

(±)-*cis*-8-Amino-2,3,4,4a,5,10b-hexahydrothiazolo[4,5-f]indeno [1,2-b][1,4]oxazine의 합성

마 은 숙[#]

대구가톨릭대학교 약학대학

(Received October 25, 2008; Revised December 4, 2008)

Synthesis of (±)-*cis*-8-amino-1,2,3,4,4a,5,10b-hexahydrothiazolo[4,5-f]indeno [1,2-b][1,4]oxazine

Eunsook Ma[#]

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Hayang 712-702, Korea

Abstract — 2-Aminothiazole ring as a bioisoster of catechol in dopamine has provided with good oral availability and lipophilic property. 2-Aminoindan, is a rigid form of dopamine, was evaluated as a dopamine D3 agonist with low neurotoxicity. Dopamine D3 agonist was evaluated as selective for the treatment of Parkinson's disease. In order to develop a novel dopamine D3 agonist, we tried to synthesize the aminothiazoloindenoaxazine derivative that is a hybrid structure of aminoindenoaxazine and thiazole ring. *cis*-2-Amino-1-indanol (**2**) was synthesized from 1,2-indandione-2-oxime by catalytic hydrogenation and it was treated with chloroacetyl chloride and NaH in benzene solution to give (±)-*cis*-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2*H*)-one (**6**). Nitration of **6** by the mixed acid gave 8-nitro compound (**7**) and the carbonyl group of **7** was reduced with LiAlH₄ to afford compound (**8**). **8** was reduced to form (±)-*cis*-8-amino-2,3,4,4a,5,9b-hexahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazine (**9**) and finally it was cyclized with KSCN in glacial acetic acid to yield (±)-*cis*-8-amino-2,3,4,4a,5,10b-hexahydrothiazolo[4,5-f]indeno[1,2-b][1,4]oxazine (**10**).

Keywords □ Parkinson's Disease, Dopamine D3 receptor agonist, Aminothiazoloindenoaxazine

최근 한국인에게도 발병률이 증가하고 있는 Parkinson's disease는 대뇌 흑질 선조체(substantia nigra striatum)에서의 dopamine (DA) 부족이 원인인 질환으로 치료 약물로는 L-DOPA, monoamine oxidase B inhibitor, 항콜린약물, DA receptor agonist 등이 있다. DA receptor는 크게 DA D1과 D2 family로 나누며 DA D1 family에는 D1, D5 subtype으로, DA D2 family에는 DA D2, D3, D4 subtype 등으로 각각 분류되고 있다.¹⁾ 이들 중에서 파킨슨 질환에 효과가 있는 DA D3 receptor agonist는 L-DOPA 장기 사용시 발생하는 신경 손상에 대한 부작용이 없을 뿐만 아니라 DA D2 receptor agonist에 의한 정신 혼란증(mood disorder) 같은 부작용 없이 파킨슨 질환의 치료가 가능한 것으로 알려져 있다.²⁾

B-HT 920, PD 118440,³⁾ pramipexol^{4,5)} 등은 dopamine agonist

로 모두 2-aminothiazole 구조를 공통적으로 가지고 있으며(Fig. 1), 이 중 pramipexol은 DA D3 receptor selective agonist이다. 2-Aminothiazole 환의 amino group은 dopamine 구조의 catechol OH group에 해당하는 것으로 2-aminothiazole은 catechol보다 좀 더 지용성이고 oral availability를 향상시키며,³⁾ radical scavenger로서의 기능⁶⁾과 항산화능이 있는 것으로 보고되어 있다.⁷⁾ 그러므로 이들 화합물은 nigrostriatal pathway에서 도파민성 신경 전달을 회복시켜 파킨슨 질환의 증상을 완화시킬 뿐만 아니라 reactive free radical을 제거 함으로서 병의 진행을 막는 것으로 생각되며, amino기의 nitrogen은 ligand와의 결합능력과 대사 안정성에도 기여하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾

Aromatic ring에 hydroxy group이 치환된 2-aminoindan 유도체는 DA agonist 작용이 있으므로⁹⁾ 이를 2-aminothiazole과 incorporation 시킨 aminothiazoloindan 유도체는 free radical scavenger 작용을 가지면서 DA agonist로 작용함이 보고되어 있으며¹⁰⁾ 특히 GMC 1111은 DA D3 receptor에 affinity가 있다(Fig. 1). 또한 benzopyranoxazine 유도체인 PD 128907은

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-850-3621 (팩스) 053-850-3602
(E-mail) masook@cu.ac.kr

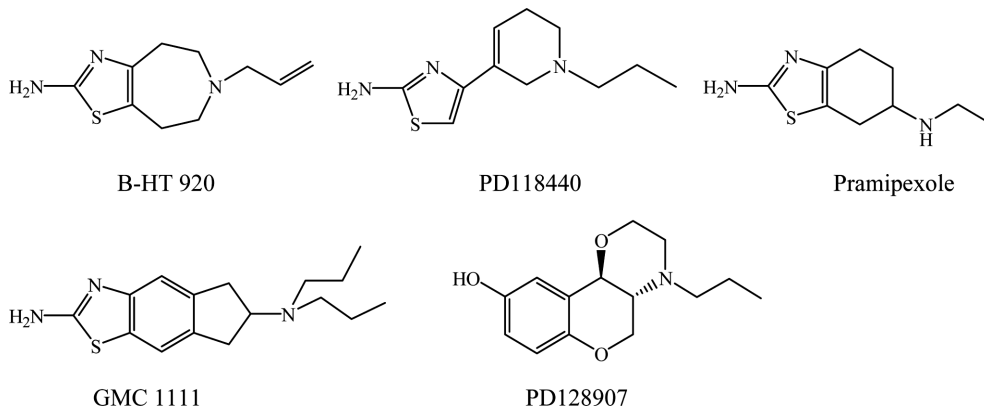


Fig. 1 – Dopamine D3 ligands.

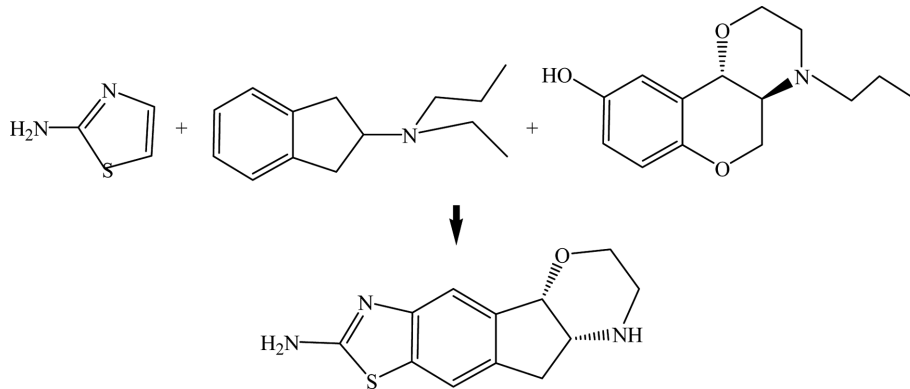


Fig. 2 – Hybrid structure of aminothiazole, aminoindan and oxazine ring.

selective DA D3 receptor agonist¹¹⁾ 이나 낮은 용량에서만 선택적임이 보고 되었다.¹²⁾

본 실험에서는 oral availability를 유지하면서 선택성과 활성이 증가된 DA D3 agonist를 합성하기 위하여 위에서 언급한 장점들을 가지도록 2-aminothiazole, 2-aminoindan과 oxazine moiety를 모두 hybride 시켜 얻을 수 있는 화합물인 aminothiazoloindenoaxazine 모형을 합성하고자 하였다(Fig. 2).

실험 방법

시약 및 기기

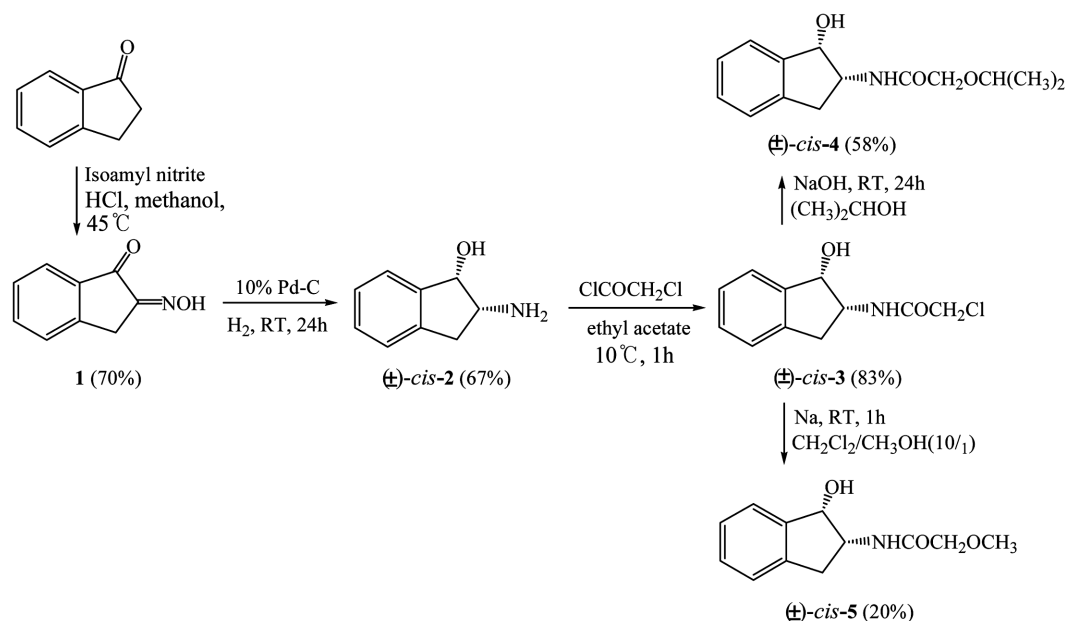
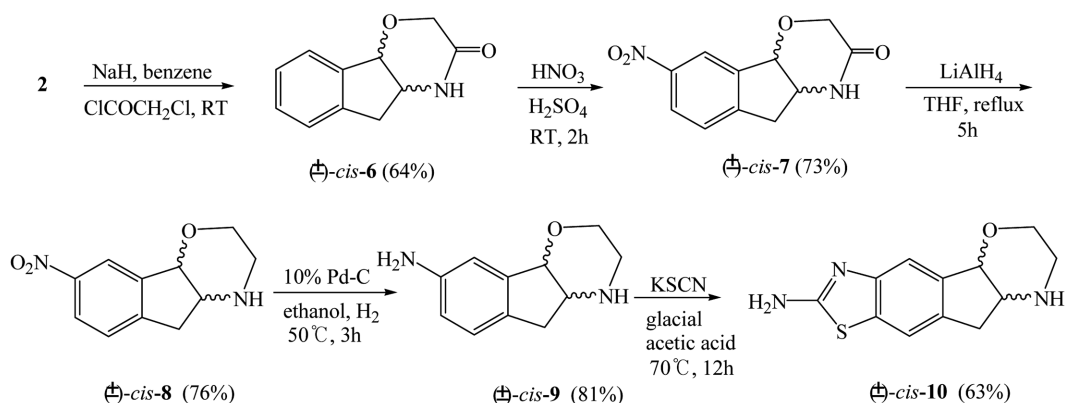
모든 무수 반응은 사용하기 전에 별도의 방법으로 정제 및 건조하여 사용하였으며 합성에 필요한 시약은 Aldrich, Fluka, 및 Sigma사의 특급 및 일급을 사용하였다. 용점 측정은 Gallenamp Melting Point 측정기를 사용하였고 온도 보정은 하지 않았다. ¹H-, ¹³C-NMR 및 NOESY spectrum은 Varian 400 MHz spectrometer를 사용하였고 용매는 CDCl₃, CD₃OD와 DMSO-d₆를 사용하였으며 chemical shift는 tetramethylsilan를 내부표준 물질로 사용하여 δ(ppm) 단위로 표시하였고 coupling constant

(J)값은 Hz로 나타내었다. IR spectrum은 Jasco FT-IR 300E spectrometer를 사용하여 고체 시료는 KBr disc법으로, 액체 시료는 salt plate법으로 측정하였고 GC-Mass는 SHIMADZU QP5050 model을 사용하였고 EI법으로 측정하였다. 박층크로마토그래피(TLC)는 silica gel plate(Merck, 60F₂₅₄)를 사용하였고 화합물의 분리 및 정제를 위해 medium performance liquid chromatography(MPLC)는 YAMAZEN MPLC YFLC-AI-580-10V를 사용하였고 column chromatography는 silica gel(Merck 9385, 230~400 mesh)을 이용하였으며 재결정으로도 화합물을 정제 하였다.

합 성

전체 합성과정

전체 합성과정은 Scheme 1과 2 에 나타내었다. 1-Indanone을 hydroxylamine과 반응시켜 얻은 1,2-indanedione-2-oxime(**1**)을 10% Pd-C 촉매 하에 수소 환원시켜 (±)-cis-2-amino-1-indanol (**2**)을 얻었다. 화합물 **2**를 ethyl acetate 용매 중에서 chloroacetyl chloride와 반응 시킨 결과 (±)-N-chloroacetamino-1-indanol(**3**)

Scheme 1 – Reaction of **2** and chloroacetyl chloride.

Scheme 2 – Synthesis of aminothiazoloindenoaxazine derivatives.

이 얻어졌다. 화합물 **3**를 isopropyl alcohol과 NaOH 존재 하에서 반응시킨 결과 (+)-*cis*-2-*N*-*n*-isopropoxyacetamino-1-indanol (**4**)이 생성되었으며, methylene chloride/methanol (10/1) 용매에서 metal Na와 반응시킨 경우에는 화합물 **5**가 소량 얻어졌다 (Scheme 1).

화합물 **2**을 benzene 중에서 NaH와 반응시켜 (+)-*cis*-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazin-3(2*H*)-one(**6**)을 얻고 질산으로 니트로화시켜 8-nitro-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazin-3(2*H*)-one (**8**)을 합성하였다. 이를 LiAlH₄로 환원시켜 1,4-oxazine 으로 합성하고 수소 접촉 환원시켜 8-amino 유도체(**9**)를 얻고 potassium isocyanate와 반응시켜 (+)-*cis*-8-amino-2,3,4,4a,5,10b-hexahydrothiazolo[4,5-f]indeno[1,2-b][1,4]oxazine(**10**)을 선택적으로 합성하였다(Scheme 2).

각 화합물의 합성

1,2-Indanedione-2-oxime(1) – 1-Indanone(3 g, 22.70 mmol)을 methanol(100 ml)에 녹인 후 isoamylnitrite(3.47 g, 29.68 mmol)를 가하고 여기에 c-HCl(3 ml)를 서서히 가한 후 45°C 유욕에서 교반하였다. 1시간 후 반응 종료를 확인한 후 실온으로 냉각시키고 얼음물을 가하여 결정을 석출시켰다. 이를 여과하여 연노란색 결정을 얻었고 여액은 column chromatography(ethyl acetate : *n*-hexane=1 : 5)로 연노란색의 결정을 얻었다. Yield: 2.56 g(70%), mp: 205~207°C, ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.79(2H, s, C₃-H), 7.49(1H, t, *J*=7.6 Hz, C₄-H), 7.63 (1H, d, *J*=7.6 Hz, Ar(C₇)-H), 7.72~7.77(2H, m, Ar(C₅, C₆)-H), ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 29.0, 124.2, 128.0, 128.5, 136.5, 138.2, 147.8, 155.0, 190.0, GC-Mass(EI, M⁺) *m/z*: 161.

(±)-*cis*-2-Amino-1-indanol(2) – 10% Pd-C(1 g, 9.40 mmol)의 95% ethanol(50 ml) 현탁액에 1,2-indanedione-2-oxime(2 g, 12.42 mmol)를 가하고 50 psi으로 24시간 동안 수소 접촉 환원시켰다. 반응 종료를 확인하고 celite pad로 여과하여 10% Pd-C를 제거하고 여액을 감압 농축하여 유상물질을 얻었다. 이를 ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정하여 백색의 판상 결정 1.2 g(65%)을 얻었다. 여액은 column chromatography(methanol : methylene chloride=1 : 9)로 분리 정제하여 백색의 순수한 화합물 20 mg(2%)을 얻었다. Mp: 103~105°C, ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.46(1H, dd, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=15.2 Hz, H-3a), 2.99(1H, dd, *J*₁=7.4 Hz, *J*₂=15.6 Hz, H-3b), 3.20~3.26(1H, m, H-2), 4.53(1H, d, *J*=6.4 Hz, H-1), 7.12~7.25(4H, m, ArH), ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 38.9, 63.6, 82.6, 124.5, 125.0, 126.9, 127.9, 140.7, 145.8, GC-Mass(EI, M⁺) *m/z*: 149.

(±)-*cis*-2-*N*-Chloroacetamino-1-indanol(3) – 2-Amino-1-indanol(2, 1 g, 6.71 mmol)을 ethyl acetate(25 ml)에 녹인 후 0°C로 냉각시키고 여기에 chloroacetyl chloride(910 mg, 8.05 mmol)의 ethyl acetate(7 ml) 용액을 서서히 가하였다. 10°C에서 1시간 반응시킨 후 물을 가하고 ethyl acetate로 추출하고 무수 MgSO₄로 건조, 여과하여 얻은 여액을 감압 농축하여 얻은 미황색의 화합물을 ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정하여 백색의 순수한 화합물을 얻었다. Yield: 1.15 g(83%), mp: 157~159°C, ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.63(1H, dd, *J*₁=8.2 Hz, *J*₂=15.8 Hz, H-3a), 3.17(1H, dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=15.6 Hz, H-3b), 4.09(2H, s, -COCH₂Cl), 4.14~4.18(1H, m, H-2), 4.93(1H, d, *J*=6.4 Hz, H-1), 5.57(1H, s, -OH), 7.18~7.31(4H, m, ArH), 8.59(1H, d, *J*=7.6 Hz, -NH-), ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 36.2, 43.4(-COCH₂Cl), 60.2, 78.7, 124.7, 125.2, 127.3, 128.4, 139.8, 144.6, 166.7(C=O), GC-Mass(EI, M⁺-H₂O) *m/z*: 207.

(±)-*cis*-2-*N*-Isopropoxyacetamino-1-indanol(4) – 2-*N*-*n*-Chloroacetamino-1-indanol(3, 1 g, 4.4 mmol)을 isopropyl alcohol(80 ml)에 녹인 후 NaOH(700 mg)을 H₂O(7 ml)에 녹인 용액을 가한다. 실온에서 24시간 반응시킨 후 5 M HCl로 중화시킨 다음 감압 농축하여 2-propanol을 제거하고 남은 여액에 물을 가하고 ethyl acetate로 추출하였다. 무수 MgSO₄로 건조, 여과하고 감압 농축하여 생성된 crude compound를 ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정하여 백색의 순수한 화합물을 얻었다. Yield: 635 mg(58%), mp: 160~162°C, ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.17~1.26(6H, m, -OCH(CH₃)₂), 2.82(1H, dd, *J*₁=9.2 Hz, *J*₂=15.2 Hz, H-3a), 3.37(1H, dd, *J*₁=8.4 Hz, *J*₂=15.2 Hz, H-3b), 3.66~3.72(1H, m, -OCH(CH₃)₂), 3.99(2H, d, *J*=4.4 Hz, -COCH₂OCH(CH₃)₂), 4.25~4.30(1H, m, H-2), 5.10(1H, d, *J*=6.4 Hz, H-1), 7.02(1H, s, -NH-), 7.19~7.44(4H, m, ArH), ¹³C-

NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 22.2(-OCH(CH₃)₂), 22.2(-OCH(CH₃)₂), 36.0, 61.6, 67.7(-OCH(CH₃)₂), 73.3(-COCH₂O), 81.6, 124.6, 127.7, 128.5, 138.2, 142.6, 172.7(C=O), GC-Mass(EI, M⁺-H₂O) *m/z*: 231.

(±)-*cis*-2-*N*-Methoxyacetamino-1-indanol(5) – 2-*N*-*n*-Chloroacetamino-1-indanol(3, 1 g, 4.4 mmol)을 methylene chloride(50 ml)에 녹인 후 여기에 금속 Na(0.3 g, 13 mmol)를 가하고 methanol(5 ml)를 가하였다. 1시간 실온에서 반응시켜 출발물질이 다 사라진 것을 확인하고 methanol을 제거하고 남은 잔류물에 물과 methylene chloride를 가하고 유기층을 추출하고 무수 MgSO₄로 건조, 여과, 여액을 감압 농축하여 조결정을 얻고 이를 column chromatography(ethyl acetate : hexane=1 : 3)로 분리 정제하여 백색의 순수한 화합물을 얻었다. Yield: 194 mg(20%), mp: 121~123°C, ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 2.82(1H, dd, *J*₁=9.2 Hz, *J*₂=15.2 Hz, H-3a), 3.37(1H, dd, *J*₁=9.2 Hz, *J*₂=15.2 Hz, H-3b), 3.46(3H, s, -OCH₃), 3.97(2H, d, *J*=5.6 Hz, -COCH₂OCH₃), 4.27~4.30(1H, m, H-2), 4.80(1H, s, -OH), 5.10(1H, d, *J*=6.8 Hz, H-1), 6.95(1H, s, -NH-), 7.19~7.21(1H, m, ArH-4), 7.25~7.45(4H, m, ArH), ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 36.0, 59.4(-OCH₃), 61.6, 71.9, 81.6, 124.6, 124.6, 127.8, 128.5, 138.2, 142.5, 172.0(C=O), GC-Mass(EI, M⁺) *m/z*: 221, (EI, M⁺-H₂O) *m/z*: 203.

(±)-*cis*-4,4a,5,9b-Tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazin-3(2H)-one(6) – 2-Amino-1-indanol(2, 300 mg, 2 mmol)을 NaH를 통과시킨 무수 benzene(10 ml)에 가하고, 이 현탁액에 NaH(103.2 mg)를 가하고 실온에서 1시간 반응시킨 후 유욕 중에서 2시간 동안 환류시켰다. 출발물질이 사라짐을 확인하고 반응혼합물에 물을 가한 후 ethyl acetate로 추출하고 이를 묽은 염산으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조, 여과 및 감압 농축하여 미황색의 잔류물을 얻었다. 이를 MPLC(methylene chloride : methanol=95 : 5)로 분리 정제하여 백색의 순수한 화합물을 얻었다. Yield: 262 mg(64%), mp: 168~170°C(171~172°C).¹²⁾

(±)-*cis*-8-Nitro-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazin-3(2H)-one(7) – 화합물 6(500 mg, 2.65 mmol)을 nitromethane(10 ml)에 용해시키고 실온에서 c-HNO₃(0.2 ml), c-H₂SO₄(2.7 ml)과 H₂O(0.5 ml) 혼합액을 서서히 가하고 2시간 반응시켰다. 반응혼합물을 빙욕 중에서 10% NaOH 수용액으로 약염기화시키고 ethyl acetate로 추출한 후 MgSO₄로 건조, 여과하고 여액을 감압 농축하여 갈색의 유상물질을 얻었다. 이를 MPLC(methylene chloride : methanol=9 : 1)로 분리 정제하여 황색의 순수한 유상물질을 얻었다. Yield: 453 mg(73%), ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 2.80(1H, dd, *J*₁=9.0 Hz, *J*₂=15.0 Hz, H-5a), 3.32(1H, dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=14.8 Hz, H-5b), 4.01(2H, s, -COCH₂O), 4.31~4.35(1H, m, H-4a), 5.13(1H, d, *J*=

5.6 Hz, H-9b), 6.02(1H, s, -NH-), 7.38(1H, d, $J=8.6$, Ar(C₆)-H), 7.98~8.01(2H, m, Ar(C₇, C₉)-H), ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 36.9, 52.3, 75.7, 80.1, 125.1, 126.0, 129.3, 139.7, 143.2, 145.0, 171.8, GC-Mass(EI, M⁺) m/z : 234.

(±)-*cis*-8-Nitro-2,3,4,4a,5,9b-hexahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazine(8) – LiAlH₄(160 mg, 4.2 mmol)의 무수 tetrahydrofuran(20 ml) 현탁액에 화합물 7(300 mg, 1.28 mmol)을 tetrahydrofuran(5 ml)에 용해시키고 실온에서 소량씩 가한 후 5 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응혼합물을 냉각시키고 물, 10% NaOH 용액으로 세척하고 다시 물과 ethyl acetate를 가하여 충분히 교반하고 ethyl acetate층을 추출한 후 무수 MgSO₄로 건조, 여과하여 얻은 여액을 감압 농축하여 미황색의 유상물질을 얻고 이를 column chromatography(methylene chloride : methanol = 9 : 1)로 분리 정제하여 무색의 순수한 화합물을 얻었다. Yield: 214 mg(76%), mp: 156~158°C, ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.68(1H, dd, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=14.6$ Hz, H-5a), 3.06(1H, dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=14.2$ Hz, H-5b), 2.68(2H, t, -CH₂CH₂O), 3.60(2H, t, -CH₂CH₂O), 3.31~3.35(1H, m, H-4a), 4.54(1H, d, $J=5.2$ Hz, H-9b), 7.35(1H, d, $J=8.4$, Ar(C₆)-H), 7.96~8.00(2H, m, Ar(C₇, C₉)-H), ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 35.9, 48.7, 56.7, 70.6, 79.8, 124.9, 125.7, 128.5, 141.6, 143.7, 146.0, GC-Mass(EI, M⁺) m/z : 220.

(±)-*cis*-8-Amino-2,3,4,4a,5,9b-hexahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazine(9) – 10% Pd-C(270 mg)의 95% ethanol(30 ml) 현탁액에 화합물 8(200 mg, 0.91 mmol)를 가하고 수소접촉 환원 장치에서 50 psi, 50°C에서 3 시간 환류시켰다. 반응 종료 후 여과하고 여액을 감압 농축하여 유상물질을 얻고, 이를 column chromatography(ethyl acetate : *n*-hexane=2 : 1)로 분리 정제하여 백색의 순수한 화합물을 얻었다. Yield: 140 mg(81%), mp: 134~136°C, ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.54(1H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=13.4$ Hz, H-5a), 2.87(1H, dd, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=13.8$ Hz, H-5b), 2.60(2H, t, -CH₂CH₂O), 3.58(2H, t, -CH₂CH₂O), 3.27~3.30(1H, m, H-4a), 4.43(1H, d, $J=5.0$ Hz, H-9b), 4.86(2H, s, NH₂), 5.87(1H, s, NH), 6.35~6.39(2H, m, Ar(C₇, C₉)-H), 6.88(1H, d, $J=7.2$ Hz, Ar(C₆)-H), ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 35.5, 48.1, 55.9, 71.3, 78.9, 114.6, 118.9, 125.7, 125.9, 140.9, 146.0, GC-Mass(EI, M⁺) m/z : 190.

(±)-*cis*-8-Amino-2,3,4,4a,5,9b-hexahydrothiazolo[4,5-f]indeno[1,2-b][1,4]-oxazine(10) – 화합물 9(100 mg, 0.53 mmol)과 potassium thiocyanate(102 mg, 1.06 mmol)을 빙초산(2 ml)에 녹이고 70°C에서 12시간 교반하였다. TLC로 반응이 종결되었음을 확인하고 이를 10% NaOH로 염기화시킨 후 물로 희석시키고 ethyl acetate로 3회 추출하고 brine과 물로 세척한 후 무수 MgSO₄로 건조, 여과하여 얻은 여액을 감압 농축하여 갈색

의 유상물질을 얻었다. 이를 column chromatography(methylene chloride : methanol=9 : 1)로 수회 분리 정제하여 무색의 순수한 화합물을 얻었다. Yield: 82 mg(63%), mp: 179~181°C, ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.52(1H, dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=13.4$ Hz, H-5a), 2.88(1H, dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=13.6$ Hz, H-5b), 2.62(2H, t, -CH₂CH₂O), 3.56(2H, t, -CH₂CH₂O), 3.25~3.27(1H, m, H-4a), 4.41(1H, d, $J=5.1$ Hz, H-9b), 7.15(1H, s, Ar(C₇)-H), 7.38(2H, s, NH₂), 7.42(1H, s, Ar(C₄)-H), 8.10(1H, s, NH), ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 36.5, 50.1, 56.9, 72.1, 79.0, 114.5, 117.9, 127.9, 131.0, 141.2, 147.4, 169.1, Mass (EI, M⁺) m/z : 247.

결과 및 고찰

1,2-Indanedione-2-oxime은 1-indanone을 isoamylnitrite와 반응시켜 합성하였다. 이 oxime을 수소접촉 촉매 환원 반응시켜 선택적으로 (±)-*cis*-2-amino-1-indanol(2)을 얻었으며 ¹H-NMR 측정 결과 4.53 ppm에서 1번 수소에 해당하는 doublet peak를 확인하였고 coupling constant 값이 6.4 Hz인 것으로 미루어 *cis* isomer임을 알 수 있었다. 또한 1D-NOESY spectrum 측정 결과 H-1과 H-2 수소 간에 correlation이 관찰되었다. 화합물 2을 oxazine ring으로 합성하기 위하여 ethyl acetate 용매에서 chloroacetyl chloride와 반응시킨 결과 NH₂에 chloroacetyl기가 결합된 화합물 3를 얻었다. 이는 ¹H-NMR spectrum에서 4.09 ppm에서 singlet peak인 CH₂의 수소 2개와 ¹³C-NMR spectrum에서 43.4 ppm에서의 CH₂ 탄소와 166.7 ppm에서 carbonyl기 탄소로부터 chloroacetyl기가 결합된 화합물 3이 합성되었음을 확인하였다. 이를 oxazine 환으로 합성하기 위하여 문헌에서 제시한 방법¹³⁾에 준하여 여러 가지 염기 조건(NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃)에서 isopropyl alcohol을 용매로 사용하여 반응시킨 결과 (±)-*cis*-2-*N*-isopropoxyacetamino-1-indanol(4)이 얻어졌다. 이는 ¹H-NMR spectrum의 1.17~1.26 ppm에서 isopropyl기의 methyl proton peak로 확인하였다. 즉 양성자성 용매인 isopropyl alcohol이 염기와 반응하여 isopropoxide가 되어 chloroacetyl기와 반응하여 chloro기 대신에 도입되어 얻어진 것으로 생각된다. 반면 화합물 2를 비양성자성 용매인 methylene chloride와 methanol(10 : 1) 용매에서 금속 Na를 가하여 반응시킨 경우는 methoxy기가 치환된 (±)-*cis*-*N*-methoxyacetamino-1-indanol(5)이 20% 생성되었고 대부분은 반응하지 않고 출발물질로 회수되었다. ¹H-NMR spectrum 측정 결과 3.46 ppm에서 methoxy proton을 확인할 수 있었다. Oxazine 환을 합성하기 위하여 화합물 2을 무수benzene에 용해시키고 NaH와 반응시켜 one step으로 (±)-*cis*-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazin-3(2H)-one(6)을 합성하였다. ¹H-NMR spectrum에서 4.23 ppm에서

oxazine환의 2번 proton을 확인하였다. 화합물 **6**를 질산과 황산의 혼산과 반응시켜 8번 위치에 nitration시켰으며 이는 aromatic proton이 하나 감소됨과 동시에 downfield된 aromatic proton peak로부터 확인하였다. 이를 LiAlH₄를 사용하여 3 위치의 carbonyl기를 환원하였고 2.68과 3.60ppm에서 두 개의 CH₂ proton가 확인된 (±)-cis-8-nitro-2,3,4,4a,5,9b-hexahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazine(**8**)을 얻었다. 화합물 **8**의 nitro 기를 amino group으로 환원시킨 화합물 **9**를 얻었으며 4.86 ppm에서 NH₂의 proton peak를 확인하였다. 이를 aminothiazole ring으로 합성하기 위하여 KSCN과 빙초산 조건에서 반응시켜 (±)-cis-8-amino-2,3,4,4a,5,9b-hexahydrothiazolo[4,5-f]indeno[1,2-b][1,4]-oxazine(**10**)을 합성하였으며, ¹³C-NMR spectrum의 169.1 ppm에서 특징적인 aminothiazole ring carbon 가 확인되었다.

감사의 말씀

교내연구비를 지원해 주신 대구가톨릭대학교에 감사를 드립니다.

참고문헌

- 1) Keabian, J. W. and Calne, D. B. : Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93 (1979).
- 2) Levant, B. : The D₃ dopamine receptor; Neurobiology and potential clinical relevance. *Pharmacol. Rev.* **49**(3), 231 (1997).
- 3) Jean, J. C., Wise, L. D., Caprathe, B. W., Teclé, H., Bergmeier, S., Humblet, C. C., Heffner, T. G., Meltzer, L. T. and Pugsley, T. A. : 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-1-alkyl-3-pyridinyl)-2-thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties. *J. Med. Chem.* **33**, 311 (1990).
- 4) Mierau, J., Schnider, F. J., Ensinger, H. A., Chio, C. L., Lajiness, M. E. and Huff, R. M. : Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D₂, D₃ and D₄ receptor. *Eur. J. Pharmacol.* **290**, 29 (1995).
- 5) James, P. B. Jr. and Montford, E. P. : Pramipexole-a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J. Neuro. Sci.* **163**, 25 (1999).
- 6) Bonne, C., Latour, E., Muller, P., Kozak, Y., Fature, J. P., Malet, F., Colin, J., Tissot, M., Giroud, J. P., Maghni, K., Griswold, D. E. and Coquelet, C. : 2-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)aminothiazole hydrochloride as a inhibitor of cyclooxygenase and a free radical scavenger. 2nd communication: anti-inflammatory activity. *Arzneimittelforschung* **39**, 1246 (1981).
- 7) Hall, E. D., Andrus, P. K., Oostveen, J. A., Althaus, J. S. and Vonvoigtlander, P. F. : Neuroprotective effects of the dopamine D₂/D₃ agonist pramipexole against postischemic or methamphetamine-induced degeneration of nigrostriatal neurons. *Brain Res.* **742**, 80 (1996).
- 8) Haadsma-Syensson, S. R., Cleek, K. A., Dinh, D. M., Duncan, J. N., haber, C. L., Huff, R. M., Lajiness, M. E., Nichols, N. F., Smith, M. W., Svensson, K. A., Zaya, M. J., Carlsson, A. and Lin, C.-H. : Dopamine D₃ receptor antagonists, 1. Synthesis and structure-activity relationships of 5,6-dimethoxy-N-alkyl- and N-alkylaryl-1-substituted-2-aminoindans. *J. Med. Chem.* **44**, 4716 (2001).
- 9) Hacksell, U., Arvidsson, L. E., Svensson U., Nilsson, J. L., Wilström, H., Lindberg, P., Sanchez, D., Hjorth, S., Carlsson, A. and Paalzow, L. : Monophenolic 2-(dipropylamino)indans and related compounds: central dopamine-receptor stimulating activity. *J. Med. Chem.* **24**, 429 (1981).
- 10) Watts, R. L. : The role of dopamine agonists in early Parkinson's disease. *Neurology* **49**, S34 (1997).
- 11) DeWald, H. A., Heffner, T. G., Jaen, J. C., Lustgarten, D. M., McPhail, A. T., Meltzer, L. T., Pugsley, T. A. and Wise, L. D. : Synthesis and dopamine agonist properties of (+)-trans-3,4,4a,10b-tetrahydro-4-propyl-2H,5H-[1]benzopyrano[4,3-b]-1,4-oxazine-9-ol and its enantiomers. *J. Med. Chem.* **33**, 445 (1990).
- 12) Pugsley, T. A., Davis, M. D., Akunne, H. C., MacKenzie, R. G., Shin, Y. H., Damsma, G., Wikström, H., Whetzel, S. Z., Georgic, L. M., Cooke, L. W., Demattos, S. B., Corbin, A. E., Glass, S. A., Wise, L. D., Dijkstra, D. and Heffner, T. G. : Neurochemical and functional characterization of the preferentially selective dopamine D₃ agonist PD 128907. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275**, 1355 (1995).
- 13) Dijkstra, D., Mulder, T. B., Rollema, H., Tepper, P. G., Van der Weide, J. and Horn, A. S. : Synthesis and pharmacology of trans-4-n-propyl-3,4,4a,10b-tetrahydro-2H,5H-1-benzopyrano[4,3-b]-1,4-oxazin-7- and 9-ols: the significance of nitrogen pKa values for central dopamine receptor activation. *J. Med. Chem.* **31**, 2178 (1988).