으로, 6종의 알데히드와 9종의 아민을 가지고 6×9의 조합을 통해 알킬 길이가 1 (n= 1)인 라이브러리를 구축하였으며 (Figure 10), 이 화합물들의 도파민 D_3, D_4 수용체에 대한 생체외 결합친화도가 측정되었다. 합성된 유도체들 중 화합물 SOSY-10706와 SOSY-10204가 각각 D_3, D_4 수

용체에 대하여 가장 좋은 결합친화도를 나타내었다 (SOSY-10706 : % Inhibition 100, IC_{50} 0.22 μM, SOSY-10204 : % inhibition 84, IC_{50} 1.2 μM).

목 차

논문개요

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

Ⅰ. 서 론 ---------- *1*

Ⅱ. 결과 및 고찰 ---------- *13*

Ⅲ. 결 론 ---------- *30*

Ⅳ. 실 험

*1.*실험기기 ---------- *32*

*2.*시 약 ---------- *33*

*3.*실험방법 ---------- *34*

REFERENCE

ABSTRACT

APPENDIX

LIST OF TABLES

Table 1. 환원 아민화반응의 수율---------- *16*

Table 2. deprotection 반응의 수율---------- *17*

Table 3. 옥심류 합성의 수율---------- *18*

Table 4. 고리첨가 반응의 수율---------- *21*

Table 5. PCC 산화반응의 수율---------- *21*

*Table 6. Building block*간의 짝지음반응의 수율----*23*

Table 7. 도파민 D_3, D_4 수용체에 대한 친화력 및 IC_{50} 값*-26*

LIST OF FIGURES

*Figure 1. GPCR*의 구조---------- *2*

*Figure 2. GPCR*의 활성화 기작---------- *3*

Figure 3. Dopamine---------- *4*

Figure 4. 유용한 항정신병 약물---------- *6*

Figure 5. 분자모형---------- *8*

Figure 6. 도출된 분자모형---------- *9*

Figure 7. 본 연구의 합성 분자모형---------- *10*

Figure 8. 화합물 *2*의 *NMR spectrum*---------- *14*

Figure 9. 6 X 9 라이브러리의 구성---------- *25*

Figure 10. Centrifuge---------- *28*

Figure 11. Vacuum manifold---------- *28*

Figure 12. ^{1}H *NMR Spectrum of SOSY-10102*------ *107*

Figure 13. ^{13}C *NMR Spectrum of SOSY-10102*------- *107*

Figure 14. ^{1}H *NMR Spectrum of SOSY-10201*------- *108*

Figure 15. ^{13}C *NMR Spectrum of SOSY-10201*------- *108*

Figure 16. ^{1}H *NMR Spectrum of SOSY-10205*------- *109*

Figure 17. ^{13}C *NMR Spectrum of SOSY-10205*------ *109*

Figure 18. ^{1}H *NMR Spectrum of SOSY-10301*------- *110*

Figure 19. ^{13}C *NMR Spectrum of SOSY-10301*-------- *110*

Figure 20. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10401------- 111

Figure 21. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10401------- 111

Figure 22. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10402------- 112

Figure 23. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10402------- 112

Figure 24. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10404------- 113

Figure 25. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10404------- 113

Figure 26. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10501------- 114

Figure 27. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10501------- 114

Figure 28. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10502------- 115

Figure 29. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10502------- 115

Figure 30. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10603------- 116

Figure 31. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10603------- 116

Figure 32. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10605------- 117

Figure 33. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10605------- 117

Figure 34. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10706------- 118

Figure 35. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10706------- 118

Figure 36. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-11002------- 119

Figure 37. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-11002------- 119

Figure 38. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-11003------- 120

Figure 39. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-11003------- 120

Figure 40. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10305------- 121

Figure 41. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10305------- 121

Figure 42. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-11205------- 122

Figure 43. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-11205------- 122

Ⅰ. 서 론

G-단백질은 세포표면으로부터 오는 많은 신호를 세포내로 전달하는데 관여하는 GTP binding 단백질로서 100종류 이상의 수용체(receptor)가 직접 연결되어 정상적인 세포의 성장 및 분화, 신호전달을 관장한다. 이러한 G-단백질에는 몇 가지 종류가 있는데 각 종류마다 특이적인 수용체 군이 존재하며 하부단계에서 특정 단백질을 표적으로 하고, 이 수용체를 G-Protein coupled receptor(GPCR)이라고 한다.

GPCR은 세포 표면 수용체 중에서 가장 큰 대가족(super family)을 구성하는 수용체 군으로 현재까지 동물세포에서 알려진 것만 수백종에 이른다. 인간 유전체에는 현재까지 약 800여종의 GPCR유전자가 존재하는 것으로 알려지고 있다. GPCR은 인간의 몸 안팎에 존재하는 다양한 리간드(ligand); 펩티드(peptide), 호르몬(hormone), 신경전달물질(neurotransmitter), 사이토카인(cytokine), 당단백질(glycoprotein), 빛(light) 등의 표적단백질로 크게 후각 및 미각 자극에 반응하는 수용체 그룹(olfactory/gustatory GPCRs)과 신경전달 물질 및 호르몬에 반응하는 수용체 그룹(transmitter GPCRs)으로 분류할 수 있다. 이들은 호르몬이나 국소매개체에서 신경전달물질에 이르기까지 매우 다양한 세포외 신경물질에 대한 반응을 매개한다.[1)]

신호전달물질은 그 기능만큼이나 구조적으로도 다양해서 단백질과 작은 펩티드(peptide)는 물론, 아미노산이나 지방산 유도체 등도 포함되며, 각각의 신호물질에 대한 별개의 수용체가 존재한다.

이와 같이 신호전달물질의 종류는 다르지만 이들이 결합하는 이들이 결합하는 GPCR의 구조 (Figure 1)는 서로 매우 유사하여 세포막을 일곱 번 왕복하여 통과하는 하나의 폴리펩티드 사슬로 이루어져 있다. GPCR의 N-말

단(N-terminal)은 세포막 바깥쪽으로, C-말단(C-terminal)은 세포 안쪽에 위치한다. N-말단과 C-말단 사이에는 세포막으로 통과하는 막관통부분(transmembrane domain, TMD)이 7개 존재하며 이들을 이어주는 세포밖 고리(extracellular loop, ECL)와 세포내 고리(intracellular loop, ICL)이 각각 3개씩 존재한다.

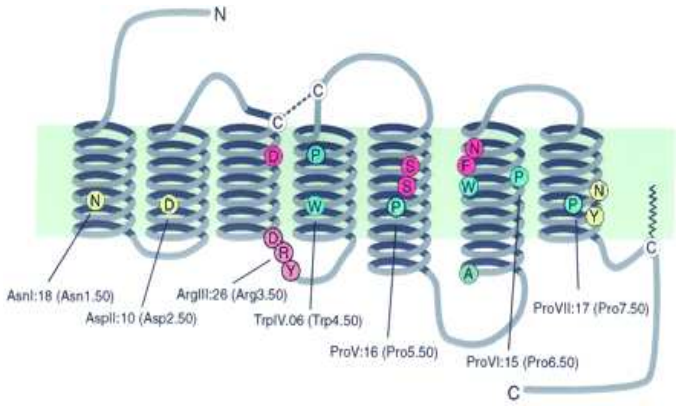


*Figure 1. GPCR(G-protein coupled receptor)*의 구조

이러한 GPCR의 활성화 기작을 살펴보면, G-단백질은 자극을 받지 않은 상태에서는 GDP와 결합을 하고 있고 이 상태에서 G-단백질은 활성을 띠지 않는다. 세포외부에서 리간드의 자극으로 수용체(GPCR)가 활성화되어 G-단백질과 수용체가 결합하면, G-단백질에서 GDP가 유리되고 대신 그 자리에 GTP가 결합하게 되어 G-단백질이 활성화. 그 결과 G-단백질은 활성화된 α-소단위(subunit)와 βγ-복합체(complex) 로 분리되며, 이들은 세포막을 따라 자유롭게 이동할 수 있다. 이들은 각각의 세포막에 위치하는 표적과 상호작용을 통해서 신호를 전달하게 되는 것이다 (Figure 2).

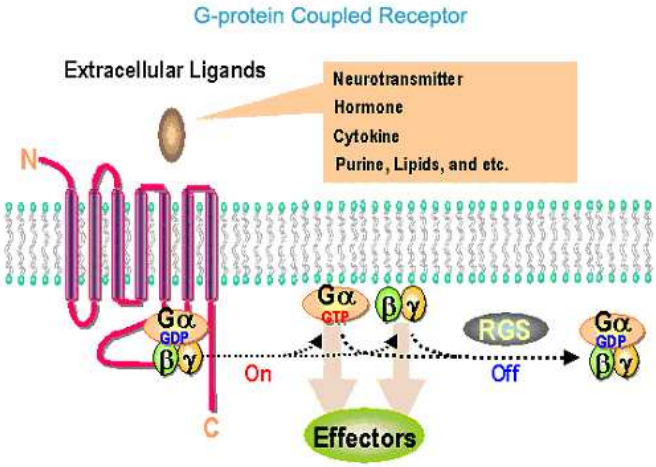


*Figure 2. GPCR*의 활성화 기작

현재까지 인간 유전체에는 약 367종의 전달물질(transmitter) GPCRs가 발견되고 있으며, 이들은 인간의 생식, 대사, 면역, 운동, 소화, 호흡, 수면, 심리작용 등 대부분의 생리적 기능 조절에 중요한 역할을 수행한다. 또한 GPCR 리간드는 주로 작은 분자로 이루어져 있어 구강투여가 가능하거나 약물 선택성을 높일 수 있는 리간드의 변형이 용이하다는 특징을 갖고 있다. 이러한 이유로 GPCR은 제약시장에서 가장 주목 받는 약물 작용점으로 여겨지고 있다.

이러한 GPCR에 결합하는 신경전달물질(neurotransmitter) 중 대표적인 예로 도파민(dopamine)을 들 수 있다 (Figure 3). 도파민(dopamine)은 수의 운동(voluntary movement)과 자극된 행동에 대한 결정적인 조절기이고 내분비선과 신체 운동 통제에서 학습과 기억에까지 이르는 중추 신경계의 기능에 영향을 미치는 신경전달물질로 알려져 있으며, 중추 신경계에 가장 많이 존재하고 있는 카테콜아민(catecholamine)의 하나로서 여러 가지 뇌의 질병에 관여

하고 있다. 특히, 파킨슨 병(Parkinson's disease)이나 정신분열증(schizophrenia), 헌팅톤 무도병(Huntington's disease) 등의 질병은 도파민의 전달 시스템 장애로 인하여 발생한다.[2] 파킨슨 병은 기저핵(basal ganglia)에서 생성된 도파민이 분해되어 농도가 비정상적으로 낮아 야기되며, 이 병은 흥분, 경직, 운동 능력 감소들의 증상을 보인다. 반면에 인간의 정신과 지식을 총괄하는 대뇌 변연계(limbic)에서 도파민 신경계의 활동이 과다하게 되면 사고와 창조력은 조화롭게 절제되지 못하고 시간과 장소와 상황에 맞지 않는 병적인 사고 언행, 환각이 나타나는 정신 분열증이 야기된다. 도파민의 기능은 막 수용체인 도파민 수용체(receptor)와 결합, 작용하여 이루어지므로 도파민 수용체들은 이와 같은 정신 운동성 장애들을 다루는데 이용되는 약물들에 대한 주요 타겟이다.

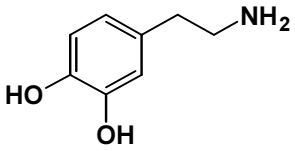


Figure 3. Dopamine

화학적 신경전달물질인 도파민은 티로신(tyrosine)과 *L*-도파(*L*-dopa)의 전구체로부터 생성되며, 신경세포 말단의 소낭(vesicle)에 저장된다. 신경자극에 의해 소낭에 있던 도파민을 시냅스(synapse)로 방출하게 되면, 신호를 받는 세포막에 있는 도파민 수용체가 시냅스에 있는 도파민과 결합하여 세포안쪽으로 신호를 전달하게 된다.[3]

항정신병 약물이 도파민 수용체와 결합하게 되면, 그 약물은 도파민 수용체에 대하여 친화력이 있어 결합을 이루기는 하나 생리효과는 나타내지 못한다.

정신분열증을 치료하는데 효과적인 항정신병 약물들(antipsychotic agents)은 시냅스후(postsynaptic) 도파민 수용체와의 결합력이 강하여 시냅스전(presynaptic)에서 방출된 도파민의 존재 하에서 수용체와 우선적으로, 그리고 더 강력하게 결합하여 수용체가 도파민과 작용하는 것을 차단하는 길항제(antagonist)로서 작용한다. 그 약물의 효능이 도파민 수용체를 얼마나 잘 차단하는가에 비례한다는 사실은 정신분열증이 도파민의 과다로 생긴다는 것을 암시한다. 이것이 정신분열증에 관한 "도파민 이론"이다. 이 이론은 뇌 도파민 신경계의 과잉활성작용이 뇌 질병의 주요한 요인으로 관여된다고 가정한다.

그러나, 장기간의 도파민 수용체에 대한 길항작용은 추체외로의 부작용(extrapyramidal side effects : EPS)[4]을 유발한다. 이것은 만성 운동이상증(tardive dyskinesia : TD)[5], 도파민 수용체의 장기간 차단에 의한 과민성 반응에 기인한 것으로 불수의 운동(involuntary movements)과 뇌하수체 도파민 수용체들의 차단에 의한 과프로락틴혈증(hyperprolactinemia)과 같은 것이다. 따라서, 정신 질환은 중추 도파민성 신경계와 관계 있으며 시냅스후 수용체 길항제와 시냅스전 수용체 효능제(agonist)가 유용한 항정신병 약물로 사용될 수 있다 (Figure 4).

도파민 수용체들은 G-단백질을 통해 생물학적 영향을 미치는 수용체들의 부류를 포함한다. 도파민 수용체들은 그것들의 약리학적 그리고 생화학적 특성에 근거하여 D_1과 D_2의 두 아형(subtype)으로 나뉜다.[6]

D_1-류 수용체 그룹에는 D_1[7]와 D_5[8] 수용체가 속하고, D_2-류 수용체 그룹은 D_2[9] 및 D_3[10], D_4[11] 수용체들을 포함한다. 이러한 아형들의 존재는 수용체에 효과적인 리간드를 개발할 때, 높은 선택성을 추구할 수 있게 해주어 생리활성의 증진과 더불어 부작용의 최소화를 가능하게 할 수 있을 것이다. 이러한 관

점에서 유용한 항정신병 약물들의 개발에 대한 연구가 요구된다. 대부분의 항정신병 약물들은 D_3와 D_2 수용체에 동등한 친화력을 보인다. D_3 수용체는 감정, 인지 조절에 관여된 대뇌 변연계(limbic) 영역에 많은 분포를 보이는 반면, D_2 수용체는 운동 조절에 관여된 미상(caudate)에 주로 분포한다. 즉, 할로페리돌(haloperidol)과 같은 항정신병 약물에 의한 정신병들의 완화는 D_3와 D_4 수용체의 자극을 억제하는 능력 때문이고, 그에 따른 부작용으로 EPS나 TD와 같은 운동 기능 장애는 선조체(striatal)에 분포한 D_2 수용체의 억제에서 기인된다.[12] 따라서 D_3 수용체에 선택적으로 작용하는 리간드들은 추체외로의 부작용(EPS)의 유발 없이 정신분열증의 증상을 호전시킬 것이다.[13)14)]

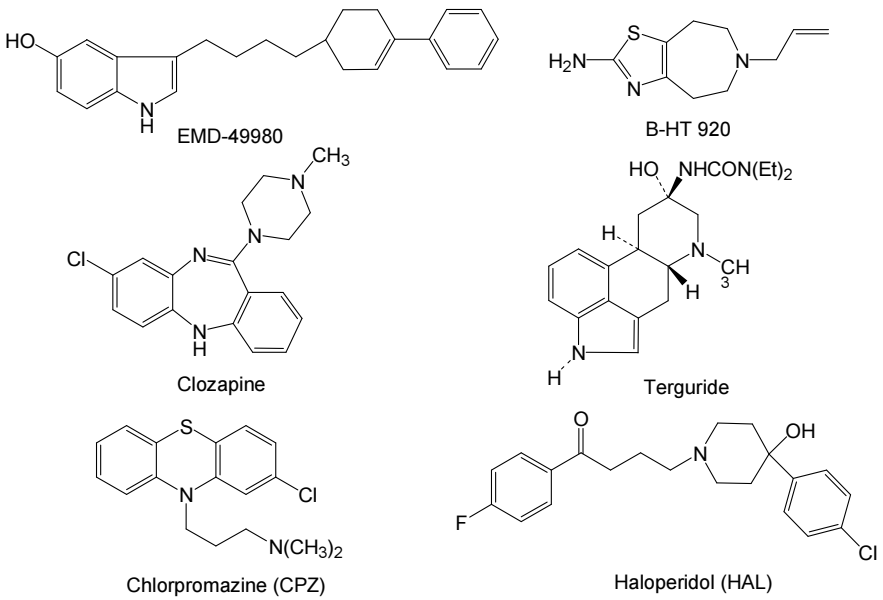


Figure 4. **유용한 항정신병 약물**

전반적으로 D_4 수용체는 D_2나 D_3 수용체에 비해 도파민 효능제나 길항제들에 대해 비슷하거나 낮은 친화력을 보인다. 그러나 유독, 항정신병 약물 중 하

나인 클로자핀(clozapine)만은 D_4 수용체에 대해 거의 10배정도 강한 친화력을 보이고 있어 D_4 수용체가 클로자핀의 작용에 있어서 가장 중심적인 역할을 하고 있을 것이라고 추정되고 있다.[15)]

현재 시판되고 있는 항정신병 약물들 중에는 도파민 D_2 수용체에 선택적으로 작용하는 할로페리돌과 도파민 D_4 수용체에 선택적으로 결합하는 클로자핀이 있다. 그런데 도파민 D_2 수용체보다는 도파민 D_3, D_4 수용체에 대해 선택적으로 결합하여 길항작용을 하는 약물이 추체외로의 부작용이 거의 없는 것으로 밝혀졌고 이것은 도파민 D_2 수용체보다는 도파민 D_3, D_4 수용체에 대한 선택성이 더 높은 항정신병 약물 개발의 중요성을 부각시켰다.

이러한 취지에서 선행 연구에서는 도파민 D_3, D_4 수용체를 타겟으로 하여 도파민 D_3, D_4의 수용체들에 선택적으로 작용하는 기존의 약물들을 분석하여 이 약물들의 부작용은 최소화하면서 도파민 D_3, D_4에 선택성을 더 높일 수 있는 화합물의 분자모형을 연구한 결과, 그 모형으로 Figure 5를 발표한 바 있다.[16)a,b]

이 약물들의 합리적인 분자 설계를 위해 고려된 중요한 부분들은 아래와 같이 요약된다.

ⅰ) 육각형 고리에 염기로 3차 아민을 제공하는 치환된 페닐 피페라진(X=N) 또는 치환된 페닐 피페리딘(X=C).

ⅱ) 육각형 고리의 오른쪽 연결고리(linker)는 알킬 길이가 n= 1～4을 가지고, 대부분의 경우 치환된 페닐 그룹을 가진다. 육각형 고리의 왼쪽 연결고리는 n= 1～4까지 다양하게 변형할 수 있으며, 회전 결합이 자유로운 알킬 사슬이나 중간에 어느 정도의 분자 내에 거리를 확보한 고정된 알킬 고리로 변형이 가능하다.

iii) 알콜그룹(-OH), 카르보닐그룹(-CO-), 아마이드그룹(-NH-CO-)이나 인돌(indole), 이미다졸(imidazole), 푸로피리딘(furopyridine), 벤조피라졸(benzopyrazoles), 벤조푸란(benzofuran) 등의 헤테로 고리 화합물과 유사한 생리활성을 가질 수있는 원자단이나 헤테로고리로서 이소옥사졸(isoxazole)과 이소옥사졸린(isoxazoline)의 골격의 도입했다.

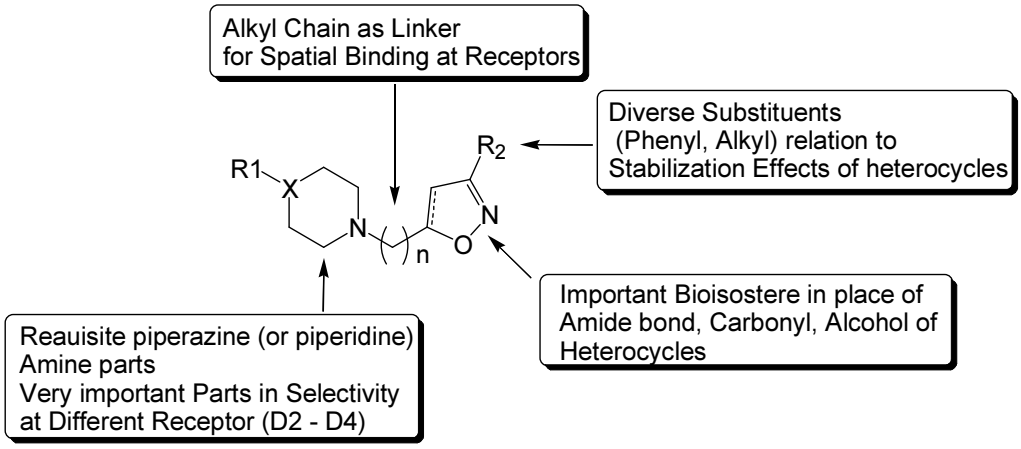


Figure 5. **분자모형**

위의 분자모형을 토대로 공동 연구팀에서는 도파민 D_3, D_4 수용체에 선택적으로 작용하는 다수의 리간드 화합물들을 합성한 바 있다.[16)a,b]

이러한 고무적인 결과를 바탕으로 공동 연구팀에서는 좀 더 나은 생리활성을 갖는 리간드들의 개발을 위하여 위 분자모형을 변형한 새로운 분자모형을 설계하여 합성하고자 하였다 (Figure 6).

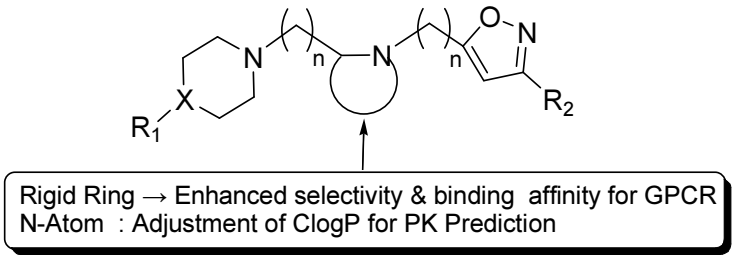


Figure 6. **도출된 분자모형**

위 분자모형을 변형시 고려된 사항은 다음과 같다.[17)]

1) Homologation : 탄소사슬의 길이를 변형시켜 본다. 탄소 사슬의 수를 늘리면 약물의 효능이 증가하지만 너무 늘리면 오히려 감소하는데, 이는 탄소 사슬이 길어질수록 친유성(lipophlicity)이 증가하고 물에 대한 용해도가 감소해서 세포막을 통해서 침투하기는 용이하나 탄소사슬의 길이가 많이 길어지게 되면 물을 매개로 운반될 때는 문제가 된다.
2) Chain branching : 사슬가지가 많은 화합물은 사슬가지가 없는 화합물에 비해서 큰 부피와 모양 때문에 수용체와의 결합도 방해 받을 뿐 아니라 친유성도가 작아서 더 낮은 약리효능을 갖게 된다.
3) Ring-chain transformation : 사슬을 고리화 시킬 경우 친유성도 증가, 대사작용 억제에 영향을 미칠 수 있다.
4) Bioisosterism : biostere란 화학적, 물리적으로 유사한 치환체 또는 그룹으로 생물학적 특징도 비슷하게 나타나는데, 원자의 수는 다르더라도 공유전자의 수가 같은 그룹 또는 원자의 수, 입체적·전자적 측면에서는 다르지만 생물학적 특징이 유사한 그룹이 이에 속한다. 약물은 반응 위치에서 반응물과의 직접적인 상호작용에 의해 반응을 하게 되므로 약물의 구

조에서 이와 같은 bioisostere을 변화시키면 약물의 활성도(activity)와 효능을 변화시킬 수 있다.

새로 도출된 분자모형에서는 유동적인 알킬 사슬부분을 고리화로 고정시킴으로써 GPCR에 대한 선택성과 결합성을 높이는 효과를 기대할 수 있다. 또한 이 고리에 N-원자를 도입함으로써 C log P 값을 낮춰서 생리활성에 대한 기여도가 높을 것으로 예상된다.

본 연구에서는 위 분자모형의 핵(core)부분을 5각 고리로 변화시키고 알킬사슬의 길이는 n=1로 하여 R_1, R_2 의 변화된 화합물군을 합성하고 이들의 GPCR에 대한 친화력을 알아보고자 하였다 (Figure 7).

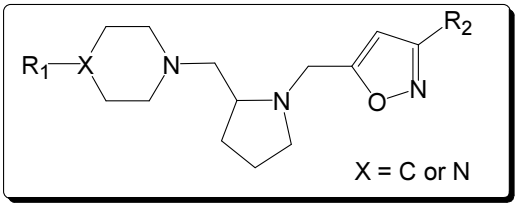


Figure 7. **본 연구의 합성 분자모형**

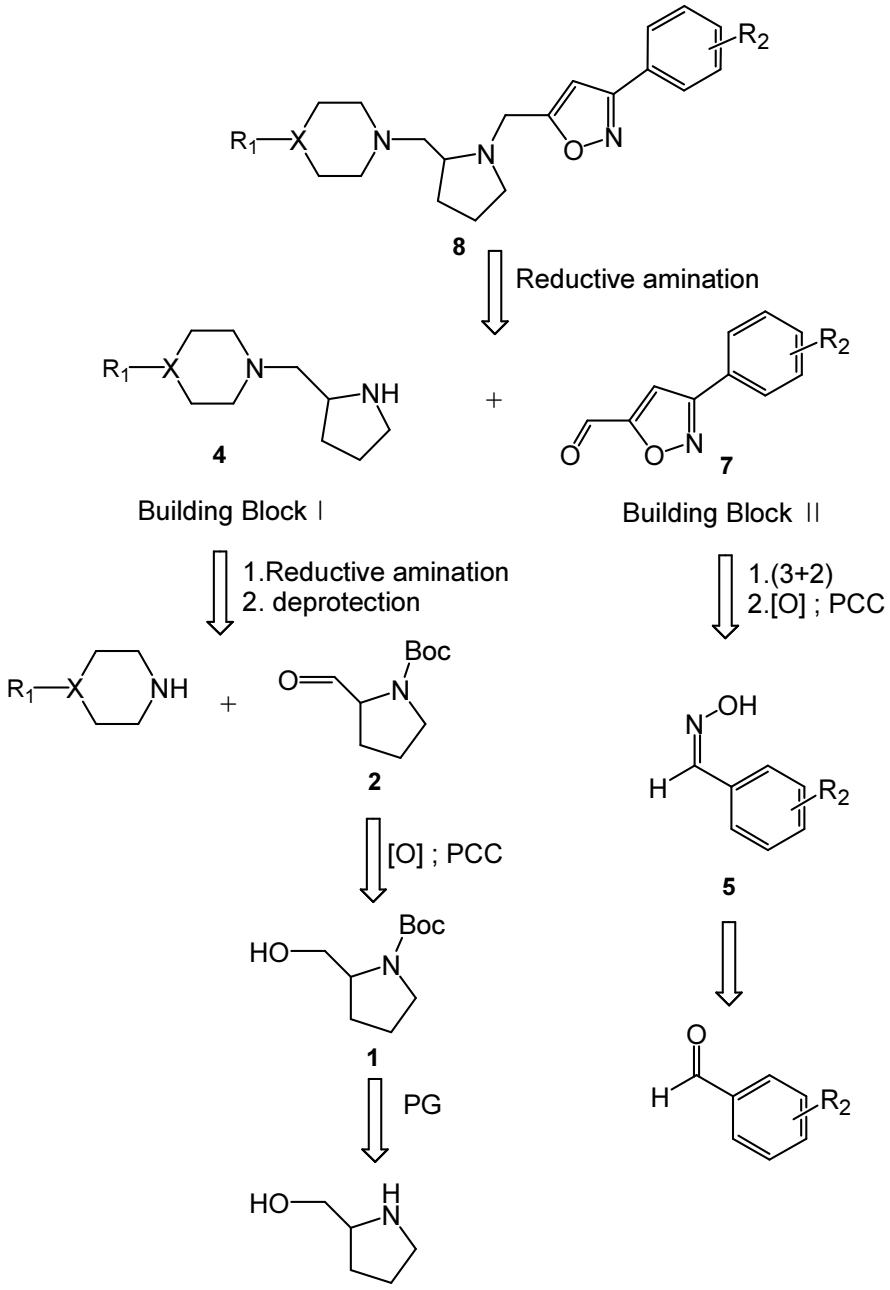
목적화합물인 아이소옥사졸일피롤리디닐피페라진(isoxazolylpyrrolidinyl piperazine) 유도체를 합성할 때 고려된 사항은 각 단계가 짧은 시간 내에 온화한 조건에서 잘 진행하는가하는 반응성에 관한 사항과, 다수의 화합물들을 단시간 내에 도출하여 개개의 정제된 화합물들의 라이브러리를 구성 할 수 있느냐하는 것이었다. 따라서 Scheme 1 과 같은 역합성적 분석을 통해 목적화합물을 두 building block으로 나누어서 합성하고, 두 building block의 합성에는 비교적 간단한 반응인 protection/ deprotection 반응, PCC 산화반응, 친핵성 첨가반응, (3+2)고리첨가 반응, 환원 아민화반응(reductive amina-

tion)을 이용해 원하는 화합물을 얻고자 하였다.

우선 building block Ⅰ을 합성하기 위해서 prolinol을 알데히드로 산화시켜야 하는데 이 때 N-원자를 보호하기 위해 Boc group을 도입하여 화합물 ***1***을 합성한 후 PCC 산화반응을 이용해서 화합물 ***2***를 합성하고자 하였다. 화합물 ***2***와 아민과의 환원 아민화 반응을 한 후 보호기인 Boc를 제거하면 화합물 ***4***가 얻어질 수 있을 것이라 예측하였다. Building blockⅡ를 합성하기 위해서는 출발물질인 알데히드를 친핵성 첨가반응을 이용해서 화합물 ***5***를 합성하고, (3+2) 고리첨가 반응을 한 후 PCC 산화반응을 하면 화합물 ***7***이 얻어질 것이며 이렇게 합성된 화합물 ***7***과 화합물 ***4***를 환원 아민화 반응 시키면 목적화합물인 화합물 ***8***이 얻어질 것이라 예상하였다.

환원 아민화반응은 반응 자체가 깨끗하고 다른 부생성물들을 거의 만들지 않으며 반응 후 남아있는 반응시약이 쉽게 물로 제거가 되므로 상당히 순수한 화합물들을 얻을 것으로 기대되었다.

이 때 원하는 물질의 아민기 (피페라진 또는 피페리딘)는 HCl 염으로서 생성물들의 침전을 통해 반응 혼합물로부터 생성물들의 분리와 간단한 정제를 가하게함으로써 이러한 용액상 조합 전략에 중요하였다.



Scheme 1. Retro synthesis

Ⅱ. 결과 및 고찰

1. Building Block Ⅰ의 합성

Building block Ⅰ은 L-prolinol을 출발물질로 하여 PCC (pyridinium chlorochromate)를 이용한 알데히드를 합성한 후 아민과의 환원 아민화반응을 통해 얻어질 수 있다.

Prolinol을 PCC 산화반응을 시키기에 앞서 아민기를 보호해야 하므로 di-*tert*-butyl dicarbonate를 이용하였다. 반응 결과 CO_2와 *tert*-butyl alcohol이 부산물로 생성되지만 CO_2는 기체로 제거되고 t-부틸알콜은 끓는점이 낮아서 감압하여 쉽게 제거되므로 간단한 추출과정을 통해 100%에 가까운 수율로 화합물 ***1***을 얻을 수 있었다 (Scheme 2). 화합물 ***1***을 알데히드로 산화시키기 위해서 몇 가지 방법을 이용해 보았는데 Swern 산화반응(식 1)은 반응 시간은 비교적 짧지만 반응온도를 -78℃로 유지해야하고 반응 중간에 시약을 첨가해주는 과정이 많아서 번거롭다는 단점이 있다. 또 다른 방법으로는 TCCA (trichloroisocyanuricacid)와 TEMPO (2,2,6,6-tetramet-hylpiperidine 1-oxyl)를 이용한 산화반응 (식 2)이 있는데, 이 방법은 반응온도를 0℃로 유지해야 하고 추출이 복잡하며 시약이 비싸다는 단점이 있다.

이 방법들에 비해 PCC oxidation은 실온에서 반응하므로 반응조건이 간단하고 불순물도 거의 생기지 않으므로 간단한 컬럼크로마토그래피를 통해서 화합물 ***2***를 50% 이상의 수율로 얻을 수 있다. PCC 산화반응을 할 때 SiO_2, molecular sieve 4Å, Na_2CO_3를 넣어보았는데 Molecular Sieve 4Å를 곱게 갈아서 첨가해주었을 때가 반응이 가장 깨끗하고 수율이 높았다

(Scheme 2).

그러나 이렇게 생성된 화합물 *2*는 conformational isomer mixture로 존재하며 첨부한 NMR 자료에서 보는 바와 같이 3:2 의 isomer mixture의 상태로 얻어진다 (Figure 8).[18)]

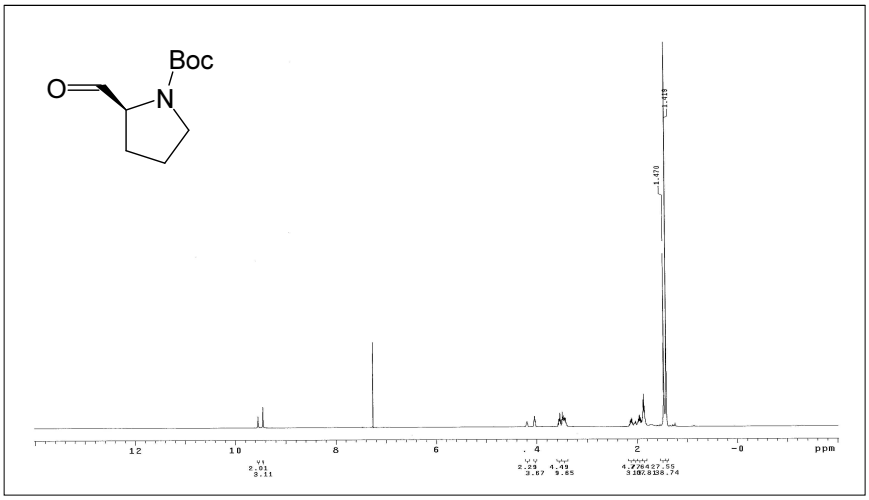
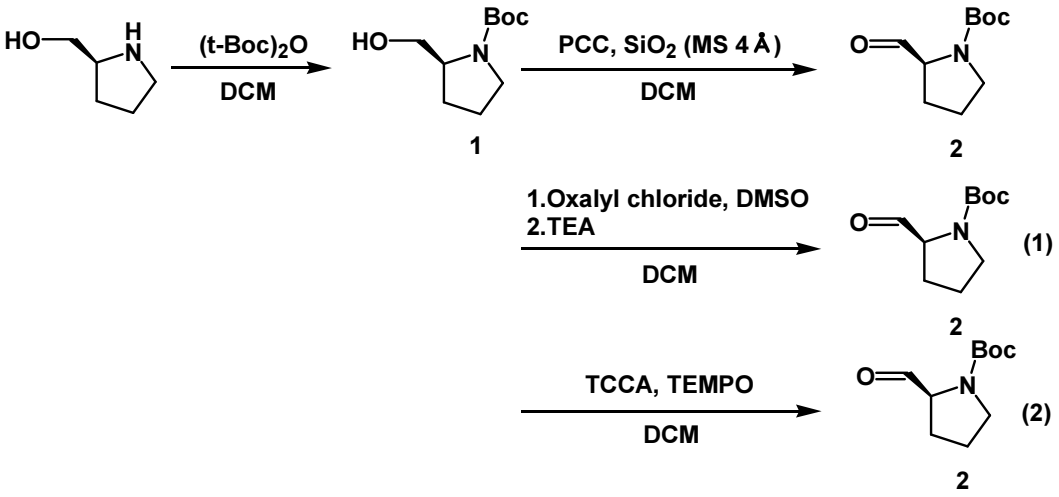


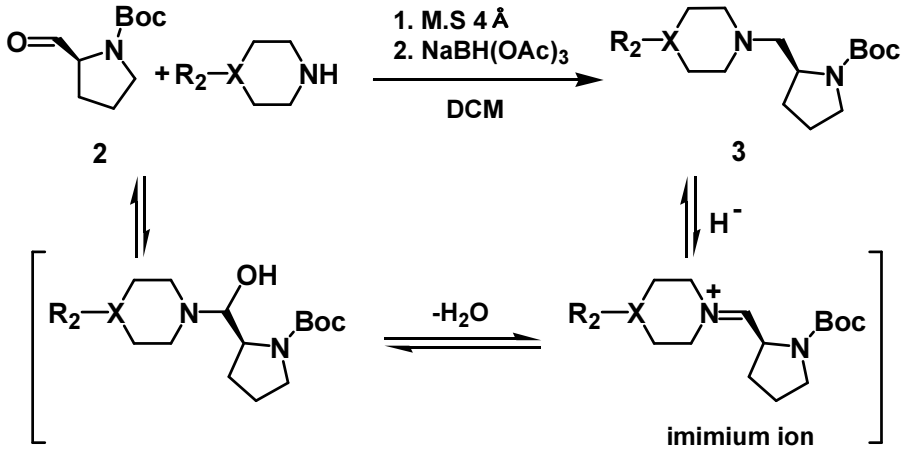
Figure 8. 화합물 *2*의 *NMR spectrum*



Scheme 2. Protection 과 *oxidation* 반응

환원 아민화반응의 메커니즘을 살펴보면 아민이 카르보닐 탄소를 공격하여 중간체로 히드록시아민이 생성된 후 탈수반응이 일어나서 이미늄 이온이 생긴다. 이 과정은 가역과정이므로 molecular sieves(4Å)를 첨가해주면 물을 제거할 수 있게 되므로 반응이 유리하게 진행되는 것을 돕는다.[20] 그 다음 이미늄 이온에 $NaBH(OAc)_3$을 첨가해주면 환원반응이 일어나서 화합물 ***3***을 얻을 수 있다 (Scheme 3).

이 때 PCC 산화반응을 통해 만들어진 화합물 ***2***의 낭비를 최대한 줄이기 위해 아민과 알데히드의 당량비은 1.3 : 1.0 으로 하였고, 사용한 아민이 HCl 염의 형태로 시판되는 경우에는 반응진행을 위해 Hűnig 염기인 $(i\text{-Pr})_2NEt$을 사용하여 HCl을 제거하였다. 반응 자체가 깨끗하고 다른 부생성물들을 거의 만들지 않으므로 간단한 컬럼크로마토그래피를 통해 화합물 ***3***을 60-90%의 수율로 얻을 수 있었다 (Table 1).



Scheme 3. **환원 아민화반응**

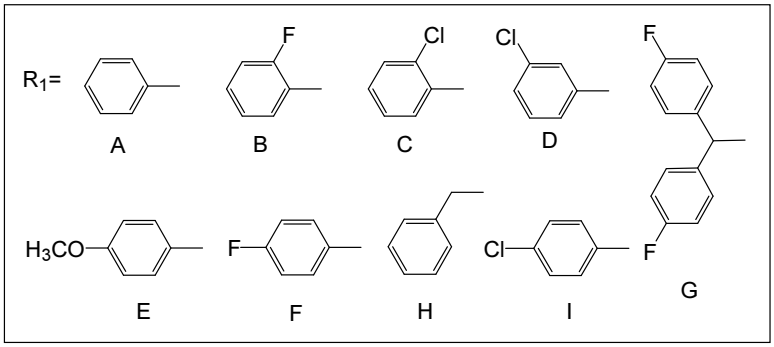
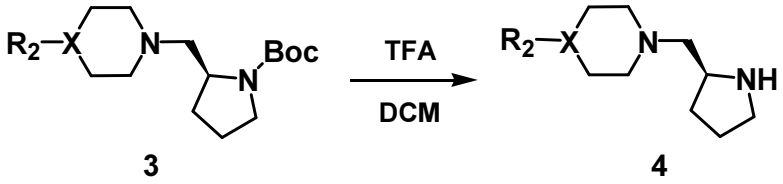


Table 1. 환원 아민화반응의 수율

R_1	수 율	R_1	수 율	R_1	수 율
A	86.5%	D	80.9%	G	87.3%
B	91.6%	E	76.8%	H	60.1%
C	79.7%	F	81.1%	I	67.3%

이렇게 생성된 화합물 ***3***을 building block Ⅱ와 환원 아민화 반응을 하기 위해서는 아민의 보호기인 Boc을 제거해야하므로 TFA (trifluoroaceticacid)를 이용해서 Boc을 제거하였다 (Scheme 4)[21]. 이 때 TFA는 반응물질에 대한 당량보다는 반응 용매에서의 농도가 중요한 듯 했다. 그래서 이 실험에서는 약 20%의 농도로 물질을 반응시키고, 간단한 추출과정만으로 100%에 가까운 수율로 화합물 ***4***를 얻을 수 있었다 (Table 2).



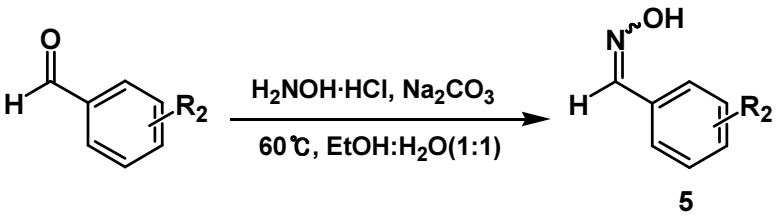
Scheme 4. Deprotection 반응

Table 2. Deprotection 반응의 수율

R_1	수 율	R_1	수 율	R_1	수 율
A	98.96%	D	87.49%	G	91.84%
B	91.65%	E	96.94%	H	89.59%
C	95.68%	F	91.08%	I	98.08%

2. *Building Block* Ⅱ의 합성

(3+2) 고리첨가반응을 수행하기 위해서는 전구물질들인 옥심류 화합물들이 필요하였다. 옥심은 알데히드로부터 hydroxylammonium chloride ($H_2NOH \cdot HCl$)의 친핵성 첨가반응 (nucleophilic addition)에 의해 합성하였다. 사용된 친핵체 ($H_2NOH \cdot HCl$)가 염의 상태이므로 Na_2CO_3를 첨가하여 HCl을 잡아줌으로써 자유아민 상태로 만들어 질소원자의 비공유 전자쌍이 공격할 수 있도록 하였다. 반응 후 간단한 추출과정만으로 90% 이상의 수율로 화합물 ***5***를 얻을 수 있었고. 생성물은 *E*와 *Z*의 혼합물로 얻어졌다 (Scheme 5).



Scheme 5. 옥심생성 반응

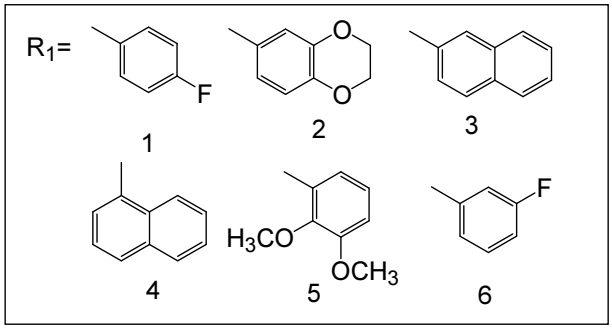


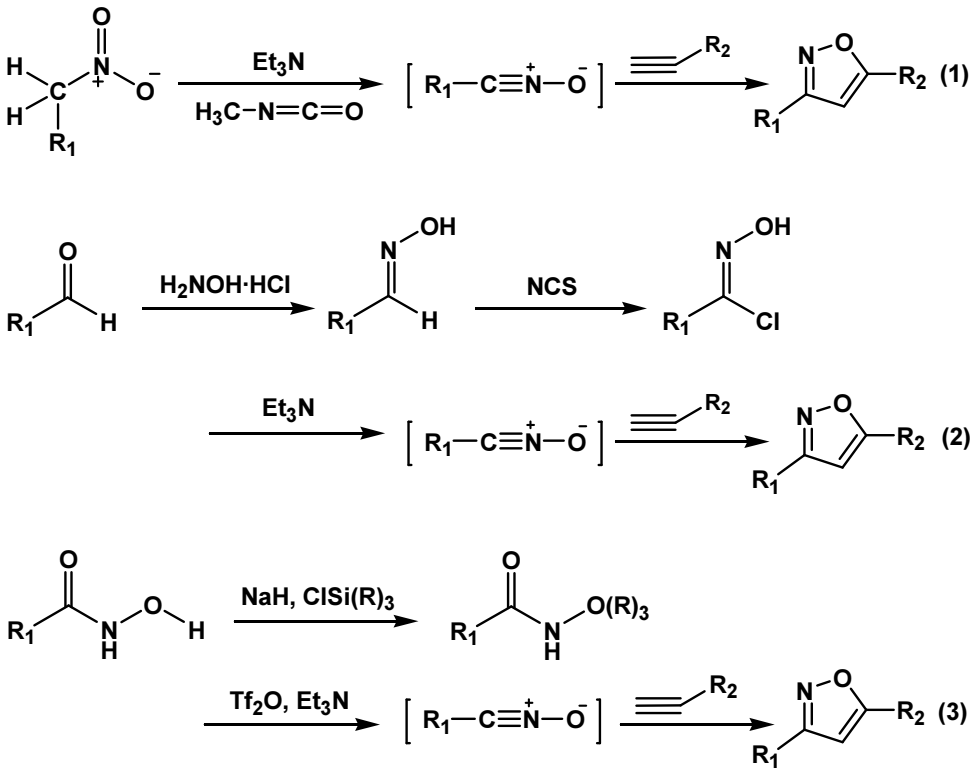
Table 3. 옥심류 합성의 수율

R_1	시간	수 율	R_1	시간	수 율
1	60 min	97.0%	*4*	60 min	93.5%
2	60 min	93.6%	*5*	60 min	96.0%
3	80 min	91.1%	*6*	40 min	98.8%

(3+2) 고리첨가 반응은 Diels-Alder 반응과 비슷한 고리첨가 반응으로 4π 전자를 가지는 1,3-쌍극자와 2π 전자를 갖는 친쌍극자체가 동시적으로 고리첨가되는 반응이다.[21] 1,3-쌍극자 고리첨가 반응은 보통 1,3-쌍극자가 최소 1개의 헤테로 원자를 포함하여 모두 3개의 원자로 이루어져 알릴 음이온과 비슷한 구조를 가지며 친전자체에 동시에 첨가반응을 하기 때문에 위치 선택성이나 입체화학적 선택성이 높아 구조가 복잡한 생리활성물질의 합성에 많이 이용된다. 또한 온화한 조건하에서 다양한 치환기들을 도입할 수 있으므로 화합물의 다양성 확보 측면에서 중요하게 이용된다.

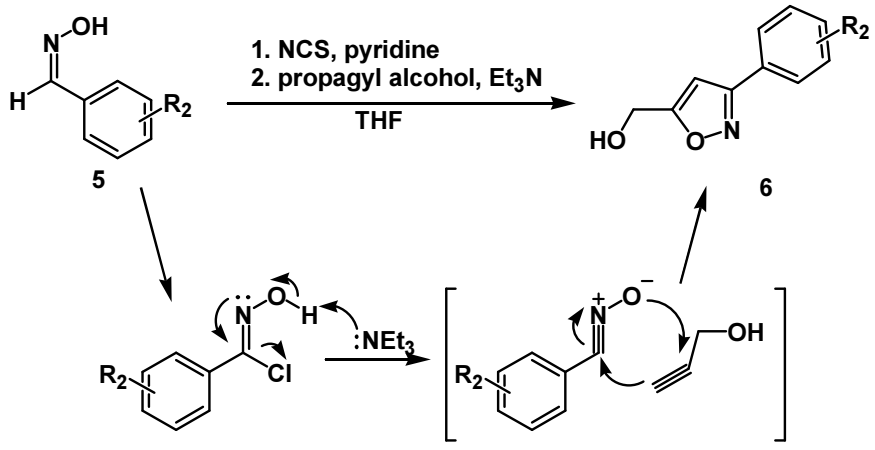
(3+2) 고리첨가 반응의 하나인 니트릴 옥시드 고리첨가 반응을 수행하는 방법에는 여러 가지가 있다 (Scheme 6). 첫 번째는 Mukaiyama 방법[22] (식 1)으로 니트로 화합물로부터 니트릴 옥시드를 생성시켜 알카인 (alkyne)과 고리첨가 반응을 하는 것이다. 두 번째 방법은 Huisgen 방법[23)a-d] (식 2)으로 알데히

드에서 얻은 옥심을 염소화하고 탈염화수소 반응함으로써 니트릴 옥시드를 생성시켜 고리첨가하는 방법이다. 세 번째 방법은 Carreira 방법 (식 3)으로 chlorotrialkylsilane를 N-hydroxyalkylamide와 반응시켜 trialkylsilyl hydroxate 생성시켜 triflic anhydride와 염기를 사용해서 니트릴 옥시드를 생성한 후 고리첨가 하는 방법이다. 이 밖에도 Huisgen 방법을 개선한 방법으로 옥심을 NaOCl과 Et_3N으로 처리하여 염소화와 탈염화수소화 과정을 거쳐 니트릴 옥시드를 생성해서 고리 첨가하는 반응도 있다.[24)]

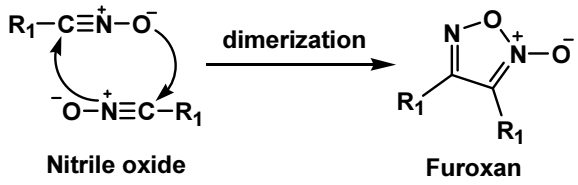


Scheme 6. [3+2] 고리첨가 반응

본 실험에서는 Huisgen 방법(식2)으로 (3+2) 고리첨가 반응을 수행하였다. 앞에서 알데히드로부터 제조된 옥심류 ***5*** 의 (3+2) 고리첨가 반응은 옥심을 질소 존재하에 THF를 용매로 사용하여 *N*-chlorosuccinimide (NCS)와 pyridine을 첨가한 후 50-60℃의 환류교반시킨다. 이 때 NCS는 Cl^+ 이온을 잘 내어주고, pyridine은 chlorination의 촉매역할을 하는 것이다. 옥심이 NCS와 반응하여 oxymoyl chloride가 생성된 후, 실온에서 propagyl alcohol을 가한 후 Et_3N를 조금씩 적가하여 교반시킨다. 그 결과 아이소옥사졸 알콜 ***6***이 60-70%의 수율로 생성되었다 (Scheme 7, Table 4). 이 과정에서 옥심은 보통 *E*와 *Z*의 혼합물이 얻어지나, 옥시모일 클로리드는 늘 *Z* 이성질체만 생성되는데 이는 다음 단계의 염기에 의한 탈염화수소 반응을 매우 빠르게 진행시킨다. 따라서 염기를 천천히 가하지 않으면 생성된 니트릴 옥시드가 올레핀과 반응하기보다는 이합체화(dimerization)하여 푸록산(furoxan)이 생겨 수율이 낮아지므로 염기를 천천히 일정한 속도로 첨가되도록 하였다 (Scheme 8).[25)]



Scheme 7. Huisgen 방법을 이용한 *[3+2]* 고리첨가 반응

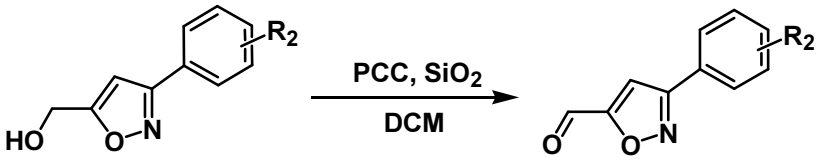


Scheme 8

Table 4. 고리첨가 반응의 수율

R_1	시간	수 율	R_1	시간	수 율
1	1 h→2 h	63.5%	*4*	40 min→2 h	79.5%
2	40 min→2 h	68.5%	*5*	40 min→1 h 20 min	72.2%
3	1 h→2 h	77.2%	*6*	30 min→1 h 40 min	63.3%

위에서 합성된 아이소옥사졸 알콜 *6* 은 다음 단계인 PCC 산화반응을 통하여 building block간의 환원 아민화반응에 사용되는 다양한 아이소옥사졸알데히드 *7*이 60-80%의 수율로 얻어졌다 (Scheme 8, Table5).



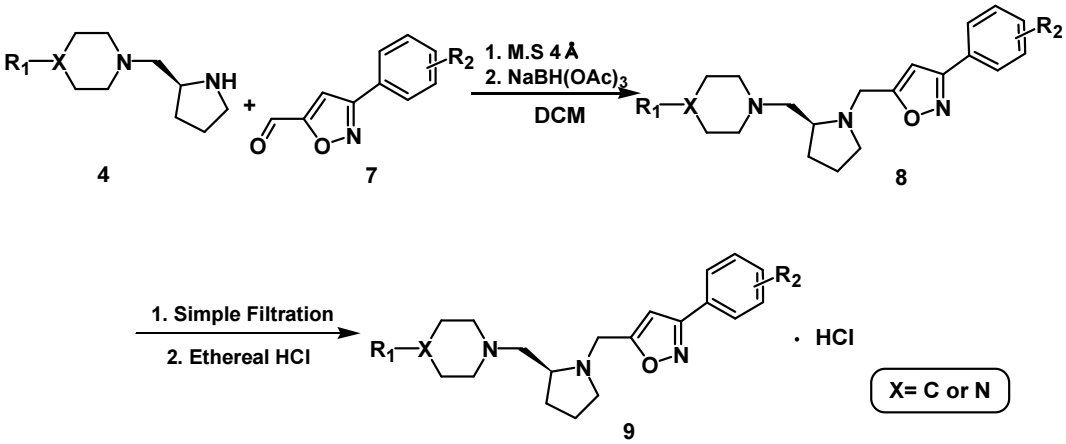
Scheme 9. PCC 산화반응

Table 5. PCC 산화반응의 수율

R_1	시간	수 율	R_1	시간	수 율
1	4 h	66.2%	*4*	2 h	68.8%
2	2 h	64.5%	*5*	2 h	84.8%
3	4 h 30 min	79.9%	*6*	2 h	71.1%

3. 환원 아민화 반응을 통한 *Building Block*간의 짝지음

Building block간의 짝지음은 building block Ⅰ의 합성과정에서 사용된 환원 아민화 반응을 이용하였다. 반응은 실온에서 약 12시간 동안 진행시켰고 반응 완결 후에는 염기성 실리카겔 또는 실리카겔 (70-230 mesh)에 통과시키는 것만으로 정제를 대신 하였고, 필터과정에서 vacuum manifold를 사용해서 여러개의 반응혼합물을 동시에 필터할 수 있었다. 반응생성물이 염을 생성할 수 있는 아민을 가지므로, 디에틸 에테르에 녹인 HCl (ethereal HCl) 을 사용하여 생성물을 고체염으로 얻어내었다. 부산물들은 디에틸 에테르로 몇 번 씻어주면 거의 대부분이 여액으로 제거되었고, 효과적으로 염을 분리하기 위해 원심분리기를 이용하여 정제 과정을 단순화하였다. 이와 같은 정제 과정은 비교적 높은 순도를 유지하면서 생성물을 빠르고 효과적으로 얻어내는데 그 장점이 매우 크다고 볼 수 있다. 고체염으로 얻어진 생성물의 확인은 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 염을 풀고 순수한 상태에서의 NMR 스펙트럼 분석을 통해 이루어졌으며 목적 화합물들은 50-90% 수율로 얻어졌다 (Scheme 10, Table 6).



4 7 8 9

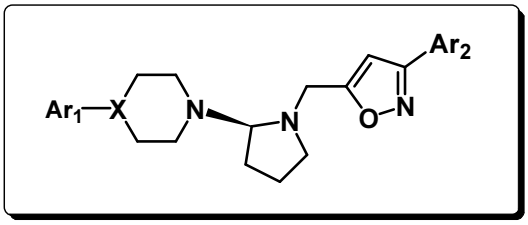
Scheme 10. 환원 아민화 반응을 통한 *building block*간의 짝지음 반응

본 실험에서는 6종의 알데히드와 9종의 아민을 환원 아민화반응을 통해 6×9 의 조합 라이브러리를 구축하였다(Figure 10). 두 출발 물질 중 아민은 상업적으로 유용한 페닐 피페라진 또는 페닐 피페리딘들을 이용하였다.

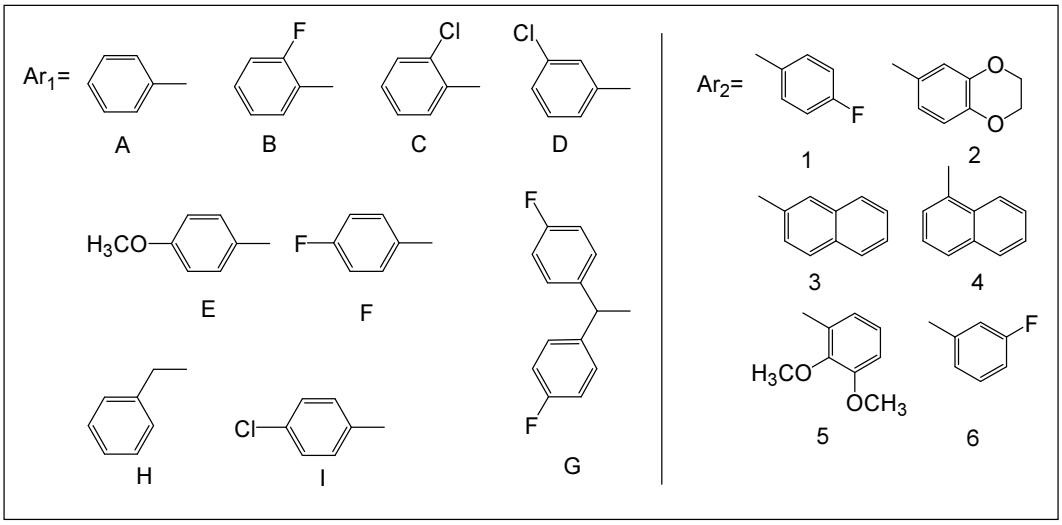
*Table 6. Building Block*간의 짝지음반응의 수율

Code No.	*R1*	*R2*	시간	수율
SOSY-10101	1	A	14 h	70.8%
SOSY-10201		B	14 h	70.2%
SOSY-10301		C	14 h	72.5%
SOSY-10401		D	14 h	62.9%
SOSY-10501		E	14 h	64.4%
SOSY-10601		F	14 h	90.5%
SOSY-10701		G	14 h	68.3%
SOSY-11001		H	14 h	76.7%
SOSY-11201		I	14 h	83.5%
SOSY-10102	2	A	15 h	82.1%
SOSY-10202		B	15 h	62.7%
SOSY-10302		C	15 h	71.2%
SOSY-10402		D	15 h	71.3%
SOSY-10502		E	15 h	87.8%
SOSY-10602		F	15 h	88.8%
SOSY-10702		G	15 h	65.6%
SOSY-11002		H	15 h	83.1%
SOSY-11202		I	15 h	67.1%
SOSY-10103	3	A	14 h	79.9%
SOSY-10203		B	14 h	75.0%
SOSY-10303		C	14 h	78.3%
SOSY-10403		D	14 h	71.1%
SOSY-10503		E	14 h	69.8%
SOSY-10603		F	14 h	84.1%
SOSY-10703		G	14 h	69.8%
SOSY-11003		H	14 h	77.6%
SOSY-11203		I	14 h	75.9%
SOSY-10104	4	A	15 h	76.0%

SOSY-10204		B	15 h	83.4%
SOSY-10304		C	15 h	73.8%
SOSY-10404		D	15 h	79.3%
SOSY-10504		E	15 h	68.2%
SOSY-10604		F	15 h	71.2%
SOSY-10704		G	15 h	84.7%
SOSY-11004		H	15 h	79.6%
SOSY-11204		I	15 h	86.1%
SOSY-10105	5	A	14 h	81.3%
SOSY-10205		B	14 h	79.9%
SOSY-10305		C	14 h	69.5%
SOSY-10405		D	14 h	82.6%
SOSY-10505		E	14 h	78.6%
SOSY-10605		F	14 h	80.2%
SOSY-10705		G	14 h	77.3%
SOSY-11005		H	14 h	82.1%
SOSY-11205		I	14 h	76.4%
SOSY-10106	6	A	14 h	79.4%
SOSY-10206		B	14 h	74.7%
SOSY-10306		C	14 h	60.3%
SOSY-10406		D	14 h	65.0%
SOSY-10506		E	14 h	80.6%
SOSY-10606		F	14 h	76.5%
SOSY-10706		G	14 h	80.9%
SOSY-11006		H	14 h	83.5%
SOSY-11206		I	14 h	62.5%



SOSY - #####



SOSY-#####									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	10101	10201	10301	10401	10501	10601	10701	11001	11201
2	10102	10202	10302	10402	10502	10602	10702	11002	11202
3	10103	10203	10303	10403	10503	10603	10703	11003	11203
4	10104	10204	10304	10404	10504	10604	10704	11004	11204
5	10105	10205	10305	10405	10505	10605	10705	11005	11205
6	10106	10206	10306	10406	10506	10606	10706	11006	11206

Figure 9. 6×9 라이브러리의 구성

4. 합성된 리간드들의 생물학적 활성

용액상 조합합성으로 구축된 라이브러리의 리간드들은 도파민 D_3-D_4 수용체와의 결합 친화력(binding affinity)에 대한 생체외(*in vitro*) 시험이 수행되었다. 결합 친화력은 합성된 리간드들이 각 수용체에 결합되어 있는 방사성 동위 원소가 부착된 리간드를 얼마나 잘 치환하느냐하는 능력에 의해 결정된다. IC_{50} 값은 결합 친화력에 비해 그 범위가 매우 넓어 더 신뢰성 있는 분석을 가능케 한다. IC_{50} 값은 50%의 효소 불활성을 초래하는 저해제의 농도로서 그 값이 작을수록 좋은 약리활성 물질이다. Table 7 에는 합성된 리간드들과 표준물질인 haloperidol, spiperone과의 결합 친화력 및 IC_{50} 값에 대한 데이터를 나타내었다

.

Table 7. 도파민 D_3, D_4 수용체에 대한 친화력 및 IC_{50} 값

화 합 물	D3 수용체		D4 수용체	
	%-Inhibition @ 10 uM	IC_{50} (uM)	%-Inhibition @ 10 uM	IC_{50} (uM)
SOSY-10101	36	>10	52	8.7
SOSY-10201	70	5.3	67	2.3
SOSY-10301	82	3.7	71	2.5
SOSY-10401	75	3.9	66	3.8
SOSY-10501	45	>10	65	3.5
SOSY-10601	59	5.5	67	2.3
SOSY-10701	92	0.25	31	>10
SOSY-11001	92	0.60	69	4.3
SOSY-11201	56	8.7	61	4.9
SOSY-10102	27	>10	42	>10
SOSY-10202	66	6.3	71	2.5
SOSY-10302	79	2.8	69	3.5

화 합 물	D3 수용체		D4 수용체	
	%-Inhibition @ 10 uM	IC50 (uM)	%-Inhibition @ 10 uM	IC50 (uM)
SOSY-10402	53	9.1	51	9.4
SOSY-10502	24	>10	32	>10
SOSY-10602	42	>10	30	>10
SOSY-10702	71	3.6	1	>10
SOSY-11002	59	8.2	36	>10
SOSY-11202	46	>10	43	>10
SOSY-10103	48	>10	41	>10
SOSY-10203	80	1.6	57	6.8
SOSY-10303	70	1.6	24	>10
SOSY-10403	48	>10	32	>10
SOSY-10503	69	1.1	48	>10
SOSY-10603	68	2.9	28	>10
SOSY-10703	44	>10	13	>10
SOSY-11003	86	2.1	53	8.4
SOSY-11203	37	>10	40	>10
SOSY-10104	55	7.3	48	>10
SOSY-10204	70	3.4	84	1.2
SOSY-10304	80	1.0	55	4.5
SOSY-10404	69	1.7	49	>10
SOSY-10504	63	5.1	65	2.4
SOSY-10604	65	7.0	34	>10
SOSY-10704	57	4.0	49	>10
SOSY-11004	85	2.2	55	7.3
SOSY-11204	38	>10	42	>10
SOSY-10105	52	4.9	44	>10
SOSY-10205	65	2.1	49	>10
SOSY-10305	82	1.2	62	2.2
SOSY-10405	37	>10	24	>10
SOSY-10505	68	4.8	59	6.9
SOSY-10605	22	>10	30	>10
SOSY-10705	78	1.5	15	>10
SOSY-11005	66	2.8	44	>10
SOSY-11205	75	4.0	56	7.7

화 합 물	D3 수용체		D4 수용체	
	%-Inhibition @ 10 uM	IC50 (uM)	%-Inhibition @ 10 uM	IC50 (uM)
SOSY-10106	65	4.0	33	>10
SOSY-10206	71	1.4	52	9.4
SOSY-10306	74	1.8	59	6.6
SOSY-10406	63	3.0	46	>10
SOSY-10506	68	1.0	46	>10
SOSY-10606	79	0.46	47	>10
SOSY-10706	100	0.22	24	>10
SOSY-11006	90	0.27	61	4.6
SOSY-11206	71	2.9	57	8.0
Haloperidol		*0.0062*		
Spiperone				*0.0013*

Table 7을 보면 도파민 D_3 수용체, D_4 수용체에 대한 % inhibition 값은 각각 22~100, 1~84의 값을 나타내었으며, IC_{50} 값은 각각 0.22 이상, 1.2 이상으로 표준물질인 haloperido과 spiperone에 비해 그 값이 크므로 생물학적 활성이 떨어짐을 알 수 있다.

본 연구에서 합성한 대부분의 화합물은 도파민 D_4 수용체보다 D_3수용체에서 더 뛰어난 % inhibition 값과 IC_{50} 값을 보였다.

도파민 D_4 수용체에 대한 친화력이 약간 높은 % inhibition 값을 보이거나, 또는 도파민 D_3 수용체에 대해 약간 높은 % inhibition을 갖는 화하물이 있는 것으로 보아 분자구조에서 다양한 치환체의 변형이 수용체와의 결합에 어떠한 방식으로든 영향을 주고 있다는 것을 알 수 있었다.

Table 7에 보는 바와 같이 아이소옥사졸 유도체 중에서 파라 위치에 플루오르기가 있는 것보다 메타 위치에 플루오르기가 있는 화합물이 전체적으로 좋

은 % inhibition 값과 IC_{50} 값을 보였다.

그 중에서도 페닐 피페라진(피페리딘) 유도체가 벤질 피페리딘, 비스-(4-플루오로 페닐)피페라진인 경우 가장 좋은 % inhibition 값과 IC_{50} 값을 보였다.

Ⅲ. 결 론

도파민 수용체와 선택적으로 결합하는 리간드 화합물의 개발에 초점을 둔 아이소옥사졸 피롤리디닐피페라진(피페리딘) 유도체들을 효과적으로 합성하는 방법에 대하여 연구하였다.

순수한 개개의 생리 활성을 지닌 다수의 화합물을 짧은 시간내에 합성하는 방법으로 용액상 평행 조합합성을 이용하였고, 이소옥사졸 유도체의 합성에 있어서는 반응 자체가 깨끗하고 다른 부생성물들을 거의 만들지 않으며 반응시약이 쉽게 물로 제거가 가능하여 상당히 순수한 화합물들을 얻을 수 있는 환원 아민화반응을 수행하였다.

본 연구의 아이소옥사졸 유도체들은 work-up 과정 없이 간단한 여과과정 후 디에틸 에테르에 녹인 HCl을 사용하여 생성물을 고체염으로 얻어내어 원심분리기를 이용한 단순화된 정제과정을 통해 50-90%의 수율을 유지하면서 빠르고 효과적으로 합성될 수 있었다. 이러한 방법으로 용액상 조합합성을 통해 알데히드 6가지와 아민 9가지를 가지고 6×9의 조합을 통해 라이브러리를 구축하였다.

도파민 D_3-D_4 수용체와의 결합 친화력에 대한 생체외(*in vitro*) 시험을 수행한 결과, 기존의 연구에서 합성된 화합물보다 낮은 % inhibition 값과 IC_{50} 값을 보였다. 그러나 아이소옥사졸 유도체에 플루오르기가 메타 위치에 치환된 화합물은 전체적으로 좋은 % inhibition 값과 IC_{50} 값을 보였고 그 중에서 페닐 피페라진(피페리딘) 유도체가 벤질 피페리딘, 비스-(4-플루오로 페닐)피페라진인 경우 좋은 % inhibition 값과 IC_{50} 값을 보였다.

이러한 결과를 바탕으로 플루오르기가 다른 위치의 메타위치에 치환된 화합

물의 경우에는 어떠한 결과가 나올지, 그리고 본 연구에서는 *S*-configuration을 갖는 화합물만 합성하였는데 *R*-configuration의 경우에는 어떤 결과가 나올지 연구하여 보면 도파민 수용체에 좀 더 높은 선택성을 갖는 화합물을 개발 할 수 있을 것으로 기대해 본다.

Ⅳ. 실 험

1. 실험기기 및 시약

(1) 실험기기

^{1}H NMR 스펙트럼은 Gemini Varian-500 (500 MHz) 분광계로부터 얻어졌다. NMR 용매로는 $CDCl_3$를 사용하였으며, chemical shift는 표준물질인 tetramethylsilane으로부터 ppm단위로 기록하였으며 데이터는 chemical shift multiplicity (s= singlet, d= doublet, t= triplet, q= quartet, br= broad, m= multiplet, dd= doublet of doublet), coupling constant(Hz), integration의 순으로 기록하였다.

Infared spectra는 JASCO FT/IR300E 적외선 분광 광도계로부터 얻어졌으며 진동수는 reciprocal centimeter (cm^{-1})로 기록되었다.

원심분리기(centrifuge)는 SORVALL사의 MACH 1.6R을 사용하여 4000rpm으로 셋팅하여 사용하였다.

반응 혼합물을 필터할 때 사용한 vacuum manifold는 J.T BAKER사의 spe-12G 모델을 사용하였다.

Thin layer chromatography (TLC)는 Merck사의 silica gel 60 F_{254}이 입혀진 glass plate를 사용하였으며, TLC상에 분리된 물질의 확인을 위하여 UV lamp (254nm)를 사용하거나 ethanolic *p*-anisaldehyde 용액 또는 $KMnO_4$ 용액에 담근 후 가열하여 확인하였다.

Column chromatography는 Merk 제품의 Silica gel 230-400 mesh 또는 70-230 mesh을 사용하여 수행하였다.

(2) 시약

반응에 사용된 대부분의 시약은 Aldrich, Sigma, Fluka, Junsei, 세진 TCI에서 구입한 시약으로 사용하였고, 특성에 따라 증류하여 사용하였다.

THF (Tetrahydrofuran)은 사용 직전에 sodium metal/benzophenone으로부터 증류하여 사용하였고 methylene chloride은 calcium hydride로부터 증류하였다.

환원 아민화 반응에서 고체염을 형성시킬 때 사용하였던 ethereal HCl은 ammonium chloride와 진한 황산을 반응시켜서 이 때 발생되는 HCl 기체를 장치를 이용해서 디에틸 에테르(diethyl ether)에 녹여서 제조하였다.

Figure 10. Centrifuge

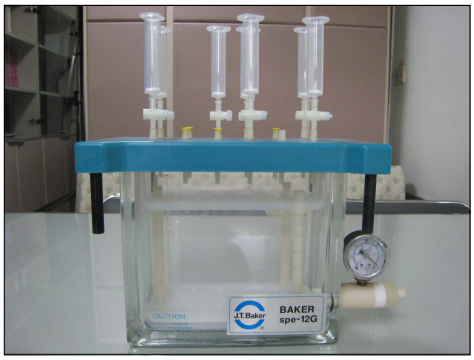
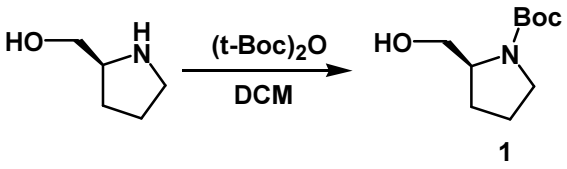


Figure 11. Vacuum manifold

(3) 실험방법

(3)-1. Building Block I 의 합성

*(3)-1-1. Prolinol*에 *protecting group*도입 ;



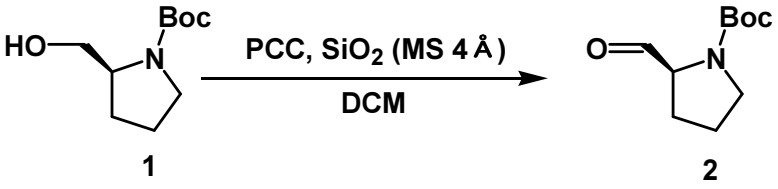
(*S*)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1)

질소분위기의 상온에서 (*S*)-prolinol (3.40 mL, 35.0 mmol)을 건조시킨 디클로로메탄 50.0 mL에 녹이고 di-*tert*-butyl dicarbonate (8.80 mL, 38.5 mmol)을 첨가한 후 1시간 동안 교반시켰다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응이 완결되면 H_2O/EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 진공 건조하여 목적 화합물 (7.03g, 99.8%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.49(s, 9H), 1.7-1.9(m, 2H), 1.9-2.1(m, 2H), 3.2-3.55(m, 2H) 3.60(m. 2H), 3.95(m, 1H), 4.78(br, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.7, 23.6, 28.7, 44.5, 57.8, 66.1, 71.0, 159.5

(3)-1-2. Prolinol 의 산화반응

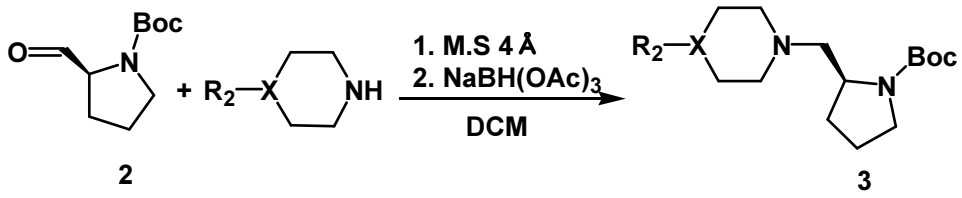


(*S*)-2-Formyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2)

질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-하이드록시-메틸-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸에스터 (0.170 g, 0.840 mmol)를 건조한 디클로로메탄 8.00 mL에 녹인 후 PCC (pyridinium chlorochromate) (0.360 g, 10.0 mmol)와 곱게 갈은 molecular sieve 4Å (0.540 g) 넣고 3시간동안 교반한다. 반응진행을 TLC (Hexane : EtOAc = 1:3)로 확인하며, 반응 완결 후 추출과정은 생략하고 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 1:3) 로 분리 정제하여 목적 화합물(0.119 g, 71.6 %)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.41(s, 9H), 1.47(s, 9H), 1.85-1.91(m, 2H), 1.92-1.99(m, 2H) 2.03-2.08(m, 2H), 2.10-2.14(m, 2H), 3,43-3.51(m, 2H), 3.52-3.56(m, 2H), 4.04(br, 1H), 4,19(br, 1H), 9.45(s, 1H), 9.55(s, 1H)

(3)-1-3. 아이소옥사졸일 알데히드와 아민과의 환원 아민화 반응



2 3

1) (*S*)-2-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (94.0 μL, 0.500 mmol)과 1-페닐-피페라진(0.097 mL, 0.650 mmol)을 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 녹이고, 3분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (0.410 g, 1.95 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 6시간 동안 교반하였다. 반응

진행과 완결은 TLC(Hexane : EtOAc = 1:1)로 확인하였다. 반응이 완결되면 포화 $NaHCO_3$ 용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 감압 농축하여 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 2:3)로 분리 정제하여 목적 화합물 (0.140 g, 80.0%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48(s, 9H), 1.91(br, 4H), 2.31(br, 1H), 2.57(br, 4H), 2.78(br, 2H), 3.19(br, 2H), 3.37(br, 4H), 6.87(b, 1H), 6.93(d, *J*= 7.9 Hz, 2H), 7.28(d, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.4, 25.3, 28.6, 45.3, 54.3, 55.5, 57.8, 70.8, 113.3, 117.8, 119.3, 129.3, 144.5, 160.0

(*S*)-2-[4-(2-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르복실산*t*-부틸에스터 (94.0 μL, 0.500 mmol)와 1-(2-플루오로-페닐)-피페라진 (0.117 g, 0.65 mmol)을 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 녹이고, 3분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (0.410 g, 1.95 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 5시간 동안 교반하여 목적 화합물 (0.140 g, 77.8%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48(s, 9H), 1.91(br, 4H), 2.31(br, 1H), 2.57(br, 4H), 2.78(br, 2H), 3.19(br, 2H), 3.37(br, 4H), 6.87(b, 1H), 6.93(d, *J*= 7.9 Hz, 2H), 7.28(d, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.4, 25.3, 28.6, 45.3, 54.3, 55.5, 57.8, 70.8, 115.3, 116.7, 118.3, 129.3, 130.8, 146.8 160.1

(*S*)-2-[4-(2-Chloro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸에스터(840 μL, 4.48 mmol)와 1-(2-클로로-페닐)-피페라진·하이드로클로라이드(1.58 g, 6.77 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (2.40 mL, 13.8 mmol)을 건조된 디클로로메탄 30.0 mL에 녹이고, 3분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (3.90 g, 18.4 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 4시간 동안 교반하여 목적 화합물 (1.36 g, 79.7%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48(s, 9H), 1.48(br, 1H), 1.62(br, 1H), 1.86(br, 4H), 2.28(br, 1H), 2.59(br, 2H), 2.80(br, 2H), 3.07(br, 1H), 3.32(br, 3H), 4.01(br, 1H), 6.89(t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.23(t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.36(d, *J*= 7.9 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.4, 25.3, 28.6, 45.3, 54.3, 55.5, 57.8, 70.8, 114.6, 117.3, 119.4, 126.3, 128.3, 143.9, 159.9

(*S*)-2-[4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸에스터 (740 μL, 3.95 mmol)와 1-(2-클로로-페닐)-피페라진·하이드로클로라이드 (1.01 g, 4.35 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (760 μL, 4.35 mmol)을 건조된 디클로로메탄 30.0 mL에 녹이고, 3분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (2.51 g, 11.8 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 4시간 동안 교반하여 목적 화합물 (1.21g, 80.9%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48(s, 9H), 1.80(br, 4H), 2.21(br, 1H), 2.46(br, 1H),

2.68(br, 2H), 3.17(br, 4H), 3.28(br, 2H), 3.94(br, 1H), 6.71(br, 2H), 6.79(s, 1H), 7.08(br, 1H),

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21.4, 26.2, 28.9, 45.9, 54.3, 57.5, 59.5, 70.8, 112.2, 115.5, 119.8, 132.3, 135.8, 160.1

(*S*)-2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸에스터 (94.0 μL, 0.500 mmol)와 1-(4-메톡시-페닐)-피페라진·디하이드로클로라이드 (0.170 g, 0.650 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (245 μL, 1.40mmol)을 건조된 디클로로메탄 5.00 mL에 녹이고, 3분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (0.410 g, 1.95 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 3시간 동안 교반하여 목적 화합물 (0.140 g, 76.8%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48(s, 9H), 1.84-1.88(m. 3H), 1.98(br, 1H), 2.28(br, 1H), 2.56(br, 4H), 2.76(br, 2H), 3.08(br, 5H), 3.35(br, 2H), 3.98(br, 1H), 6.83(d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.89(d, J= 8.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.3, 25.3, 28.9, 44.4, 54.3, 55.5, 56.8, 57.8, 70.8, 114.1, 115.0, 136.4, 151.4, 159.6

(*S*)-2-{4-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-ylmethyl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸에스터 (937 μL, 5.00 mmol)와 1-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-피페라진(2-플루오로-페닐)-피페라진 (1.95 g, 6.75 mmol)을 건조된 디클

로로메탄 30.0 mL에 녹이고, 3분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (4.03 g, 19.0 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 3시간 동안 교반하여 목적 화합물 (2.06 g, 87.3%)을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.46(s, 9H), 1.83(br, 5H), 1.98(br, 1H), 2.40(br, 9H), 3.32(br, 2H), 3.35(br, 2H), 3.91(br, 1H), 6.95-6.98 (br, 4H), 7.33(br, 4H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.4, 25.3, 28.6, 45.3, 54.3, 55.5, 57.8, 62.8, 70.8, 116.2, 130.2, 139.0, 159.4, 159.8

(*S*)-2-(4-Benzyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸에스터 (937 μL, 5.00 mmol)와 4-벤질-피페리딘 (1.18 g, 6.75 mmol)을 건조된 디클로로메탄 30.0 mL에 녹이고, 5분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (4.03 g, 19.0 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 4시간 동안 교반하여 목적 화합물 (1.06 g, 60.1%)을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.46(s, 9H), 1.59(br, 3H), 1.91(br, 5H), 2.08(br, 1H), 2.16(br, 1H), 2.38(br, 1H), 2.51(br, 2H), 2.87(br, 1H), 3.01(br, 1H), 3.34(br, 1H), 3.93(br, 1H), 7.14(d, J= 7.226 Hz, 2H), 7.18(br, 1H), 7.27(br, 2H)

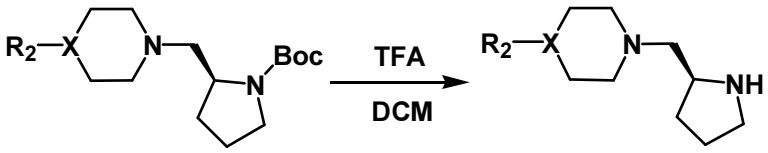
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.3, 25.2, 28.7, 29.8, 33.5, 44.3, 50.1, 53.2, 58.4, 128.4, 126.1, 138.5, 159.4

(*S*)-2-[4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 실온에서 (*S*)-2-포밀-피롤리딘-1-카르

복실산 *t*-부틸에스터 (94.0 μL, 0.500 mmol)와 1-(4-클로로-페닐)-피페라진·디하이드로클로라이드 (0.190 g, 0.700 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (720 μL, 4.10 mmol)을 건조된 디클로로메탄 7.00 mL에 녹이고, 3분 동안 교반시킨 후 $NaBH(OAc)_3$ (0.400 g, 1.99 mmol)와 molecular sieve를 가하고 약 4시간 동안 교반하여 목적 화합물 (0.130 g, 67.3%)을 얻었다.

(3)-1-4. 치환된 피페라진-*1*-일메틸-피롤리딘-*2*-카르복실산 *t*-부틸 에스터의 *deprotection* 반응



3 4

1) (*S*)-1-Phenyl-4-pyrrolidin-2-ylmethyl-piperazine (4)

(*S*)-2-(4-페닐-피페라진-1일메틸)-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (1.33 g, 3.86 mmol)을 디클로로메탄 13.0 mL에 녹이고, TFA (trifluoro acid) 7.00 mL 를 첨가한 후 실온에서 1시간 30분 교반시켰다. 반응이 완결되면 H_2O 를 첨가하여 H_2O/ EtOAc 로 추출하고, 수층에 $NaHCO_3$ 첨가하고 H_2O/ $CHCl_3$ 로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 진공 건조하여 목적 화합물 (0.950 g, 99.0%)을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55-1.59(m, 1H), 1.90-1.94(m, 1H), 2.03-2.11(m, 1H), 2.47-2.59(m, 4H), 2.74-2.78(m, 1H), 3.10-3.21(m, 6H), 3.65-3.67(m, 1H), 6.86(t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.91(d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.26(t, *J*= 7.3 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 25.2, 29.7, 44.8, 56.1, 57.5, 58.2, 60.0, 113.5, 114.9, 118.3, 129.8, 144.9

(*S*)-1-(2-Chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-2-ylmethyl-piperazine (4)

1)과 같은 방법으로 (*S*)-2-[4-(2-클로로-페닐)-피페라진-1일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (1.28 g, 3.37 mmol)을 디클로로메탄 12.0 mL에 녹이고, TFA 6.50 mL를 첨가한 후 실온에서 1시간 교반시켜 목적화합물 (0.900 g, 95.7 %)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.71-1.75(m, 1H), 2.05-2.09(m, 2H), 2.17-2.20(m, 1H), 2.60-2.63(m, 3H), 2.68-2.70(m, 1H), 2.82(br, 2H), 3.02(br, 4H), 3.31-3.37(m, 2H), 3.87-3.89(m, 1H), 6.94-6.98(m, 2H), 7.19(d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.34(d, *J*= 1.2 Hz, 1H)

(*S*)-1-(3-Chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-2-ylmethyl-piperazine (4)

1)과 같은 방법으로 (*S*)-2-[4-(3-클로로-페닐)-피페라진-1일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (1.21 g, 3.20 mmol)을 디클로로메탄 12.0 mL에 녹이고, TFA 6.00 mL를 첨가한 후 실온에서 1시간 교반시켜 목적화합물 (0.783g, 87.5%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.68(br, 1H), 1.98(br, 3H), 2.10-2.16(m, 2H), 2.68(t, J= 12.94 Hz, 4H), 2.89(br, 2H), 3.17(br, 4H), 3.27(br, 2H), 3.89(br, 1H), 6.67(d, J= 9.747 Hz, 1H), 6.76(br, 2H), 7.07-7.10(m, 1H)

(*S*)-1-(4-Methoxy-phenyl)-4-pyrrolidin-2-ylmethyl-piperazine (4)

1)과 같은 방법으로 (*S*)-2-[4-(4-메톡시-페닐)-피페라진-1-일메틸]-피롤리

딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (1.09 g, 2.89 mmol)을 디클로로메탄 12.0 mL에 녹이고, TFA 5.50 mL를 첨가한 후 실온에서 1시간 교반시켜 목적화합물 (0.770 g, 96.9%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48-1.52(m, 1H), 1.85-1.95(m, 2H), 1.99-2.05(m, 1H), 2.45-2.53(m, 2H), 2.54-2.60(m, 2H), 2.73-2.81(m, 2H), 3.05-3.12(m, 5H), 3.15- 3.20(m, 1H), 3.77(s, 3H), 6.84(d, *J*= 9.1 Hz, 2H), 6.89(d, *J*= 9.1 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.8, 28.6, 47.3, 56.0, 56.9, 57.8, 58.3, 60.2, 115.9, 138.1, 159.9

(*S*)-1-(4-Fluoro-phenyl)-4-pyrrolidin-2-ylmethyl-piperazine (4)

1)과 같은 방법으로 (*S*)-2-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (0.890 g, 2.46 mmol)을 디클로로메탄 10.0 mL에 녹이고, TFA 5.00 mL를 첨가한 후 실온에서 1시간 교반시켜 목적화합물 (0.590 g, 91.1%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.60(br, 1H), 1.98(br, 1H), 2.08(br, 1H), 2.53(br, 2H), 2.73(br, 1H), 3.03(br, 4H), 3.23(br, 1H), 3.78(br, 1H), 6.77(br, 2H), 6.92(t, *J*= 8.6 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 24.2, 28.8, 45.3, 55.9, 57.5, 58.3, 115.3, 116.9, 140.8, 151.8

(*S*)-4-Benzyl-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-piperidine (4)

1)과 같은 방법으로 (*S*)-2-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (1.59 g, 4.43 mmol)을 디클로로메탄 6.50 mL에 녹이

고, TFA 4.00 mL를 첨가한 후 실온에서 1시간 교반시켜 목적화합물 (1.03 g, 89.6%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.34(m, 3H), 1.50(br, 1H), 1.60(d, *J*= 11.6 Hz, 2H), 1.72-7.89(m, 4H), 1.98(br, 1H), 2.26(br, 2H), 2,51(d, *J*= 7.1 Hz, 2H), 2.86(br, 2H), 2.98(br, 2H), 3.28(br, 1H), 7.13(d, *J*= 7.4 Hz, 2H), 7.18(br, 1H), 7.28(br, 1H),

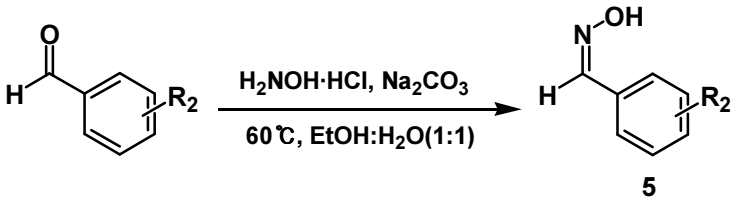
(*S*)-1-(4-Chloro-phenyl)-4-pyrrolidin-2-ylmethyl-piperazine (4)

1)과 같은 방법으로 (*S*)-2-[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스터 (0.740 g, 1.96 mmol)을 디클로로메탄 9.00 mL에 녹이고, TFA 4.50 mL를 첨가한 후 실온에서 1시간30분 교반시켜 목적화합물 (0.540 g, 98.1%)를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.67-1.72(m, 1H), 1.99-2.04(m, 2H), 2.14-2.17(m, 1H), 2.51-2.57(m, 3H), 2.65-2.76(m, 3H), 3.06-3.09(m, 4H), 3.21-3.30(m, 2H), 3.83(br, 1H), 6.78(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.19(d, *J*= 9.0 Hz, 2H)

(3)-2. Building Block Ⅱ의 합성

(3)-2-1. 치환된 벤즈알데히드 옥심의 합성



5

1) 4-Fluoro-benzaldehyde oxime (5)

질소분위기의 상온에서 4-플루오로 벤즈알데히드(7.00 mL, 66.3 mmol)을 에탄올:물 (1:1)용액 200 mL에 녹이고, $H_2NOH \cdot HCl$ (6.45 g, 92.9 mmol)와 Na_2CO_3 (9.84 g, 92.9 mmol)를 가한 후 50-55℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 4:1)로 확인하였다. 반응이 완결되면 포화 $NaHCO_3$용액 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 진공 건조하여 목적 화합물 (9.23g, 97.0%)을 얻었다.

2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde oxime (5)

1)과 같은 방법으로 2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-카브알데히드 (3.28 g, 20.0 mmol)을 에탄올:물 (1:1)용액 100 mL에 녹이고, $H_2NOH \cdot HCl$ (2.08 g, 30.0 mmol)와 Na_2CO_3 (3.18 g, 30.0 mmol)를 가한 후 50-55℃에서 1시간동안 교반하여 목적 화합물 (3.35 g, 93.6 %)을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.19-4.23(m, 4H), 6.80(d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.98(d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.00(d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.05(d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.95(s, 1H)

IR(KBr) : 3270 (O-H), 2992 (C-H), 2997 (C-H), 2874 (C-H), 1124 (C-O), 1063 (C-O), 1643 (C=N), 1720, 1820, 1980, 1610 (aromatic C=C), 1520 (aromatic C=C) cm^{-1}

Naphthalene-2-carbaldehyde oxime (5)

1)과 같은 방법으로 나프탈렌-2-카브알데히드 (7.81 g, 50.0 mmol)을 에탄올:물 (1:1)용액 200 mL에 녹이고, $H_2NOH \cdot HCl$ (4.87 g, 70.0 mmol)와 Na_2CO_3 (7.42 g, 70.0 mmol)를 가한 후 50-55℃에서 1시간동안 교반하여 목적

화합물 (7.80 g, 91.1%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.53(t, J= 4.8 Hz, 2H), 7.85-7.88(m, 4H), 7.90(s, 1H), 8.32(s, 1H)

Naphthalene-1-carbaldehyde oxime (5)

1)과 같은 방법으로 나프탈렌-1-카브알데히드 (20.4 mL, 0.15 mol)을 에탄올:물 (1:1)용액 500 mL에 녹이고, $H_2NOH \cdot HCl$ (15.7 g, 0.220 mol)와 Na_2CO_3 (20.7 g, 0.195 mol)를 가한 후 50-55℃에서 1시간동안 교반하여 목적 화합물 (23.6 g, 92.1%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.50-7.61(m, 3H), 7.79(d, J= 6.6 Hz, 1H),7.91(t, J= 7.6 Hz, 2H), 8.50(d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.82(s, 1H)

IR(KBr): 3270 (O-H), 1668 (C=N), 1980, 1501 (aromatic C=C), 1519 (aromatic C=C), 1620 (aromatic C=C), 710, 750 (ortho subst.oop) cm^{-1}

2,3-Dimethoxy-benzaldehyde oxime (5)

1)과 같은 방법으로 2,3-디메톡시-벤즈알데히드 (4.98 g, 30.0 mmol)을 에탄올:물 (1:1)용액 100 mL에 녹이고, $H_2NOH \cdot HCl$ (2.92 g, 42.0 mmol)와 Na_2CO_3 (4.45 g, 42.0 mmol)를 가한 후 50-55℃에서 1시간동안 교반하여 목적 화합물 (5.22 g, 96.0%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.87(s, 3H), 3.89(s, 3H), 6.95(d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.07(t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.49(s, 1H)

IR(KBr): 3298 (O-H), 1678 (C=N), 1980, 1605 (aromatic C=C), 1084 (C-O), 1128 (C-O), 2982 (C-H), 1560 (aromatic C=C), 1500 (aromatic C=C), 710, 750(ortho subst.oop) cm^{-1}

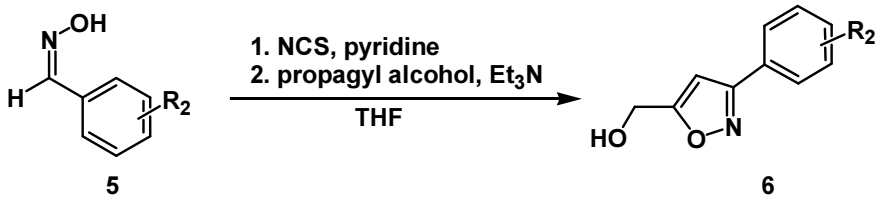
3-Fluoro-benzaldehyde oxime (5)

1)과 같은 방법으로 3-플루오로 벤즈알데히드 (3.20 mL, 30.0 mmol)을 에탄올:물 (1:1)용액 100 mL에 녹이고, $H_2NOH \cdot HCl$ (2.92 g, 42.0 mmol)와 Na_2CO_3 (4.45 g, 42.0 mmol)를 가한 후 50-55℃에서 1시간동안 교반하여 목적화합물 (4.12 g, 98.9%)을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10(t, J= 7.1 Hz, 1H), 7.32-7.39(m, 3H), 8.13(s, 1H)

IR(KBr): 3210 (O-H), 1669 (C=N), 1410 (aromatic C=C), 1590 (aromatic C=C), 760(ortho subst.oop) cm^{-1}

(3)-2-2. 치환된 페닐 아이소옥사졸 알콜의 합성



5 6

[3-(4-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-yl]-methanol (6)

4-플루오로-벤즈알데히드 옥심 (0.690 g, 5.00 mmol)을 질소하에서 테트라히드로퓨란 30.0 mL에 녹인다. *N*-클로로숙신이미드 (0.800 g, 6.00 mmol)와 피리딘 (61.0 μL, 0.75 mmol)을 실온에서 가한 후 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 프로파질 알콜(프로프-2-인-1올) (0.240 mL, 4.00 mmol)을 테트라히드로퓨란 2.00 mL에 묽혀서 천천히 가하고 트리에틸아민 (0.840 mL, 6.00 mmol)을 테트라히드로퓨란 2.00 mL에 녹여 천천히 가한 후 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane :

EtOAc = 2:1)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 = 2:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (0.520 g, 67.0%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.98(br), 4.84(s, 2H), 6.55(s, 2H), 7.16(t, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.80(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 63.0, 101.5, 116.2, 128.9, 132.1, 150.0, 159.3, 164.0

[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-yl]-methanol (6)

2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-카브알데히드 옥심 (2.69 g, 15.0 mmol)을 질소하에서 테트라히드로퓨란 75.0 mL에 녹인다. *N*-클로로숙신이미드 (2.40 g, 18.0 mmol)와 피리딘 (0.120 mL, 1.50 mmol)을 실온에서 가한 후 60℃에서 40분 동안 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 프로파질 알콜(프로프-2-인-1올) (0.700 mL, 12.0 mmol)을 테트라히드로퓨란 2.00 mL에 묽혀서 천천히 가하고 트리에틸아민 (2.50 mL, 18.0 mmol)을 테트라히드로퓨란 4.00 mL에 녹여 천천히 가한 후 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 2:1)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 = 2:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (1.87 g, 67.1%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.92(br, 1H), 4.31(s, 2H), 4.81(s, 2H), 6.94(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.28(d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 7.30(d, *J*= 2.2 Hz, 2H), 7.33(d, *J*= 2.0 Hz, 1H),

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 63.2, 75.5, 100.2, 144.3, 144.9, 113.0, 115.1, 119.0,

128.6, 150.0, 158.8

(3-Naphthalen-2-yl-isoxazol-5-yl)-methanol (6)

나프탈렌-2-카브알데히드 옥심 (1.71 g, 10.0 mmol)을 질소하에서 테트라히드로퓨란 25.0 mL에 녹인다. *N*-클로로숙신이미드 (1.60 g, 12.0 mmol)와 피리딘 (81.0 μL, 1.00 mmol)을 실온에서 가한 후 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 프로파질 알콜(프로프-2-인-1올) (0.470 mL, 8.00 mmol)을 테트라히드로퓨란 3.0 mL에 묽혀서 천천히 가하고 트리에틸아민 (1.67 mL, 12.0 mmol)을 테트라히드로퓨란 2.00 mL에 녹여 천천히 가한 후 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 2:1)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 = 2:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (1.43 g, 79.5%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.63(br, 1H), 4.92(s, 2H), 6.61(s, 1H), 7.54-7.57(m, 3H), 7.71(dd, J_1= 1.0 Hz, J_2= 1.2 Hz, 1H), 7.93(t, J= 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 8.36(t, J= 4.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 64.1, 103.1, 124.1, 128.2, 129.3, 131.1, 134.0, 136.9, 152.3, 159.8

(3-Naphthalen-1-yl-isoxazol-5-yl)-methanol (6)

나프탈렌-1-카브알데히드 옥심 (3.42g, 20.0mmol)을 질소하에서 테트라히드로퓨란 25.0 mL에 녹인다. *N*-클로로숙신이미드 (3.20g, 24.0mmol)와 피리딘 (0.160mL, 2.00mmol)을 실온에서 가한 후 60℃에서 40분 동안 교반하였다. 실

온으로 식힌 후, 프로파질 알콜(프로프-2-인-1올) (1.10 mL, 18.0mmol)을 테트라히드로퓨란 2.00 mL에 묽혀서 천천히 가하고 트리에틸아민 (3.40 mL, 24.0 mmol)을 테트라히드로퓨란 3.00 mL에 녹여 천천히 가한 후 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 2:1)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 = 2:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (3.13 g, 77.2%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.63(br, 1H), 4.88(s, 2H), 6.73(s, 1H), 7.55(t, *J*= 4.7 Hz, 2H), 7.88-7.98(m, 4H), 8.25(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 63.1, 104.1, 126.1, 127.2, 129.3, 129.9, 135.0, 135.5, 136.9, 152.3, 159.8

[3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-yl]-methanol (6)

2,3-디메톡시-벤즈알데히드 옥심 (17.2 g, 95.0 mmol)을 질소하에서 테트라히드로퓨란 250 mL에 녹인다. *N*-클로로숙신이미드 (15.2 g, 114 mmol)와 피리딘 (0.800 mL, 9.90 mmol)을 실온에서 가한 후 60℃에서 40분 동안 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 프로파질 알콜(프로프-2-인-1올) (5.20 mL, 89.3 mmol)을 테트라히드로퓨란 10.0 mL에 묽혀서 천천히 가하고 트리에틸아민 (15.2 mL, 109 mmol)을 테트라히드로퓨란 10.0 mL에 녹여 천천히 가한 후 50℃에서 1시간 20분동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 2:1)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 = 3:2)로 분리 정제하여

목적 화합물 (15.2 g, 72.2%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.87(br), 3.81(s, 3H), 3.92(s, 3H),4.85(s, 2H),6.78(s, 1H), 7.02(t, *J*= 8.07 Hz, 1H), 7.15(t, J= 8.07 Hz, 1H), 7.46(d, J= 7.83, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 56.1, 56.3, 64.2, 100.1, 120.6, 122.4, 123.2, 146.0, 148.0, 150.5, 158.2

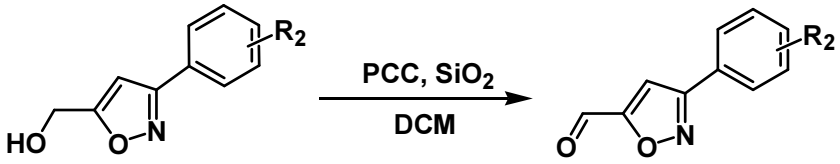
[3-(3-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-yl]-methanol (6)

3-플루오로-벤즈알데히드 옥심 (12.5 g, 5.00 mmol)을 질소하에서 테트라히드로퓨란 30.0 mL에 녹인다. *N*-클로로숙신이미드 (14.4 g, 108 mmol)와 피리딘 (0.730 mL, 9.00 mmol)을 실온에서 가한 후 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 프로파질 알콜(프로프-2-인-1올) (4.80 mL, 83.0 mmol)을 테트라히드로퓨란 10.0 mL에 묽혀서 천천히 가하고 트리에틸아민 (14.1 mL, 101 mmol)을 테트라히드로퓨란 10.0 mL에 녹여 천천히 가한 후 50℃에서 1시간 40분 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (Hexane : EtOAc = 2:1)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 = 2:1)로 분리 정제하여 목적 화합물 (10.2 g, 63.3%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.83(br, 1H), 4.85(s, 2H), 6.57(s, 1H), 7.16(t, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.47(dd, J_1= 8.1 Hz, J_2= 7.8 Hz, 1H), 7.53(d, *J*= 9.5 Hz, 1H), 7.59(d, *J*= 8.3 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 64.0, 101.2, 114.1, 115.0, 123.1, 131.0, 137.9, 150.1, 159.0, 162.6

(3)-2-3. 치환된 페닐 아이소옥사졸 알데히드의 합성



6 7

1) 3-(4-Fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (7)

질소분위기의 상온에서 [3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-일]-메탄올 (0.970 g, 5.00 mmol)을 건조한 디클로로메탄 15.0 mL에 녹이고, PCC (pyridinium chlorochromate (2.16 g, 10.0 mmol)와 곱게 갈은 molecular sieve 4Å (4.00 g) 넣고 4시간동안 교반한다. 반응진행을 TLC (Hexane : EtOAc = 3:1)로 확인하며, 반응 완결 후 추출과정은 생략하고 flash column chromatography (Hexane : EtOAc = 3:1) 로 분리 정제하여 목적 화합물 (0.640 g, 66.2%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.19(s, 1H), 7.78(dd, J_1= 5.21 Hz, J_2 = 5.21 Hz, 2H), 7.13(dd, J_1= 8.57 Hz, J_2 = 8.57 Hz, 2H), 9.97(s, 1H)

3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazole-5-carbaldehyde (7)

1)과 같은 방법으로 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일]-메탄올 (1.16 g , 5.00mmol)을 건조한 디클로로메탄 15.0 mL에 녹이고, PCC (pyridinium chlorochromate) (2.16 g, 10.0 mmol)와 곱게 갈은 molecular sieve 4Å (4.00 g) 넣고 2시간동안 교반하여 목적 화합물 (0.740 g, 64.5%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.25(d, J= 1.7 Hz, 4H), 6.90(d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.12

(s, 1H), 7.25(d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.27(d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.31(d, J= 2.2 Hz, 1H), 9.94(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 75.9, 102.3, 114.5, 115.6, 119.8, 129.1, 144.9, 145.5, 159.3, 190.4

3-Naphthalen-2-yl-isoxazole-5-carbaldehyde (7)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 상온에서 (3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-일)메탄올 (1.13 g, 5.00 mmol)을 건조한 디클로로메탄 25.0 mL에 녹이고, PCC(pyridinium chlorochromate) (1.94 g, 9.00 mmol)와 곱게 갈은 molecular sieve 4Å (3.00 g) 넣고 5시간동안 교반하여 목적 화합물(0.770 g, 68.8%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.56-7.58(m, 2H), 7.88-7.96(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.98(d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 10.07(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 102.3, 126.4, 128.8, 129.5, 131.0, 134.8, 135.5, 136.1, 150.4, 159.9, 190.8

3-Naphthalen-1-yl-isoxazole-5-carbaldehyde (7)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 상온에서 (3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-일)-메탄올 (1.35 g, 6.00 mmol)을 건조한 디클로로메탄 30.0 mL에 녹이고, PCC (pyridinium chlorochromate) (2.84 g, 13.2 mmol)와 곱게 갈은 molecular sieve 4Å (5.00g) 넣고 2시간동안 교반하여 목적 화합물 (1.07 g, 79.9%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.34(s, 1H), 7.58-7.62(m, 3H), 7.74(d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.97(d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.02(d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.32(d, J= 8.9 Hz,

1H) 10.13(s, 1H)

3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (7)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 상온에서 [3-(2,3-디메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-일]-메탄올 (2.82 g, 12.0 mmol)을 건조한 디클로로메탄 35.0 mL에 녹이고, PCC (pyridinium chlorochromate) (5.17 g, 24.0 mmol)와 곱게 갈은 molecular sieve 4Å (7.00 g) 넣고 2시간동안 교반하여 목적 화합물 (2.01 g, 71.8%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.83(s, 1H), 3.93(s, 1H), 7.05(dd, J_1= 1.3 Hz, J_2= 1.5 Hz, 1H), 7.17(t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.51(d, J= 1.7 Hz, 1H), 10.04(s, 1H)

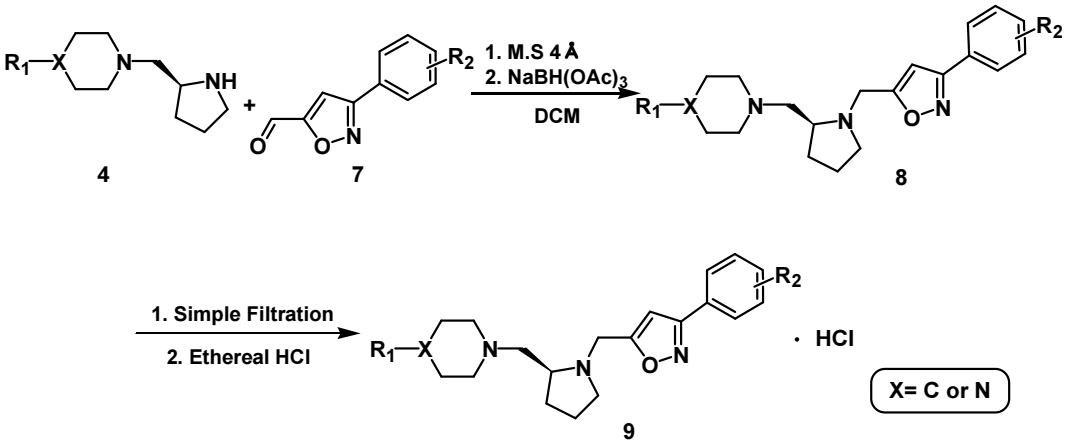
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 56.3, 56.9, 114.3, 119.4, 121.0, 121.5, 142.0, 143.2, 144.1, 145.3, 190.0

3-(3-Fluoro-phenyl)-isoxazole-5-carbaldehyde (7)

1)과 같은 방법으로 질소분위기의 상온에서 [3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-일]-메탄올 (1.55 g, 8.00 mmol)을 건조한 디클로로메탄 30.0 mL에 녹이고, PCC(pyridinium chlorochromate) (4.69 g, 21.8 mmol)와 곱게 갈은 molecular sieve 4Å (7.00 g) 넣고 2시간동안 교반하여 목적 화합물(1.08 g, 70.5%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.26(s, 1H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.62(tt, J_1= 1.17 Hz, J_2= 1.17 Hz, 1H), 10.04(s, 1H)

3-(3) 환원 아민화 반응을 통한 *Building Block*간의 *coupling*



1)(*S*)-1-{1-[3-(4-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperazine (SOSY-10101)

잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-페닐-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (30.0 mg, 0.122 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (31.0 mg, 0.159 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 반응 진행과 완결은 TLC (EtOAc)로 확인하였다. 반응이 완결되면 basic alumina로 필터하고 감압하에 용매를 제거한 뒤 반응 혼합물을 Ethyl ether 1.00 mL에 녹인 다음, Ethereal HCl를 천천히 떨어뜨려 고체염으로 생성하였다. 원심분리기를 이용하여 여액은 제거하고 흰색의 고체염은 다시 Ethyl ether 1.00 mL로 씻어주었다. 감압 하에서 잘 건조하여 목적생성물을 고체염 (36.4 mg, 70.8 %)으로 얻었다. 고체염에 포화 $NaHCO_3$ 용액

을 가하고 Diethyl ether로 추출한 후 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하였다. 감압하에 용매를 제거하여 NMR을 이용해서 목적화합물을 확인하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.52-1.72(m, 5H), 1.87-1.90(m, 1H), 2.33-2.37(m, 2H), 2.53-2.56(m, 3H), 2.62-2.65(m, 2H), 2.77(br, 1H), 3.04-3.07(m, 1H), 3.12-3.14(m, 3H), 3.80(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.43(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 6.78(br, 1H), 6.85(d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 7.07(t, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.20(m. 3H), 7.72(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22.3, 26.5, 49.3, 53.3, 56.3, 57.6, 58.4, 102.3, 114.3, 117.2, 119.3, 129.3, 130.2, 133.4, 145.3, 151.7, 159.9

IR(KBr): δ 2994 (C-H), 2978 (C-H), 2820 (C-H), 1610 (aromatic C=C), 1513, 1458 (aromatic C=C), 1357, 1243 (C-N), 1159 (C-F), 1015 (C-O), 832(para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Fluoro-phenyl)-4-{1-[3-(4-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10201)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (65.8 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (70.2 mg, 64.0%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.56-1.63(m, 1H), 1.70-1.85(m, 2H), 1.84-2.01(m, 1H), 2.40-2.46(m, 2H), 2.60-2.64(m, 3H), 2.78(br, 2H), 3.12(br, 5H), 3.87(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.42(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 7.01-7.08(m. 1H),

7.13-7.17(m, 2H), 7.80(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 30.6, 49.5, 50.7, 50.8, 54.2, 54.9, 59.9, 64.4, 101.0, 116.1, 116.2, 116.3, 116.4, 119.1, 119.2, 122.6, 122.7, 124.6, 124.7, 125.6, 125.7, 128.9, 130.0, 140.3, 140.4, 154.9, 156.9, 161.6, 163.0, 164.9, 171.8

IR(KBr): δ 2987(C-H), 2936 (C-H), 2810 (C-H), 1604 (aromatic C=C), 1512, 1450 (aromatic C=C), 1352, 1230 (C-N), 1154 (C-F), 1008 (C-O), 912, 838, 754, 706, 598 cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(4-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10301)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (70.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (79.8 mg, 72.6%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.49-1.55(m, 1H), 1.62-1.78(m, 2H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.32-2.39(m, 2H), 2.54-2.65(m, 5H), 2.75-2.77 (m, 1H), 3.00-3.08(m, 5H), 3.78(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.35(d, *J*= 14.9 Hz,1H), 6.38(s, 1H), 6.87- 6.90(m. 1H), 6.96(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.05-7.08(m, 2H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.27(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.72(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.5, 49.5, 51.3, 54.3, 54.8, 59.9, 64.3, 101.1, 116.2, 116.3, 120.6, 123.9, 125.6, 125.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.1, 130.9,

149.4, 161.6, 163.0, 165.0

IR(KBr): 2994(C-H), 2938 (C-H), 2816 (C-H), 1588 (aromatic C=C), 1480, 1448 (aromatic C=C), 1372, 1230 (C-N), 1126, 1040 (C-O), 960, 914, 752, 692 (C-Cl) cm^{-1}

(*S*)-1-(3-chloro-phenyl)-4-{1-[3-(4-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10401)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(3-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (70.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (80.2 mg, 72.9%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.56-1.63(m, 1H), 1.74-1.81(m, 2H), 1.94-1.98(m, 1H) , 2.39-2.47(m, 2H), 2.57-2.62(m, 3H), 2.67-2.71(m, 2H), 2.82-2.86(m, 1H), 3.11-3.15(m, 1H), 3.18-3.20(m, 4H), 3.88(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.39(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.77-6.81(m. 2H), 6.86-6.87(m, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H) 7.80(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H),

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 48.9, 49.4, 54.0, 54.9, 60.0, 64.4, 101.1, 114.1, 115.9, 116.2, 116.3, 119.4, 125.6, 125.7, 125.6, 125.7, 128.9, 130.2, 135.1, 152.6, 161.6, 163.0, 165.0

IR(KBr) : 2988(C-H), 2842 (C-H), 2816 (C-H), 1590 (aromatic C=C), 1480, 1446 (aromatic C=C), 1356, 1308, 1232 (C-N), 1126, 1040 (C-O), 912, 810, 758, 692 (C-Cl), 546, 452 cm^{-1}

(S)-1-{1-[3-(4-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-(4-methoxy-phenyl)-piperazine (SOSY-10501)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (S)-1-(4-메톡시-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (69.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (185 mg, 0.875 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (72.5 mg, 64.4%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55-1.63(m, 1H), 1.70-1.83(m, 2H), 1.93-2.01(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.59-2.63(m, 3H), 2.69-2.73(m, 2H), 2.82-2.85(m, 1H), 3.08-3.15(m, 5H), 3.77(s, 3H), 3.87(d, *J*= 14.92 Hz, 1H), 4.41(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.84(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.90(d, *J*= 9.3 Hz, 2H), 7.14(d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.80(dd, *J*= 5.6 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.4, 50.8, 54.0, 54.3, 54.9, 55.8, 59.9, 64.4, 101.1, 114.6, 116.2, 116.3, 118.4, 125.6, 125.7, 128.9, 129.0, 145.9, 154.0, 161.6, 163.0, 165.0

IR(KBr) : 2998(C-H), 2942 (C-H), 2810 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 1512, 1450 (aromatic C=C), 1352, 1304, 1230 (C-N), 1154 (C-H), 1008 (C-O), 910, 838, 754, 706, 598, 544 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Fluoro-phenyl)-4-{1-[3-(4-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10601)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (65.8 mg, 0.250 mmol)

과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (99.2 mg, 90.5%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.53-1.61(m, 1H), 1.73-1.78(m, 2H), 1.93-1.98(m, 1H) , 2.68-2.72(m, 2H), 2.82-2.85(m, 1H), 3.10-3.14(m, 5H), 3.86(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.40(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.85-6.87(m, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.12-7.15(m, 2H), 7.79(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.4, 50.3, 54.1, 54.8, 56.7, 64.1, 76.9, 101.4, 115.7, 115.8, 116.1, 116.2, 116.4, 116.4, 118.0, 118.1, 125.5, 128.9, 129.0, 1480.1, 156.5, 158.4, 161.7, 163.0, 165.0

IR(KBr) : 2992(C-H), 2924 (C-H), 2822 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 1512, 1448 (aromatic C=C), 1358, 1240 (C-N), 1144 (C-F), 1074 (C-O), 918, 820, 761, 696 cm^{-1}

(*S*)-1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-{1-[3-(4-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10701)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (92.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (93.4 mg, 68.3%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.54-1.58(m, 1H), 1.69-1.78(m, 2H), 1.90-1.94(m,

1H) , 2.50(br, 10H), 2.79(br, 1H), 3.09-3.12(m, 1H), 3.82(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 4.38(d, *J*= 15.2 Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 6.97(br, 4H), 7.14 (t, *J*= 8.6 Hz, 2H), 7.34(dd, *J*= 5.6 Hz, 4H), 7.79(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.5, 30.6, 49.4, 51.7, 54.2, 54.7, 59.8, 74.7, 115.6, 115.8, 116.2, 116.3, 125.6, 128.9, 129.0, 129.4, 129.5, 138.4, 161.1, 161.6, 163.0, 163.1, 165.0

IR(KBr): 2993(C-H), 2940 (C-H), 2814 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 456 (aromatic C=C), 1222 (C-N), 1145 (C-F), 1092, 1010, 926, 828(para subst. oop), 756, 676, 550 cm^{-1}

(*S*)-4-Benzyl-1-{1-[3-(4-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperidine (SOSY-11001)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-4-벤질-1-피롤리딘-2-일메틸-피페리딘 (64.6 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (71.7 mg, 0.375 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (201 mg, 0.950 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (83.2 mg, 76.8%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.24(br, 2H), 1.46(br, 2H), 1.55(br, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.84-1.88(m, 4H), 2.25-2.34(m, 2H), 2.45(d, *J*= 7.1 Hz, 4H), 2.71(br, 1H), 2.71(br, 1H), 2.85(br, 1H), 2.91(d, *J*= 9.3 Hz, 1H), 3.03(t, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.72(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.33(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 7.05-7.13(m, 6H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.72(dd, *J*= 5.1 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.8, 38.0, 43.3, 49.4, 54.4, 54.8, 55.3, 60.0,

101.1, 116.1, 116.3, 125.7, 125.7, 126.1, 128.4, 128.9, 129.0, 129.3, 161.6, 163.0, 165.0

IR(KBr): 2991(C-H), 2938 (C-H), 2816 (C-H), 1586 (aromatic C=C), 1448 (aromatic C=C), 1358, 1308, 1260 (C-N), 1228 (C-N), 1158 (C-N), 712 (mono subst. oop), 730 (mono subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(4-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-11201)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (70.0 mg, .250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (71.7 mg, 0.375 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (201 mg, 0.950 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (95.0 mg, 83.6%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.51-1.53(m, 1H), 1.65-1.74(m, 2H), 1.87-1.91(m, 1H), 2.33-2.38(m, 2H), 2.54-2.64(m, 6H), 2.79(br, 1H), 3.09(br, 6H), 3.83(d, *J*= 14.4 Hz, 1H), 4.32(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.75(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.05-7.09(m, 2H), 7.12(d, *J*= 2.0 Hz, 2H), 7.72(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.3, 30.6, 49.3, 54.0, 54.8, 60.0, 64.1, 101.3, 116.2, 116.4, 117.4, 124.7, 125.5, 128.9, 129.0, 129.2, 150.1, 161.6, 163.1, 165.0

IR(KBr): 2991(C-H), 2938 (C-H), 2812 (C-H), 1598 (aromatic C=C), 1492, 1446 (aromatic C=C), 1356, 1226 (C-N), 1158 (C-N), 823 (para subst. oop), 691 (C-Cl) cm^{-1}

(*S*)-1-{1-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperazine (SOSY-10102)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-페닐-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (49.0 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (65.0 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.660 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (75.6 mg, 82.1%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55-1.62(m, 1H), 1.69-1.83(m, 2H), 1.92-2.00(m, 1H), 2.39-2.49(m, 2H), 2.58-2.64(m, 3H), 2.69-2.74(m, 2H), 2.80-2.88(m, 1H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.20(t, *J*= 4.9 Hz, 4H), 3.87(d, *J*= 14.92 Hz, 1H), 4.29(d, *J*= 1.2 Hz, 4H), 4.36(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.85(t, *J*= 8.3 Hz, 1H), 6.93(d, *J*= 8.3 Hz, 3H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.30(dd, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.34(d, *J*= 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3 49.4, 54.2, 54.8, 59.8, 64.4, 64.5, 64.7, 101.2,, 116.1, 116.3, 118.0, 119.9, 120.4, 122.8, 129.3, 144.0, 145.4, 151.6, 162.0

IR(KBr): 2943 (C-H), 2887 (C-H), 2814 (C-H), 1617 (aromatic C=C), 1527 (aromatic C=C), 1237 (C-N), 1067 (C-N), 1153 (C-O), 1142 (C-O), 1028 (C-O), 698, 720 cm^{-1}

(*S*)-1-{1-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-(2-fluoro-phenyl)-piperazine (SOSY-10202)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에

(S)-1-(2-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (52.6 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (65.0 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.660 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (60.0 mg, 62.7%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.54-1.62(m, 1H), 1.69-1.82(m, 2H), 1.91-1.98(m, 1H), 2.39-2.46(m, 2H), 2.64(br, 3H), 2.80-2.86(m, 1H), 3.11(br, 5H), 3.86(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.30(d, *J*= 1.0 Hz, 4H), 4.37(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.93(br, 3H), 6.91-7.08(m, 2H), 7.30(dd, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.34(d, *J*= 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3, 50.7, 50.8, 54.2, 54.8, 59.8, 64.3, 64.5, 64.7, 101.2, 116.1, 116.2, 116.4, 118.0, 119.1, 119.2. 120.4, 122.6, 122.7, 124.6, 124.7, 140.3, 140.4, 144.0, 145.3, 155.0, 156.9, 162.0

IR(KBr): 2943 (C-H), 2883 (C-H), 2810 (C-H), 1623 (aromatic C=C), 1542 (aromatic C=C), 1237 (C-N), 1067 (C-N), 1289 (C-O), 1067 (C-O), 756 (ortho subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10302)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.9 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (65.0 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.660 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였

다. 목적 생성물을 고체염 (70.5 mg, 71.2%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55-1.64(m, 1H), 1.70-1.84(m, 2H), 1.91-1.99(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.70(br, 5H), 2.80-2.86(m, 1H), 3.11(br, 5H), 3.86(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.28-4.31(m, 4H), 4.38(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.93(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 6.96(t, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.04(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.21(t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.30(dd, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.34(t, *J*= 2.2 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.5, 49.4, 51.4, 54.3, 54.8, 64.4, 64.5, 64.7, 101.2, 116.1, 118.0, 120.4, 12.06, 122.8, 123.9, 127.8, 129.0, 130.8, 144.0, 145.3, 149.5, 162.0

IR(KBr): 2947 (C-H), 2880 (C-H), 2812 (C-H), 1603 (aromatic C=C), 1512 (aromatic C=C), 1017 (C-N), 1114 (C-N), 1205 (C-N), 1063 (C-O), 1263 (C-O), 753 (ortho subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(3-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10402)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(3-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.9 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (74.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (153 mg, 0.720 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (69.2 mg, 71.3%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55-1.63(m, 1H), 1.69-1.84(m, 2H), 1.91-1.98(m, 1H), 2.38-2.45(m, 2H), 2.57-2.61(m, 3H), 2.66-2.70(m 2H), 2.82-2.86(m, 1H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.19(t, *J*= 5.1 Hz, 4H), 3.88(d, *J*= 15.2 Hz, 1H),

4.29-4.31(m, 4H), 4.33(d, *J*= 15.2 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.76-6.81(m, 2H), 6.87(t, *J*= 2.0 Hz, 1H), 6.93(d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.15(t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.30(dd, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J*= 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.3, 48.9, 49.2, 53.9, 54.7, 59.9, 64.5, 64.7, 101.1, 114.1, 115.9, 116.0, 118.0, 119.4, 120.4, 122.7, 130.2, 135.1, 144.0, 145.4, 152.6, 162.0

IR(KBr): 2945 (C-H), 2877 (C-H), 2813 (C-H), 1640 (aromatic C=C), 1514 (aromatic C=C), 1619 (C=N), 1016(C-N), 1113 (C-N), 1204(C-N), 1063 (C-O), 1261 (C-O), 890, 798, 701 (meta subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-{1-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-(4-methoxy-phenyl)-piperazine (SOSY-10502)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(3-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.0 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (74.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (153 mg, 0.720 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (86.1 mg, 87.8%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58(br, 1H), 1.75(br, 2H), 1.94(br, 1H), 2.41-2.43(m, 2H), 2.60-2.63(m, 3H), 2.69-2.73(m, 2H), 2.80-2.87(m, 1H), 3.08-3.12(m, 1H), 3.77(s, 1H), 3.86(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.30(s, 4H), 4.36(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.84(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.90(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.30(dd, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.34(d, *J*= 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3, 50.8, 54.2, 54.8, 55.8, 59.9, 64.3,

64.5, 64.7, 101.3, 114.6, 116.1, 118.0, 120.4, 122.7, 144.0, 145.4, 145.9, 154.0, 162.0

IR(KBr): 2937 (C-H), 2887 (C-H), 2820 (C-H), 1684 (aromatic C=C), 1516 (aromatic C=C), 1617 (C=N), 1205(C-N), 1168 (C-N), 1017(C-N), 1064 (C-O), 1260 (C-O), 837 (para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-{1-[3-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-(4-fluoro-phenyl)-piperazine (SOSY-10602)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (52.6 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (74.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (153 mg, 0.720 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (85.0 mg, 88.8%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58(br, 9H), 1.88(br, 1H), 2.36(br, 2H), 2.77(br, 1H), 2.55(br, 3H), 2.62(br, 2H), 3.04-3.06(m, 6H), 3.81(br, 1H), 4.23(s, 1H), 4.28(d, *J*= 15.2 Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 6.79(d, *J*= 4.6 Hz, 1H), 6.81(d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 6.85-6.90(m, 3H), 7.22(d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.26(d, *J*= 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.3, 49.8, 50.1, 54.2, 55.8, 59.9, 64.3, 64.5, 64.7, 101.3, 113.9, 115.7, 115.8, 117.9, 118.0, 121.1, 123.6, 124.7, 147.7, 148.2, 148.3, 153.5, 156.4, 158.3, 160.2

IR(KBr): 2947 (C-H), 2874 (C-H), 2813 (C-H), 1509 (aromatic C=C), 1640 (C=N), 1063 (C-N), 1284 (C-O), 1253 (C-O), 1158 (C-F), 1116 (C-O), 1028 (C-O), 900, 752 (para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-{1-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10702)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (74.0 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드(74.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (161 mg, 0.760 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (77.0 mg, 65.6%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.67(br, 6H), 1.81(br, 1H), 2.45(br, 8H), 2.69(br, 2H), 3.02(br, 1H), 3.73(d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 4.11(s, 1H), 4.23(s, 4H), 6.29(s, 1H), 6.85(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 6.89(d, *J*= 8.3 Hz, 4H), 7.22(d, *J*= 2.20 Hz, 2H), 7.42(d, *J*= 1.0 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.5, 49.2, 50.7, 54.2, 54.8, 55.8, 59.9, 64.2, 64.5, 64.7, 115.6, 115.8, 116.1, 116.3, 125.6, 128.9, 129.0, 129.4, 129.5, 138.4, 161.0, 161.7, 163.0, 163.2, 165.0

IR(KBr): 2943 (C-H), 2878 (C-H), 2812 (C-H), 1611 (aromatic C=C), 1507 (aromatic C=C), 1617 (C=N), 1218(C-N), 1167 (C-N), 1290 (C-O), 891 (C-O), 832 (para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-4-Benzyl-1-{1-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperidine (SOSY-11002)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-4-벤질-1-피롤리딘-2-일메틸-피페리딘 (64.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(2,3-

디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (93.0 mg, 0.400 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (194 mg, 0.910 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (98.4 mg, 83.1%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.32(m, 2H), 1.50-1.54(m, 2H), 1.61(br, 2H), 1.70-1.77(m, 2H), 1.83-1.94(m, 3H), 2.28-2.32(m, 1H), 2.36-2.42(m, 1H), 2.49-2.53(m, 4H), 2.76(br, 1H), 2.94(br, 2H), 3.09-3.12(m, 1H), 3.79(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.37(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.93(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.14(d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.27(t, *J*= 3.4 Hz, 2H), 7.29(d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J*= 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.7, 38.0, 43.3, 49.4, 54.5, 54.8, 55.2, 59.9, 64.5, 64.7, 101.1, 116.1, 117.9, 120.4, 122.8, 126.1, 128.4, 129.3, 144.0, 145.3, 162.0

IR(KBr): 2957 (C-H), 2892 (C-H), 2813 (C-H), 1604 (aromatic C=C), 1507 (aromatic C=C), 1618 (C=N), 1211(C-N), 1132 (C-N), 1273 (C-O), 893 (C-O), 703, 740 (mono subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-11202)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진(70.0mg,0.250mmol)과 3-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (93.0 mg, 0.400 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (194 mg, 0.910 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였

다. 목적 생 성물을 고체염 (83.1 mg, 67.2%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.54-1.61(m, 1H), 1.73-1.78(m, 2H), 1.93-1.97(m, 1H) 2.38-2.47(m, 2H), 2.57-2.61(m, 3H), 2.67-2.71(m, 2H), 2.82-2.86(m, 1H), 3.10-3.16(m, 5H), 3.88(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.28-4.32(m, 4H), 6.39(s, 1H), 6.83(d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 6.93(d, *J*= 8.31 Hz, 1H), 7.19(d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.30(dd, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J*= 2.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3, 49.34, 54.0, 54.8, 59.8, 64.2, 64.5, 64.7, 116.1, 117.4, 118.0, 120.3(8), 120.4(2), 122.7, 124.6, 129.1, 144.0, 145.4, 150.2, 162.0

IR(KBr): 2942 (C-H), 2878 (C-H), 2811 (C-H), 1607 (aromatic C=C), 1503 (aromatic C=C), 1610 (C=N), 1221, 1156 (C-N), 1290 (C-O), 1021 (C-O), 824(para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-[1-(3-Naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-4-phenyl-piperazine (SOSY-10103)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-페닐-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (49.0 mg, 0.200 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드(58.0 mg, 0.260 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (128 mg, 0.600 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (72.3 mg, 79.9%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.64(m, 1H), 1.72-1.86(m, 2H), 1.95-2.01(m, 1H), 2.43-2.50(m, 2H), 2.63-2.67(m, 3H), 2.71-2.74(m, 2H), 2.86-2.91(m, 1H), 3.18-3.23(m, 5H), 3.93(d, J= 14.9 Hz, 1H), 4.44(d, *J*=14.9 Hz, 1H),

6.64(s, 1H), 6.86(t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.94(dd, *J*= 1.0 Hz, 2H), 7.27(t, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.53-7.55(m, 2H), 7.87-7.94(m, 3H), 7.96(dd, *J*= 1.7 Hz, 1H), 7.96(dd, *J*= 1.7 Hz, 1H), 8.26(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3(7), 49.4(2), 54.2, 54.9, 59.9, 64.4, 101.4, 116.3, 120.0, 124.2, 126.7(7), 126.8(0), 126.9, 127.2, 128.1, 128.7, 129.0, 129.3, 133.4, 134.2, 151.6, 162.6

IR(KBr): 2943, 2887 (C-H), 2814 (C-H), 1589 (aromatic C=C), 1499 (aromatic C=C), 1228 (C-N), 1123 (C-N), 1037(C-O),, 734, 698 (mono subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Fluoro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10203)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (52.6 mg, 0.200 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (58.0 mg, 0.260 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (128 mg, 0.600 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (70.6 mg, 75.1%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.56-1.63(m, 1H), 1.71-1.88(m, 2H), 1.95-2.01(m, 1H), 2.44-2.48(m, 2H), 2.64-2.68(m, 3H), 2.64-2.68(m, 3H), 2.75(br, 2H), 2.88(br, 1H), 3.13-3.19(m, 5H), 3.92(d, J= 14.9 Hz, 1H), 4.46(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.93-6.96(m, 2H), 7.00-7.06(m, 2H), 7.53-7.55(m, 2H), 7.87-7.94(m, 3H), 7.88(dd, *J*= 1.7 Hz, 1H), 8.26(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.5, 49.5, 50.7, 54.2, 54.8, 59.9, 116.2, 116.4,

119.1, 119.2, 122.6, 122.7, 124.2, 124.6, 124.7, 126.8, 127.2, 128.1, 128.7, 129.0, 133.4, 134.2, 155.0, 156.9, 162.6, 171.4

IR(KBr): 2947, 2878 (C-H), 2813 (C-H), 1611 (aromatic C=C), 1453 (aromatic C=C), 1229 (C-N), 1136 (C-N), 1018 (C-O), 747 (ortho subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Chloro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10303)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.9 mg,0.200 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드(58.0 mg, 0.260 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (128 mg, 0.600mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (76.3 mg, 78.3%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.65(m, 1H), 1.74-1.89(m, 2H), 1.96-2.02(m, 1H), 2.45-2.51(m, 2H), 2.67-2.77(m, 4H), 2.89(br, 1H), 3.10-3.19(m, 4H), 3.93(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 4.46(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.95-6.99(m, 1H), 7.04(dd, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.19-7.22(m, 1H), 7.36(dd, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.53-7.55(m, 2H), 7.87-7.94(m, 3H), 7.98(dd, *J*= 1.47 Hz, 1H), 8.26(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.5, 49.5, 51.3, 54.3, 54.8, 59.9, 101.5, 120.7, 124.0, 124.2, 126.8, 126.9, 127.2, 127.8, 128.1, 128.7, 128.9, 129.0, 130.9, 133.4, 134.2, 162.6

IR(KBr): 2946 (C-H), 2842 (C-H), 2816 (C-H), 1590 (aromatic C=C), 1480, 1446 (aromatic C=C), 1356, 1308, 1232 (C-N), 1126, 912, 810, 744,

692 (C-Cl), 546, 452 cm^{-1}

(*S*)-1-(3-Chloro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10403)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(3-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.9 mg, 0.200 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.5 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (128 mg, 0.600 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (69.2 mg, 71.7%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.49-1.56(m, 1H), 1.64-1.79(m, 2H), 1.84-1.95(m, 1H), 2.33-2.41(m, 2H), 2.51-2.65(m, 5H), 2.81(br, 1H), 3.11-3.14(m, 4H), 3.88(d, *J*=14.92 Hz, 1H), 4.34(d, *J*=14.92 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.69-6.73(m, 2H), 6.80(t, *J*=1.96 Hz, 1H), 7.07(t, *J*=8.31 Hz, 1H), 7.45-7.48(m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.84(m, 2H), 7.89(dd, *J*=1.96 Hz, 1H), 8.17(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 48.9, 49.4, 53.9, 54.8, 59.9, 114.1, 116.0, 119.5, 124.2, 126.8, 126.9, 127.2, 128.1, 128.7, 129.0, 130.2, 133.4, 134.2, 134.3, 135.1, 152.6, 162.6

IR(KBr): IR(KBr): 2946 (C-H), 2842 (C-H), 2812 (C-H), 1590 (aromatic C=C), 1480, 1446 (aromatic C=C), 1356, 1308, 1232 (C-N), 945, 844, 747 (meta subst. oop), 692 (C-Cl), 546, 452 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Methoxy-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10503)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-메톡시-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.0 mg, 0.200 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.5 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (149 mg, 0.700 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (67.4 mg, 69.8%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.56-1.64(m, 1H), 1.72-1.86(m, 2H), 1.96-2.02(m, 1H), 2.42-2.52(m, 3H), 2.71(br, 5H), 2.89(br, 1H), 3.10-3.12(m, 4H), 3.18 (br, 1H), 3.77(s, 3H), 3.94(br, 1H), 4.44(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.83(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.90(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.52-7.55(m, 4H), 7.87-7.97(m, 8H), 8.24(d, *J*= 6.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.4, 50.8, 54.0, 54.3, 54.9, 55.8, 59.9, 64.4, 101.1, 114.1, 114.6, 116.2, 116.3, 118.4, 125.6, 125.7, 126.9, 127.2 128.9, 129.0, 145.9, 154.0, 161.6, 163.0, 165.0

IR(KBr): IR(KBr): 2941 (C-H), 2841 (C-H), 2809 (C-H), 1599 (aromatic C=C), 1463 (aromatic C=C), 1233 (C-N), 1291 (C-O), 1039 (C-O), 943, 750 (para subst. oop), 545, 451 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Fluoro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10603)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (52.6 mg, 0.200 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.5 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (128 mg, 0.600 mmol)와

molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (79.1 mg, 84.1%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48-1.54(m, 1H), 1.64-1.78(m, 2H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.34-2.42(m, 2H), 2.53-2.55(m, 3H), 2.52-2.56(m, 2H), 2.75-2.82(m, 1H), 3.03-3.12(m, 5H), 3.84(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 4.34(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.77-6.79(m, 2H), 6.85-3.88(m, 2H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.77-7.83(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.89(dd, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.16(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ23.0, 30.4, 49.5, 50.4, 54.2, 54.9, 59.9, 64.4, 101.4, 115.6, 115.8, 117.9, 118.0, 124.2, 126.8, 126.9, 127.2, 128.1, 128.7, 129.0, 133.4, 134.2, 148.2, 148.2, 156.4, 158.3, 162.6

IR(KBr): IR(KBr): 2941 (C-H), 2841 (C-H), 2809 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 1502, 1450 (aromatic C=C), 1410, 1354, 1302, 1138 (C-N), 1156 (C-F), 916, 838, 750 (para subst. oop), 596, 544 cm^{-1}

(*S*)-1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10703)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (74.0 mg, 0.200 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (58.0 mg, 0.260 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (161 mg, 0.600 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (80.8 mg, 69.8%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.52-1.60(m, 1H), 1.69-1.83(m, 2H), 1.90-1.97(m, 1H), 2.45(br, 10H), 2.79(br, 1H), 3.12-3.18(m, 1H), 3.87(d, *J*=14.9 Hz, 1H),

4.19(s, 1H), 4.41(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.96(t, *J*=8.8 Hz, 4H), 7.32-7.35(m, 4H), 7.53-7.55(m, 2H), 7.91-7.86(m, 2H), 7.93(s, 1H), 7.97(dd, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.24(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.6, 49.4, 51.7, 54.3, 54.7, 59.8, 74.8, 115.6, 115.8, 124.2, 126.8, 126.9, 127.2, 128.1, 128.7, 129.0, 129.4, 129.4, 133.4, 134.2, 138.5, 161.1, 162.6, 163.0

IR(KBr): IR(KBr): 2956 (C-H), 2874 (C-H), 2809 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 1504 (aromatic C=C), 14156, 1354, 1302, 1127 (C-N), 1160 (C-F), 916, 838, 753 (para subst. oop), 676, 550 cm^{-1}

(*S*)-4-Benzyl-1-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperidine (SOSY-11003)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-4-벤질-1-피롤리딘-2-일메틸-피페리딘 (58.7 mg, 0.270 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (76.1 mg, 0.300 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (161 mg, 0.760 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (97.4 mg, 77.58%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.33(m, 2H), 1.52-1.65(m, 4H), 1.73-1.97(m, 5H), 2.31-2.35(m, 1H), 2.40-2.44(m, 1H), 2.53-2.57(m, 3H), 2.79(br, 1H), 2.92(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.00(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.16(t, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.85(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 4.46(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 7.14(d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.19(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.27-7.29(m, 2H), 7.53-7.55(m, 2H), 7.88-7.98(m, 3H), 7.99(dd, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.26(s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.7, 38.0, 43.3, 49.5, 54.5, 54.8, 55.3, 60.0, 64.4, 101.3, 124.3, 126.1, 126.8, 126.9, 127.2, 128.1, 128.4, 128.7, 129.0, 129.3, 129.4, 133.5, 134.2, 162.5

IR(KBr): IR(KBr): 2957 (C-H), 2875 (C-H), 2816 (C-H), 1605 (aromatic C=C), 1508 (aromatic C=C), 1271, 1237 (C-N), 1067 (C-N), 1065, 1604(C=N), 926, 810, 754, 706 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Chloro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-2-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-11203)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진(74.0 mg, 0.260 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (88.6 mg, 0.400 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (161 mg, 0.760 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (96.1 mg, 75.9%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.37(m, 2H), 1.51-1.65(m, 4H), 1.74-1.89(m, 3H) ,1.93-1.99(m, 2H), 2.34(q, *J*= 5.6 Hz, 1H), 2.46-2.57(m, 4H), 2.80-2.83(m, 1H), 2.93(d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 3.00(d, 11.5 Hz, 1H), 3.19-3.22(m, 1H), 3.89(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.50(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 7.14 (d, *J*= 7.1 Hz, 2H), 7.19(t, *J*= 7.1 Hz, 1H), 7.27-7.30(m, 2H), 7.54-7.57 (m, 3H), 7.72(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.92-7.94(m, 1H), 7.96(d, *J*= 8.3 Hz, 1H),

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.4, 49.3, 54.0, 54.8, 60.6, 117.4, 124.2, 124.7, 126.8, 126.9, 127.3, 128.1, 128.7, 129.0, 129.2, 133.4, 164.2, 150.1, 162.6, 171.4

IR(KBr): 2981(C-H), 2960 (C-H), 2889 (C-H)2824, 1604 (aromatic C=C), 1456 (aromatic C=C), 1425, 1268 (C-N), 1172 (C-O), 1262 (C-O), 1171 (C-O), 812, 622 cm^{-1}

(*S*)-1-[1-(3-Naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-4-phenyl-piperazine (SOSY-10104)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-페닐-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (30.0 mg, 0.122 mmol)과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (33.0 mg, 0.147 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (41.8 mg, 76.0%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.18(br, 4H), 1.71(br, 1H), 1.97(br, 1H) 2.42(br, 2H), 2.83(br, 1H), 3.15(br, 5H), 4.41(d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 6.78(t, J= 7.1 Hz, 1H), 6.85(d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.46-7.50(m, 3H), 7.84-7.86(m, 1H), 7.88(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 8.31-8.33(m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.4, 30.7, 38.1, 43.3, 54.5, 54.8, 55.3, 101.1, 113.9, 114.1, 116.9, 115.6, 117.1, 122.8, 126.1, 128.4, 129.2, 129.3, 129.4, 130.7, 130.8, 131.5, 131.6, 161.5, 161.6, 162.2, 164.2

IR(KBr): 2981(C-H), 2960 (C-H), 2889 (C-H)2824, 1604 (aromatic C=C), 1456 (aromatic C=C), 1425, 1268 (C-N), 1172 (C-O), 1262 (C-O), 1171 (C-O), 812, 622 cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Fluoro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10204)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (32.2 mg, 0.122 mmol)과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (33.0 mg, 0.147 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (48.0 mg, 83.4%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.18(br, 5H), 1.36(s, 1H), 1.57(br, 9H) 1.93(br, 1H), 2.41(br, 2H), 2.60(br, 2H), 2.68(br, 2H), 2.82(br, 1H), 3.06(br, 4H), 3.15(br, 1H), 3.88(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.43(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.85-6.88(m, 2H), 6.93-6.98(m, 2H), 7.46-7.49(m, 3H), 7.63(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.84-7.86(m, 1H), 7.88(d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 8.31-8.33(m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 34.0, 43.5, 49.1, 54.5, 54.8, 55.2, 59.9, 64.5, 64.7, 101.1, 116.1, 117.3, 117.9, 120.2, 120.4, 122.8, 126.1, 128.4, 129.3, 144.0, 145.3, 150.2, 162.0

IR(KBr): 2991(C-H), 2954 (C-H), 2824, 1752 (C=O), 1604 (aromatic C=C), 1572, 1518, 1456 (aromatic C=C), 1425, 1363, 1340, 1262 (C-O), 1171 (C-F), 1118, 1024(C-O) cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Chloro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10304)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (34.2 mg , 0.122 mmol)

과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (33.0 mg, 0.147 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (44.0 mg, 73.8%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.52-1.57(m, 1H), 1.68-1.76(m, 2H), 1.87-1.93(m, 1H) 1.93-1.99(m, 2H), 2.34-2.38(m, 1H), 2.44(q, *J*= 7.6 Hz, 1H), 2.52-2.57 (m, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.80-2.83(m, 1H), 3.12-3.15(m, 5H), 3.89(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.37(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.68-6.73(m, 2H), 6.79(t, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.08(t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.27(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.72(dd, *J*= 5.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.3, 49.8, 51.2, 54.3, 59.9, 101.3, 120.5, 124.1, 124.2, 126.8(7), 126.9(2), 127.2, 127.8, 128.1, 128.7, 128.9, 129.0, 130.9, 133.4, 134.2, 153.5, 162.6

IR(KBr): 2997(C-H), 2857 (C-H), 2807 (C-H), 1598 (aromatic C=C), 1485, 1447 (aromatic C=C), 1230 (C-N), 1126, 1038 (C-O), 689(C-Cl), 538, 451 cm^{-1}

(*S*)-1-(3-Chloro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10404)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(3-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (34.2 mg, 0.122 mmol)과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (33.0 mg, 0.147 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고

체염 (47.2 mg, 79.3%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.52-1.57(m, 1H), 1.68-1.76(m, 2H), 1.87-1.93(m, 1H) 1.93-1.99(m, 2H), 2.34-2.38(m, 1H), 2.44(q, *J*= 7.6 Hz, 1H), 2.52-2.57(m, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.80-2.83(m, 1H), 3.12-3.15(m, 5H), 3.88(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.38(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.68-6.73(m, 2H), 6.79(t, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.08(t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.63(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.83-7.85(m, 1H), 7.88(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 30.6, 48.9, 49.4, 53.9, 54.9, 60.1, 104.8, 114.1, 115.9, 119.5, 125.4, 125.9, 126.5, 127.2, 127.3, 128.0, 128.8, 130.2, 130.4, 131.2, 134.1, 135.2, 152.6, 162.7

IR(KBr): 2991(C-H), 2842 (C-H), 2816 (C-H), 1590 (aromatic C=C), 1480, 1446 (aromatic C=C), 1232 (C-N), 1126, 1040 (C-O), 912, 810, 758, 692 (C-Cl), 546, 452 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Methoxy-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10504)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3mL에 (*S*)-1-(4-메톡시-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진(33.7mg, 0.122mmol)과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드(33.0mg, 0.147mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78mg, 0.367mmol)와 Molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (40.2mg, 68.2%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.18(br, 2H), 1.68(br, 6H), 1.93(br, 1H) 2.41(br, 2H),

2.62(br, 5H), 2.82(br, 1H), 3.04(br, 4H), 3.14(br, 1H). 3.69(s, 3H), 3.88(d, *J*= 14.2 Hz, 1H), 4.41(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 6.76(d, *J*= 9.3 Hz, 2H), 6.82(d, *J*= 9.3 Hz, 2H), 7.45-7.48(m, 3H), 7.63(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.84(t, J= 5.1 Hz, 1H), 7.88(d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 8.32(t, *J*= 4.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.2, 30.5, 49.3, 50.7, 54.1, 54.2, 54.8, 55.8, 59.9, 64.3, 101.2, 114.0, 114.6, 116.1, 116.3, 117.4, 125.6, 125.7, 126.9, 127.1 128.9, 129.0, 145.9, 153.8, 161.6, 162.9, 165.1

IR(KBr): 2996, (C-H), 2952 (C-H), 2848 (C-H), 1604 (aromatic C=C), 1572, 1456 (aromatic C=C), 1426, 1370, 1342, 1264 (C-O), 1118, 1024 (C-O), 912, 810, 761, 720, 630 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Fluoro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10604)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (32.2 mg, 0.122 mmol)과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드(33.0 mg, 0.147 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (41.0 mg, 71.2%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55(br, 7H), 1.70(br, 2H), 1.91(br, 1H) 2.41(br, 2H), 2.61(br, 5H), 2.82(br, 1H), 3.06(br, 2H), 3.89(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.40(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 6.78-6.81(m, 2H), 6.86-6.90(m, 2H), 7.46-7.48(m, 3H), 7.63(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.84-7.86(m, 1H), 7.88(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.6, 31.2, 36.0, 41.8, 48.3, 73.0, 115.7, 115.9, 125.4, 125.8, 126.6, 127.4, 128.8, 134.1

IR(KBr): 2978 (C-H), 2938 (C-H), 2816 (C-H), 1608 (aromatic C=C), 1502, 1450 (aromatic C=C), 1410, 1354, 1302, 1138 (C-N), 1161 (C-F), 1058 (C-O), 1028 (C-O) cm^{-1}

(*S*)-1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-10704)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (45.4 mg, 0.122 mmol)과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드(33.0 mg, 0.147 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (60.0 mg, 84.7%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.19(br, 1H), 2.51(br, 2H), 2.82(br, 1H), 3.15(br, 2H), 4.16(br, 2H), 6.45(s, 1H), 6.89(m, 5H), 7.22(br, 5H), 7.55(t, *J*= 5.1 Hz, 3H), 7.62(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.86(d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.89(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 8.29(d, *J*= 9.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3, 51.3, 54.2, 54.7, 59.8, 74.8, 115.4, 115.8, 124.1, 126.2, 126.9, 127.1, 128.0, 128.6, 129.0, 129.4, 129.4, 133.4, 134.2, 138.5, 161.2, 162.6, 163.4

(*S*)-4-Benzyl-1-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperidine (SOSY-11004)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-4-벤질-1-피롤리딘-2-일메틸-피페리딘 (31.6 mg, 0.122 mmol)과 3-나프탈렌-1-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드(33.0 mg, 0.147 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (45.3 mg, 79.6%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.37(m, 2H), 1.51-1.65(m, 4H), 1.74-1.89(m, 3H) ,1.93-1.99(m, 2H), 2.34(q, *J*= 5.63 Hz, 1H), 2.46-2.57(m, 4H), 2.80-2.83(m, 1H), 2.93(d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 3.00(d, 11.49 Hz, 1H), 3.19-3.22(m, 1H), 3.89(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.50(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 7.14 (d, *J*= 7.1 Hz, 2H), 7.19(t, *J*= 7.1 Hz, 1H), 7.27-7.30(m, 2H), 7.54-7.57 (m, 3H), 7.72(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.92-7.94(m, 1H), 7.96(d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 8.41(t, *J*= 5.1 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 24.7. 33.6, 45.1, 49.5, 54.5, 104.7, 125.4, 125.7, 125.9, 126.5, 127.2, 128.5, 128.7, 129.3, 130.4, 131.2, 134.1, 151.3, 158.9

IR(KBr): 2987(C-H), 2924 (C-H), 2816 (C-H), 1600 (aromatic C=C), 1509, 1450 (aromatic C=C), 1372, 1258 (C-N), 1148, 1074 (C-O), 960, 824, 708, 692 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Chloro-phenyl)-4-[1-(3-naphthalen-1-yl-isoxazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-piperazine (SOSY-11204)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (34.2 mg, 0.122 mmol)과 3-나프탈렌-2-일-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (33.0 mg, 0.147 mmol)을 정

확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (78.0 mg, 0.367 mmol)와 Molecular sieve 7drops 가하고 약 15시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (51.3 mg, 86.1%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50-1.56(m, 1H), 1671-1.78(m, 2H), 1.89-1.93(m, 1H), 2.36(q, *J*= 5.6 Hz, 1H), 2.43(q, *J*= 9.3 Hz, 1H), 2.52-2.57(m, 3H), 2.61-2.66(m, 2H), 2.80-2.83(m, 1H), 3.08-3.15(m, 5H), 3.88(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.38(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.75(dd, *J*= 2.2 Hz, 2H), 7.11(dd, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.45-7.48(m, 3H), 7.63(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.87(dd, *J*= 8.3 Hz, 1H), 8.30-8.32(m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.4, 49.4, 49.5, 54.0, 55.0, 60.0, 64.4, 104.8, 117.4, 124.7, 125.4, 125.9, 126.5, 127.3, 128.7, 129.2, 130.4, 131.2, 134.1, 150.2, 162.3

IR(KBr): 2983(C-H), 2936 (C-H), 2818 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 1566, 1510, 1460 (aromatic C=C), 1424, 1340, 1242 (C-N), 1144 (C-O), 916, 828, 758, 673 (C-Cl), 628, 550 cm^{-1}

(*S*)-1-{1-[3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperazine (SOSY-10105)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-페닐-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (49.0 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (66.0 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.660 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (75.2 mg, 81.4%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.60(br, 1H), 1.68-1.83(m, 4H), 1.91-1.97(m, 1H), 2.43-2.49(m, 2H), 2.62-2.65(m, 3H), 2.71-2.73(m, 2H), 2.86(br, 1H), 3.14(br, 1H), 3.20-3.22(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.97(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.36(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.85(t, *J*= 8.6 Hz, 1H), 6.93(d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.01(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.14(t, *J*= 8.07 Hz, 1H), 7.25-7.28(m, 3H), 7.47(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.4, 25.9, 49.1, 52.1, 55.6, 56.8, 57.9, 58.5, 100.3, 113.5, 115.3,118.9, 121.2, 122.5, 125.0, 130.0, 144.9, 146.4, 148.3, 148.7, 150.4, 160.1

IR(KBr): 2943 (C-H), 2887 (C-H), 2831 (C-H), 1501 (aromatic C=C), 1497 (aromatic C=C), 1003(C-N), 1248(C-N), 1143 (C-N), 1047(C-O), 1248 (C-O) cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Fluoro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10205)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (52.6 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (66.0 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.660 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (76.8mg, 79.9%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.52(br, 1H), 1.64-1.79(m, 2H), 1.83-1.89(m, 1H), 2.34-2.41(m, 2H), 2.55-2.66(m, 5H), 2.79(br, 1H), 3.04-3.08(m, 4H), 3.72(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.89(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.30(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.61(s,

1H), 6.84-6.89(m, 2H), 6.93(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 6.94-6.99(m, 2H), 7.06(t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.39(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.5, 49.1, 50.7, 50.8, 54.2, 54.7, 56.2, 59.6, 61.2, 64.4, 104.4, 113.8, 116.2, 116.4, 119.1, 119.2, 121.1, 122.6, 123.8, 124.6, 124.7, 124.8, 140.3, 140.4, 147.7, 153.5, 155.0, 156.9, 160.0

IR(KBr): 2948 (C-H), 2889 (C-H), 2816 (C-H), 1507 (aromatic C=C), 1498 (aromatic C=C), 1003(C-N), 1227(C-N), 1145 (C-N), 1045(C-O), 1259 (C-O), 758 (ortho subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10305)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.9 mg, 0.280 mmol)과 3-(2,3 -메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (66.0 mg, 0.280 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.660 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (69.1 mg, 69.5%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.54-1.62(m, 1H), 1.69-1.76(m, 1H), 1.78-1.95(m, 1H), 1.92-1.98(m, 1H), 2.43-2.48(m, 2H), 2.62-2.75(m, 5H), 2.86(br, 1H), 3.08-3.14(m, 5H), 3.80(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.96(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.38(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.96(t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.00(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.04(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.14(t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.21(t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.35(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.47(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.5, 31.2, 49.1, 51.4, 54.3, 54.6, 56.2, 59.6,

61.2, 104.5, 113.9, 120.6, 121.1, 123.8, 123.9, 124.7, 127.8, 128.9, 130.8, 147.7, 149.5, 153.5, 159.9

IR(KBr): 2938 (C-H), 2817 (C-H), 2878 (C-H), 1583 (aromatic C=C), 1492 (aromatic C=C), 1006, 1228, 1123 (C-N), 1264, 1042 (C-O), 744 (ortho subst. oop), 682 (C-Cl) cm^{-1}

(*S*)-1-(3-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10405)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(3-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.9 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3 -메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (75.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140mg, 0.660mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (82.1 mg, 82.61%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.60(br, 1H), 1.69-1.83(m, 2H), 1.92-1.97(m, 1H), 2.39-2.51(m, 2H), 2.58-2.69(m, 5H), 2.82-2.87(m, 1H), 3.11-3.15(m, 1H), 3.20(t, *J*= 5.1 Hz, 3H) 3.79(s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.97(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.34(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.79(t, *J*= 8.3 Hz, 2H), 6.87 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.01(dd, *J*= 6.6 Hz, 1H), 7.13(d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.16(d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.47(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.1, 30.4, 31.2, 48.9, 50.7, 54.1, 54.4, 55.8, 56.2, 59.8, 61.2, 76.7, 113.9, 114.6, 118.5, 121.1, 124.6, 124.8, 147.7, 153.5, 160.1

IR(KBr): 2938 (C-H), 2873 (C-H), 2816 (C-H), 1611 (aromatic C=C), 1509 (aromatic C=C), 1065, 1157, 1250 (C-N), 1287, 1053 (C-O), 690,

781, 878 (meta subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Methoxy-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10505)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-메톡시-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (55.0 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3 -메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (75.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.660 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (77.5 mg, 78.6%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.60(br, 1H), 1.73(br, 1H), 1.80(br, 1H), 1.91-1.99(m, 1H), 2.39-2.50(m, 2H), 2.60-2.74(m, 5H), 2.86(br, 1H), 3.10(t, *J*= 4.9 Hz, 5H) 3.77(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.96(d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 4.37(d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.84(d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.02(d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.14(t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.47(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 31.2, 48.9, 50.0, 54.0, 54.6, 56.1, 56.2, 59.6, 61.2, 76.8, 113.9, 114.1, 115.9, 119.4, 121.1, 123.7, 130.2, 135.1, 147.7, 152.6, 153.5, 160.0

IR(KBr): 2938 (C-H), 2884 (C-H), 2814 (C-H), 1618 (C=N), 1638 (aromatic C=C), 1517 (aromatic C=C), 1018, 1117, 1203 (C-N), 1063, 1080, 1260, 1285 (C-O), 838(para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Fluoro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10605)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (52.6 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (75.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (153 mg, 0.720 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (77.1 mg, 80.2%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.54-1.62(m, 1H), 1.68-1.74(m, 1H), 1.76-1.85(m, 1H), 2.17(s, 1H), 2.39-2.49(m, 2H), 2.59-2.70(m, 5H), 2.83-2.88(m, 1H), 3.10-3.13(m, 5H), 3.79(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.96(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.35(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.86(dd, *J*= 4.6 Hz, 2H), 6.95(t, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.00(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.13(t, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.46(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 31.2, 49.1, 50.4, 54.1, 54.7, 56.1, 59.5, 61.1, 64.3, 104.5, 113.9, 115.6, 115.8, 117.9, 118.0, 121.1, 123.8, 124.7, 147.7, 148.2, 148.3, 153.5, 156.4, 158.3, 160.0

IR(KBr): 2954 (C-H), 2877 (C-H), 2820 (C-H), 1576 (aromatic C=C), 1065 (aromatic C=C), 1311, 1230, 1006(C-N), 1055, 1270 (C-O), 816(para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10705)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에

(*S*)-1-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (74.0 mg, 0.200 mmol)과 3-(2,3-디메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (75.0 mg, 0.320 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (161 mg, 0.760 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (91.0 mg, 77.3%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48-1.57(m, 1H), 1.63-1.80(m, 2H), 1.88-1.93(m, 1H), 2.18(s, 4H), 2.31-2.59(m, 10H), 2.78(br, 1H), 3.09-3.12(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.19(s, 1H), 4.33(d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.96(t, *J*= 8.1 Hz, 4H), 7.01(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.13(t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.34(dd, *J*= 5.4 Hz, 4H), 7.45(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.2, 30.6, 31.2, 49.1, 54.2, 56.2, 59.5, 61.1 113.9, 115.6, 115.8, 121.1, 124.7, 129.3, 129.4, 147.7, 153.5, 163.0

IR(KBr): 2947 (C-H), 2805 (C-H), 2866 (C-H), 1607 (aromatic C=C), 1579 (aromatic C=C), 1010, 1157, 1221, 1274(C-N), 1092, 1303 (C-O), 824(para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-4-Benzyl-1-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperidine (SOSY-11005)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-4-벤질-1-피롤리딘-2-일메틸-피페리딘 (64.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(2,3-디메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (94.0 mg, 0.400 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (194 mg, 0.910 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (97.7 mg, 82.14%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.31(m, 2H), 1.47-1.58(m, 2H), 1.59-1.63(m, 1H), 1.67-1.80(m, 2H), 2.83-2.94(m, 3H), 2.18(s, 1H), 2.30-2.32(m, 1H), 2.43(q, *J*= 7.6 Hz, 1H), 2.50-2.54(m, 3H). 2.73-2.79(m, 1H), 2.86-2.99(m, 2H), 3.12(br, 1H), 3.79(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.37(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 7.00(dd, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.13(dd, *J*= 4.6 Hz, 3H), 7.18(t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.27(t, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.47(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.6, 31.2, 32.3, 32.5, 38.1, 43.4, 49.2, 54.6, 54.7, 55.3, 56.2, 59.8, 61.2, 64.9, 104.2, 113.8, 121.1, 123.9, 124.7, 126.0, 128.4, 129.3, 129.3, 141.0, 147.7, 153.5, 160.0

IR(KBr): 2989 (C-H), 2951 (C-H), 2879 (C-H), 1593 (aromatic C=C), 1493 (aromatic C=C), 1134, 1415, 1303(C-N), 1184, 1108, 1059 (C-O), 823 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-11205)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (70.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(2,3-디메톡시-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (94.0 mg, 0.400 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (194 mg, 0.910 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (95.0 mg, 76.4%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55-1.63(m, 1H), 1.68-1.75(m, 1H), 1.77-1.84(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.38-2.42(m, 1H), 2.47(q, 1H), 2.59-2.62(m, 3H), 2.67-2.71(m, 2H). 2.80-2.88(m, 1H), 3.16(t, *J*= 5.1 Hz, 4H), 3.79(s, 3H),

3.91(s, 3H), 3.96(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.34(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.83(d, *J*= 2.2 Hz, 2H), 7.00(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.13(t, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.19(dd, *J*= 2.2 Hz, 2H), 7.46(dd, *J*= 1.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 31.2, 49.0, 49.4, 54.0, 54.6, 56.2, 59.5, 61.2, 64.3, 104.5, 113.9, 117.4, 121.1, 123.8, 124.6, 124.8, 129.1, 147.7, 150.2, 153.5, 160.0

IR(KBr): 2947, (C-H), 2921 (C-H), 2874 (C-H), 1648 (aromatic C=C), 1591 (aromatic C=C), 1445, 1266, 1234(C-N), 1002, 1059 (C-O), 787(para subst. oop), 687 (C-Cl) cm^{-1}

(*S*)-1-{1-[3-(3-Fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-4-phenyl-piperazine (SOSY-10106)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-페닐-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (61.3 mg, 0.250 mmol)과 3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (83.5 mg, 79.4%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.57-1.64(m, 1H), 1.74-1.85(m, 2H), 1.93-2.01(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.61-2.64(m, 3H), 2.70-2.74(m, 2H), 1.87(br, 1H), 3.13-3.17(m, 1H). 3.20-3.22(m, 4H), 3.89(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.43(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.85-6.87(m, 1H), 6.94(d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.13-7.16(m, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.43(dd, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.54(d, *J*= 9.5 Hz, 1H), 7.59(d, *J*= 7.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3, 49.4, 54.2, 54.9, 59.9, 64.4, 101.2, 113.9, 114.1, 116.3, 117.0, 117.2, 119.9, 122.7, 122.8, 129.3, 130.7, 130.8, 131.5, 131.6, 161.5, 161.6, 162.2, 164.2

IR(KBr): 2989, (C-H), 2957 (C-H), 2934 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 1572, 1462 (aromatic C=C), 1424, 1368, 1342, 1264 (C-O), 1218 (C-F), 916, 878, 762, 720, 628 cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Fluoro-phenyl)-4-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10206)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(2-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (65.8 mg, 0.250 mmol)과 3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (81.9 mg, 74.7%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.61(m, 1H), 1.72-1.82(m, 2H), 1.95-1.98(m, 2H), 2.41-2.46(m, 2H), 2.73(br, 6H), 3.12-3.16(m, 5H), 3.88(d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 4.44(d, *J*= 15.2 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.91-6.94(m, 1H), 7.00-7.07 (m,1H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.43(dd, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.59(d, *J*= 7.6 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.2, 30.4, 30.7, 49.1, 54.0, 54.8, 60.0, 64.1, 101.3, 114.1, 116.2, 116.3, 116.6, 117.2, 117.4, 119.9, 124.7, 125.5, 128.9, 129.0, 129.2, 150.1, 161.6, 163.1, 165.1

IR(KBr): 2987 (C-H), 2936 (C-H), 2818 (C-H), 1602 (aromatic C=C),

1566, 1510, 1460 (aromatic C=C), 1424, 1340, 1242 (C-N), 1221 (C-F), 1144 (C-O), 1062 (C-O), 1026 (C-O), 878, 762, 720, 628 cm^{-1}

(*S*)-1-(2-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10306)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00mL에 (*S*)-1-(2-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (70.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (62.1 mg, 0.325 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0.750 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (68.6 mg, 60.3%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.62(m, 1H), 1.73-1.81(m, 2H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.41-2.49(m, 2H), 2.64-2.74(m, 5H), 2.86(br, 6H), 3.09-3.16(m, 5H), 3.88(d, *J*= 14.91 Hz, 1H), 4.45(d, *J*= 14.91 Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 6.97(t, *J*= 7.82 Hz, 1H), 7.04(d, *J*= 7.82 Hz, 1H), 7.14(t, *J*= 8.31 Hz, 1H), 7.21(t, *J*= 7.82 Hz, 1H), 7.35(d, *J*= 7.82 Hz, 1H), 7.43(dd, *J*= 7.82 Hz, 1H), 7.53(d, *J*= 7.82 Hz, 1H), 7.59(d, *J*= 7.82 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.5, 49.5, 51.4, 54.3, 54.9, 59.9, 64.4, 101.2, 113.9, 114.1, 117.0, 117.2, 120.6, 122.7, 122.8, 12.40, 127.8, 129.0, 130.7, 130.8, 130.9, 161.6, 162.2

IR(KBr): 2965 (C-H), 2938 (C-H), 2816 (C-H), 1588 (aromatic C=C), 1480, 1448 (aromatic C=C), 1372, 1230 (C-N), 1126, 1040 (C-O), 960, 914, 752, 692 (C-Cl), 576 cm^{-1}

(*S*)-1-(3-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10406)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(3-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (70.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (66.9 mg, 0.350 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (185 mg, 0.875 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (73.9 mg, 65.0%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.60(m, 1H), 1.73-1.80(m, 2H), 1.94-1.97(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.58-2.62(m, 3H), 2.67-2.71(m, 2H), 2.83-2.86(m, 1H), 3.12-3.20(m, 5H), 3.89(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.40(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 6.77-6.81(m, 2H), 6.87(t, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.12-7.17(m, 2H), 7.42(dd, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.54(m, 1H), 7.58(d, *J*= 7.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 48.9, 49.4, 53.9, 54.9, 59.9, 64.4, 101.2, 113.9, 114.1, 114.1, 115.9, 117.0, 117.2, 119.4, 122.8, 122.8, 130.2, 130.8, 130.8, 135.1, 152.6. 161.6, 161.6, 164.2

IR(KBr): 2938 (C-H), 2816 (C-H), 1590 (aromatic C=C), 1480, 1446 (aromatic C=C), 1356, 1286, 1232 (C-N), 1126 (C-O), 1068, 1040, 914, 808, 758, 692 (C-Cl), 878, 799, 698, (meta subst, oop), 548 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Methoxy-phenyl)-4-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10506)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-메톡시-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (69.0 mg, 0.250 mmol)과

3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (67.0 mg, 0.350 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (185 mg, 0.875 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (90.8 mg, 80.64%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.51-1.54(m, 1H), 1.65-1.74(m, 2H), 1.87-1.91(m, 1H), 2.34-2.38(m, 2H), 2.61(br, 5H), 2.79(br, 1H), 3.02-3.08(m, 5H), 3.69(s, 1H), 3.81(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.35(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.79(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.82(d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.04-7.08(m, 1H), 7.35(dd, *J*= 6.1 Hz, 1H), 7.44-7.46(m, 1H), 7.49-7.51(m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.4, 49.8, 50.6, 50.8, 54.2, 54.9, 55.8, 59.9, 62.7, 64.3, 101.3, 113.9, 114.1, 114.6, 115.7, 117.2, 118.4, 122.7, 122.8, 130.7, 130.8, 131.4, 145.8, 161.6, 162.2, 164.2

IR(KBr): 2967 (C-H), 2938 (C-H), 2816 (C-H), 1600 (aromatic C=C), 1518, 1458 (aromatic C=C), 1424, 1370, 1340, 1242 (C-N), 1153 (C-O), 1142 (C-O), 1141 (C-F), 1028 (C-O), 1008 (C-O), 752 (para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Fluoro-phenyl)-4-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10606)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-플루오로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (65.8 mg, 0.250 mmol)과 3-(4-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (67.0 mg, 0.350 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (185 mg, 0.875 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고

체염 (83.8 mg, 76.5%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50-1.52(m, 1H), 1.66-1.73(m, 2H), 1.87-1.91(m, 1H), 2.33-2.38(m, 2H), 2.38-2.51(m, 3H), 2.56-2.61(m, 2H), 2.62-2.65m, 2H0, 2.78(br, 1H), 3.03-3.07(m, 5H), 3.81(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.32(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.73(s, 1H), 6.43(d, *J*= 24.7 Hz, 1H), 6.77-6.81(m, 1H), 6.85-6.89(m, 1H), 7.04-7.08(m, 1H), 7.34(dd, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.49-7.51(m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.4, 50.3, 54.1, 54.9, 56.7, 60.0, 64.2, 100.2, 101.4, 113.9, 114.1, 115.6, 115.8, 117.1, 117.2, 117.3, 118.0, 118.1, 122.8, 130.7, 130.8, 130.9, 131.2, 131.3, 131.4, 131.5, 148.1, 156.5, 158.4, 161.6, 161.6, 161.7, 162.2, 164.2

IR(KBr): 2953 (C-H), 2917 (C-H), 2827 (C-H), 1606 (aromatic C=C), 1511, 1456 (aromatic C=C), 1317, 1232 (C-N), 1142 (C-F), 1097, 798 (para subst. oop) cm^{-1}

(*S*)-1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-4-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-10706)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-[비스-(4-플루오로-페닐)-메틸]-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (92.0 mg, 0.250 mmol)과 3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (71.7 mg, 0.375 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (201 mg, 0.948 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (110 mg, 80.9%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50-1.58(m, 1H), 1.68-1.81(m, 2H), 1.86-1.96(m,

1H), 2.34-2.57(m, 10H), 2.76(br, 1H), 3.10(br, 1H), 3.82(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 4.39(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 6.96(t, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.11-7.16(m, 1H), 7.33-7.35(m, 4H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.57(d, *J*= 7.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.5, 49.5, 51.9, 54.3, 54.8, 59.8, 64.4, 74.8, 101.1, 113.9, 114.1, 115.6, 115.7, 115.9, 117.0, 117.1, 122.7, 122.8, 129.4, 129.5, 130.7, 130.8, 131.5, 131.6, 138.5, 161.0, 161.5, 161.6, 162.2, 163.0, 164.2

IR(KBr): 2978 (C-H), 2936 (C-H), 2818 (C-H), 1602 (aromatic C=C), 1566, 1510, 1460 (aromatic C=C), 1424, 1340, 1242 (C-N), 1222 (C-F), 782, 628, 550 cm^{-1}

(*S*)-4-Benzyl-1-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperidine (SOSY-11006)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-4-벤질-1-피롤리딘-2-일메틸-피페리딘 (64.6 mg, 0.250 mmol)과 3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (71.7 mg, 0.375 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (201 mg, 0.950 mmol)와 Molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (90.5 mg, 83.5%)으로 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.32(m, 2H), 1.52-1.55(m, 2H), 1.60-1.64(m, 2H), 1.71-1.95(m, 5H), 2.32(dd, J= 5.4 Hz, 1H), 2.39(q, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.50-2.53(m, 3H), 2.76(br, 1H), 2.89(d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 2.97(d, *J*= 10.76, 1H), 3.10-3.13(m, 1H), 3.81(d, *J*= 14.9 Hz, 1H), 4.44(d, *J*= 14.1 Hz, 1H),

6.48(s, 1H), 7.13-7.16(m, 3H), 7.19(t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.28(t, *J*= 7.3 Hz, 2H), 7.43(dd, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.59(t, *J*= 7.6 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.4, 30.7, 38.1, 43.3, 54.5, 54.8, 55.3, 101.1, 113.9, 114.1, 116.9, 115.6, 117.1, 122.8, 126.1, 128.4, 129.2, 129.3, 129.4, 130.7, 130.8, 131.5, 131.6, 161.5, 161.6, 162.2, 164.2

IR(KBr): 2961 (C-H), 2946 (C-H), 2824 (C-H), 1596 (aromatic C=C), 1490, 1446 (aromatic C=C), 1358, 1218 (C-N), 1011 (C-N), 1222 (C-F), 828, 692 (mono subst, oop), 666, 546 cm^{-1}

(*S*)-1-(4-Chloro-phenyl)-4-{1-[3-(3-fluoro-phenyl)-isoxazol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-2-ylmethyl}-piperazine (SOSY-11206)

SOSY-10101의 합성과 같은 방법으로 잘 건조된 디클로로메탄 3.00 mL에 (*S*)-1-(4-클로로-페닐)-4-피롤리딘-2-일메틸-피페라진 (92.0 mg, 0.329 mmol)과 3-(2-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-5-카브알데히드 (94.2 mg, 0.490 mmol)을 정확히 넣고 3분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$ (201 mg, 0.950 mmol)와 molecular sieve 7drops 가하고 약 14시간 동안 교반하였다. 목적 생성물을 고체염 (93.5 mg, 62.5%)으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.49-1.52(m, 1H), 1.65-1.71(m, 2H), 1.85-1.89(m, 1H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.50-2.54(m, 3H), 2.60-2.64(m, 2H), 2.76(br, 1H), 3.05-3.09(m, 5H), 3.80(d, J= 14.9 Hz, 1H), 4.32(d, *J*=14.9 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.75(d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.11(d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.35(dd, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.44(d, *J*= 9.5 Hz, 1H), 7.50(d, *J*= 7.6 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.0, 30.4, 49.3, 49.4, 54.0, 54.9, 59.9, 64.4, 101.2, 113.9, 114.1, 117.0, 117.2, 117.4, 122.7, 122.8, 124.7, 129.1, 130.7, 130.8,

131.4, 131.5, 150.2, 161.6, 161.6, 162.2, 164.2

IR(KBr): 2961, 2938 (C-H), 2813 (C-H), 1588 (aromatic C=C), 1480, 1445 (aromatic C=C), 1372, 1230 (C-N), 1222(C-F), 1079 (C-N), 913, 798(para subst. oop), 892, 799, 701, 692 (C-Cl) cm^{-1}

REFERENCE

1. Albert ; Bray ; Johnson ; Lewis. *Essential cell biology.* GARLAND. 2004
2. Hornykiewicz, O. *Pharmacol. Rev.* **1966**, *18*, 925.
3. Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams D. A. *Medicinal Chemistry*, Williams & Wilkins, **1995**, 199.
4. Baldessarini, R. J.; Tarsey, D. *Ann. Rev. Neurosci.* **1980**, *3*, 23.
5. Ben-Johnathon, N. *Endor. Rev.* **1985**, *6*, 564.
6. Bunzow, J. R.; Van Tol, H. H. M.; Grandy, D. K.; Albert, P.; Salon, J.; Christie, M.; Machida, C. A.; Neve, K. A.; Civelli, O. *Nature* **1988**, *336*, 783.
7. Dearry, J. R.; Gingrich, J. A.; Falardeau, R. T.; Fremeau, R. T.; Bates, M. D.; Caron, M. *Nature* **1990**, *347*, 72.
8. Sunahara, R. K.; Guan, H. C.; O'Dowd, B. F.; Seeman, P.; Laurier, L. G.; George, S. R.; Torchia, J.; Van Tol, H. M.; Niznik, H. B. *Nature* **1991**, *350*, 614.
9. Grandy, D. K.; Marchinonni, M. A.; Makam, H.; Stofko, R. E.; Alfano, M.; Frothingham, L.; Fischer, J. B.; Burke-Howie, K. J.; Bunzow, J. R.; Server, A. C.; Civelli, O. *Proc. Natl. Acad. Sci.* U. S. A. **1989**, *86*, 9762.
10. Sokoloff, P.; Giros, B.; Martres, M. P.; Bouthenet, M. L.; Schwartz, J. C. *Nature* **1990**, *347*, 146.
11. Van Tol, H. H. M.; Bunzow, J. R.; Guan, H. C.; Sunahara, R. K.; Seeman, P.; Niznik, H. B.; Civelli, O. *Nature* **1991**, *350*, 610.

12. Pugsley, T. A.; Davis, M. D.; Akunne, H. C.; Mackenzie, R. G.; Shih, Y. H.; Damsma, G.; Wikstrom, H.; Whetzel, S. Z.; Georgic. L. M.; Cooke, L. W.; Demattos, S. B.; Corbin, A. E.; Glase, S. A.; Wise, L. D.; Dijkstra, D.; Heffner, T. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *275*, 1355.

13. Belliotti, T. R.; Kesten, S. R.; Rubin, J. R.; Wustrow, D. J.; Georgic, L. M.; Zoski, K. T.; Akunne, H. C. Wise, S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2403.

14. Avenell, K. Y.; Boyfield, I.; Coldwell, M. C.; Hadley, M. S.; Healy, M. A. M.; Jeffrey, P. M.; Johnson, C. N.; Nash, D. J.; Riley, G. J.; Scott, E. E.; Smith, S. A.; Stacey, R.; Stemp, G.; Thewlis, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998,** *8*, 2859.

15. Arlt, M.; Böttcher, H.; Riethmiiller, A.; Schneider, G.; Bartoszyk, G. D.; Greiner, H.; Seyfried, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8,* 2033.

16. (a) J. Y. Jung, S. H. Jung, H. Y. Koh. *European J. Med. Chem.* 2007. *42*. 1044-1048 (b) J. Y. Jung, S. H. Jung, H. Y. Koh, A. N. Pae, W. K. Park, J. Y. Kong, Bull. Korean Chem. Soc. 27 (2006) 1861

17. Richard B. Silverman. *The organic chemistry of drug design and drug action.* ELSEVIER. 2004

18. Lubell, W. D.;Rappoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236-239

19. Peter E. Reed and John A, Katzenellenbogen. *J. Org. Chem*, 1991, *56*, 2624

20. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.

21. Timothy I. Richardson; Paul L. Orstein; Karin Briner. *J. Med. Chem.*

2004. *47*. 744-755

22. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* ***1960***, *82*, 5339.

23. (a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int.* ***1963***, *41*, 351. (b) Curran, D. P. A*dvanced in Cycloaddition*, ***1998***, *Vol. 1*, 129. (c) Jäger, V.; Miller, V. *Tetrahedron* ***1985***, *41*, 351 (d) Banchi, G.; Micheli, C. D.; Gandolf, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* ***1979***, *18*, 7.

24. Lee, G. A. *Synthesis* ***1982***, 508.

25. Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S. Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* ***1997***, *275*, 823.

Abstract

Synthesis of the Isoxazolylpyrrolidinylpiperazine Derivatives for Searching Selective Ligands for Dopamine receptors

Yoo Na Oh
Department Chemistry Education.
The Graduate school of Education,
Sungshin Women's University

Most effective antipsychotic drugs act as antagonists for dopamine D_3, D_4 receptors. In these studies, isoxazolepyrrolidinylpiperazine derivatives, designed focusing on the for binding affinity dopamine D_3, D_4 receptors , synthesized.

Desired products were synthesized through the solution-phase combinatorial technique employing reductive amination established by co-work team . Building block Ⅰ, one component of the reductive amination process, was prepared from prolinol, as starting material, using protection/deprotection reaction, PCC oxidation, reductive amination in 50-60% overall yields. Building block Ⅱ, the other component of the reductive amination process, was obtained from various aldehydes through oxime formation, (3+2) cycloaddition, and PCC oxidation in

40-50% overall yields.

The combinatorial synthesis was accomplished by reductive amination of the prepared buiding block Ⅰ with building block Ⅱ using $NaBH(OAc)_3$.

The amine functionality (piperazine or piperidine) in the scaffolds was important to this solution-phase combinatorial strategy as it allowed an easy purification and isolation of the products from the reaction mixture through precipitation of the products as HCl salts. In this way, we have constructed a library of alkyl chain length of 1 (n= 1) by 6×9 combination with six aldehydes and nine amines (Figure 10), these compounds were evaluated in vitro for dopamine D_3, D_4 receptors binding affinity. Among these compounds, compound SOSY-10706 and SOSY-10204 showed the best D_3, D_4 receptor binding affinities. (SOSY-10706 : % Inhibition 100, IC_{50} 0.22 μM, SOSY-10204 : % inhibition 84, IC_{50} 1.2 μM).

APPENDIX

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

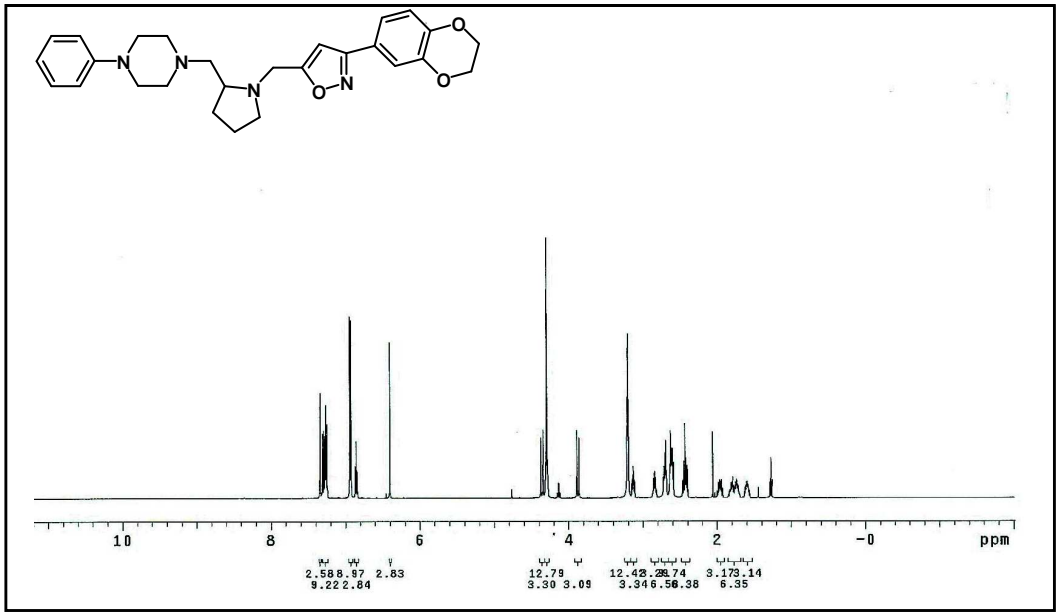


Figure 12. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10102

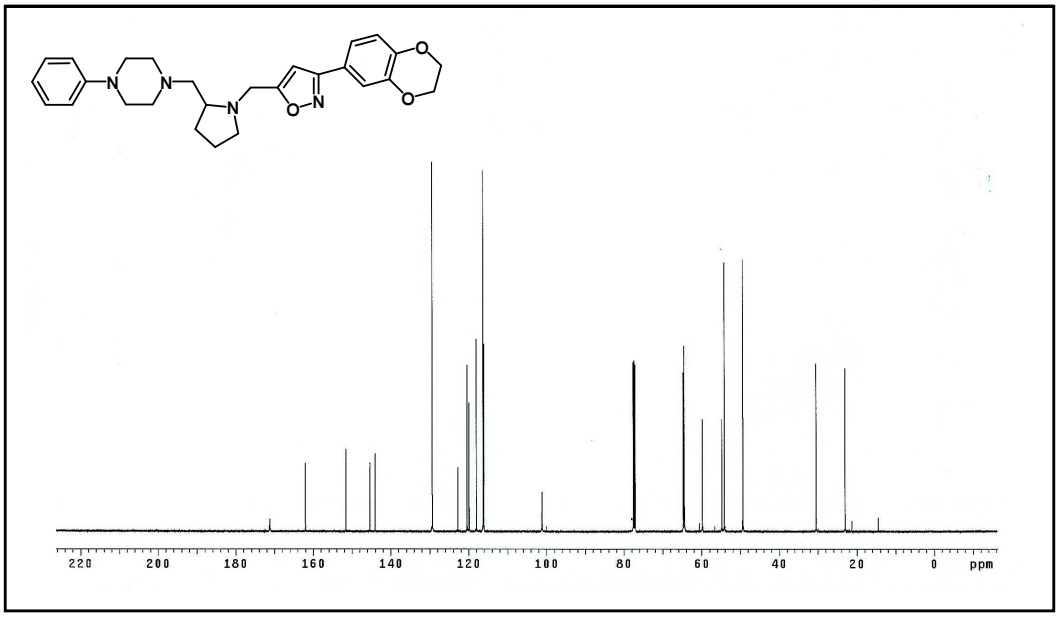


Figure 13. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10102

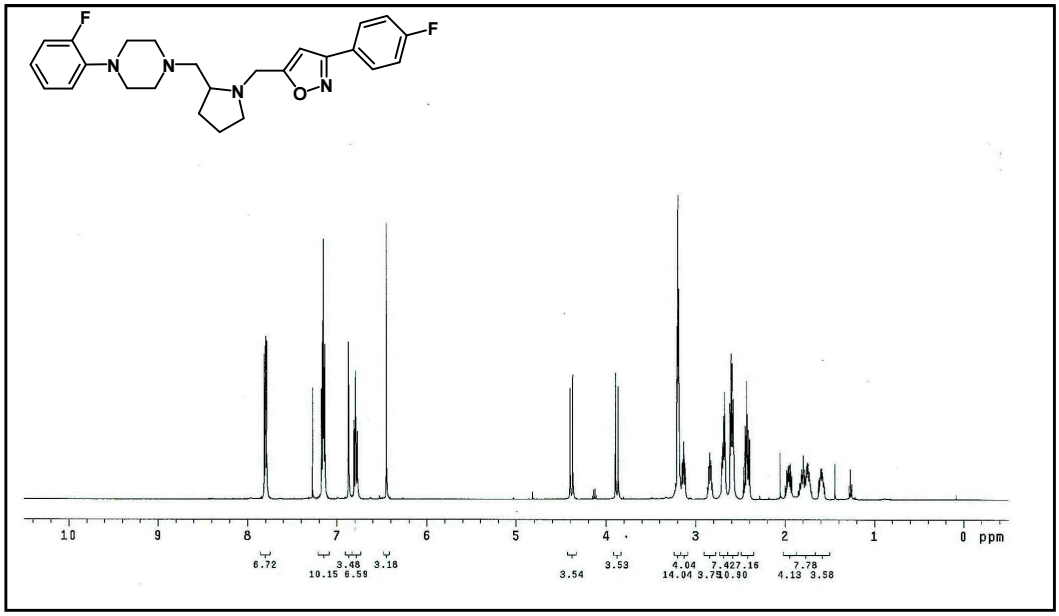


Figure 14. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10201

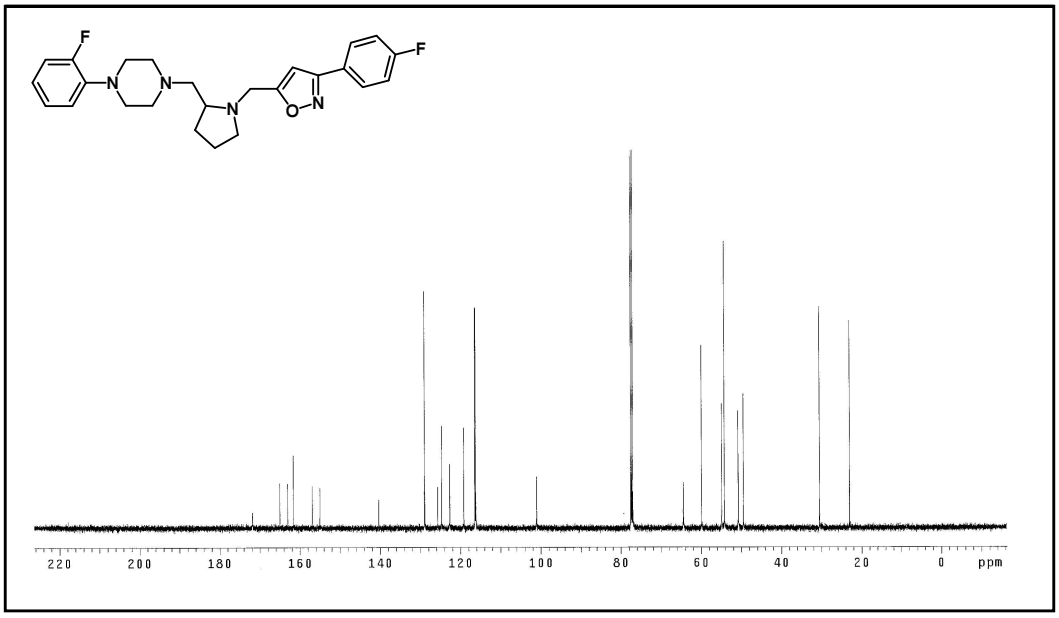


Figure 15. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10201

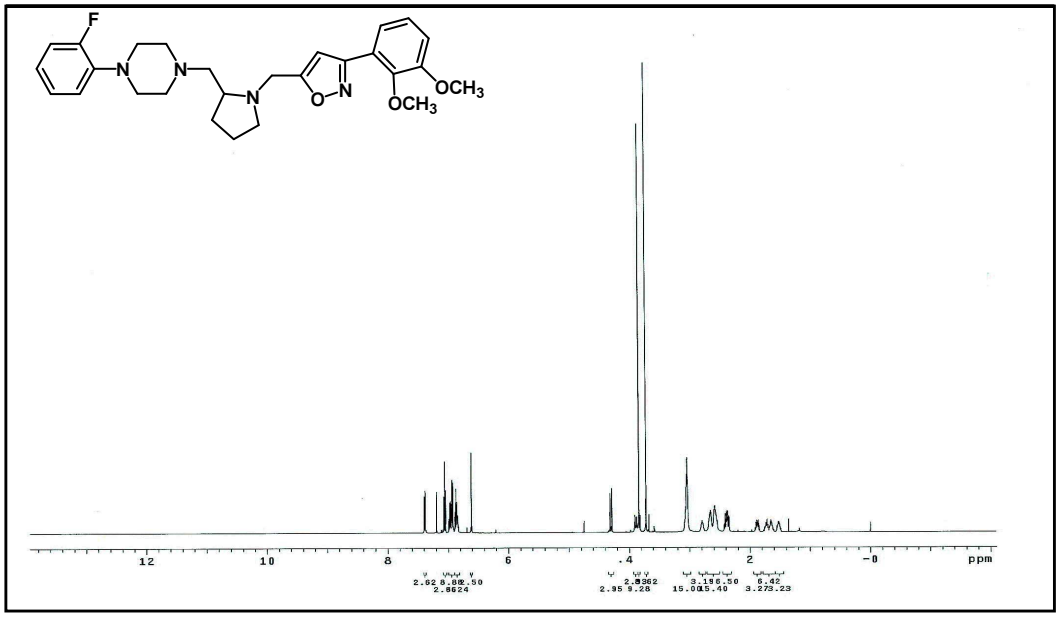


Figure 16. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10205

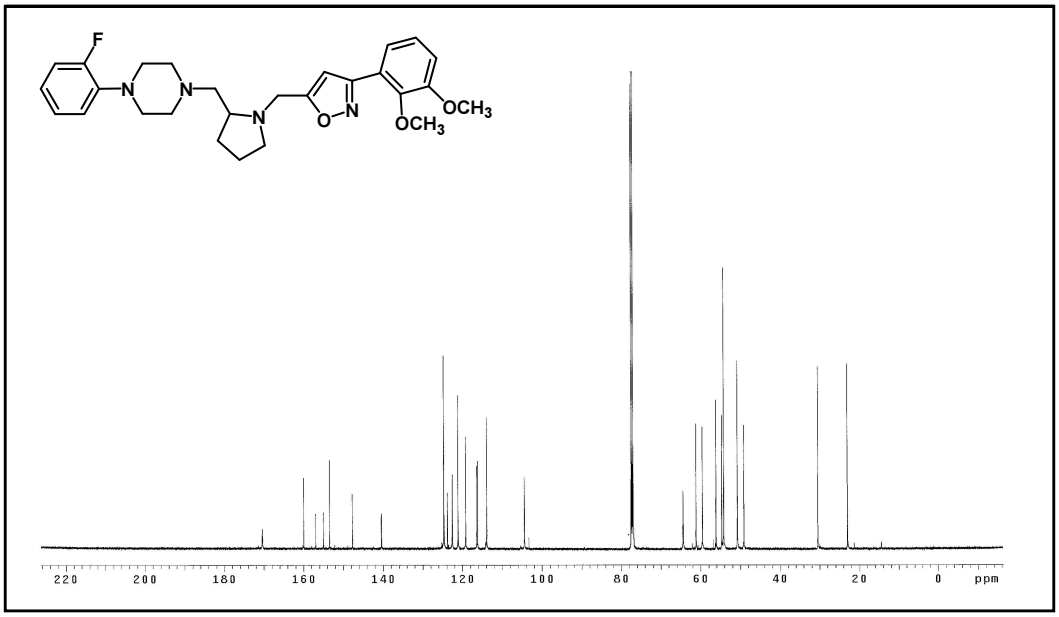


Figure 17. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10205

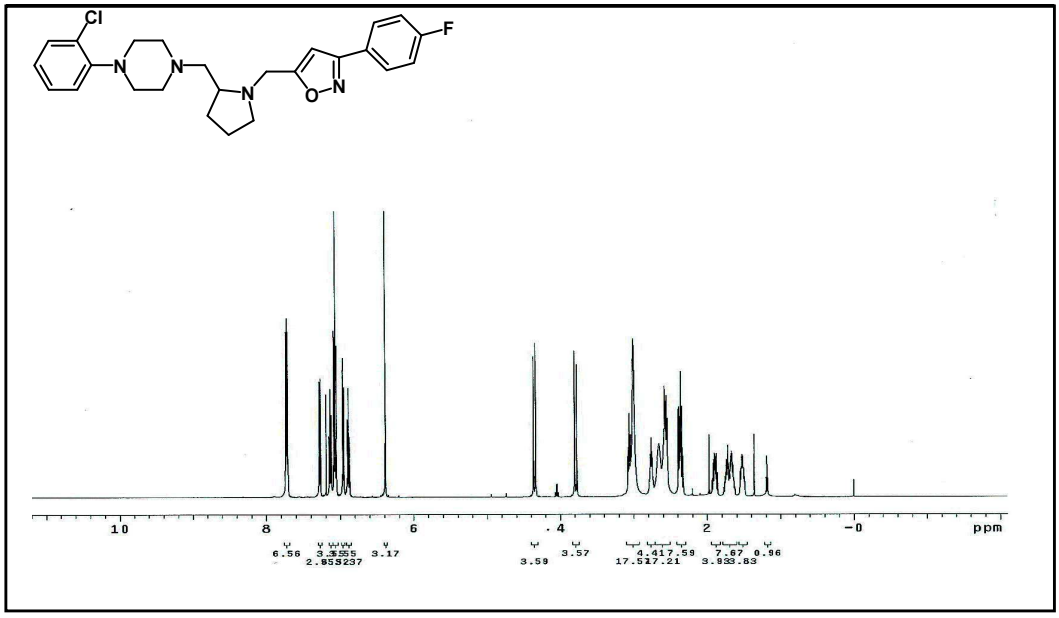


Figure 18. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10301

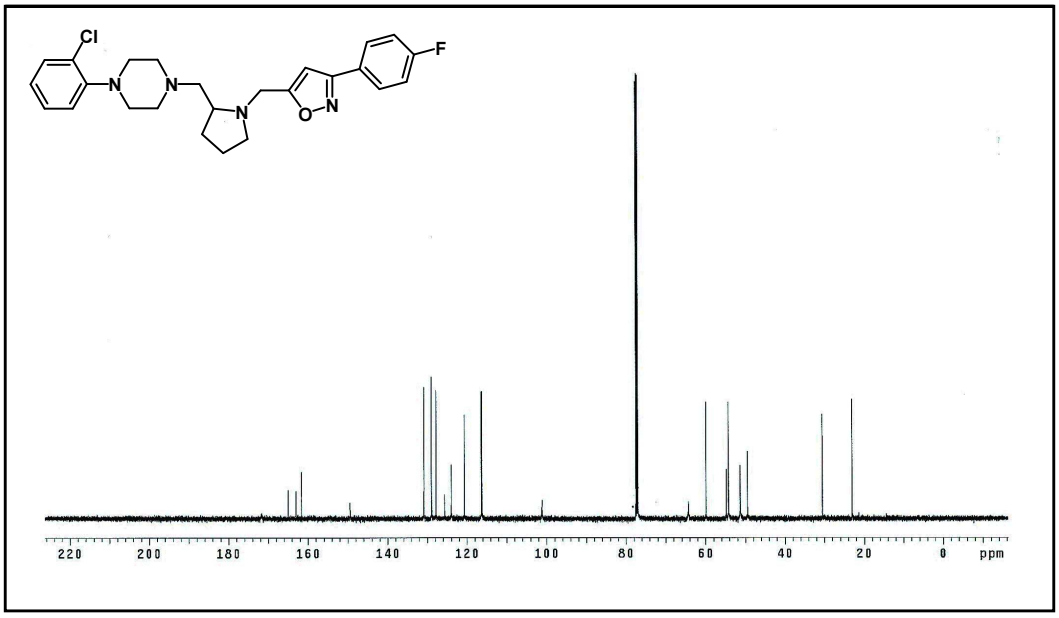


Figure 19. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10301

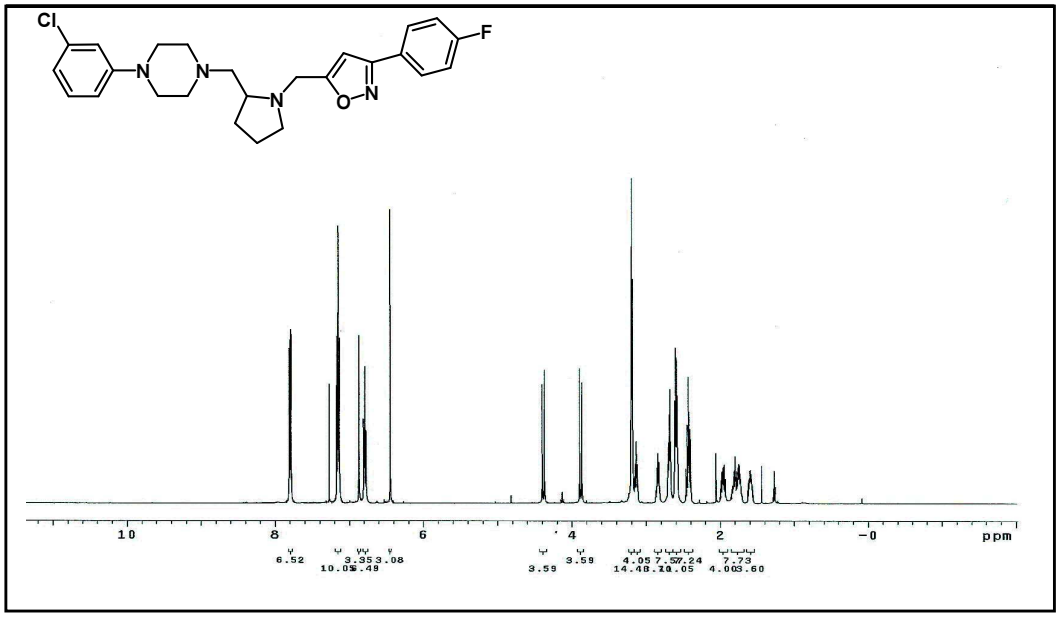


Figure 20. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10401

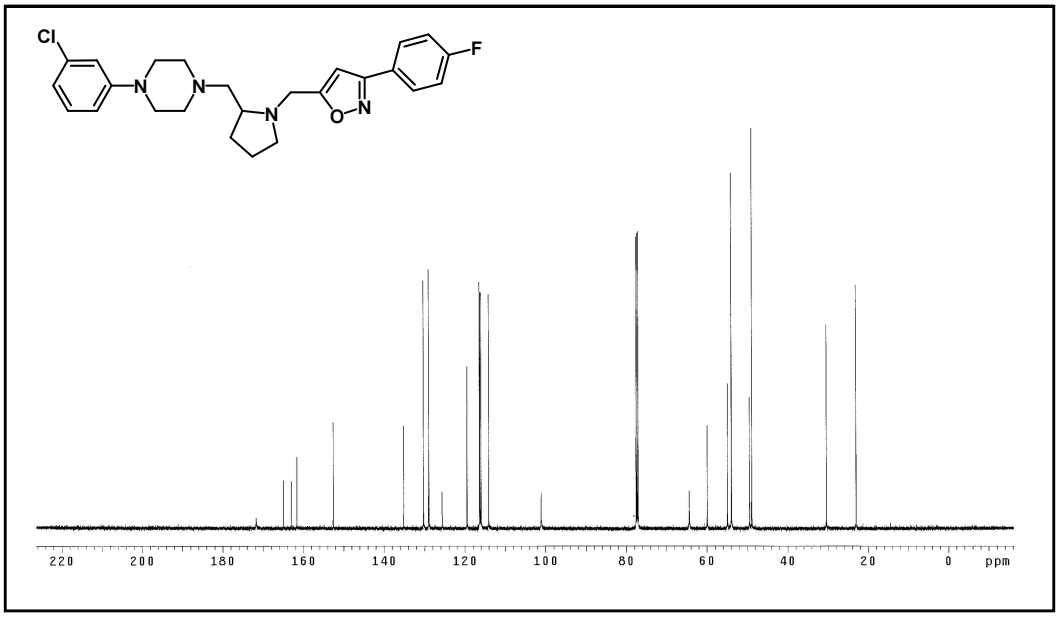


Figure 21. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10401

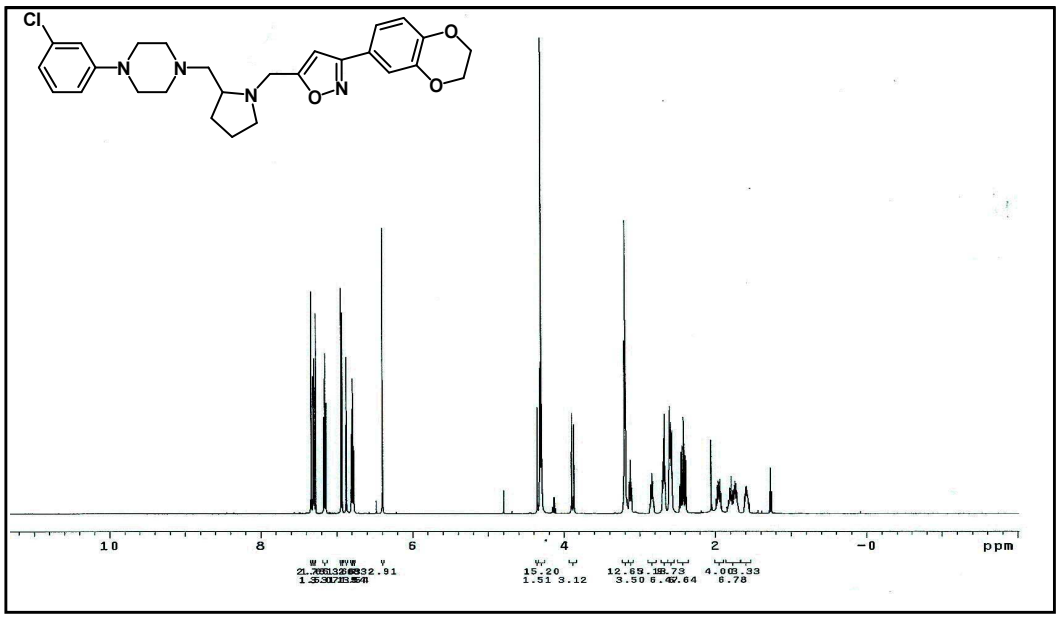


Figure 22. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10402

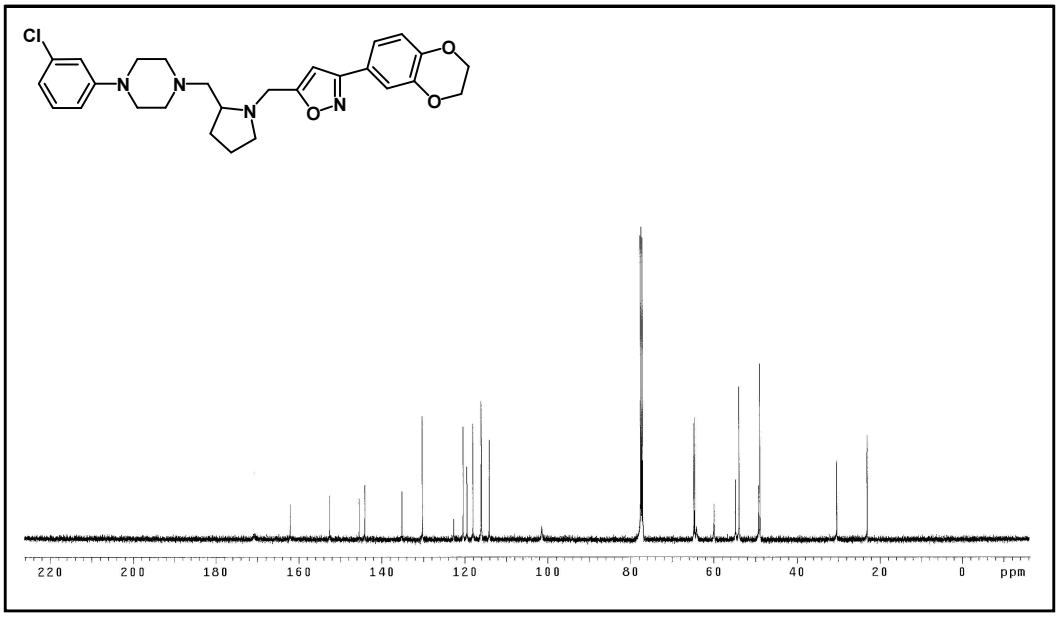


Figure 23. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10402

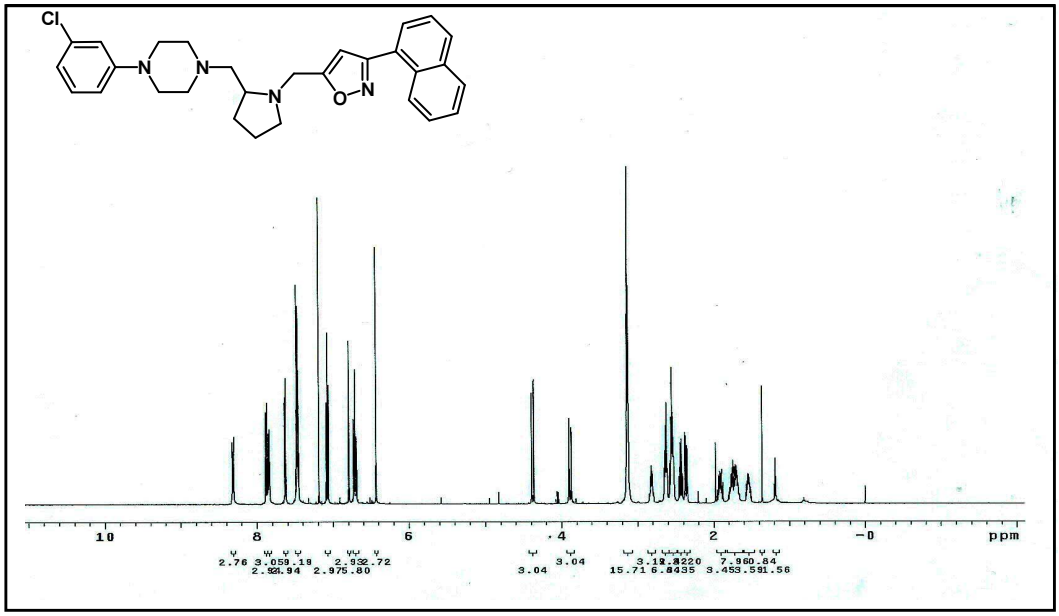


Figure 24. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10404

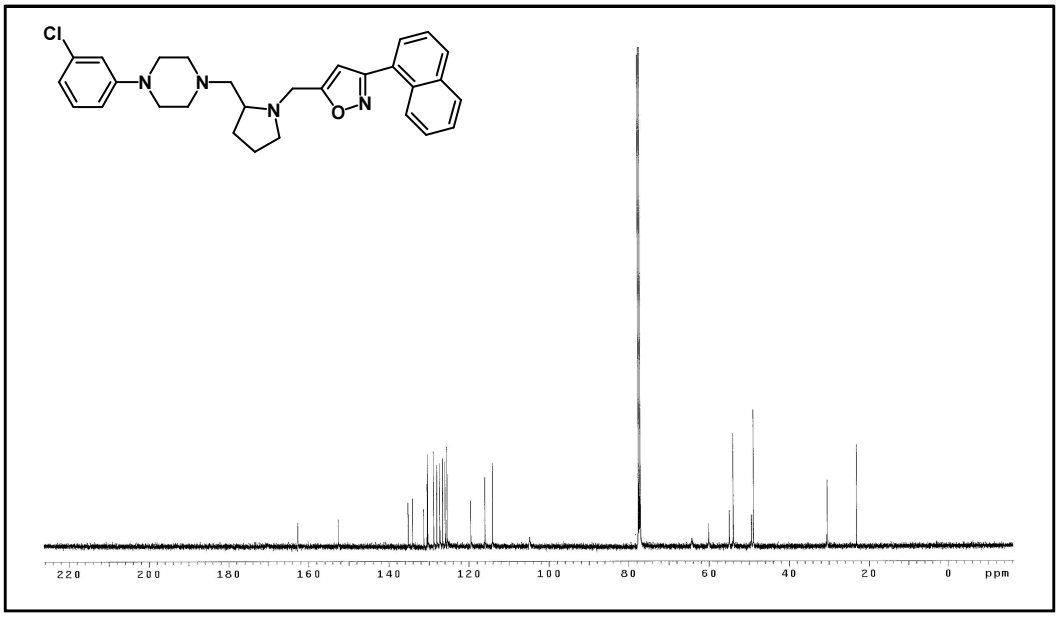


Figure 25. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10404

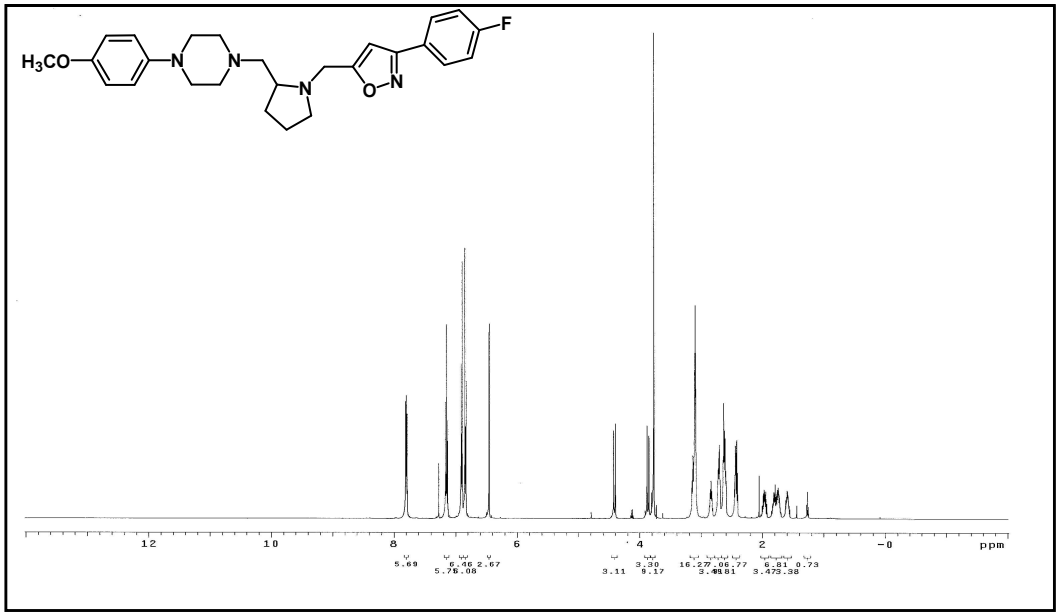


Figure 26. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10501

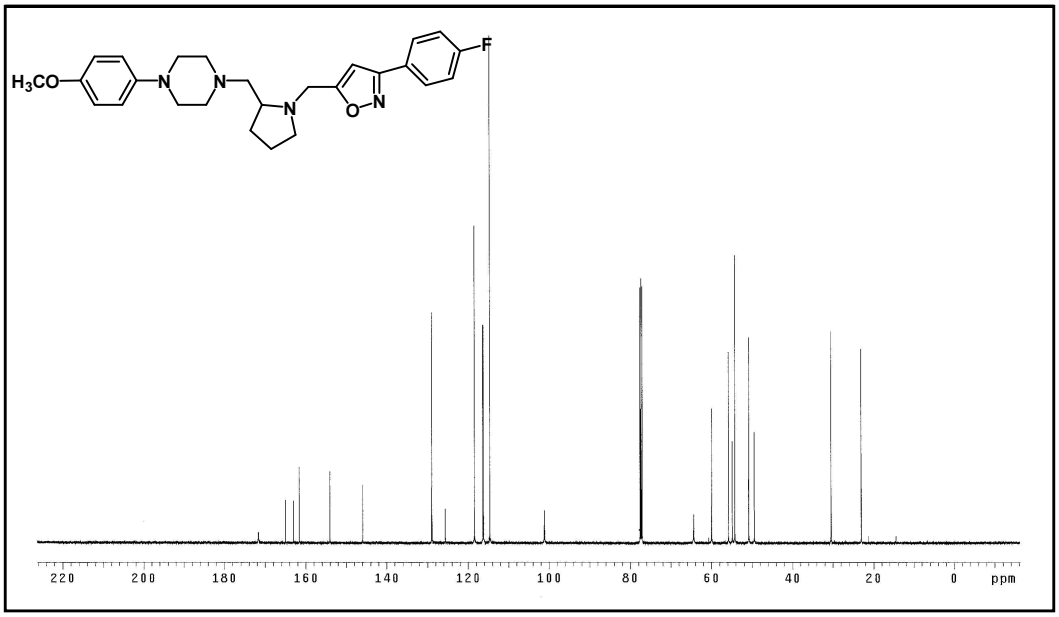


Figure 27. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10501

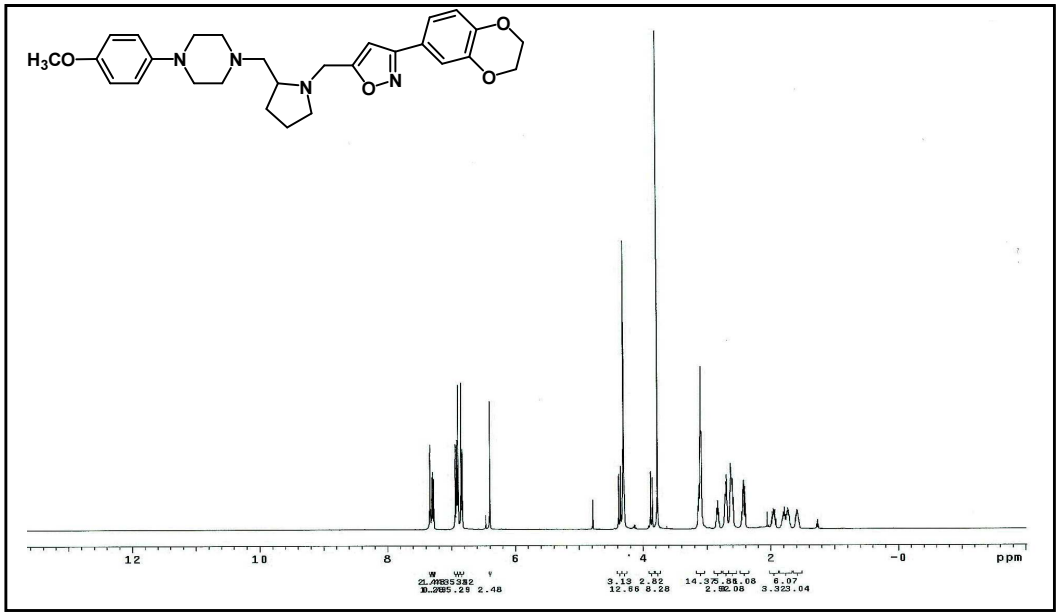


Figure 28. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10502

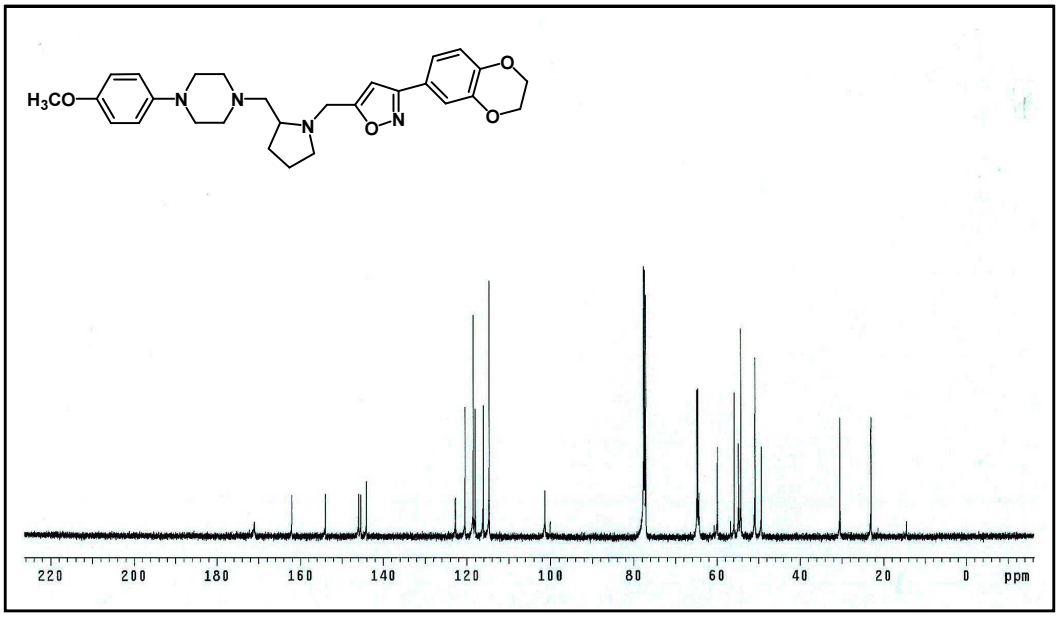


Figure 29. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10502

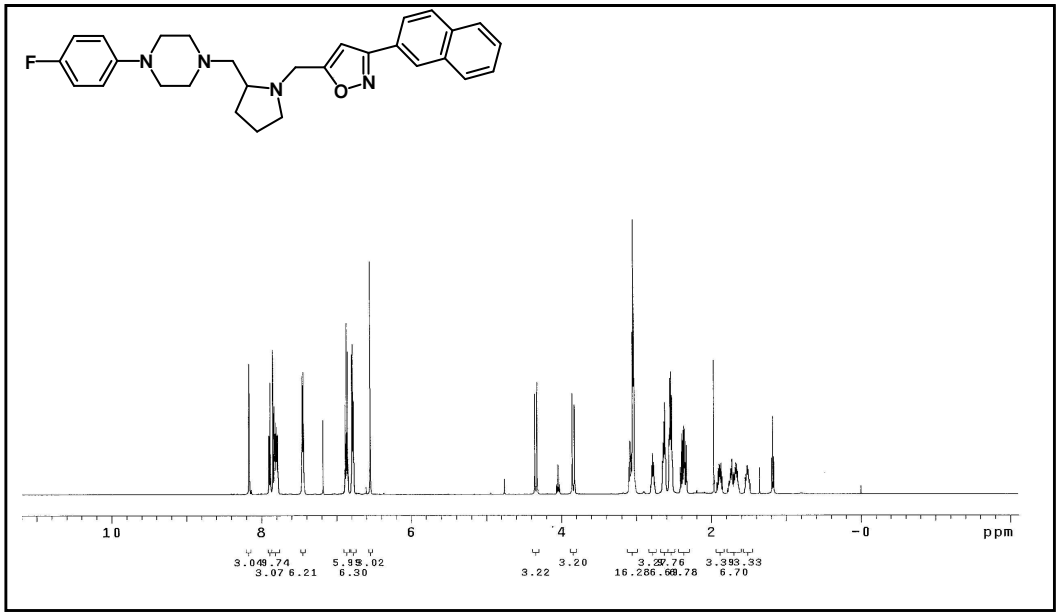


Figure 30. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10603

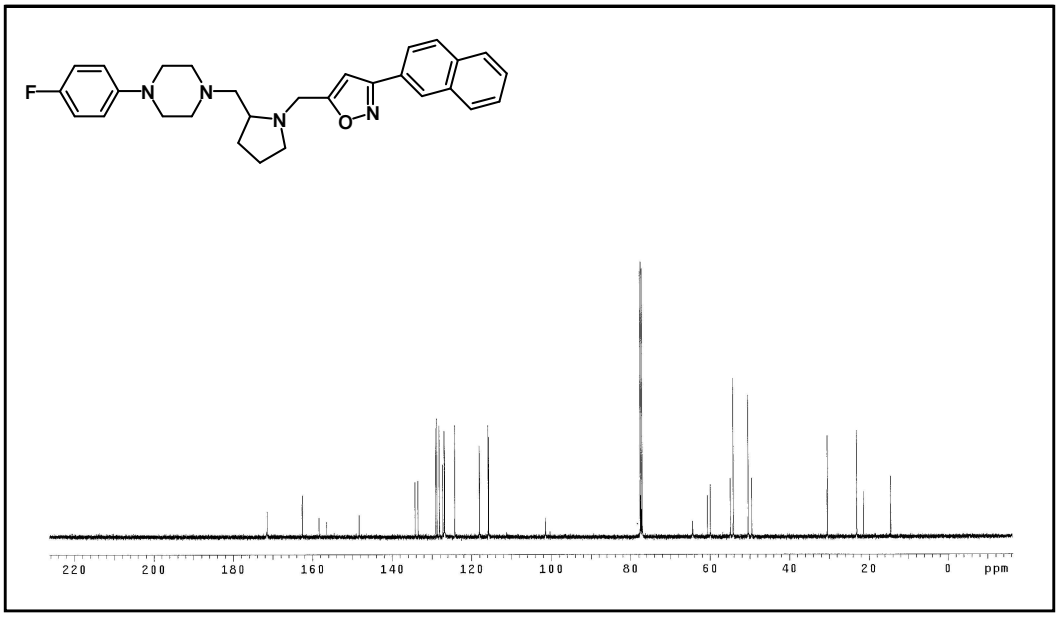


Figure 31. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10603

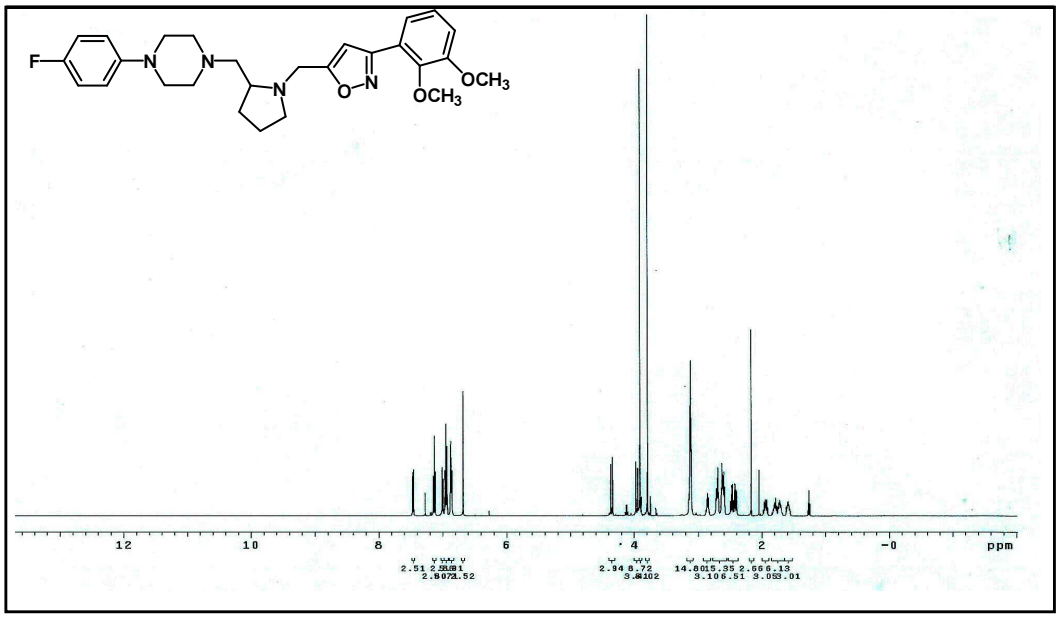


Figure 32. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10605

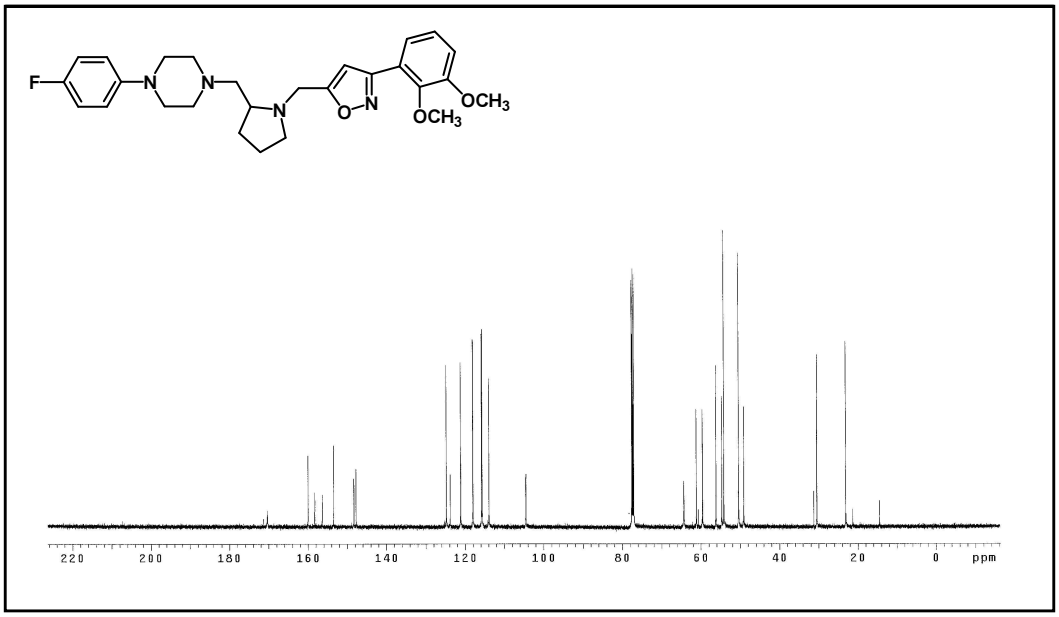


Figure 33. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10605

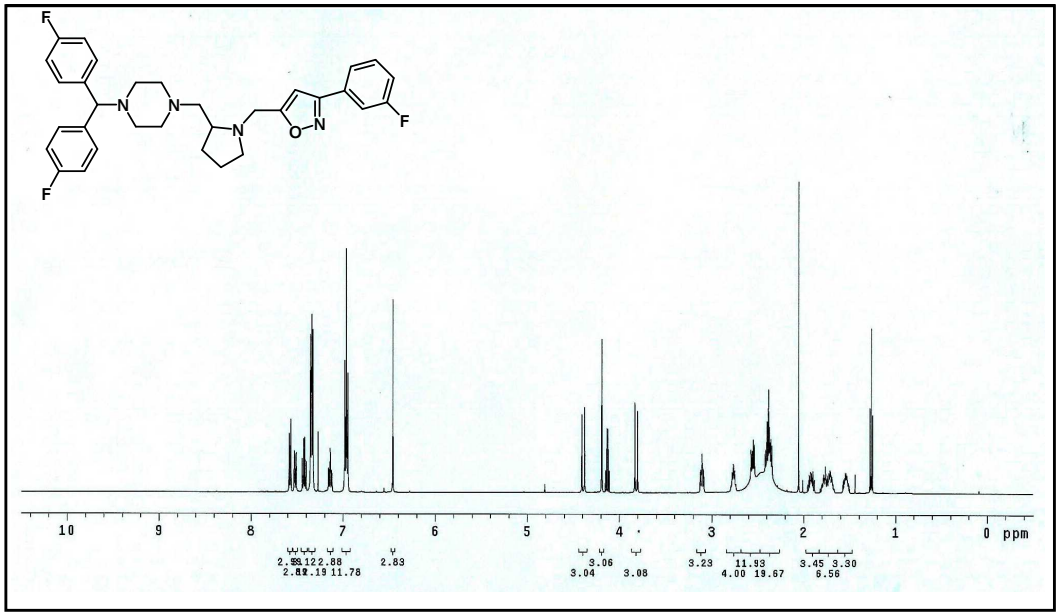


Figure 34. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10706

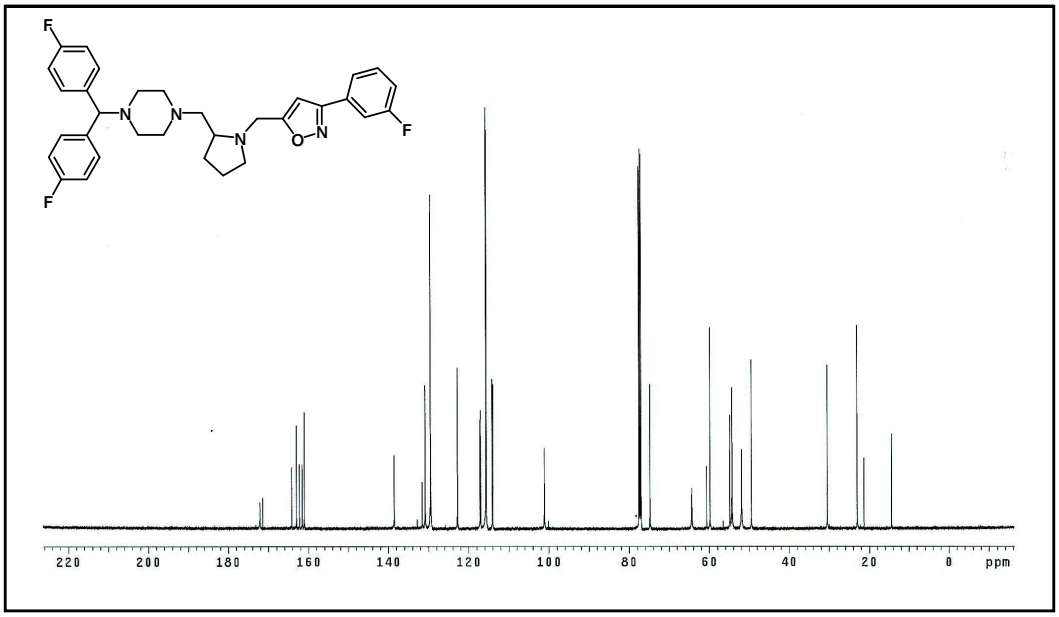


Figure 35. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10706

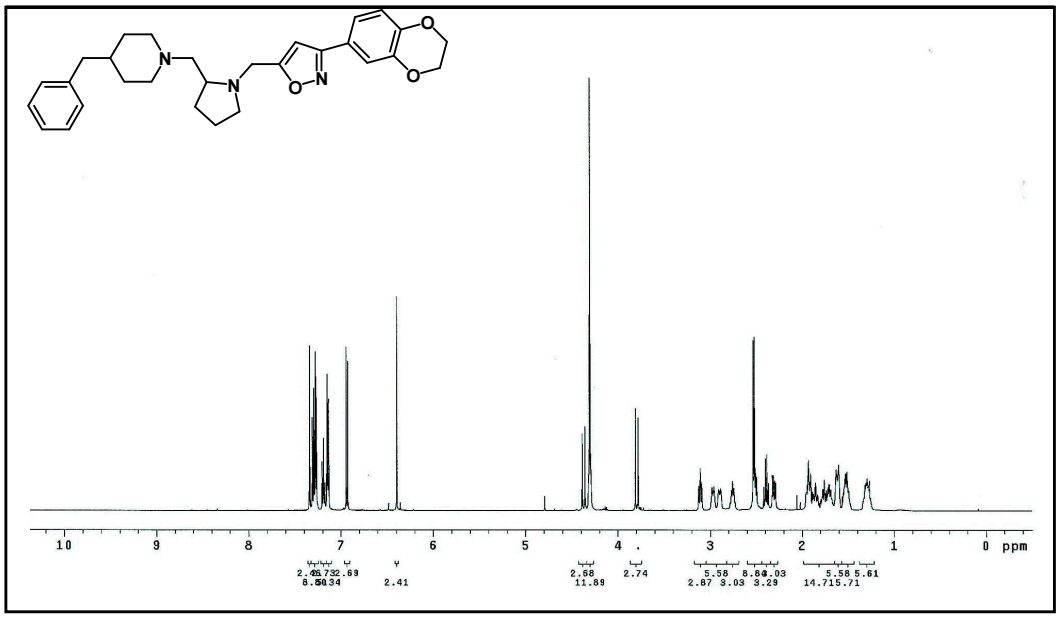


Figure 36. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-11002

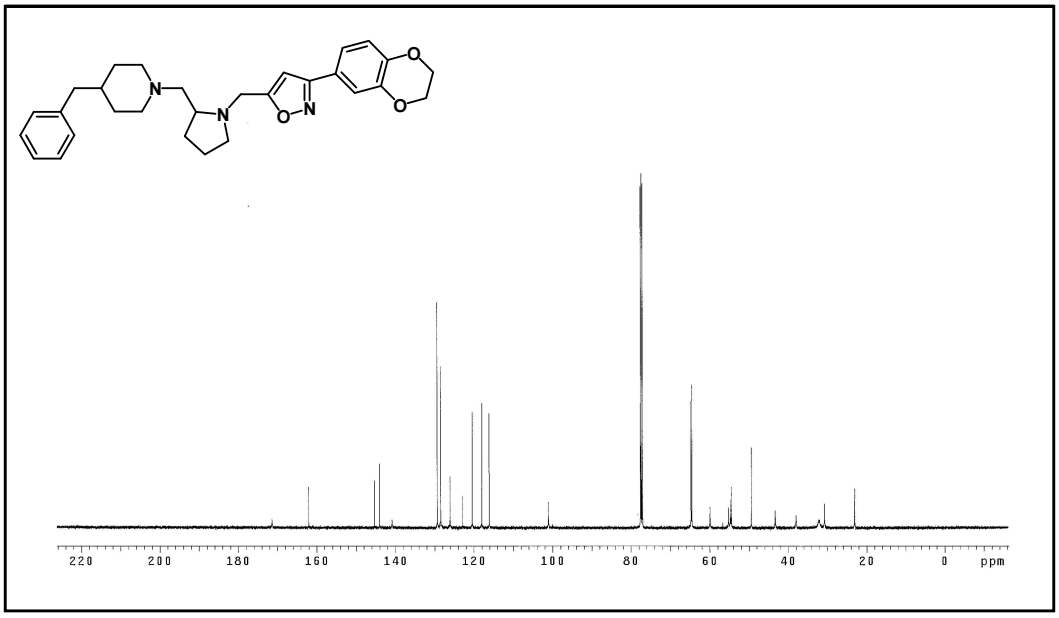


Figure 37. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-11002

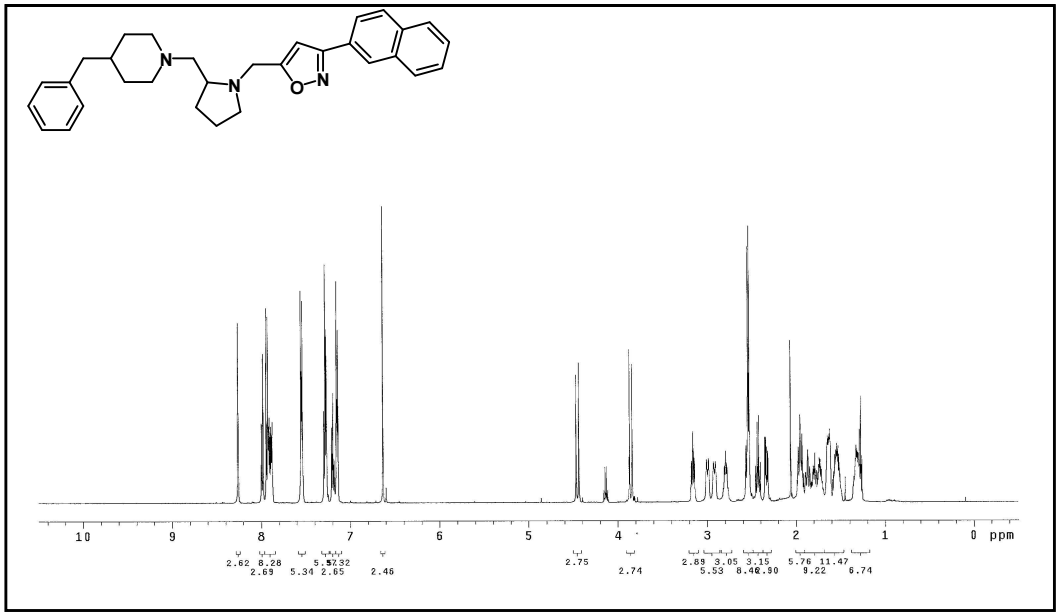


Figure 38. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-11003

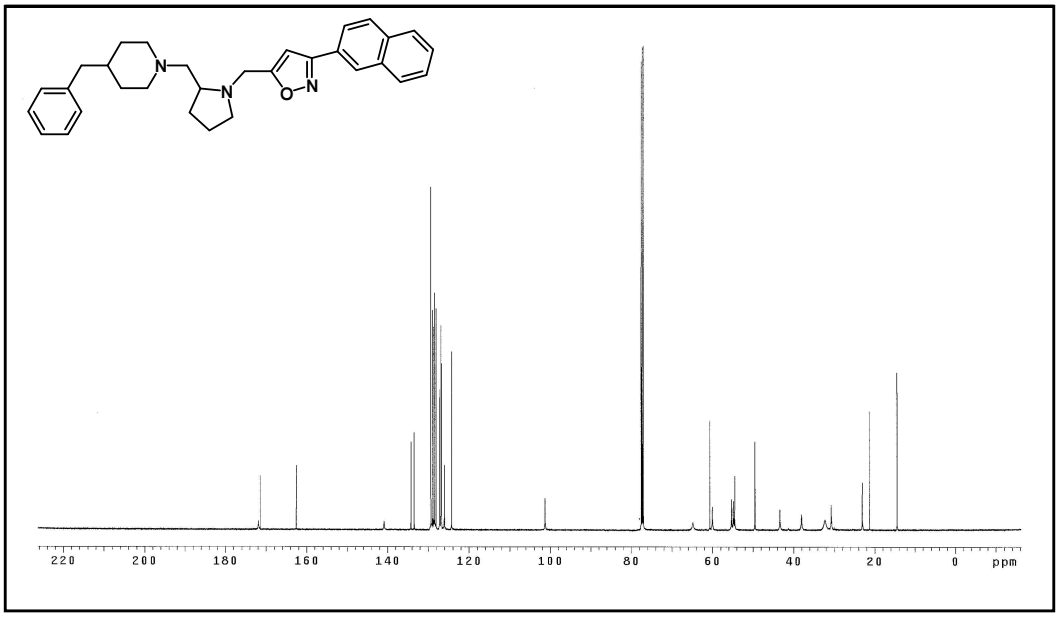


Figure 39. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-11003

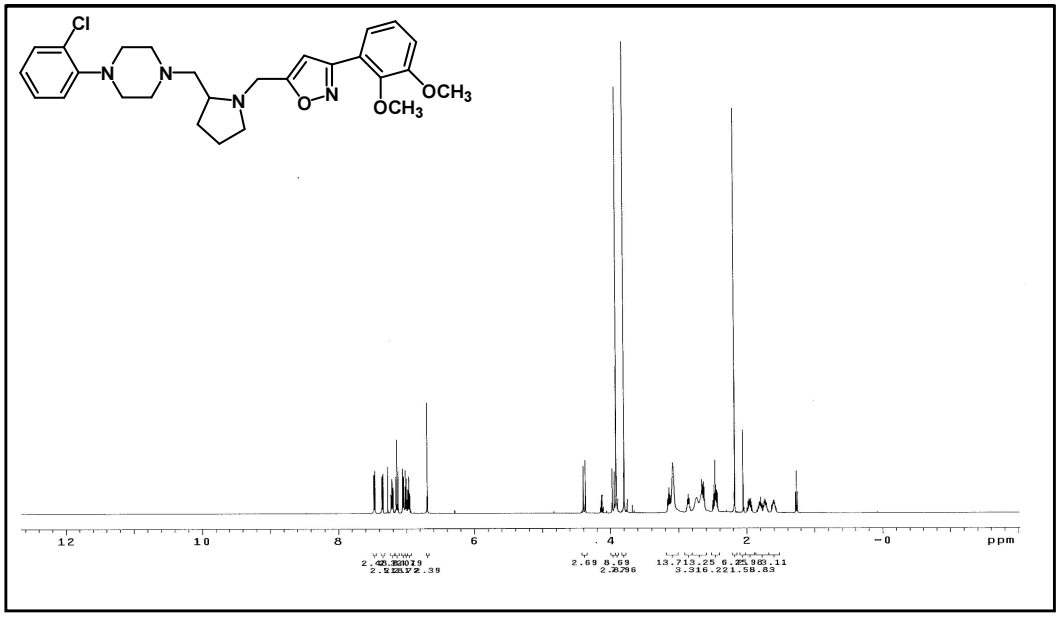


Figure 40. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-10305

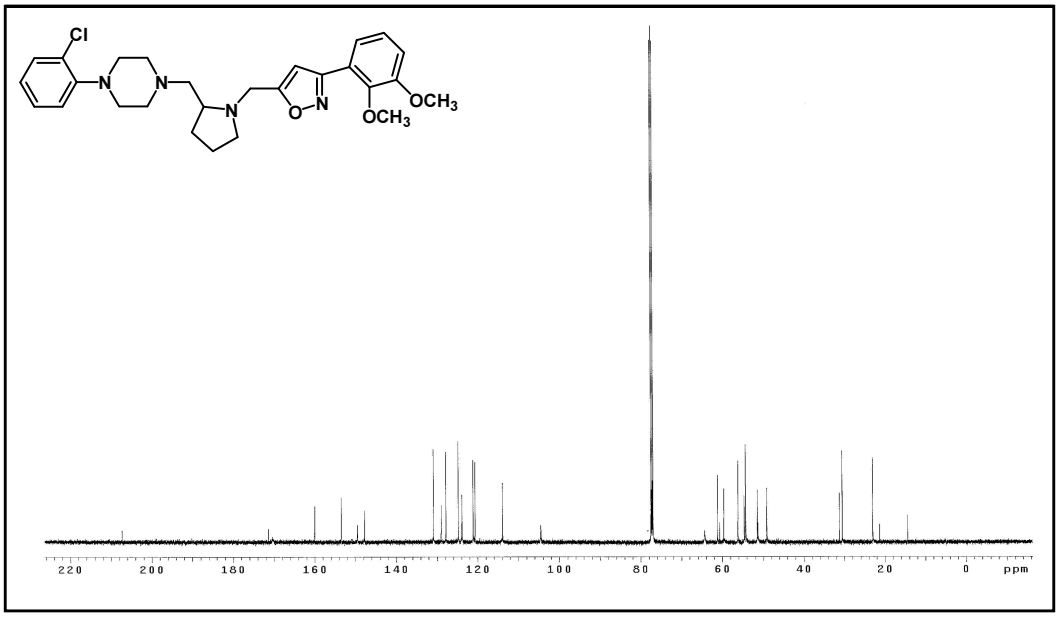


Figure 41. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-10305

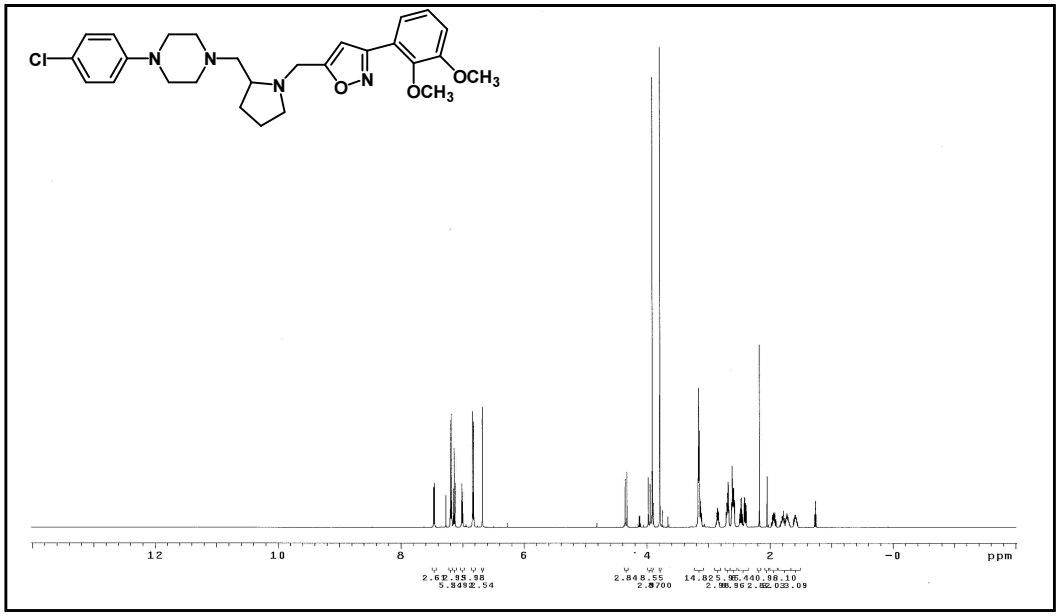


Figure 42. ^{1}H NMR Spectrum of SOSY-11205

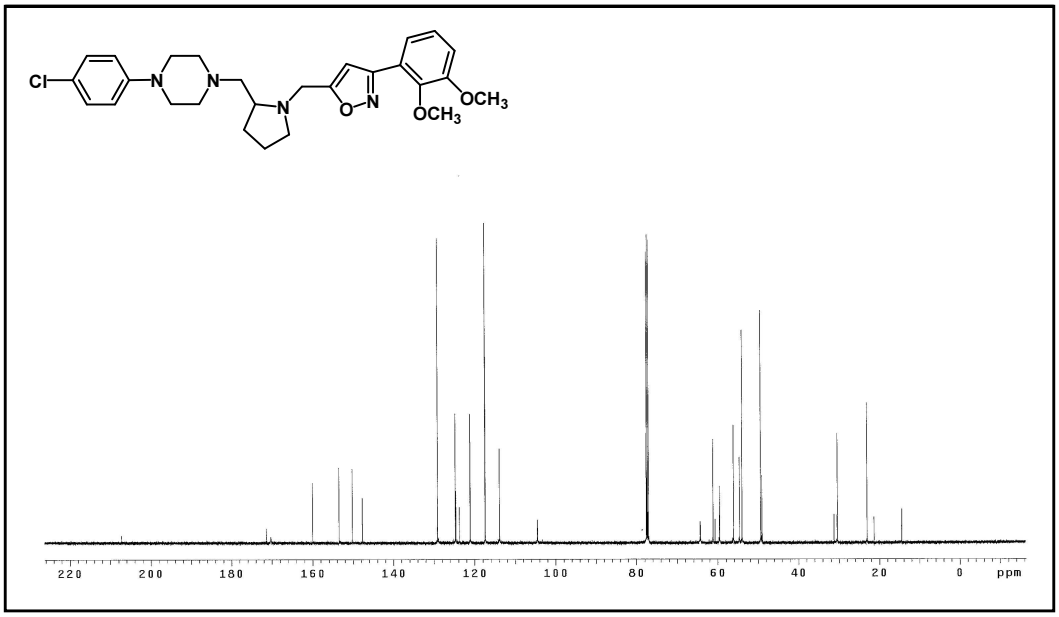


Figure 43. ^{13}C NMR Spectrum of SOSY-11205