



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월01일  
(11) 등록번호 10-1997518  
(24) 등록일자 2019년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 263/57 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 263/57 (2013.01)  
A61K 31/423 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-0036568  
(22) 출원일자 2018년03월29일  
심사청구일자 2018년03월29일  
(56) 선행기술조사문헌  
W02007070173 A1  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
한림대학교 산학협력단  
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)  
(72) 발명자  
전종갑  
강원도 춘천시 한림대학길 1, 화학과 (옥천동, 한림대학교)  
박형진  
강원도 원주시 이화4길 50-14, 3층 (단계동)  
(74) 대리인  
강성혜

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 성선영

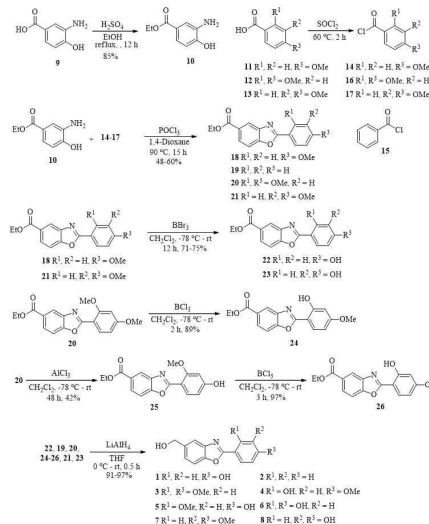
(54) 발명의 명칭 노카벤즈옥사졸 G 및 노카벤즈옥사졸 유도체 합성방법

(57) 요약

과제: 종래 항염증제의 부작용을 해결하여 효능이 우수하고 부작용을 최소화한 항염증제를 제공하는 것, 새로운 노카벤즈옥사졸 및 유도체 합성방법을 제공하는 것.

과제의 해결 수단: 상업적으로 판매하는 저렴한 원료물질을 이용하여 POCl<sub>3</sub>-매개 원환탈수반응, 선택적 및/또는 완전한 탈메틸화 및 환원반응을 주요 반응으로 하여 15~49% 수율로 노카벤즈옥사졸 G 및 노카벤즈옥사졸 유도체를 손쉽게 합성하였고, 이 화합물들의 항염증 활성을 시험하여 입증하였다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

**A61P 29/00** (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

Journal of Med. Chemistry, 59(13), 6201-6220, 2016.

J. Natural Products, 78, 2123-2127, 2015.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23, 907-911, 2013.

KR101792743 B1

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

가) 에틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트를 무수 1,4-다이옥산에 넣고 교반한 용액에 화학식 16으로 표시되는 화합물 16을 상온, 질소 분위기 하에서 가하고 90℃로 가온하고 교반한 다음, POCl<sub>3</sub>를 적가하고 교반하여 에틸 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계;

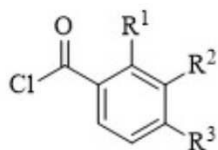
나) 에틸 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 넣고 교반한 용액에 BCl<sub>3</sub>를 0℃, 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가한 후, 상온으로 가온하고 교반하여 에틸 2-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계; 및

다) 에틸 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 넣고 교반한 용액에 AlCl<sub>3</sub>를 질소 분위기 하에서 가하여 상온에서 교반하고, 반응 완료 후 H<sub>2</sub>O를 천천히 가하고 교반하여 에틸 2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계;

라) 에틸 2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 넣고 교반한 용액에 BCl<sub>3</sub>를 0℃, 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가한 후, 상온으로 가온하고 교반하여 에틸 2-(2,4-다이하이드록시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계; 및

마) 에틸 2-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 또는 에틸 2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 또는 에틸 2-(2,4-다이하이드록시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 THF( tetrahydrofuran)에 넣고 교반한 용액에 LiAlH<sub>4</sub> 용액을 0℃, 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가한 후, 상온으로 가온하고, 교반하여 반응 완료 후 0℃로 냉각하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액을 서서히 가하여 과량의 LiAlH<sub>4</sub>를 퀀칭하고 교반하여 각각 대응하는 2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀, 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-3-메톡시페놀 또는 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올을 얻는 단계;를 포함하는 노카벤즈옥사졸 또는 그 유도체 제조방법

<화학식 16>



16 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H

#### 청구항 2

신규한 2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀

#### 청구항 3

신규한 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올

#### 청구항 4

2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀, 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-3-메톡시페놀 및 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올 중 선택된 1종 이상을 함유하는 항염증 약학 조성물

#### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 노카벤즈옥사졸 G 및 노카벤즈옥사졸 유도체를 상업적으로 입수 가능한 경제적인 원료로부터 손쉬운 공정으로 합성하는 방법 및 이 화합물을 함유하는 항염증 약학 조성물에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0003] 염증은 병원체, 감염 또는 질병과 같은 내인성 및 외인성 상해에 대한 신체의 국소적 방어 반응이다. 염증은 급성 또는 만성 염증으로 나눌 수 있다. 비록 이 반응이 신체로 하여금 외상 이후 침입과 손상을 제한하도록 할 수 있지만, 장기 염증은 심혈관 질환, 류마티스 관절염, 암, 기관지염, 당뇨병 및 신경퇴행성 질환과 같은 질병의 유발과 관련되어 있다. 염증 과정은 사이토카인(인터류킨-1 $\beta$ , 인터류킨-6 및 종양괴사인자  $\alpha$ ), 케모카인, 히스타민, 프로스타글란딘, 보체 단편 그리고 백혈구에서 배출되는 산화질소와 같은 활성 분자와 같은 다양한 화학적 매개인의 배출을 포함한다. 이들 중 산화질소(NO)는 세 종류의 유사한 산화질소 합성효소(NOS) 즉, 내피 NOS, 뉴런 NOS 및 유도 NOS에 의해 생성되는 작고 일시적인 프리 라디칼이며, 염증 발병에서 중요한 역할을 한다. 이것은 농도에 따라 "친구와 적" 양면으로 작용한다. 산화질소는 정상적인 생리 농도 하에서는 항염증 효과를 나타낸다. 그러나 유도 NOS에 의한 산화질소 생성이 여러 병리생리학적 과정에 관여하게 된다. 그리하여 산화질소 생성에 대한 약학적 개입은 염증 기반 질병의 치료에 강한 영향을 줄 것이다.

[0004] 아스피린과 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 선택적 COX-2 억제제(COXIBs) 및 항히스타민제와 같이 처방전 없이 살 수 있는 약제를 포함하는 비스테로이드성 항염증제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)는 통증, 열병 및 염증 치료에 일반적으로 처방되고 있다. 이들은 부상에 대한 숙주의 반응을 일으키는 매개인의 합성 또는 활성을 차단함으로써 작동한다. 이들 소분자 저해제들은 다양한 염증질환에 대한 주요 처방을 제공하며, 이들의 사용은 위궤양, 관절 파괴, 신장 독성 및 심혈관 질환과 같은 일반적인 부작용으로 인해 제한된다. 결과적으로 이러한 문제들을 해결하기 위하여 효과가 개선되고 부작용을 최소화할 수 있는 새로운 약제 개발이 필요하다.

[0005] 벤즈옥사졸(Benzoxazole)은 벤젠과 융합된 옥사졸 링 구조로서, 중요한 헤테로사이클이다. 수많은 벤즈옥사졸의 유도체들은 생화학 및 약학 분야에서 빌딩블록으로 이용되고 있을 뿐 아니라, 농약, 안료, 섬유조제(textile auxiliaries) 및 플라스틱과 같은 다른 산업분야에도 응용되고 있다. 치환된 벤즈옥사졸은 항생제, 항암제, 항미생물제, 항곰팡이제, 파킨슨병 치료제, 항염증제, 항경련제, 면역억제제, 항바이러스제 및 항기생충제와 같은 폭넓은 생물활성 스펙트럼을 나타낸다(8,9). 또, 어떤 벤즈옥사졸은 효소저해활성을 나타낸다(10). 이뿐만 아니라, 어떤 벤즈옥사졸은 음이온 및 금속 양이온 센서와 같은 형광 프로브에서 중요한 구조체로 인식된다(11).

#### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 특허 10-1792743호 "신규한 노카벤즈옥사졸 유도체, 이의 제조방법 및 이의 용도"

#### 비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) A. Ortega-Gomez, M. Perretti O. Soehnlein, EMBO Mol. Med. 2013, 5, 661.

(비특허문헌 0002) P. Libby, Nutr. Rev. 2007, 65, 140.

(비특허문헌 0003) D. W. Gilroy, T. Lawrence, M. Perretti, A. G. Rossi, Nat. Rev. Drug Discov. 2004, 3, 401.

- (비특허문헌 0004) J. A. McCleverty, Chem. Rev. 2004, 104, 403.
- (비특허문헌 0005) J. Lei, Y. Vodovotz, E. Tzeng, T.R. Billiar, Nitric Oxide 2013, 35, 175.
- (비특허문헌 0006) R. J. Flower, Nature Rev. Drug Discov. 2003, 2, 179.
- (비특허문헌 0007) I. L. Meek, M. A. F. J. van de Laar, H. E. Vonkeman, Pharmaceuticals 2010, 3, 2146.
- (비특허문헌 0008) B. Maleki, M. Baghayeri, S. M. Vahdat, A. Mohammadzadeh, S. Akhoondic, RSC Adv. 2015, 5, 46545.
- (비특허문헌 0009) S. Rajasekhar, B. Maiti, K. Chanda, Synlett 2017, 28, 521.
- (비특허문헌 0010) (a) P. Malapati, V.S. Krishna, R. Nallangi, R. R. Srilakshmi, D. Sriram, Eur. J. Med. Chem. 2018, 145, 23; (b) M. -H. Nam, M. Park, H. Park, Y. Kim, S. Yoon, V. S. Sawant, J. W. Choi, J. -H. Park, K. D. Park, S. -J. Min, C. J. Lee, H. Choo, ACS Chem. Neurosci, 2017, 8 1519.
- (비특허문헌 0011) M. Taki, J. L. Wolford, T. V. O'Halloran, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 712.
- (비특허문헌 0012) M. Sun, X. Zhang, H. Hao, W. Li, C. Lu, J. Nat. Prod. 2015, 78, 2123.
- (비특허문헌 0013) (a) K. Damodar, J. -K. Kim, J. -G. Jun, Tetrahedron Lett. 2017, 58, 50; (b) H. Y. Jang, H. J. Park, K. Damodar, J. -K. Kim, J. -G. Jun, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2016, 26, 5438.
- (비특허문헌 0014) (a) H. Ramser, E. Wiberg, Chem. Ber. 1930, 63, 1136; (b) W. Gerrard, M. F. Lappert, J. Chem. Soc. 1952, 1486.
- (비특허문헌 0015) (a) D. Tsikas, J. Chromatogr. B, 2007, 851, 51; (b) E. M. Hetrick, M. H. Schoenfish, Annu. Rev. Anal. Chem. 2009, 2, 409.
- (비특허문헌 0016) (a) J. D. Laskin, D. E. Heck, D. L. Laskin, Trends Endocrinol. Metab. 1994, 5, 377; (b) D. Schade, J. Kotthaus, B. Clement, Pharmacol. Ther. 2010, 126, 279; (c) C. S. Kim, L. Subedi, J. Oh, S. Y. Kim, S. U. Choi, K. R. Lee, J. Nat. Prod. 2017, 80, 1134.
- (비특허문헌 0017) J. Carmichael, A. F. Gazdar, Cancer Res. 1987, 47, 943.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 종래 항염증제의 부작용을 해결하여 효능이 우수하고 부작용을 최소화한 항염증제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 또한, 본 발명은 새로운 노카벤즈옥사졸 및 유도체의 합성방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은 상업적으로 판매하는 저렴한 원료물질을 이용하여 15~49% 수율로 노카벤즈옥사졸 G (화합물 5)와 노카벤즈옥사졸 유도체 (화합물 4, 6)를 손쉽게 합성하였다.

[0013]  $\text{POCl}_3$ -매개 원환탈수반응, 선택적 및/또는 완전한 탈메틸화 및 환원반응은 이 합성 경로의 성공에서 주요 단계이다. 또한, 이들 벤즈옥사졸 화합물들은 LPS-유도 RAW264.7 세포에서 눈에 띄는 세포독성 없이 농도 의존적으로 온화한 산화질소 생성 저해활성을 나타내었다.

[0015] 본 발명의 노카벤즈옥사졸 G 및 노카벤즈옥사졸 유도체들은 도 1에 도시되어 있다. 화합물 5 (노카벤즈옥사졸 G(nocarbenzoxazoles G)는 호염성인 노카디옵시스 루센텐시스(*Nocardiaopsis lucentensis*) DSM 44048에서 분리한 천연 산물(12)인 반면, 화합물 4, 6은 합성한 유도체이다. 그러나 이들의 항염증 활성에 대한 보고는 없었으며, 화합물 4, 6의 합성방법도 보고된 바 없었다.

[0017] 본 발명은

[0018] 가) 에틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트를 무수 1,4-다이옥산에 넣고 교반한 용액에 화학식 16으로 표시되는 화합물 16을 상온, 질소 분위기 하에서 가하고 90℃로 가온하고 교반한 다음, POCl<sub>3</sub>를 적가하고 교반하여 에틸 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계;

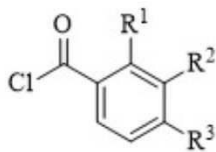
[0019] 나) 에틸 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 넣고 교반한 용액에 BC1<sub>3</sub>를 0℃, 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가한 후, 상온으로 가온하고 교반하여 에틸 2-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계; 및

[0020] 다) 에틸 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 넣고 교반한 용액에 AlCl<sub>3</sub>를 질소 분위기 하에서 가하여 상온에서 교반하고, 반응 완료 후 H<sub>2</sub>O를 천천히 가하고 교반하여 에틸 2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계;

[0021] 라) 에틸 2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 넣고 교반한 용액에 BC1<sub>3</sub>를 0℃, 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가한 후, 상온으로 가온하고 교반하여 에틸 2-(2,4-다이하이드록시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 얻는 단계; 및

[0022] 마) 에틸 2-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 또는 에틸 2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 또는 에틸 2-(2,4-다이하이드록시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트를 무수 THF에 넣고 교반한 용액에 LiAlH<sub>4</sub> 용액을 0℃, 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가한 후, 상온으로 가온하고, 교반하여 반응 완료 후 0℃로 냉각하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액을 서서히 가하여 과량의 LiAlH<sub>4</sub>를 킁칭하고 교반하여 각각 대응하는 2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀, 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-3-메톡시페놀 또는 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올을 얻는 단계;를 포함하는 노카벤즈옥사졸 또는 그 유도체 합성방법에 관한 것이다.

[0023] <화학식 16>



[0024] 16 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H

[0025] 또한, 본 발명은 신규한 2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀에 관한 것이다.

[0026] 또한, 본 발명은 신규한 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올에 관한 것이다.

[0027] 또한, 본 발명은 2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀, 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-3-메톡시페놀 및 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올 중 선택된 1종 이상을 함유하는 항염증 약학 조성물에 관한 것이다.

[0028] 본 발명의 약학 조성물은 약제학적 분야에서 통상적으로 허용되는 담체와 함께 배합하여 통상적인 방법에 의해 경구 또는 주사 형태로 제형화할 수 있다. 경구용 조성물로는 예를 들면 정제 및 젤라틴 캡슐이 있으며, 이들은 활성 성분 이외에도 희석제(예: 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활탁제(예: 실리카, 탭크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)을 함유하고, 정제는 또한 결합제(예: 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈)를 함유하며, 경우에 따라서 붕해제(예: 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염) 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유하는 것이 바람직하다. 주사용 조성물은 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하고, 언급한 조성물은 멸균되고/되거나 보존제(예: 방부제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제 용액 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염/또는 완충제)를 함유한다. 또한, 이들은 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있다.

[0029] 이와 같이 제조된 약제학적 제제는 목적하는 바에 따라 경구로 투여하거나, 비경구 방식 즉, 정맥 내, 피하, 복강 내 투여 또는 국소적용할 수 있다. 용량은 일일 투여량 0.0001~100mg/kg을 1 내지 수회에 나누어 투여할 수

있다. 특정 환자에 대한 투여용량 수준은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 투여시간, 투여방법, 배설율, 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.

[0030] 나아가, 본 발명은 상기 2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀, 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-3-메톡시페놀 및 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올 중 선택된 1종 이상을 유효성분으로 하고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 아토피, 피부소양증과 같은 피부염증을 비롯한 염증질환의 예방과 치료에 유용한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0031] 본 발명에서 정의되는 염증질환이란 아토피 피부염을 포함하는 피부염증질환, 신경교종세포 등 신경세포 염증질환, 척추염, 요도염, 방광염, 신염, 신우신염, 혈관염, 비염, 인후염, 편도염, 급성통증 또는 염증성 장질환 등이며, 바람직하게는 피부염증질환, 요도염, 방광염, 신염, 신우신염, 비염, 인후염, 편도염 또는 염증성 장질환이다.

### 발명의 효과

[0033] 본 발명에 따르면, 상업적으로 판매하는 저렴한 원료물질을 이용하여 15~49% 수율로 노카벤즈옥사졸 G (화합물 5) 및 노카벤즈옥사졸 유도체들 (화합물 4 및 6)을 손쉽게 합성할 수 있다.

[0034] 또한, 본 발명에 따르면, 상기 합성한 노카벤즈옥사졸 G 및 유도체들 중 1종 이상을 포함하는 항염증 약학 조성물을 제공할 수 있다.

[0035]

### 도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 노카벤즈옥사졸 F, G 및 그 유도체들의 화학구조를 나타낸다.

도 2는 노카벤즈옥사졸 F, G와 그 유도체들의 합성방법을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀 더 자세히 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 실시예의 기재에만 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0039] 모든 화학제품은 특별한 언급이 없는 한 구입한 그대로 정제하지 않고 사용하였다. 반응에 사용한 모든 용매는 질소 분위기 하에서 적절한 탈수제로부터 증류하였다. 크로마토그래피에 사용한 모든 용매는 구입하여 별도의 정제 없이 바로 사용하였다.

[0040] DC-Plastikfolien 60, F<sub>254</sub> (Merck, 층 두께 0.2 mm) 플라스틱 판에 실리카젤을 입힌 플레이트를 이용한 박막 크로마토그래피(TLC)로 모든 반응을 모니터하였고, UV (254 nm)를 이용하여 관찰하거나 또는 *p*-아니스알데하이드와 포스포몰리브딕산 (PMA)으로 염색하여 관찰하였다. 실리카 젤 60 (230-400 mesh, Merck, Darmstadt, Germany)은 컬럼 크로마토그래피로 얻은 화합물의 정제에 이용하였다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury-300 MHz FT-NMR (Palo alto, CA, USA) 및 <sup>13</sup>C에 대해서는 75 MHz로 기록하였고, 화학적 이동 (δ)은 TMS에 대하여 ppm (parts per million)으로 나타내었고, 커플링 상수 (*J*)는 Hz로 인용하였다. 피크 분할양상은 s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (doublet of doublet) 및 m (multiplet)과 같이 약자로 표시하였고, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD/acetone-*d*<sub>6</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>는 용매 및 내부 스탠다드로 이용하였다. 저해상도 질량 스펙트럼 (전자 이온화, EI)은 Agilent-5977E spectrometer를 이용하여 기록하였고, 고해상도 질량 스펙트럼은 JMS-700 (JEOL, Japan)을 이용하여 기록하였다. 녹는점은 MEL-TEMP II 장치에서 측정하고, 보정하지 않았다.

[0042] **에틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (Ethyl 3-amino-4-hydroxybenzoate) (화합물 10):** 3-아미노-4-하이드록시벤조산 (화합물 9) (1.0 g, 6.53 mmol)을 EtOH (10 mL)에 넣고 교반한 용액에 0°C, 질소 분위기 하에서 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3.0 mL)를 가하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 가온하고 12시간 동안 환류시켰다. 반응 완료 후, 상온으로 냉각시키고, 분쇄된 얼음에 넣고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 45 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은 H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), 식염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여, 진공 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:2)로 조화합물을 정제하여 연한 오렌지색 고체 화합물 10 (1.01 g,

85 %)을 얻었다. 녹는점 96-98℃;  $R_f = 0.33$  (EtOAc/hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.32 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz) 1.37 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 148.6, 134.1, 123.3, 122.2, 118.2, 114.6, 61.0, 14.7.

[0044] 치환된 벤조산 (화합물 11-13)으로부터 치환된 벤조일 클로라이드 (화합물 14, 16 및 17)를 합성하는 일반적인 절차:

[0045]  $\text{SOCl}_2$  (2 mL)를 치환된 벤조산 (0.55 mmol)에 0℃, 질소 분위기 하에서 가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 실온으로 냉각시키고, 과량의  $\text{SOCl}_2$ 를 감압하에 제거하였다. 생성된 벤조일 클로라이드를 진공하에 30분 동안 건조하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0047] 2-아릴 벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 (2-aryl benzo[d]oxazole-5-carboxylate)의  $\text{POCl}_3$  매개 합성에 대한 일반적인 절차:

[0048] 화합물 10 (0.55 mmol)을 무수 1,4-다이옥산 (3 mL)에 넣고 교반한 용액에 치환된 벤조일 클로라이드 (1.1 mmol, 2.0 당량)를 상온, 질소 분위기 하에서 가하였다. 혼합물을 90℃로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 이 단계에서,  $\text{POCl}_3$  (0.16 mL, 1.65 mmol, 3.0 당량)를 적가하고, 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 상온으로 냉각하고, 용매 및  $\text{POCl}_3$ 를 감압하에 제거하였다. EtOAc (25mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL)를 상기 조화합물에 첨가하고 두 개의 층을 분리하였다. 수성층은 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 15 mL)와 식염수 (15 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하여 진공 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:5 - 1:2)로 조화합물을 정제하여 순수한 화합물을 얻었다.

[0050] 에틸 2-(4-메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 {Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)benzo[d]oxazole-5-carboxylate} (화합물 18):

[0051] 수율: 55%; 회백색 고체; 녹는점 156-158℃;  $R_f = 0.73$  (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (1H, s), 8.14 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.86 (3H, s), 1.42 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 164.3, 162.6, 153.5, 142.4, 129.6, 127.2, 126.6, 121.5, 119.1, 114.5, 110.1, 61.3, 55.6, 14.6.

[0053] 에틸 2-페닐벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 (Ethyl 2-phenylbenzo[d]oxazole-5-carboxylate) (화합물 19):

[0054] 수율: 60%; 회백색 고체; 녹는점 102-104℃;  $R_f = 0.54$  (EtOAc/Hexane=1/3);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 8.22-8.18 (2H, m), 8.06 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz), 7.56- 7.48 (4H, m), 4.40 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.42 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1, 164.2, 153.6, 142.2, 131.9, 129.0, 127.8, 127.4, 127.0, 126.7, 122.0, 110.3, 61.3, 14.6.

[0056] 에틸 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 (Ethyl 2-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[d]oxazole-5-carboxylate) (화합물 20): 수율: 48%; 회백색 고체; 녹는점 148-150℃;  $R_f = 0.61$  (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (1H, s), 8.08 (1H,  $J = 9.3$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.58 (1H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.87 (3H, s), 1.42 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 163.7, 162.8, 159.9, 152.9, 142.2, 132.5, 126.8, 126.2, 121.6, 109.8, 108.4, 105.3, 99.0, 61.0, 56.1, 55.5, 14.4.

[0058] 에틸 2-(3,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 (Ethyl 2-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[d]oxazole-5-carboxylate) (화합물 21):

[0059] 수율: 53%; 회백색 고체; 녹는점 146-148℃;  $R_f = 0.47$  (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J =$

2.1 Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.39 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.98 (3H, s), 3.94 (3H, s), 1.42 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 164.3, 153.5, 152.3, 149.3, 142.3, 127.3, 126.6, 121.5, 121.4, 119.2, 111.1, 110.2, 110.1, 61.3, 56.3, 56.2, 14.6.

[0061] **BBr<sub>3</sub>를 이용한 탈 메틸화의 일반적인 절차:**

[0062] 에틸 2-아릴 벤조[*d*]옥사졸-5-카복실레이트 (0.2 mmol)을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)에 넣고 교반한 용액에 BBr<sub>3</sub> (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.3 mL, 1.5 당량)를 0°C, 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가하였다. 혼합물을 상온으로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 0°C로 냉각하고, 1.0 N HCl (1 mL)을 천천히 가하고 15분 동안 교반하였다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 mL)와 식염수 (10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하여 진공 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:2 - 1:1)로 조화합물을 정제하여 순수한 화합물을 얻었다 [주: 화합물 21의 경우에는 3.0 당량의 BBr<sub>3</sub>를 이용하였다].

[0064] **에틸 2-(4-하이드록시페닐)벤조[*d*]옥사졸-5-카복실레이트 (Ethyl 2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*d*]oxazole-5-carboxylate) (화합물 22):**

[0065] 수율: 71%; 회백색 고체; 녹는점 210-212°C;  $R_f = 0.55$  (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.26 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.08-8.03 (3H, m), 7.68 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.38 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.43 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  167.5, 166.6, 163.1, 154.8, 143.3, 131.0, 128.6, 127.7, 121.6, 118.4, 117.2, 111.6, 62.6, 14.9.

[0067] **에틸 2-(3,4-다이하이드록시페닐)벤조[*d*]옥사졸-5-카복실레이트 (Ethyl 2-(3,4-dihydroxyphenyl)benzo[*d*]oxazole-5-carboxylate) (화합물 23):**

[0068] 수율: 75%; 회백색 고체; 녹는점 214-216°C;  $R_f = 0.35$  (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.21 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.34 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.35 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165.2, 164.1, 152.8, 149.8, 145.6, 141.8, 126.5, 125.9, 120.0, 119.9, 116.6, 116.0, 114.3, 110.6, 60.8, 14.2.

[0070] **에틸 2-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)벤조[*d*]옥사졸-5-카복실레이트 {Ethyl 2-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzo[*d*]oxazole-5-carboxylate} (화합물 24):**

[0071] 화합물 20 (0.09 g, 0.27 mmol)을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)에 넣고 교반한 용액에  $\text{BCl}_3$  (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.28 mL)를 0°C, 질소 분위기 하에서 가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 0°C로 냉각하고, 1.0 N HCl (1 mL)을 천천히 가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 mL)와 식염수 (10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하여 진공 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:Hexane=1:2)로 조화합물을 정제하여 순수한 회백색 고체 화합물 24 (0.08 g, 89%)를 얻었다. 녹는점 154-156°C;  $R_f = 0.70$  (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.33 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.54 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.85 (3H, s), 1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 164.4, 164.1, 160.8, 151.6, 140.2, 128.2, 127.5, 126.6, 120.4, 110.0, 107.8, 103.1, 101.2, 61.2, 55.5, 14.4.

[0073] **에틸 2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)벤조[*d*]옥사졸-5-카복실레이트 {Ethyl 2-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)benzo[*d*]oxazole-5-carboxylate} (화합물 25):**

[0074] 화합물 20 (0.09 g, 0.27 mmol)을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)에 넣고 교반한 용액에  $\text{AlCl}_3$  (0.12 g, 0.92 mmol)를 질소 분위기 하에서 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL)를 천천히

가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 유기용매층은  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 mL)와 식염수 (10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하여 진공 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:2$ )로 조화합물을 정제하여 순수한 회백색 고체의 화합물 25 (0.04 g, 42%)를 얻었다. 녹는점  $204\text{--}206^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.22$  ( $\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1/2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  9.48 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.68 (1H, s), 6.63 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.38 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.94 (3H, s), 1.40 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  166.3, 163.2, 161.3, 154.1, 143.1, 133.6, 127.8, 126.8, 121.4, 111.0, 108.8, 106.9, 100.5, 99.7, 61.6, 56.2, 14.7.

[0076] **에틸 2-(2,4-다이하이드록시페닐)벤조[d]옥사졸-5-카복실레이트 {Ethyl 2-(2,4-dihydroxyphenyl)benzo[d]oxazole-5-carboxylate} (화합물 26):**

[0077] 화합물 24 제조에 이용된 절차에 따라, 화합물 25 (0.09g, 0.29mmol)를  $\text{BCl}_3$  (1.0M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.58mL)로 처리하여 회백색 고체 화합물 26 (0.08 g, 97%)을 얻었다. 녹는점  $218\text{--}220^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.12$  ( $\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1/1$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  11.19 (1H, s), 9.53 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 1.8 Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J = 9.0$ , 1.8 Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 4.37 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.40 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  166.0, 165.4, 163.9, 161.7, 152.4, 141.0, 129.6, 128.5, 127.3, 120.5, 111.2, 109.5, 103.8, 102.9, 61.8, 14.6.

[0079] **에틸 2-아릴 벤조[d]옥사졸-5-카르복실레이트 (ethyl 2-aryl benzo[d]oxazole-5-carboxylate)의 환원에 대한 일반적인 절차:**

[0080] 에틸 2-아릴 벤조[d]옥사졸-5-카르복실레이트 (0.17 mmol)를 무수 THF (3 mL)에 넣고 교반한 용액에  $\text{LiAlH}_4$  용액 (1.0 M in THF, 0.34 mL, 0.34 mmol, 2.0 equiv.)을  $0^\circ\text{C}$ , 질소 분위기 하에서 한 방울씩 가하였다. 혼합물을 상온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액 (1 mL)을 서서히 첨가하여 과량의  $\text{LiAlH}_4$ 를 퀀칭하고 20분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 에틸 아세테이트 (2 X 10 mL)로 세척하고, 혼합 유기용매층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하여 감압 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/10$ )로 조화합물을 정제하여 순수한 화합물을 얻었다 [주: 화합물 2, 3 및 7의 정제에는  $\text{EtOAc}:\text{Hexane}=1:2 - 1:1$ 을 이용하였다].

[0082] **4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)페놀 (노카벤즈옥사졸 F) (4-(5-(Hydroxymethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)phenol (nocarbenzoxazole F)) (화합물 1):**

[0083] 수율: 95%; 담황색 고체; 녹는점  $230\text{--}232^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.25$  ( $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/10$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.36 (1H, s), 8.01 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.35 (1H, br s), 4.59 (2H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  162.8, 160.7, 148.9, 141.6, 139.2, 129.2, 123.3, 117.2, 116.9, 116.0, 109.9, 62.8; EI-MS  $m/z$  241 ( $\text{M}^+$ ), 207 (base), 148, 119; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 241.0739, found: 241.0744.

[0085] **2-페닐벤조[d]옥사졸-5-일)메탄올 {(2-Phenylbenzo[d]oxazol-5-yl)methanol} (화합물 2):**

[0086] 수율: 97%; 담황색 고체; 녹는점  $146\text{--}148^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.31$  ( $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/20$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24-8.21 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.55-7.50 (4H, m), 7.35 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.80 (2H, s), 2.41 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 150.3, 142.3, 137.9, 131.7, 129.0, 127.8, 127.2, 124.5, 118.6, 110.6, 65.5; EI-MS  $m/z$  225 ( $\text{M}^+$ , base), 224 (M-H), 208, 194; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 225.0790,

found: 225.0783.

[0088] 2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-일)메탄올 {(2-(2,4-Dimethoxyphenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)methanol} (화합물 3):

[0089] 수율: 92%; 백색 고체; 녹는점 134-136°C;  $R_f$  = 0.3 (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.45 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 6.60 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz), 6.56 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 4.75 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.87 (3H, s), 2.62 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 162.2, 160.0, 149.6, 142.3, 137.6, 132.5, 123.9, 118.4, 110.2, 109.0, 105.5, 99.2, 65.5, 56.3, 55.8; EI-MS  $m/z$  285 ( $\text{M}^+$ , base), 284 (M-H), 254, 148; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 285.1001, found: 285.1011.

[0091] 2-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-5-메톡시페놀 {2-(5-(Hydroxymethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-5-methoxyphenol} (화합물 4):

[0092] 수율: 93%; 담황색 고체; 녹는점 170-172°C;  $R_f$  = 0.30 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =1/15);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d,  $J$  = 1.5 Hz), 7.55 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.36 (1H, d,  $J$  = 8.4, 1.5 Hz), 6.63 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.59 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz), 4.83 (2H, s), 3.88 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.2, 163.7, 160.8, 148.6, 140.5, 138.1, 128.4, 124.1, 117.4, 110.5, 107.9, 103.8, 101.4, 65.5, 55.8; EI-MS  $m/z$  271 ( $\text{M}^+$ , base), 254, 240, 149; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 271.0845, found: 271.0851.

[0094] 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)-3-메톡시페놀 {4-(5-(Hydroxymethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-3-methoxyphenol} (화합물 5):

[0095] 수율: 94%; 담황색 고체; 녹는점 214-216°C;  $R_f$  = 0.18 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =1/10);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.93 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.35 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d,  $J$  = 1.8 Hz), 6.54 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz), 4.72 (2H, s), 3.95 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  164.1, 161.9, 143.0, 139.8, 133.3, 125.2, 118.3, 111.1, 109.2, 107.8, 107.6, 100.6, 99.7, 65.3, 56.3; EI-MS  $m/z$  271 ( $\text{M}^+$ , base), 254, 240, 149; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 271.0845, found: 271.0834.

[0097] 4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,3-다이올 {4-(5-(Hydroxymethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)benzene-1,3-diol} (화합물 6):

[0098] 수율: 92%; 담황색 고체; 녹는점 224-226°C;  $R_f$  = 0.21 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =1/10);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  11.28 (1H, s), 10.45 (1H, s), 7.81 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz), 7.70 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.33 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 6.50 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 6.45 (1H, s), 5.38 (1H, t,  $J$  = 4.5 Hz), 4.60 (2H, d,  $J$  = 4.5 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  162.9, 162.6, 159.6, 147.3, 139.8, 139.4, 128.7, 123.5, 116.1, 110.1, 108.7, 102.8, 102.0, 62.7; EI-MS  $m/z$  257 ( $\text{M}^+$ , base), 256 (M-H), 240, 228; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 257.0688, found: 257.0692.

[0100] (2-(2,4-다이메톡시페닐)벤조[d]옥사졸-5-일)메탄올 {(2-(2,4-Dimethoxyphenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)methanol} (화합물 7):

[0101] 수율: 95%; 백색 고체; 녹는점 130-132°C;  $R_f$  = 0.25 (EtOAc/Hexane=1/2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (1H, dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz), 7.75 (1H, d,  $J$  = 1.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.35 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 4.82 (2H, d,  $J$  = 6.0 Hz), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 1.88

(1H, br t,  $J = 6.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.9, 152.2, 150.4, 149.4, 142.6, 137.8, 124.1, 121.4, 119.9, 118.3, 111.2, 110.5, 110.3, 65.7, 56.4, 56.3; EI-MS  $m/z$  285 ( $\text{M}^+$ , base), 284 (M-H), 268, 163; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 285.1001, found: 285.0983.

[0103]

4-(5-(하이드록시메틸)벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,2-다이올 {4-(5-(Hydroxymethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)benzene-1,2-diol} (화합물 8):

[0104]

수율: 91%; 담황색 고체; 녹는점 222-224°C;  $R_f = 0.18$   $R_f = 0.18$  (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/10$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80 (1H, s), 9.53 (1H, s), 7.63 (H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.30 (1H, t,  $J = 4.2$  Hz), 4.60 (2H, d,  $J = 4.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162.9, 149.2, 148.8, 145.6, 141.6, 139.1, 123.2, 119.4, 117.3, 116.8, 116.0, 114.1, 109.8, 62.8; EI-MS  $m/z$  257 ( $\text{M}^+$ , base), 256 (M-H), 240, 228; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 257.0688, found: 257.0681.

[0106]

결과

[0107]

본 발명의 합성은 상업적으로 구입 가능한 3-아미노-4-하이드록시벤조익산(화합물 9)의 에스테르화로 시작한다(도 1). 환류 조건에서  $\text{H}_2\text{SO}_4$  존재하에 에탄올로 화합물 9를 처리하면 치환된 벤조익산 화합물 10이 85% 수율로 얻어졌다. 다음으로, 치환된 벤조산 화합물 11-13을 60°C에서  $\text{SOCl}_2$ 와 반응시키면 각각 대응하는 산염화물 14, 16 및 17이 생성된다. 이것은 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용된다. 다음으로, 주요 단편을 손에 쥐고 화합물 10과 14를 모델 기질로 이용하여 주요 원환탈수반응(cyclodehydration reaction)을 연구하였다(표 1).  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  및  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 는 DMF, 무수 아세트산, 1,4-다이옥산 및 피리딘과 같은 다른 용매에서 원환탈수화제로 스크린되었다. 원환탈수화를 진행하려는 모든 시도들은 실패하거나(표 1의 3, 4 및 7) 또는 낮은 수율로 화합물 18을 얻었다(표 1의 1, 2, 5, 6 및 8-11). 기쁘게도,  $\text{POCl}_3$ 는 1,4-다이옥산에서 원환탈수화를 매개하여 화합물 18을 55% 수율로 얻을 수 있었다(표 1의 12). 반응시간을 줄이거나 늘려도 생산물 수율이 좋아지지 않았다(표 1의 13과 14). 이러한 최적화된 조건에 따라, 화합물 10과 치환된 벤조일 클로라이드 화합물 15-17의 반응으로 벤즈옥사졸 화합물 19-21이 각각 얻어졌다. 표 1은 화합물 10과 화합물 14 간의 원환탈수화 반응의 최적 조건을 시험한 결과이다.

### 표 1

[0108]

| Entry | Reagent                          | Solvent               | Time (h) | Yield <sup>b</sup> (%) |
|-------|----------------------------------|-----------------------|----------|------------------------|
| 1     | $\text{POCl}_3$                  | DMF                   | 0.5      | 15                     |
| 2     | $\text{POCl}_3$                  | 1,4-dioxane           | 0.5      | 15                     |
| 3     | $\text{POCl}_3$                  | Pyridine              | 0.5      | N.R                    |
| 4     | $\text{H}_2\text{SO}_4$          | $\text{Ac}_2\text{O}$ | 1        | N.R                    |
| 5     | $\text{POCl}_3$                  | DMF                   | 3        | 16                     |
| 6     | $\text{POCl}_3$                  | 1,4-dioxane           | 3        | 29                     |
| 7     | $\text{PCl}_5$                   | 1,4-dioxane           | 3        | N.R                    |
| 8     | $\text{P}_2\text{O}_5$           | 1,4-dioxane           | 3        | 24                     |
| 9     | $\text{SOCl}_2$                  | 1,4-dioxane           | 3        | 17                     |
| 10    | $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ | 1,4-dioxane           | 3        | 25                     |
| 11    | $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ | 1,4-dioxane           | 3        | 20                     |
| 12    | $\text{POCl}_3$                  | 1,4-dioxane           | 15       | 55                     |
| 13    | $\text{POCl}_3$                  | 1,4-dioxane           | 12       | 45                     |

|    |                   |             |    |    |
|----|-------------------|-------------|----|----|
| 14 | POCl <sub>3</sub> | 1,4-dioxane | 24 | 35 |
|----|-------------------|-------------|----|----|

[0110] 다음으로, 화합물 18 및 21을 BBr<sub>3</sub>(boron tribromide) 용액(1.0M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)으로 처리하면 좋은 수율로 화합물 22와 23이 각각 생성되었다. 화합물 20은 BCl<sub>3</sub> 용액(1.0M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)과 AlCl<sub>3</sub>로 선택적 탈메틸화되어 각각 화합물 24와 25가 생성되었다. 벤즈옥사졸 원환의 질소 또는 산소 원자와 킬레이션으로 인해, BCl<sub>3</sub>는 4' 위치보다는 2' 위치에서의 탈메틸화에 현저히 효과적이다. BCl<sub>3</sub>가 분리된 아릴메틸기를 효과적으로 선택적으로 제거하지 못하므로, 본 발명자들은 AlCl<sub>3</sub>를 이용하여 4' 위치의 탈메틸화에 영향을 주어 어느 정도 성공하였다. 화합물 25는 BCl<sub>3</sub>로 더 메틸화되어 벤즈옥사졸 화합물 26이 되었다. 최종적으로, 화합물 22, 19, 20, 24-26, 21 및 23은 LiAlH<sub>4</sub>를 이용하여 에스테르기 환원반응으로 목표로 하는 벤즈옥사졸 화합물 1-8을 각각 높은 수율로 얻었다(91-97%). 모든 목표 화합물 1-8은 NMR (<sup>1</sup>H- 및 <sup>13</sup>C-) 및 MS 데이터로 결정되었다.

# [0112] 산화질소 생성 저해

[0113] 합성된 벤즈옥사졸 화합물 1-8의 산화질소 생성 저해제로서의 생물학적 활성은 지다당(lipopolysaccharide; LPS)으로 자극한 RAW 264.7 세포에서 항염증 활성의 지시자로서 산화질소의 양을 측정하여 평가하였다. 산화질소의 매우 짧은 생리학적 반감기와 다른 노폐물 제거 분자들의 존재로 인하여 산화질소 수준은 그것의 안정적인 대사산물인 아질산염 및 질산염 농도를 Griess 반응을 이용한 분광학적 방법으로 간접적으로 평가하였다. L-NMMA(*N*<sup>G</sup>-Monomethyl-L-arginine acetate)는 양성 대조군으로 이용하였다. 표 2는 노카벤즈옥사졸 F(화합물 1)와 그 유도체들(화합물 2-4 및 6-8)의 산화질소 생성 저해효과를 나타낸다.

표 2

| Compound | NO Production (% inhibition) <sup>a,b</sup> |                             | Proliferation <sup>a</sup> |                  | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------|---------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------------|
|          | 1 $\mu$ M                                   | 10 $\mu$ M                  | 1 $\mu$ M                  | 10 $\mu$ M       |                                |
| LPS      | 100.0 $\pm$ 1.8 (0.0)                       | 100.0 $\pm$ 1.8 (0.0)       |                            |                  |                                |
| 1        | 120.6 $\pm$ 1.1<br>(-20.6)**                | 97.2 $\pm$ 3.9 (2.8)*       | 111.9 $\pm$ 2.1*           | 91.8 $\pm$ 4.8   | 26.24                          |
| 2        | 107.7 $\pm$ 2.5 (-7.7)                      | 92.2 $\pm$ 2.7 (7.8)        | 90.2 $\pm$ 3.1             | 84.6 $\pm$ 1.4** | 29.11                          |
| 3        | 117.7 $\pm$ 0.7<br>(-17.7)**                | 92.6 $\pm$ 1.7 (7.4)        | 92.7 $\pm$ 3.8             | 103.1 $\pm$ 1.1  | 27.31                          |
| 4        | 117.0 $\pm$ 2.3<br>(-17.0)**                | 96.6 $\pm$ 1.5 (3.4)        | 99.2 $\pm$ 5.1             | 98.9 $\pm$ 4.1   | 21.01                          |
| 6        | 115.0 $\pm$ 1.3 (-15.0)*                    | 87.3 $\pm$ 0.7 (12.7)       | 104.4 $\pm$ 4.1            | 98.1 $\pm$ 5.1   | 28.26                          |
| 7        | 114.6 $\pm$ 4.4 (-14.6)                     | 110.4 $\pm$ 2.5 (-10.4)     | 97.1 $\pm$ 2.0             | 92.2 $\pm$ 4.0   | 39.91                          |
| 8        | 90.6 $\pm$ 25.4 (9.4)                       | 46.5 $\pm$ 3.3<br>(53.5)*** | 99.9 $\pm$ 3.9             | 90.9 $\pm$ 6.2   | 8.17                           |
| L-NMMA   | 95.2 $\pm$ 1.1 (4.8)                        | 80.5 $\pm$ 2.9 (19.5)**     | 102.2 $\pm$ 2.5            | 100.7 $\pm$ 1.8  | 18.77                          |

[0115] <sup>a</sup> 결과는 세 번의 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. 통계학적 유의성은 LPS 처리군과의 차이에 바탕을 둔 것이다(\**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01, \*\*\**P* < 0.001).

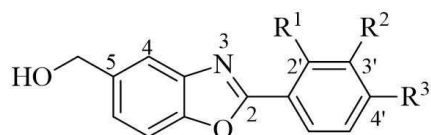
[0116] <sup>b</sup> % Inhibition은 괄호로 나타내었다.

[0117] 유도된 대식세포에 의한 산화질소 저해에 대한 화합물 1-8의 효과를 모니터하였다(표 2). 노카벤즈옥사졸 G(화합물 5)는 매우 불안정하여 24시간 내에 쉽게 분해되었다. 대식세포에서 LPS로 유도된 산화질소 생성은 벤즈옥사졸에 의해 농도 의존적으로 저해되었다. 모든 화합물들은 최저 농도(1  $\mu$ M)에서는 적게 산화질소 생성을 감소시켰다. 그러나, 화합물 6과 8은 대조군 L-NMMA와 비교하였을 때 최고 농도(10  $\mu$ M)에서 가장 좋은 저해활성을 나타내었다. 이뿐만 아니라, 산화질소 생성에 대한 저해 효과가 시험 화합물의 세포독성에 의한 것인지를 밝히기 위하여 세포 생존율은 MTT{ 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide}의 테트라졸리움염의 포마잔 결정으로의 환원에 기초하여 평가하였다. 그 결과, 화합물 1-4, 6-8은 평가시 사용한 농도에서는

RAW 264.7 세포에서 현저한 세포독성을 나타내지 않았다. 산화질소 생성을 50% 억제하는 데 필요한 농도 즉, IC<sub>50</sub> 값은 GraphPad Prism 4.0 소프트웨어로 평가하였고, 각각 26.24, 29.11, 27.31, 21.01, 28.26, 39.91 및 8.17  $\mu$ M로 나타났다. 이 결과들을 종합하면, 벤즈옥사졸 구조체의 2번 위치에 카테콜이 있는 화합물 8은 양성 대조군인 L-NMMA보다 더 우수한 산화질소 저해효과를 나타내었다.

## 도면

### 도면1



**1** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH (Nocarbenzoxazole F)

**2** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H

**3** R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H

**4** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OMe

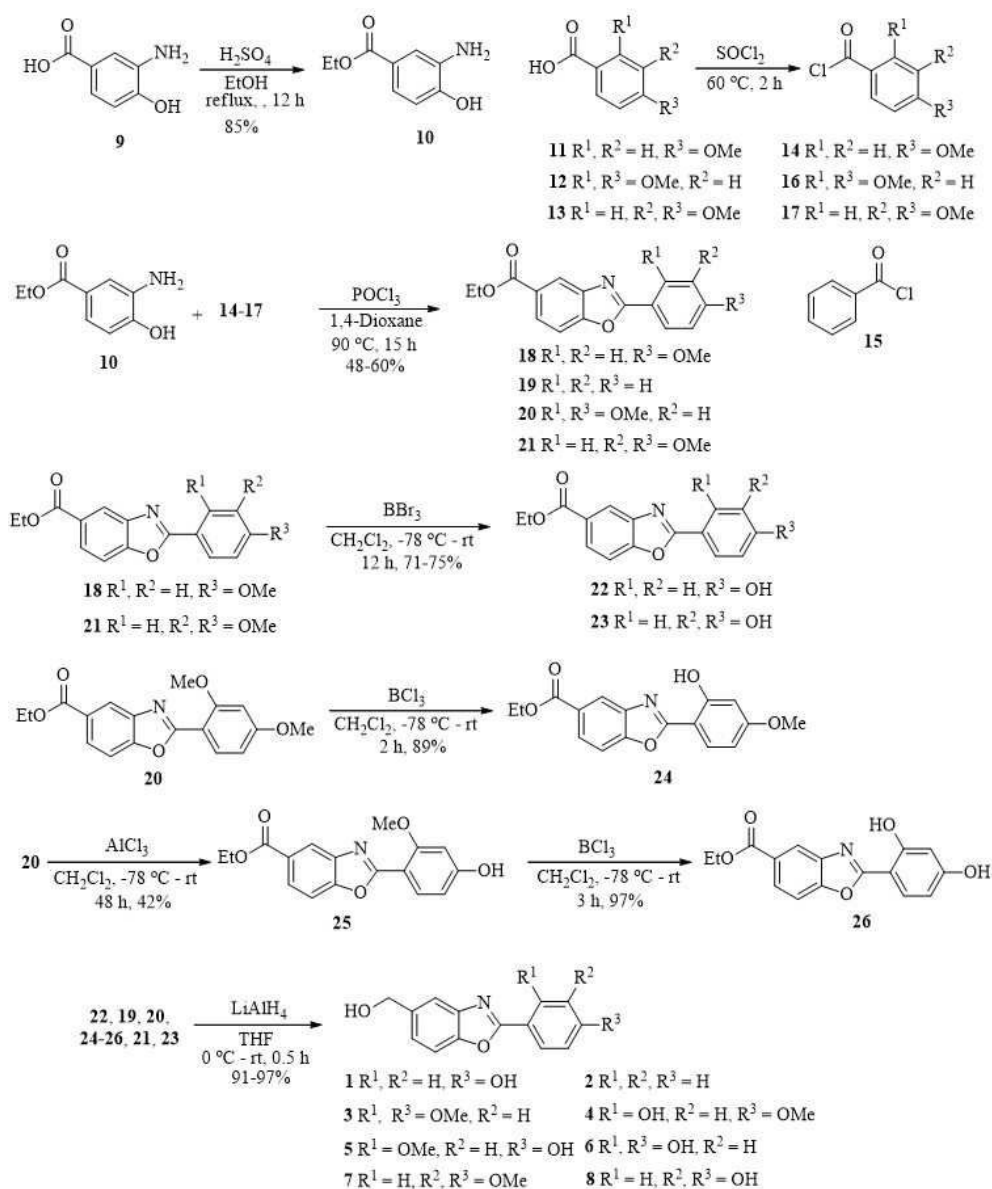
**5** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH (Nocarbenzoxazole G)

**6** R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H

**7** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = OMe

**8** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = OH

도면2



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제1항

【변경전】

합성방법

【변경후】

제조방법