



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0101295
(43) 공개일자 2023년07월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 417/12 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01) A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)	(71) 출원인 한밭대학교 산학협력단 대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
(52) CPC특허분류 C07D 417/12 (2013.01) A23L 33/10 (2022.01)	(72) 발명자 박정호 대전광역시 유성구 노은동로87번길 12-10(노은동)
(21) 출원번호 10-2021-0191281	황지현 대전광역시 중구 모암로17번길 61(옥계동)
(22) 출원일자 2021년12월29일	(74) 대리인
심사청구일자 2021년12월29일	특허법인오암

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 신규한 티아졸 유도체의 합성방법 및 상기 유도체를 함유한 콜린분해효소 억제 활성이 있는 알츠하이머 질환 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 티아졸 유도체를 함유하는 콜린에스터라아제(ChE) 억제 활성이 있는 알츠하이머 질환의 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서 L-cysteine과 nitrile 화합물을 이용하여 다양한 생물학적 활성을 가진 헤테로 고리인 thiazole 중간체를 제조 후 다양한 아민들과 합성하여 ChE 억제활성을 측정한 바, BuChE(Butyrylcholinesterase)이 선택적으로 좋은 것으로 확인된다. 따라서, 본 발명의 화합물들이 신규한 알츠하이머 질환 치료제로서 용이하게 이용될 수 있음을 입증한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/427 (2013.01)

A61K 31/454 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

C07D 417/14 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/322 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345345068
과제번호	2017R1D1A1B04028757
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구
연구과제명	신규 알츠하이머 병 치료제 개발을 위한 콜린분해 효소 저해 및 항염증 활성을 갖는
항산화 천연물 유도체 합성	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한밭대학교 산학협력단
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

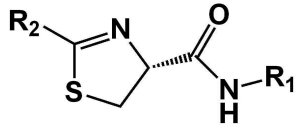
명세서

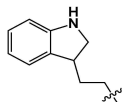
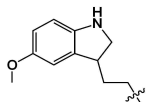
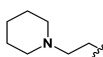
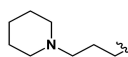
청구범위

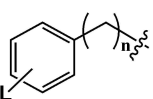
청구항 1

하기 화학식 1의 신규한 티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R₁은 , ,  또는 에서 선택되며,

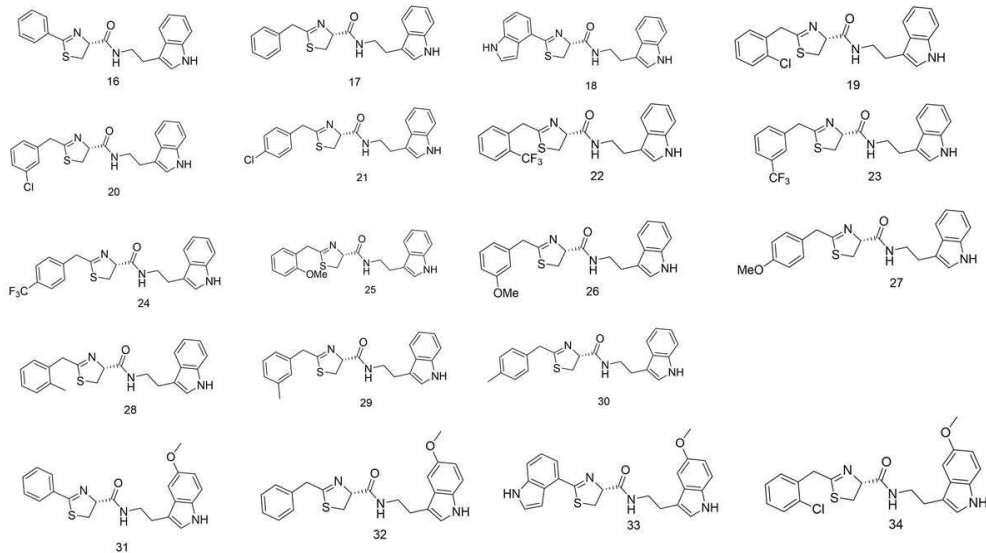
R₂는  또는 이고,

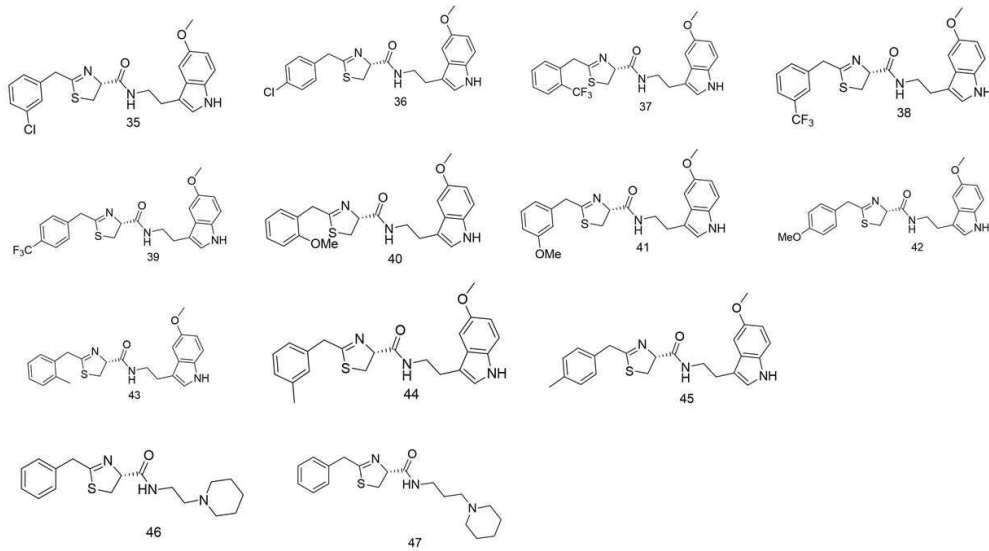
상기 R₂에서 n은 0 또는 1이고, L은 Cl, CF₃, OMe 또는 CH₃에서 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 16 내지 47 중에서 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 신규한 티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

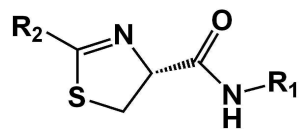




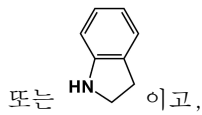
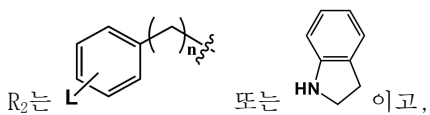
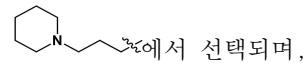
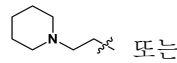
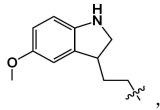
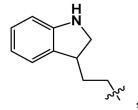
청구항 3

하기 화학식 1의 신규한 티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R_1 은

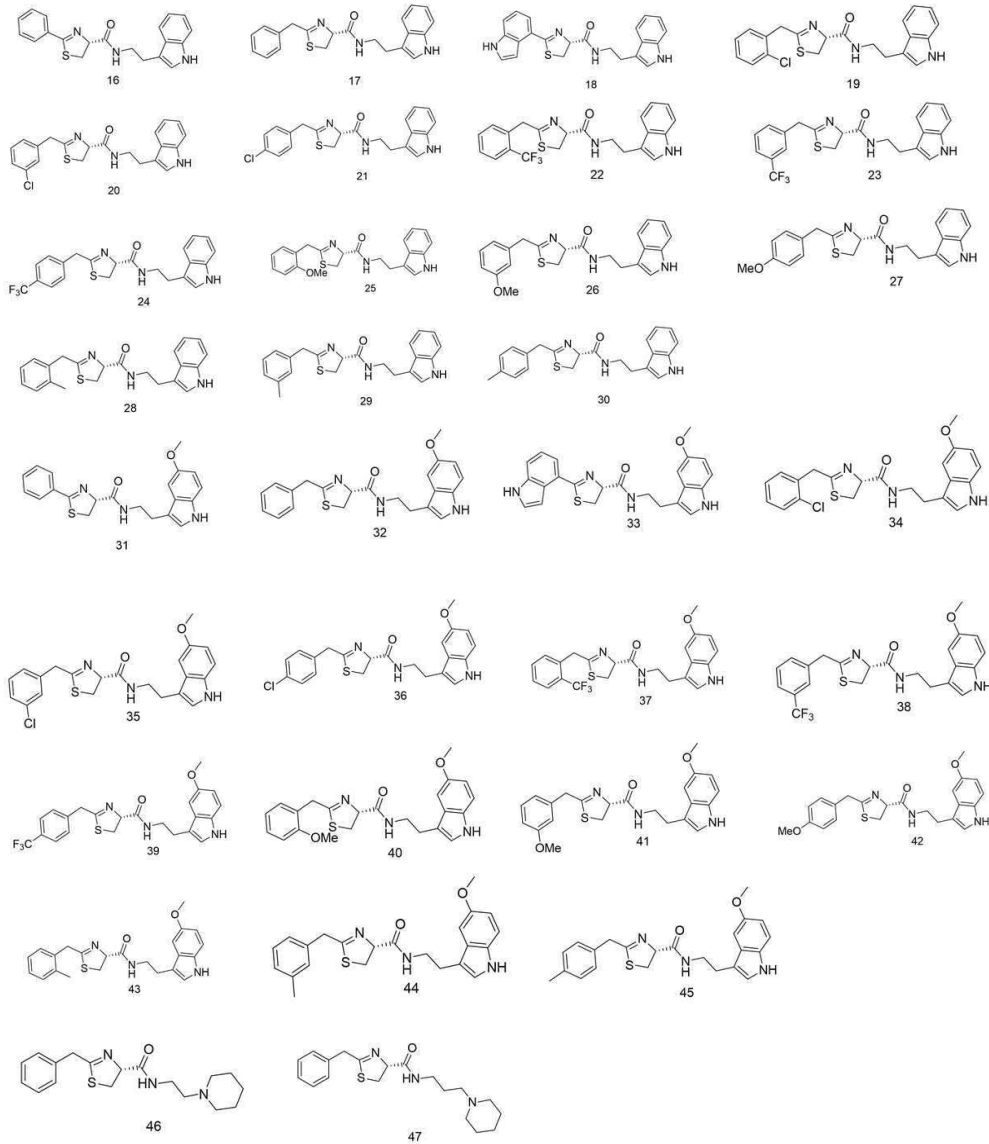


상기 R_2 에서 n 은 0 또는 1이고, L 은 Cl, CF_3 , OMe 또는 CH_3 에서 선택됨.

청구항 4

제3항에 있어서,

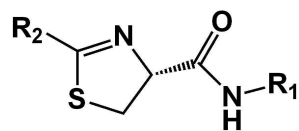
상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 16 내지 47 중에서 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 알츠하이머 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

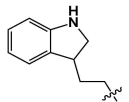
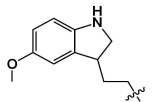
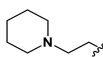
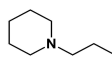


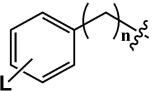
청구항 5

하기 화학식 1의 신규한 티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R_1 은 , ,  또는 에서 선택되며,

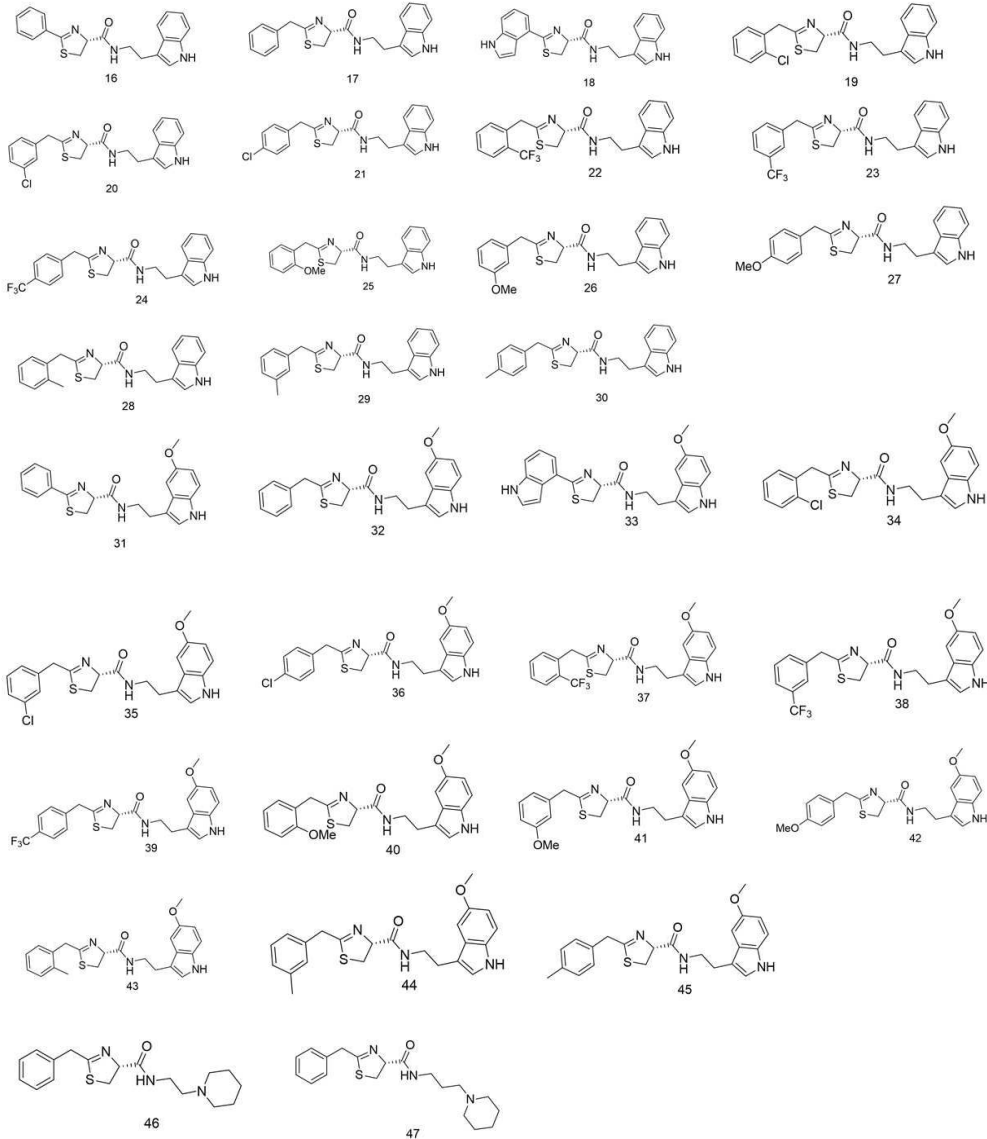
R_2 는  또는 이고,

상기 R_2 에서 n 은 0 또는 1이고, L 은 Cl , CF_3 , OMe 또는 CH_3 에서 선택됨.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 16 내지 47 중에서 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 알츠하이머 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 티아졸 유도체의 합성방법 및 상기 유도체를 함유한 콜린분해효소 억제 활성이 있는 알츠하이머 질환 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전세계적으로 고령인구가 늘어나고, 2067년에는 고령인구인 65세 이상의 인구비율이 18.6%가 될 것으로 전망하고 있다. 그리고 OECD에서 발표한 'OECD 보건통계 2021'에 따르면 OECD 국가의 평균 기대수명은 81.0년이고 꾸준히 증가하고 있기 때문에 고령인구의 비율은 계속해서 증가될 것으로 보인다. 세계적으로 고령화로 인한 치매 환자의 수도 급격히 증가하고 있으며, 65세 이상 노인에게서 5~10%의 유병률을 보인다. 나이가 증가할수록 유병률도 5세 기준으로 2배씩 증가하고 있어 이러한 결과를 통해 치매 치료제의 필요성이 나날히 증가하고 있다.

[0003] 치매는 후천적으로 기억력 감퇴 뿐만 아니라 언어능력, 시공간 파악 등 다양한 정신 능력에 장애가 발생하여 지

적인 기능의 지적인 기능의 지속적인 감퇴가 일어나 일상생활을 제대로 수행하지 못하는 병이다. 치매의 종류에는 알츠하이머성 질환(Alzheimer's Disease; AD), 혈관성 치매 등이 있는데, 이 중에서 AD가 전체 치매의 50~60%를 차지한다. AD의 원인과 발병기전은 아직 완전히 밝혀지지 않아 여러가지 가설을 근거로 치료제를 개발하고 있는 실정이다. 이 중에서 β -아밀로이드 가설, 타우 단백질 과인산화, 콜린성 가설 등이 우세하고, 현재 임상 실험 중인 후보물질은 대부분 항 아밀로이드, 항 타우를 타겟으로 실험을 진행 중이다. 그런데, AD 치료제의 매출의 대부분을 차지하고 있는 것은 콜린성 가설을 근거한 것이고, 현재까지 개발되어 판매되고 있는 치료제들의 대부분이 ChE(Cholinesterase)를 타겟으로 하고 있다. 최근 항 아밀로이드를 타겟으로하는 치료제가 FDA에 승인되었으나 승인되기 전 오랫동안 승인된 치료제가 없었음을 감안하면, 아직까지 ChE 억제제 계열의 치료제에 대한 개발이 많이 필요한 상태이다.

[0004] 한편, 현재 시중에 판매되고 있는 치료제들은 AChE(Acetylcholinesterase)를 주로 또는 AChE와 BuChE(Butyrylcholinesterase)를 동시에 억제하는데, 이 치료제들은 구토와 설사 등의 부작용을 동반하고 있어, 더 나은 치료제의 개발이 필요하다. 또한 AD가 진행될 때, 뇌의 AChE의 활성 수치는 55~67%로 감소하는 반면 BuChE의 활성은 120%로 증가하는데, 이는 AD 말기에 BuChE가 중요한 역할을 한다는 것을 입증하는 것이기에, BuChE를 선택적으로 억제할 수 있는 치료제의 개발이 시급하다고 할 수 있다.

[0005] 이에 본 발명자들은 신규한 thiazole 유도체를 합성하고 ChE 억제 활성을 측정함으로써 BuChE를 선택적으로 억제할 수 있는 신규한 형태의 다양한 AD 치료제를 발굴할 수 있게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2021-0046424호 (발명의 명칭 : 신규한 리포익산-헥테로사이클 싸이오아세탈 화합물 및 그의 용도, 출원인 : 한밭대학교 산학협력단, 공개일 : 2021년04월28일)

(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허 제10-2255957호 (발명의 명칭 : 신규한 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 및 이를 포함하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물, 출원인 : 한밭대학교 산학협력단, 등록일 : 2021년05월18일)

(특허문헌 0003) 대한민국 등록특허 제10-2255957호 (발명의 명칭 : 신규한 리포익산 / 4-아미노 벤질 피페리딘 진주게이트 화합물 및 그의 용도, 출원인 : 한밭대학교 산학협력단, 등록일 : 2015년08월26일)

발명의 내용

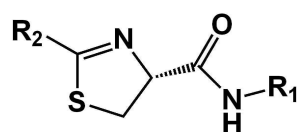
해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 신규한 티아졸 유도체의 합성방법 및 상기 유도체를 함유한 콜린분해효소 억제 활성이 있는 알츠하이머 질환 치료용 조성물을 제공하는 데에 있다.

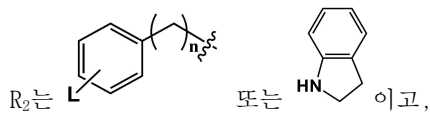
과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 하기 화학식 1의 신규한 티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0009] [화학식 1]

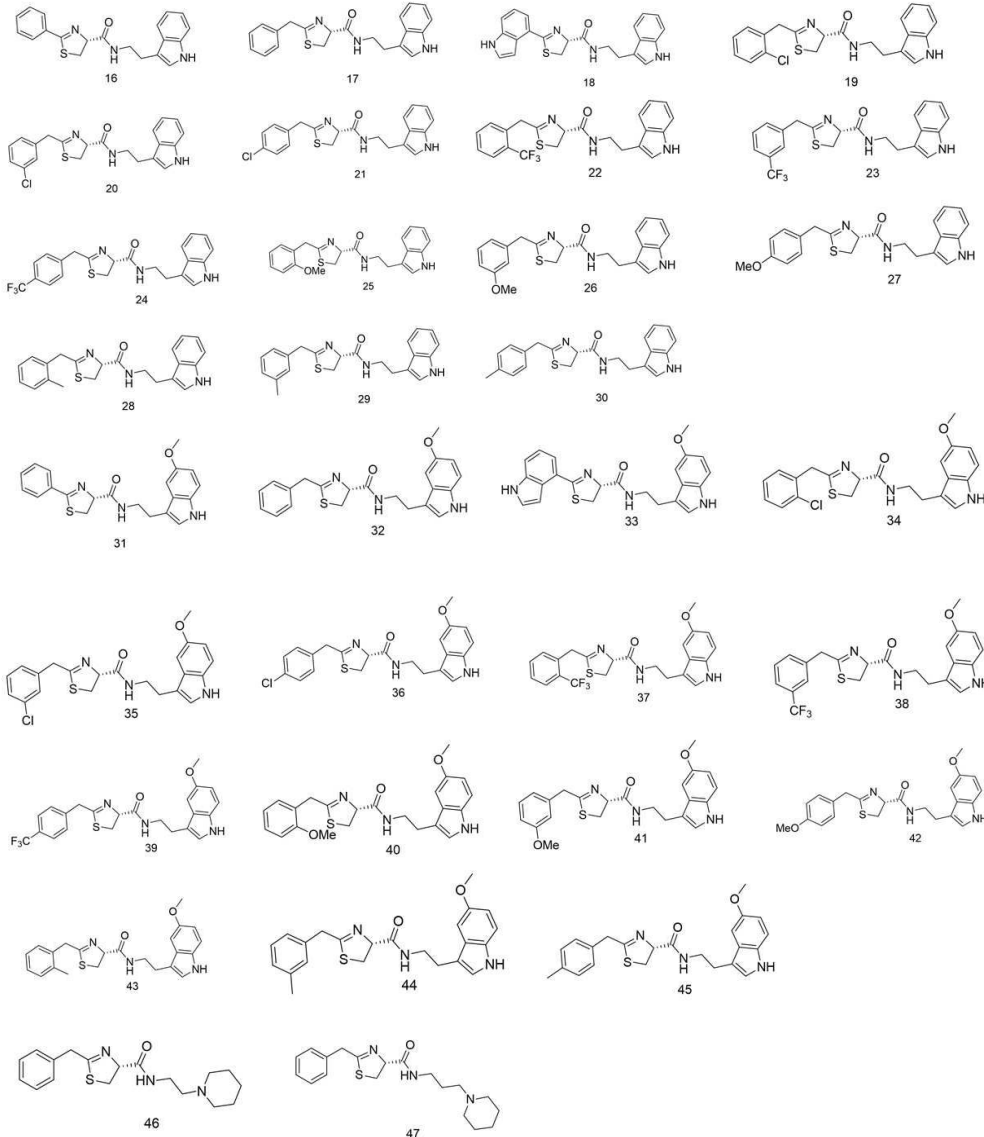


[0011] 상기 화학식 1에서 R₁은 에서 선택되며,



상기 R₂에서 n은 0 또는 1이고, L은 Cl, CF₃, OMe 또는 CH₃에서 선택된다.

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 16 내지 47 중에서 1종 이상 선택되는 것일 수 있다.



또다른 양태에서 본 발명은 상기 화학식 1의 신규한 티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 알츠하이머 질환의 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 상기 신규한 티아졸 유도체 화합물을 함유하는 알츠하이머 질환의 치료용 약학 조성물을 제공하는데, 상기 화합물은 본 발명의 약학 조성물에 0.001~30 중량% 하여 첨가될 수 있다. 상기 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분,

탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0019] 또한 본 발명의 약학 조성물은 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염, 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라긴산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의 염 등을 포함한다.

[0020] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중과, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0021] 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0022] 또한, 본 발명은 상기 신규한 티아졸 유도체 및 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 포함하는 알츠하이머 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다. 상기 화합물은 본 발명의 건강기능식품에 0.001~30 중량%로 하여 첨가될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명의 화합물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 드링크제, 육류, 소세지, 빵, 캔디류, 스낵류, 면류, 아이스크림, 유제품, 스프, 이온음료, 음료수, 알코올 음료, 껌, 차 및 비타민 복합제 등이 있다.

발명의 효과

[0023] 본 발명은 신규한 티아졸 유도체를 함유하는 콜린에스터라아제(ChE) 억제 활성이 있는 알츠하이머 질환의 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서 L-cysteine과 nitrile 화합물을 이용하여 다양한 생물학적 활성을 가진 히드로 고리인 thiazole 중간체를 제조 후 다양한 아민들과 합성하여 ChE 억제활성을 측정한 바, 대부분의 화합물이 BuChE(Butyrylcholinesterase)이 선택적으로 좋은 것으로 확인된다. 따라서, 본 발명의 화합물들이 신규한 알츠하이머 질환 치료제로서 용이하게 이용될 수 있음을 입증한다.

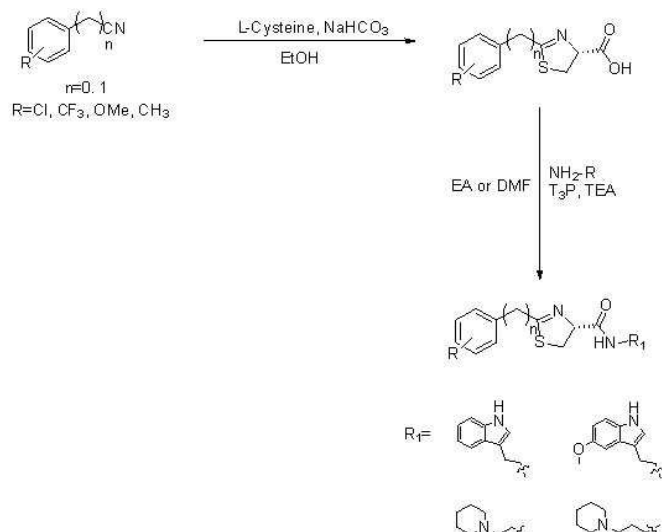
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지도록, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[화합물의 합성]

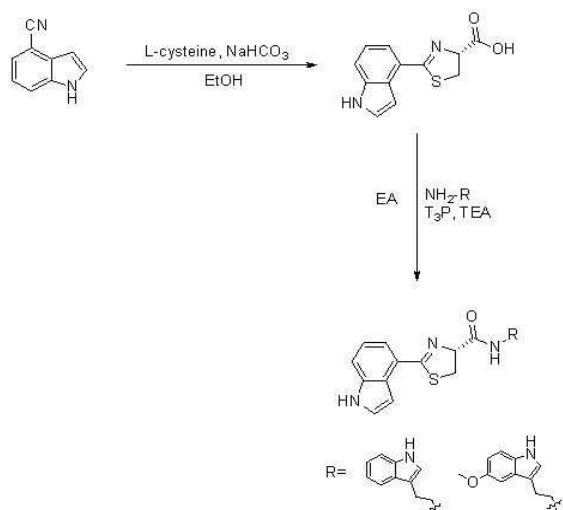
[0026] 본 발명의 화합물은 하기 반응식 1 또는 반응식 2를 통해 합성한다. 각 합성의 실시예는 다음과 같다.

[0027] [반응식 1]



[0028]

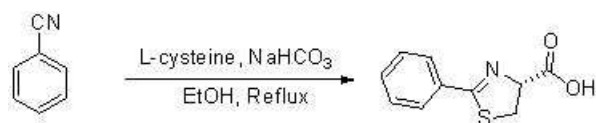
[0029] [반응식 2]



[0030]

[0031] 실시예 1.

[0032] (R)-2-phenyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 1)



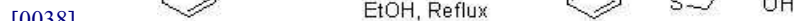
[0033]

[0034] Ar(Argon) purge를 하고 benzonitrile (0.5ml, 4.85mmol)를 EtOH에 넣은 후 sodium bicarbonate (1.63g, 19.4mmol)를 가하고, 10분 후 L-cysteine을 첨가하여 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM (Dichloromethane)을 넣어 녹이고 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX (n-Hexane)으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (888mg, 88.3% yield)을 얻었다.

[0035] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.45 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43~7.51 (m, 3H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H)

[0036] 실시예 2.

[0037] (R)-2-benzyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 2**)

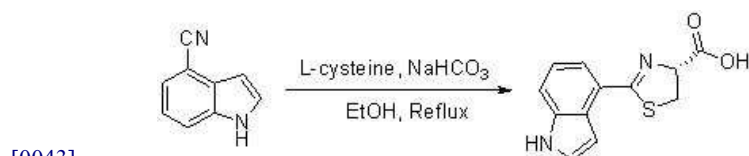


[0039] Ar purge를 하고 benzylnitrile (0.29ml, 2.56mmol)를 EtOH에 넣은 후 sodium Bicarbonate (0.86g, 10.2mmol)를 가하고, 10분 후 L-cysteine (0.54g, 3.07mmol)을 첨가하여 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹이고 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹여주었고, HEX으로 재결정하여 노란색의 고체 화합물 (743mg, 56.6% yield)을 얻었다.

[0040] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.29 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (br, 2H), 4.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21~7.32 (m, 5H)

[0041] 실시예 3.

[0042] (R)-2-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 3**)

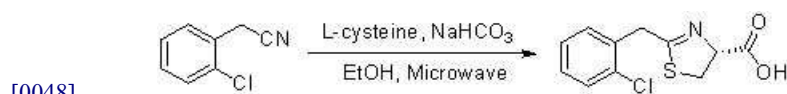


[0044] Ar purge를 하고 4-cyanoindole (0.23g, 1.62mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.36g, 4.31mmol)을 가하고, 10분 후 L-cysteine (0.13g, 1.08mmol)을 첨가하여 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 MeOH를 넣고 녹지 않은 고체를 filter 후 DCM을 넣어 녹여준 후 액체를 버렸다. 얻은 고체를 물에 넣고 DCM을 추가한 후 물 층을 추출하였다. 이 과정을 한 번 더 반복하여 물 층을 얻고 감압 농축하여 화합물 (461mg, 115% yield)을 얻었다.

[0045] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.45 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 11.52 (s, 1H)

[0046] 실시예 4.

[0047] (R)-2-(2-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 4**)

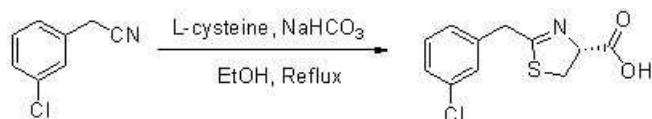


[0049] Ar purge를 하고 2-chlorophenylacetonitrile (0.3g, 1.98mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.67g, 7.92mmol)를 가하고, L-cysteine (0.29g, 1.65mmol)을 첨가하여 Microwave로 80°C 4시간 반응시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM을 넣어 녹여준 후 HEX으로 재결정하여 흰색 고체 화합물 (108mg, 25.6% yield)을 얻었다.

[0050] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.33 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28~7.30 (m, 2H), 7.42~7.45 (m, 2H)

[0051] 실시예 5.

[0052] (R)-2-(3-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 5**)



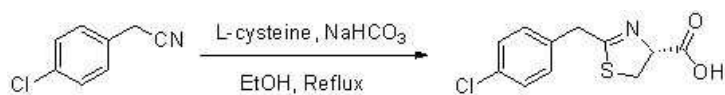
[0053]

[0054] Ar purge를 하고 3-chlorophenylacetonitrile (0.16ml, 1.32mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.44g, 5.28mmol)를 가하고, 10분 후 L-cysteine (0.28g, 1.58mmol)을 첨가하여 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 주황색 품 형태의 화합물 (283mg, 83.6% yield)을 얻었다.

[0055] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25~7.34 (m, 3H), 7.37 (s, 1H)

[0056] 실시예 6.

[0057] (R)-2-(4-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 6**)



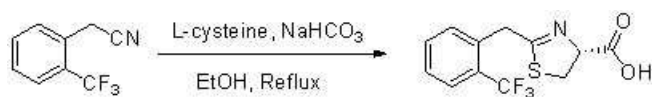
[0058]

[0059] Ar purge를 하고 4-chlorophenylacetonitrile (0.3g, 1.98mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.665g, 7.92mmol)를 가하고, L-cysteine (0.42g, 2.37mmol)을 첨가하여 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고, HEX으로 재결정하여 흰색 고체 화합물 (467mg, 92.4% yield)을 얻었다.

[0060] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.33 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 7.33 (d, J = 10.0 Hz, 4H)

[0061] 실시예 7.

[0062] (R)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 7**)



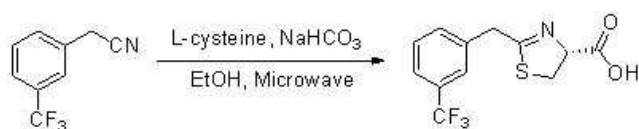
[0063]

[0064] Ar purge를 하고 2-(trifluoromethyl)phenylacetonitrile (0.3g, 1.62mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.54g, 6.48mmol)를 가하고, L-cysteine (0.34g, 1.94mmol)을 첨가하여 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 갈색 고체 화합물 (112mg, 23.9% yield)을 얻었다.

[0065] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.34 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.95 (br, 2H), 4.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

[0066] 실시예 8.

[0067] (R)-2-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 8**)



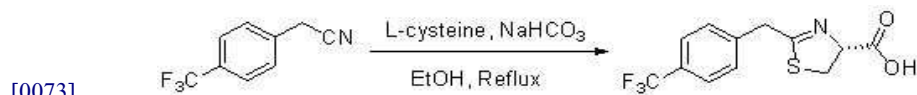
[0068]

[0069] Ar purge를 하고 3-(trifluoromethyl)phenylacetonitrile (0.3g, 1.62mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.54g, 6.48mmol)를 가하고, L-cysteine (0.34g, 1.37mmol)을 넣은 후 Microwave로 80℃에서 3시간 반응시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 filter된 고체 화합물을 녹여 노란 색의 액체 화합물 (100mg, 25.2% yield)을 얻었다.

[0070] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.33 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59~7.69 (m, 3H)

[0071] 실시예 9.

[0072] (R)-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 9)

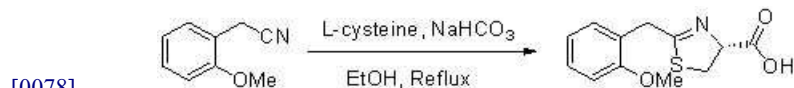


[0074] Ar purge를 하고 4-(trifluoromethyl)phenylacetonitrile (0.3g, 1.62mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.54g, 6.48mmol)를 가하고, L-cysteine (0.34g, 1.94mmol)을 넣은 후 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 노란 색의 고체 화합물 (547mg, 117% yield)을 얻었다.

[0075] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.32 (s, 1H), 3.50 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H)

[0076] 실시예 10.

[0077] (R)-2-(2-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 10)

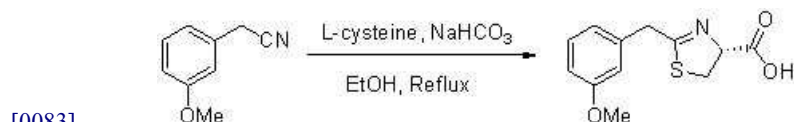


[0079] Ar purge를 하고 2-Methoxyphenylacetonitrile (0.3g, 2.04mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.685g, 8.16mmol)를 가하고, L-cysteine (0.43g, 2.45mmol)을 넣은 후 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 갈색 고체 화합물 (212mg, 41.5% yield)을 얻었다.

[0080] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.26 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.73 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.60 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[0081] 실시예 11.

[0082] (R)-2-(3-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 11)



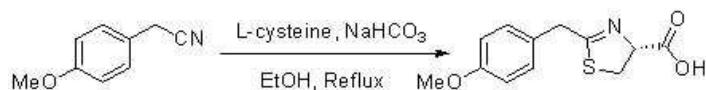
[0084] Ar purge를 하고 3-Methoxyphenylacetonitrile (0.3g, 2.04mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.685g, 8.16mmol)를 가하고, L-cysteine (0.43g, 2.45mmol)을 넣은 후 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 filter된 고체 화합물을 녹여 주황 품 형태의 화합물 (642mg, 125% yield)을 얻었다.

[0085] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.30 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.83~6.86 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H)

[0086] 실시예 12.

[0087] (R)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 12)

[0088]



[0089]

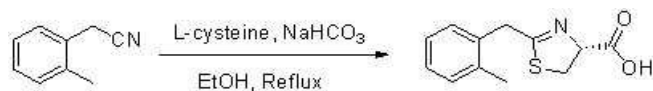
Ar purge를 하고 4-Methoxyphenylacetonitrile (0.3g, 2.04mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.685g, 8.16mmol)를 가하고, L-cysteine (0.43g, 2.45mmol)을 넣은 후 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (476mg, 92.8% yield)을 얻었다.

[0090] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.27 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.69 (br, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.60 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H)

[0091] 실시예 14.

[0092] (R)-2-(2-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 13)

[0093]



[0094]

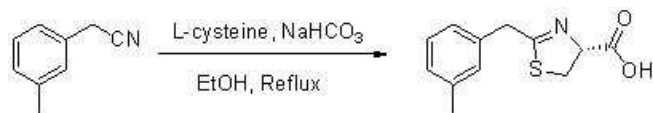
Ar purge를 하고 o-tolylacetonitrile (0.3g, 2.29mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.77g, 9.15mmol)를 가하고, L-cysteine (0.48g, 2.74mmol)을 넣은 후 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압 농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 노란 색의 고체 화합물 (322mg, 59.8% yield)을 얻었다.

[0095] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.26(s, 3H), 3.29 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10~7.14 (m, 3H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H)

[0096] 실시예 14.

[0097] (R)-2-(3-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 14)

[0098]



[0099]

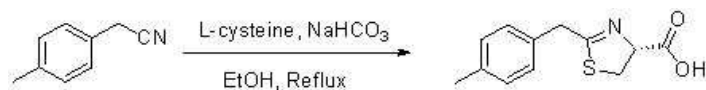
Ar purge를 하고 m-xylacetonitrile (0.3g, 2.29mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.77g, 9.15mmol)를 가하고, L-cysteine (0.48g, 2.74mmol)을 넣은 후 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 filter된 고체 화합물을 녹여 노란 색의 폼 형태의 화합물 (555mg, 103% yield)을 얻었다.

[0100] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.27 (s, 3H), 3.29 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03~7.08 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H)

[0101] 실시예 15.

[0102] (R)-2-(4-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 15**)

[0103]



[0104]

Ar purge를 하고 p-tolylacetonitrile (0.3g, 2.29mmol)을 EtOH에 넣은 후 Sodium Bicarbonate (0.77g, 9.15mmol)를 가하고, L-cysteine (0.48g, 2.74mmol)을 넣은 후 reflux로 overnight 시켰다. 반응 확인 후 감압 농축하여 농축물 얻고 이를 DCM을 넣어 녹여준 후 filter하여 액체를 얻었다. 얻은 액체를 감압 농축하고, 수득한 농축물을 소량의 DCM으로 녹이고 HEX으로 재결정하여 filter된 고체 화합물을 녹여 노란 색의 폼 형태의 화합물 (689mg, 127% yield)을 얻었다.

[0105]

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.26 (s, 3H), 3.26 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.71 (br, 2H), 4.59 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H)

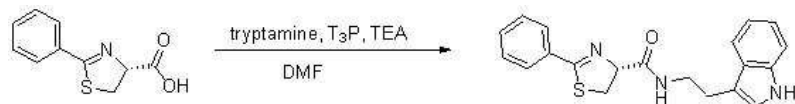
[0106]

실시예 16.

[0107]

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 16**)

[0108]



[0109]

Ar purge를 하고 (R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-phenyl- 4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 1**) (0.15g, 0.74mmol)와 tryptamine (0.46g, 2.90mmol)을 DMF (Dimethylformamide)에 넣고, TEA (Triethylamine; 0.69g, 2.17mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (1.38g, 2.17mmol)를 넣고 25℃에서 overnight 한다. 물층의 pH를 2~3으로 맞춘 후 EA (Ethyl Acetate)로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하였다. 다음으로 유기층을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=2:1)로 분리하여 흰색 폼 형태의 화합물 (148mg, 57%yield)을 얻었다.

[0110]

TLC (Thin layer chromatography): DCM:MeOH=19:1, R_f (Retardation factor) = 0.7

[0111]

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.37~3.47 (m, 2H), 3.53~3.58 (m, 1H), 3.68 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 0.8 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 0.8 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (br, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48~7.52 (m, 2H), 7.55~7.59 (m, 2H), 7.81~7.84 (m, 2H), 8.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

[0112]

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.58, 35.48, 40.25, 79.84, 111.84, 112.15, 118.71, 118.80, 121.40, 123.15, 127.70, 128.71 (2C), 129.24 (2C), 132.22, 132.88, 136.74, 168.56, 170.41

[0113]

ESI-MS: m/z [M+H] $^+$ 350.1 (calcd 349.2).

[0114]

실시예 17.

[0115]

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-benzyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 17**)

[0116]



[0117]

Ar purge를 하고 (R)-2-benzyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**2**) (0.10g, 0.45mmol)와 tryptamine (0.29g, 1.81mmol)을 EA에 넣고, TEA (0.19ml, 1.36mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 EA 용액 (0.86g, 1.36mmol)를 넣고 25℃에서 overnight 한다. 100ml H_2O 를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. EA층을 MgSO_4 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (DCM:MeOH=19:1)로 분리하여 노란 색의 액체 형태의 화합물 (57mg, 34.85% yield)을 얻었다

[0118] **TLC:** DCM:MeOH=19:1, $R_f = 0.7$

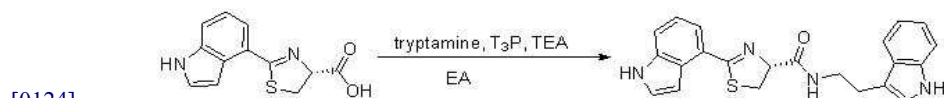
[0119] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.37~3.50 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (br, 1H), 7.25~7.35 (m, 6H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

[0120] $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.58, 35.85, 40.12, 40.24, 79.28, 111.85, 112.10, 118.72, 118.78, 121.41, 127.43, 127.69, 128.97 (3C), 129.52 (3C), 136.61, 136.75, 171.45

[0121] **ESI-MS:** m/z [M+H]⁺ 363.9 (calcd 363.14).

[0122] **실시예 18.**

[0123] (R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 18**)



[0125] Ar purge를 하고 (R)-2-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 3**) (0.2g, 0.81mmol)와 tryptamine (0.52g, 3.25mmol)을 EA에 넣고, TEA (0.34ml, 2.44mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 EA 용액 (0.73ml, 1.05mmol)을 가하고 25℃에서 overnight 한다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=1:1)로 분리하고 EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (43mg, 13.2%yield)을 얻었다.

[0126] **TLC:** DCM:MeOH=19:1, $R_f = 0.8$

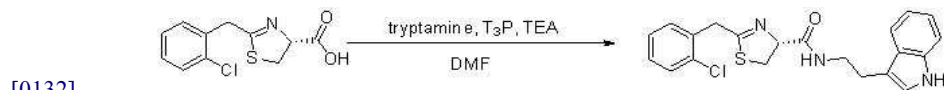
[0127] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42~3.53 (m, 3H), 3.62 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.15~7.19 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 11.41 (s, 1H)

[0128] $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.65, 34.41, 40.14, 80.44, 103.17, 111.85, 112.08, 115.59, 118.72, 118.82, 120.89, 121.42, 122.55, 123.20, 124.19, 125.90, 127.67, 127.76, 136.80, 136.90, 168.57, 170.64

[0129] **ESI-MS:** m/z [M+H]⁺ 389.2 (calcd 388.14).

[0130] **실시예 19.**

[0131] (R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(2-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 19**)



[0133] Ar purge를 하고 (R)-2-(2-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 4**) (0.1g, 0.39mmol)와 tryptamine (0.25g, 1.56mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.16ml, 1.17mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.35ml, 0.60mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=97:3)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (66mg, 42.87%yield)을 얻었다.

[0134] **TLC:** DCM:MeOH=19:1, $R_f = 0.8$

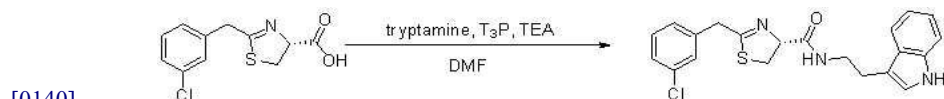
[0135] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.37~3.51 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (br, 1H), 7.29~7.34 (m, 3H), 7.40~7.45 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)

[0136] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.57, 35.75, 39.39, 40.10, 79.18, 111.85, 112.04, 118.72, 117.76, 121.41, 123.14, 127.66, 127.84, 129.60, 129.76, 132.15, 134.02, 134.58, 136.74, 170.33 (2C)

[0137] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 397.8 (calcd 397.10).

[0138] 실시예 20.

[0139] (R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(3-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 20)



[0141] Ar purge를 하고 (R)-2-(3-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 5) (0.15g, 0.59mmol)와 tryptamine (0.38g, 2.35mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.25ml, 1.76mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.53ml, 0.91mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=97:3)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (120mg, 51.42%yield)을 얻었다.

[0142] TLC: DCM:MeOH=19:1, R_f = 0.8

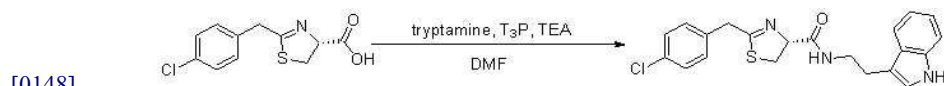
[0143] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 6.0, 14.4 Hz, 2H), 3.43~3.52 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (br, 1H), 7.23~7.27 (m, 1H), 7.31~7.34 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)

[0144] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.60, 35.93, 39.50, 40.16, 79.26, 111.85, 112.10, 118.71, 117.78, 121.41, 123.13, 127.46, 127.68, 128.33, 129.37, 130.79, 133.49, 136.73, 139.13, 170.35, 170.77

[0145] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 398.1 (calcd 397.10).

[0146] 실시예 21.

[0147] (R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(4-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 21)



[0149] Ar purge를 하고 (R)-2-(4-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 6) (0.08g, 0.31mmol)와 tryptamine (0.20g, 1.25mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.13ml, 0.94mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.28ml, 0.48mmol)를 넣고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (48mg, 38.86%yield)을 얻었다.

[0150] TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

[0151] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.37~3.51 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (br, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz,

2H), 7.33~7.36 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.55, 35.92, 39.33, 40.09, 79.26, 111.85, 112.09, 118.72, 118.78, 121.42, 123.15, 127.69, 128.89 (2C), 131.41 (2C), 132.16, 135.67, 136.74, 170.37, 171.05

ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 398.1 (calcd 397.10).

실시예 22.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 22)



Ar purge를 하고 (R)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 7) (0.082g, 0.28mmol)와 tryptamine (0.18g, 1.13mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.12ml, 0.85mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.27ml, 0.46mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (66mg, 54.05%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, $R_f = 0.5$

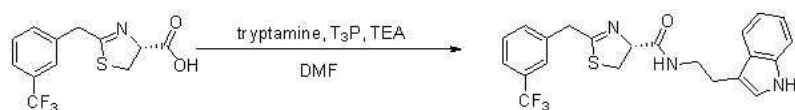
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.39 (q, $J = 6.4, 12.8$ Hz, 2H), 3.40~3.52 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (br, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48~7.56 (m, 3H), 7.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.54, 35.79, 37.02, 37.03, 40.11, 79.24, 111.85, 112.06, 118.71, 117.75, 121.41, 123.12, 126.34, 136.40, 127.67, 128.33, 132.85, 133.09, 134.78, 136.74, 170.24, 170.38.

ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 432.2 (calcd 431.13).

실시예 23.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 23)



Ar purge를 하고 (R)-2-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 8) (0.1g, 0.35mmol)와 tryptamine (0.22g, 1.38mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.31ml, 1.04mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.31ml, 0.53mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=2:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=19:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (62mg, 41.93%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, $R_f = 0.5$

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.39 (q, $J = 6.8, 13.2$ Hz, 2H), 3.43~3.52 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14

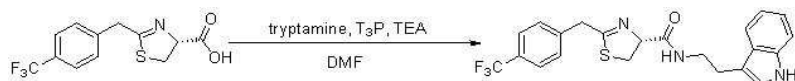
(br, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53~7.64 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.57, 35.95, 39.51, 40.16 (2C), 79.27 (2C), 111.84, 112.09, 118.70 (2C), 118.76, 121.40, 123.12, 127.68, 129.98 (2C), 133.79, 136.72, 138.15, 170.32, 170.71

ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 432.2 (calcd 431.13).

실시예 24.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 24)



Ar purge를 하고 (R)-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 9) (0.2g, 0.69mmol)와 tryptamine (0.44g, 2.77mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.29ml, 2.07mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.62ml, 1.06mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, DCM으로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 노란 색의 고체 화합물 (47mg, 16.00%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, $R_f = 0.4$

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.40 (q, $J = 7.2, 14.0$ Hz, 2H), 3.43~3.53 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.99 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (br, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.54, 36.00, 39.71, 40.08 (2C), 79.26, 111.85, 112.08, 118.71, 118.77, 121.42, 123.14, 125.76, 125.80, 127.69, 130.40 (3C), 136.74, 141.50, 170.31, 170.54

ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 432.2 (calcd 431.13).

실시예 25.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(2-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 25)



Ar purge를 하고 (R)-2-(2-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 10) (0.2g, 0.80mmol)와 tryptamine (0.51g, 3.18mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.33ml, 2.39mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.72ml, 1.23mmol)를 넣고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=19:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (97mg, 31.03%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, $R_f = 0.4$

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32~3.46 (m, 4H), 3.76(s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz,

¹H), 7.14 (br, 1H), 7.20 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz 1H), 7.25 (td, *J* = 1.6, 7.6 Hz 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.61, 34.77, 35.53, 40.12, 55.93, 79.15, 111.48, 111.85, 112.08, 118.72, 118.78, 120.84, 121.41, 123.15, 124.69, 127.67, 129.14, 130.95, 136.73, 157.63, 170.57, 171.67

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 394.2 (calcd 393.15).

실시예 26.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(3-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 26)



(R)-2-(3-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 11) (0.2g, 0.80mmol)와 tryptamine (0.51g, 3.18mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.33ml, 2.39mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.72ml, 1.23mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, 한 번 더 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (77mg, 24.65%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, *R_f* = 0.4

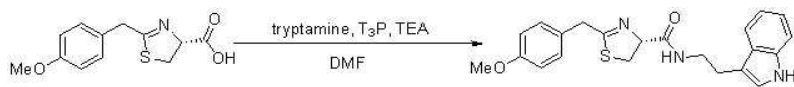
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.37-3.50 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 3H), 6.98 (td, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 7.15 (br, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 35.59, 35.85, 40.15, 55.47 (2C), 79.26, 111.85, 112.11, 112.81, 115.24, 118.71, 118.78, 121.41, 121.73, 123.13, 127.68, 130.03, 136.73, 138.04, 159.79, 170.44, 171.30

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 394.2 (calcd 393.15).

실시예 27.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 27)



Ar purge를 하고 (R)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 12) (0.2g, 0.80mmol)와 tryptamine (0.51g, 3.18mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.33ml, 2.39mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.72ml, 1.23mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, DCM으로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 갈색 고체 화합물 (62mg, 18.39%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, *R_f* = 0.4

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.36-3.48 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 5.6

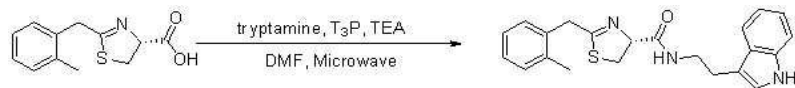
Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.58, 35.76, 39.39, 40.08, 55.51, 79.27, 111.85, 112.10, 114.37 (2C), 118.72, 118.79, 121.42, 123.14, 127.69, 128.45, 130.60 (2C), 136.74, 158.74, 170.49, 172.06

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 394.2 (calcd 393.15).

실시예 28.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(2-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 28)



(R)-2-(2-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 13) (0.15g, 0.64mmol)와 tryptamine (0.41g, 2.55mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.27ml, 1.91mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.57ml, 0.97mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1) 후, column chromatography (DCM:MeOH=19:1)로 분리 후 column chromatography (EA:HEX=2:1) 분리하여 투명한 액체 화합물 (82mg, 34.14%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.5

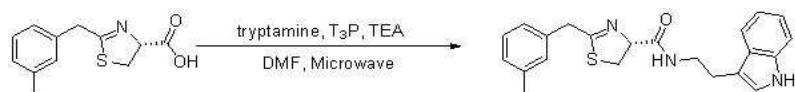
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.24 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.37~3.47 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.97 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13~7.16 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz 1H), 7.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 19.65, 25.58, 35.54, 38.39, 40.10, 79.30, 111.85, 112.08, 118.72, 118.77, 121.41, 123.13, 126.46, 127.68, 127.72, 130.38, 130.56, 135.20, 136.75, 137.23, 170.40, 171.40

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 378.2 (calcd 377.16).

실시예 29.

(R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(3-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 29)



(R)-2-(3-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 14) (0.2g, 0.85mmol)와 tryptamine (0.54g, 3.40mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.36ml, 2.55mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.77ml, 1.32mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (EA:HEX=2:1)으로 분리 후 EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 노란 색의 액체 화합물 (77mg, 24.65%yield)을 얻었다.

TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.27 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.37~3.49 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.97 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04~7.08 (m, 4H), 7.14 (br, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

[0216] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 21.45, 25.63, 35.86, 40.20, 55.38, 79.30, 111.87, 112.14, 118.74, 118.81, 121.43, 123.14, 126.59, 127.72, 128.09, 128.88, 130.12, 136.47, 136.78, 138.09, 170.50, 171.58

[0217] ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ 378.2 (calcd 377.16).

[0218] 실시예 30.

[0219] (R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(4-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 30)

[0220]

[0221] (R)-2-(4-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 15) (0.2g, 0.85mmol)와 tryptamine (0.54g, 3.40mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.36ml, 2.55mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.77ml, 1.32mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (102mg, 32.00%yield)을 얻었다.

[0222] TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

[0223] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.26 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.37~3.48 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05~7.15 (m, 6H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz 1H), 7.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

[0224] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 21.14, 25.58, 35.80, 40.09, 79.27, 111.86, 112.11, 118.72, 118.79, 121.42, 127.70, 129.39 (3C), 129.54 (3C), 133.52, 136.53, 136.76, 170.46, 171.73

[0225] ESI-MS: m/z $[M+H]^+$ 378.2 (calcd 377.16).

[0226] 실시예 31.

[0227] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-phenyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 31)

[0228]

[0229] Ar purge를 하고 (R)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-phenyl- 4,5-dihydrothiazole -4-carboxamide (화합물 1) (0.2g, 0.97mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.73g, 3.86mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.4ml, 2.895mmol)를 넣은 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.87ml, 1.49mmol)을 가하고 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 확인 후 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. EA층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA : HEX = 2 : 1)로 분리 후, DCM으로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (149mg, 40.9%yield)을 얻었다.

[0230] TLC: DCM:MeOH=19:1, R_f = 0.7

[0231] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.36~3.50 (m, 2H), 3.55 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.20 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.12 (br, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81~7.83 (m, 2H), 8.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

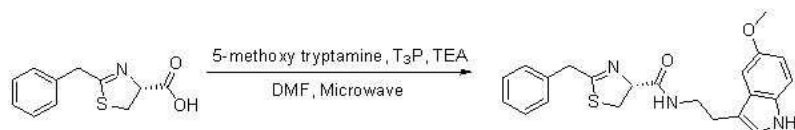
[0232] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.59, 35.49, 40.11, 55.85, 79.86, 100.72, 111.55, 111.87, 112.47,

123.82, 128.02, 128.70 (2C), 129.24 (2C), 131.89, 132.23, 132.87, 153.49, 168.58, 170.41

[0233] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 380.2 (calcd 379.14).

[0234] 실시예 32.

[0235] (R)-2-benzyl-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 32)



[0236]

[0237] Ar purge를 하고 (R)-2-benzyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 2) (0.2g, 0.90mmol)와 5-methoxytryptamine (0.69g, 3.62mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.38ml, 2.71mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 EA 용액 (0.86g, 1.36mmol)을 가하고 25℃에서 overnight 한다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. EA층을 MgSO₄로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하여 주황 액체 화합물 (117mg, 32.89% yield)을 얻었다.

[0238] TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

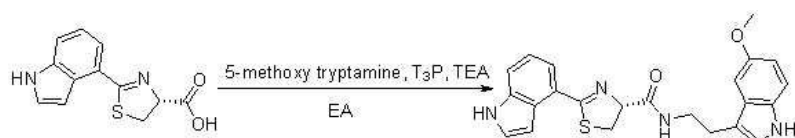
[0239] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.36~3.41 (m, 2H), 3.44~3.50 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.98 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.21~7.33 (m, 6H), 7.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

[0240] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 25.61, 35.85, 55.85, 79.28, 100.68, 111.56, 111.84, 112.49, 123.82, 127.43, 128.00, 128.98 (3C), 129.52 (3C), 131.88, 136.60, 153.48, 170.43, 171.47

[0241] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 394.2 (calcd 393.15).

[0242] 실시예 33.

[0243] (R)-2-(1H-indol-4-yl)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 33)



[0244]

[0245] Ar purge를 하고 (R)-2-(1H-indol-4-yl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 3) (0.2g, 0.81mmol)와 tryptamine (0.62g, 3.25mmol)을 EA에 넣고, TEA (0.34ml, 2.44mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 EA 용액 (0.73ml, 1.05mmol)을 가하고 25℃에서 overnight 한다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=2:1)로 분리하고 EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (56mg, 15.9%yield)을 얻었다.

[0246] TLC: DCM:MeOH=19:1, R_f = 0.7

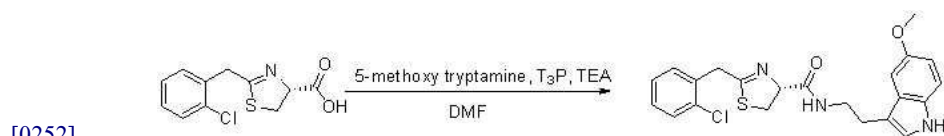
[0247] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42~3.54 (m, 3H), 3.63 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.07 (br, 1H), 7.14~7.19 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 11.41 (s, 1H)

[0248] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.68, 34.43, 39.82, 55.86, 80.45, 100.73, 103.15, 111.59, 111.80, 112.49, 115.59, 120.89, 122.54, 123.86, 124.18, 125.89, 127.76, 127.97, 131.95, 136.89, 153.49, 168.59, 170.63

[0249] ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.9 (calcd 418.15).

[0250] 실시예 34.

[0251] (R)-2-(2-chlorobenzyl)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 34)



[0253] Ar purge를 하고 (R)-2-(2-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 4) (0.17g, 0.67mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.51g, 2.66mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.28ml, 2.00mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.60ml, 1.03mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=19:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (47mg, 16.55%yield)을 얻었다.

[0254] TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.5

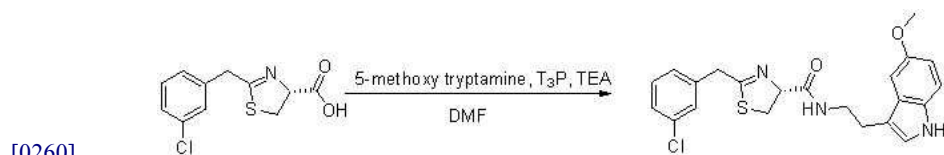
[0255] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 6.8, 14.2 Hz, 2H), 3.43~3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (br, 1H), 7.09 (br, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29~7.30 (m, 2H), 7.40~7.45 (m, 2H), 7.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)

[0256] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.61, 35.76, 38.03, 39.91, 55.85, 79.20, 100.66, 111.56, 111.79, 112.49, 123.81, 127.84, 127.97, 129.61, 129.76, 131.88, 132.14, 134.03, 134.57, 153.48, 170.33, 170.36

[0257] ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.2 (calcd 427.11).

[0258] 실시예 35.

[0259] (R)-2-(3-chlorobenzyl)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 35)



[0261] Ar purge를 하고 (R)-2-(3-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 5) (0.12g, 0.47mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.36g, 1.88mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.20ml, 1.41mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.42ml, 0.72mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하여 노란 색의 고체 화합물 (38mg, 19.13%yield)을 얻었다.

[0262] TLC: DCM:MeOH=19:1, R_f = 0.8

[0263] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 7.2, 14.0 Hz, 2H), 3.44~3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 4.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.21~7.25 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)

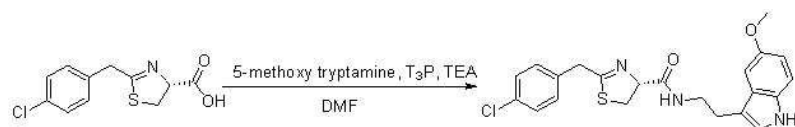
[0264] $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.63, 35.94, 39.49, 55.84 (2C), 79.27, 100.67, 111.55, 111.84, 112.49, 123.80, 127.46, 127.99, 128.32, 129.36, 130.79, 131.87, 133.49, 139.12, 153.47, 170.35, 170.79

[0265] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 428.1 (calcd 427.11).

[0266] 실시예 36.

[0267] (R)-2-(4-chlorobenzyl)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 36)

[0268]



[0269] Ar purge를 하고 (R)-2-(4-chlorobenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 6) (0.12g, 0.47mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.36g, 1.88mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.20ml, 1.41mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.42ml, 0.72mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1) 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=19:1)로 분리한다. EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 흰색 고체 화합물 (51mg, 25.66%yield)을 얻었다.

[0270] TLC: DCM:MeOH=19:1, R_f = 0.8

[0271] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.36~3.51 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

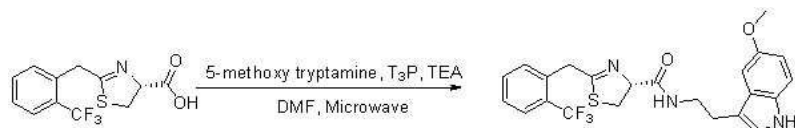
[0272] $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.58, 35.92, 39.33, 40.01, 55.85, 79.27, 100.68, 111.56, 111.83, 112.49, 123.81, 128.00, 128.89 (2C), 131.88 (2C), 131.88, 132.16, 135.66, 153.48, 170.36, 171.06

[0273] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 428.2 (calcd 427.11).

[0274] 실시예 37.

[0275] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 37)

[0276]



[0277] (R)-2-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 7) (0.11g, 0.37mmol)과 5-methoxy tryptamine (0.28g, 1.48mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.15ml, 1.11mmol)를 넣은 후 propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.33ml, 0.57mmol)를 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=2:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (EA:HEX=2:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (42mg, 24.72%yield)

d)을 얻었다.

[0278] TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.5

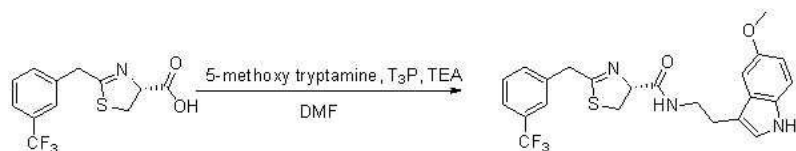
[0279] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 6.4, 13.6 Hz, 2H), 3.41~3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (br, 1H), 7.09 (br, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48~7.53 (m, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)

[0280] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 25.58, 35.80, 37.02, 37.04, 55.83 (2C), 79.26 (2C), 100.66, 111.55, 111.81, 112.49, 123.79, 127.98, 128.33 (2C), 131.89, 132.84 (2C), 133.08, 153.48, 170.24, 170.40

[0281] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 462.2 (calcd 461.14).

[0282] 실시예 38.

[0283] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 38**)



[0284]

[0285] Ar purge를 하고 (R)-2-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 8**) (0.1g, 0.35mmol)와 tryptamine (0.22g, 1.38mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.31ml, 1.04mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.31ml, 0.53mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=2:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=19:1)로 분리하여 노란 색의 액체 화합물 (62mg, 41.93%yield)을 얻었다.

[0286] TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

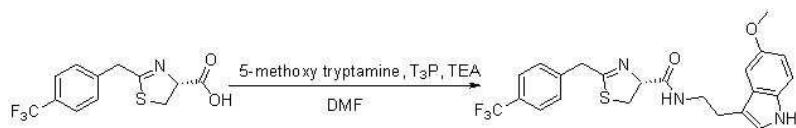
[0287] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 7.2, 14.1 Hz, 2H), 3.42~3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 5.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53~7.64 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)

[0288] ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) δ 25.60, 35.96, 39.51, 55.82 (2C), 79.29, 100.66, 111.56, 111.85, 112.48, 123.78, 124.21, 124.25, 126.10, 126.14, 129.98 (2C), 131.88, 133.79, 138.14, 153.48, 170.33, 170.73

[0289] ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 462.2 (calcd 461.14).

[0290] 실시예 39.

[0291] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 39**)



[0292]

[0293] Ar purge를 하고 (R)-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 9**) (0.2g, 0.69mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.53g, 2.77mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.29ml, 2.07mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.62ml, 1.06mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰

다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1) 분리하고, 한번 더 column chromatography (DCM:MeOH=19:1)으로 분리한다. DCM로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 고체화합물을 DCM으로 녹여 노란 색의 액체 화합물 (35mg, 11.01%yield)을 얻었다.

[0294] **TLC:** EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

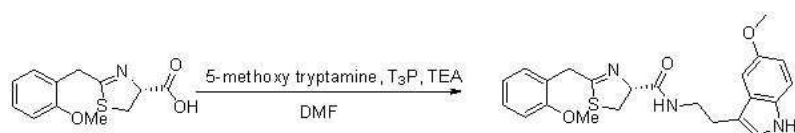
[0295] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.2, 12.8 Hz, 2H), 3.43~3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.11 (br, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

[0296] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.57, 36.00, 39.71, 39.95, 40.65, 55.84 (2C), 79.28, 100.69, 111.55, 111.83, 112.48, 123.81, 125.76, 125.80, 128.00, 130.39 (3C), 131.89, 153.49, 170.30, 170.55

[0297] **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 462.2 (calcd 461.14).

[0298] **실시예 40.**

[0299] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(2-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 40**)



[0300]

[0301] Ar purge를 하고 (R)-2-(2-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 10**) (0.24g, 0.97mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.74g, 3.87mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.40ml, 2.90mmol)를 넣은 30분 후 propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.87ml, 1.49mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하여 붉은 액체 화합물 (94mg, 22.95%yield)을 얻었다.

[0302] **TLC:** EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

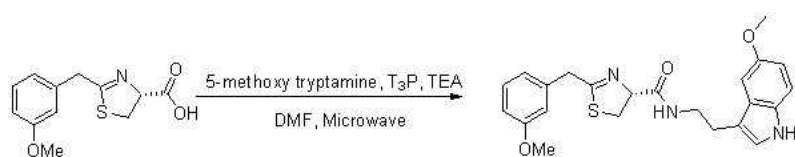
[0303] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.35~3.45 (m, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.78 (s, 2H), 4.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 0.8, 7.6 Hz 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.18~7.27 (m, 3H), 7.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)

[0304] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.65, 34.77, 35.54, 55.84, 55.93 (2C), 79.16, 100.66, 111.48, 111.56, 111.83, 112.48, 120.84, 123.81, 124.68, 127.98, 129.14, 130.95, 131.87, 153.48, 157.63, 170.56, 171.70

[0305] **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 424.2 (calcd 423.16).

[0306] **실시예 41.**

[0307] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(3-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 41**)



[0308]

[0309] (R)-2-(3-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 11**) (0.2g, 0.80mmol)와 5-methoxy

tryptamine (0.60g, 3.18mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.33ml, 2.39mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.72ml, 1.23mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, DCM으로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (72mg, 21.39%yield)을 얻었다.

[0310] **TLC:** EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

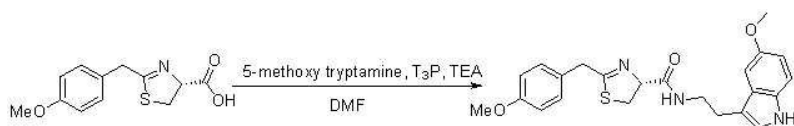
[0311] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.36~3.50 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.81~6.86 (m, 3H), 7.05 (br, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.20~7.24 (m, 2H), 7.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

[0312] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.63, 35.86, 40.18, 55.47 (2C), 55.85, 79.27, 100.69, 111.55, 111.86, 112.48, 112.82, 115.23, 121.73, 123.80, 128.00, 130.03, 131.88, 138.04, 153.48, 159.79, 170.44, 171.32

[0313] **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 424.2 (calcd 423.16).

[0314] **실시예 42.**

[0315] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 42**)



[0316]

[0317] Ar purge를 하고 (R)-2-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 12**) (0.2g, 0.80mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.60g, 3.18mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.33ml, 2.39mmol)를 넣는다. 30분 후 propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.72ml, 1.23mmol)을 가하고 25℃에서 2일 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, DCM로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (100mg, 29.87%yield)을 얻었다.

[0318] **TLC:** EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

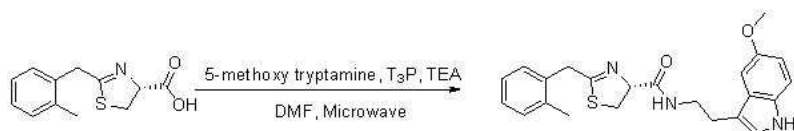
[0319] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.37~3.48 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.96 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (br, 1H), 7.11 (br, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

[0320] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 25.60, 35.77, 39.39, 39.96, 55.50, 55.85, 79.28, 100.69, 111.56, 111.85, 112.49, 114.37 (2C), 123.81, 128.00, 128.44, 130.59(2C), 131.89, 153.49, 158.74, 170.48, 172.08

[0321] **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 424.2 (calcd 423.16).

[0322] **실시예 43.**

[0323] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(2-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 43**)



[0324]

[0325] (R)-2-(2-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 13**) (0.15g, 0.64mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.49, 2.55mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.27ml, 1.91mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.57ml, 0.97mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고 EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (56mg, 21.73%yield)을 얻었다.

[0326] **TLC:** EA:HEX=3:1, R_f = 0.5

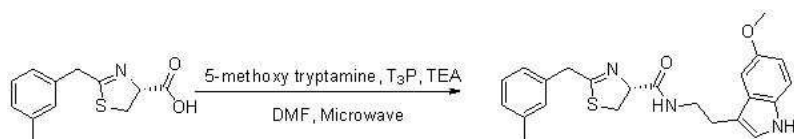
[0327] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.24 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.36~3.48 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.12~7.16 (m, 3H), 7.20~7.23 (m, 2H), 7.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

[0328] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 19.65, 25.61, 35.54, 38.37, 40.02, 55.85, 79.30, 100.68, 111.55, 111.82, 112.48, 123.80, 126.46, 127.72, 127.99, 130.38, 130.57, 131.89, 135.20, 137.24, 153.48, 170.39, 171.41

[0329] **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 408.2 (calcd 407.17).

[0330] **실시예 44.**

[0331] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(3-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 44**)



[0332]

[0333] (R)-2-(3-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 14**) (0.2g, 0.85mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.65g, 3.40mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.36ml, 2.55mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride DMF 용액 (0.77ml, 1.32mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1)로 분리하고, 한번 더 column chromatography (EA:HEX=2:1)으로 분리 후 EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 베이지색 고체 화합물 (30mg, 8.86%yield)을 얻었다.

[0334] **TLC:** EA:HEX=3:1, R_f = 0.5

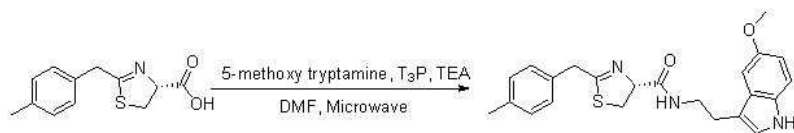
[0335] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.27 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.36~3.49 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05~7.08 (m, 4H), 7.10 (br, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

[0336] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 21.44, 25.64, 35.82, 55.85 (2C), 79.27, 100.69, 111.56, 111.85, 112.48, 123.80, 126.58, 128.00, 128.09, 128.88, 130.11 (2C), 131.88, 136.47, 138.08, 153.49, 170.45, 171.53

[0337] **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 408.2 (calcd 407.17).

[0338] **실시예 45.**

[0339] (R)-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-(4-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 45**)



[0340]

[0341]

(R)-2-(4-methylbenzyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 15**) (0.2g, 0.85mmol)와 5-methoxy tryptamine (0.65g, 3.40mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.36ml, 2.55mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.77ml, 1.32mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (EA:HEX=3:1) 분리하고, column chromatography (EA:HEX=3:1) 분리하여 EA로 녹인 후 HEX으로 재결정하여 흰색 고체 화합물 (84mg, 24.42%yield)을 얻었다.

[0342]

TLC: EA:HEX=3:1, R_f = 0.4

[0343]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.26 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.36~3.49 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.96 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (br, 1H), 7.08~7.14 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

[0344]

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 21.13, 25.61, 35.80, 39.97, 55.86, 79.28, 111.55, 111.85, 112.48, 123.81, 128.01, 129.38 (3C), 129.54 (3C), 131.90, 133.50, 136.53, 153.49, 170.45, 171.75

[0345]

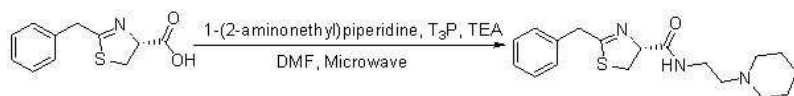
ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 408.2 (calcd 407.17).

[0346]

실시예 46.

[0347]

(R)-2-benzyl-N-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (**화합물 46**)



[0348]

[0349]

(R)-2-benzyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (**화합물 2**) (0.2g, 0.90mmol)와 1-(2-aminoethyl)piperidine (0.52ml, 3.62mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.38ml, 2.71mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.81ml, 1.39mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (DCM:MeOH=19:1) 분리하고, column chromatography (only EA) 후 용매조건을 바꾸어 column chromatography (DCM:MeOH=9:1) 분리하여 노란 색의 고체 화합물 (70mg, 23.46%yield)을 얻었다.

[0350]

TLC: DCM:MeOH=9:1, R_f = 0.5

[0351]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1.37 (br, 2H), 1.45~1.50 (m, 4H), 2.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 3.20 (q, *J* = 6.0, 13.2Hz, 2H), 3.38~3.43 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.98 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24~7.34 (m, 5H), 7.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H)

[0352]

¹³C NMR (DMSO, 100 MHz) δ 24.53, 26.09 (2C), 35.89, 36.67, 40.23, 54.43 (2C), 57.75, 79.15, 127.44, 128.95 (2C), 129.51 (2C), 136.58, 170.45, 171.52

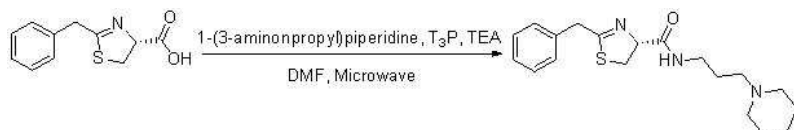
[0353]

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 332.2 (calcd 331.17).

[0354]

실시예 47.

[0355] (R)-2-benzyl-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-4,5-dihydrothiazole-4-carboxamide (화합물 47)



[0356]

[0357] (R)-2-benzyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylic acid (화합물 2) (0.2g, 0.90mmol)와 1-(3-aminopropyl)piperidine (0.57ml, 3.62mmol)을 DMF에 넣고, TEA (0.38ml, 2.71mmol)를 넣는다. propylphosphonic anhydride의 DMF 용액 (0.81ml, 1.39mmol)을 Microwave로 40℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 100ml H₂O를 넣어 반응을 종결하고, 100ml 2회 EA로 추출 후 포화된 NaCl 수용액으로 workup하여 EA를 얻었다. 다음으로 유기층을 MgSO₄ 로 수분을 제거하고 감압농축하였다. 이 후 수득한 농축물을 column chromatography (DCM:MeOH=9:1) 분리하고 노란 색의 액체 화합물 (101mg, 32.48%yield)을 얻었다.

[0358] TLC: DCM:MeOH=9:1, R_f = 0.4

[0359] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1.37 (br, 2H), 1.47~1.53 (m, 4H), 1.55~1.60 (m, 2H), 2.22~2.29 (m, 6H), 3.10~3.17 (m, 2H), 3.39~3.50 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24~7.34 (m, 5H), 7.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H)

[0360] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 24.65, 26.04 (2C), 26.53, 35.82, 38.24, 40.24, 54.6 (2C), 57.06, 79.34, 127.44, 128.98 (2C), 129.47 (2C), 136.60, 170.28, 171.25

[0361] ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 346.2 (calcd 345.19).

[0362] 실험예 1. AChE, BuChE inhibition activity

[0363] 학습 및 기억과정의 조절에 중요한 역할을 하는 ACh의 수준의 조절과 AD에 발달에 중요한 역할을 하는 AChE와 BuChE는 Ellman's coupled enzyme assay방법을 통하여 억제활성을 측정하였다. Assay는 HP8452A or HP8453A diode array UV-visible spectrophotometer에서 수행하였고 파장은 412nm에서 측정하였다. AChE의 억제 활성 값은 ATCh로 AChE에 대한 기질로 사용되었고, PI buffer와 ATCh, 발색시약인 DTNB, ATCh를 넣어주어 Assay 값을 측정한다. BuChE는 BuTCh를 BuChE에 대한 기질로 사용하고, PI buffer와 BuTCh, 발색시약인 DTNB, BuTCh를 넣어주어 측정을 하였다. 실험을 통하여 측정값들을 통해 IC₅₀ (Half maximal inhibition concentration) 값을 아래식과 같이 계산하여 얻었다.

[0364] Inhibition(%) = 1-[(sample/control)×100]

[0365] * control : 1.5×10⁻³ ~ 2.5×10⁻³ Au/sec

표 1

[0366]

Number	IC ₅₀ value (μM)	
	AChE	BuChE
Galantamine	1.70±0.90	9.4±2.50
16	>70	16.04±0.11
17	>69	3.07±0.24
18	>62	16.57±0.51
19	>63	3.67±0.28
20	>63	3.41±0.60
21	>63	4.81±0.16
22	>58	9.89±0.34
23	>58	18.70±0.07
24	>58	8.28±0.66
25	>64	23.66±0.23
26	>64	12.33±0.16
27	>64	25.67±0.21
28	>66	5.08±0.46

29	>66	6.31±0.43
30	>66	6.71±1.43
31	>66	20.97±1.07
32	>64	22.25±1.57
33	>58	21.23±0.60
34	>58	5.24±0.31
35	>58	5.84±0.28
36	>58	7.22±0.62
37	>54	2.20±0.55
38	>54	8.96±0.11
39	>54	35.20±0.36
40	>59	20.35±0.13
41	>59	14.83±1.94
42	>59	59.78±2.70
43	>61	13.64±0.33
44	>61	13.41±0.26
45	>61	16.44±0.53
46	56.02±0.34	2.28±0.40
47	126.07±0.15	12.98±0.61

[0367] 분석결과, 상기 표 1의 결과를 통해 전체적으로 본 발명에서 합성된 모든 화합물이 AChE보다 BuChE 억제 활성 값이 좋았으며, 선택적으로 BuChE를 억제하는 활성이 우수함을 확인할 수 있고, 1~60 μM 농도에서 대체적으로 BuChE에 대한 50% 이상의 억제 활성이 있는 것을 확인할 수 있다.

[0368] <제제예 1. 약학적 제제>

[0369] 제제예 1-1. 정제의 제조

[0370] 본 발명의 화합물 3(3β-아세틸노르에리트로플라미드) 200g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0371] 제제예 1-2. 주사액제의 제조

[0372] 본 발명의 화합물 3(3β-아세틸노르에리트로플라미드) 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.

[0373] <제제예 2. 식품 제조>

[0374] 제제예 2-1. 조리용 양념의 제조

[0375] 본 발명의 실시예 1-2의 에리트로플레움 포르디 물 추출물을 조리용 양념에 1 중량%로 첨가하여 건강 증진용 조리용 양념을 제조하였다.

[0376] 제제예 2-2. 밀가루 식품의 제조

[0377] 본 발명의 실시예 1-2의 에리트로플레움 포르디 물 추출물을 밀가루에 0.1 중량%로 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.

[0378] 제제예 2-3. 스프 및 육즙(gravies)의 제조

[0379] 본 발명의 실시예 1-2의 에리트로플레움 포르디 물 추출물을 스프 및 육즙에 0.1 중량%로 첨가하여 건강 증진용 수프 및 육즙을 제조하였다.

[0380] 제제예 2-4. 유제품(dairy products)의 제조

[0381] 본 발명의 실시예 1-2의 에리트로플레움 포르디 물 추출물을 우유에 0.1 중량%로 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0382] 제제예 2-5. 야채주스 제조

- [0383] 본 발명의 실시예 1-2의 에리트로플레움 포르디 물 추출물 0.5g을 토마토주스 또는 당근주스 1,000ml에 가하여 건강 증진용 야채주스를 제조하였다.
- [0384] **제제예 2-6. 과일주스 제조**
- [0385] 본 발명의 실시예 1-2의 에리트로플레움 포르디 물 추출물 0.1g을 사과주스 또는 포도주스 1,000ml에 가하여 건강 증진용 과일주스를 제조하였다.