약학회지 제52권 제1호 20~26 (2008)
Yakhak Hoeji Vol. 52, No. 1

6-Amino-2-*N*-(*n*-propionylamino)selenazolo[4,5-f]indan의 합성

김민겸 · 마은숙#
대구가톨릭대학교 약학대학
(Received October 24, 2007; Revised November 29, 2007)

Synthesis of 6-amino-2-*N*-(*n*-propionylamino)selenazolo[4,5-f]indan

Minkyeom Kim and Eunsook Ma#
College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Hayang 712-702, Korea

Abstract — 2-Aminothiazole ring as a bioisoster of catechol in dopamine has provided with good oral availability and lipophilic property. Selenium was reported to have an improved antioxidant ability and to reduce the loss of dopamine. 2-Aminoindan, is a rigid form of dopamine, was evaluated as a dopamine agonist with low neurotoxocity. In order to develop a novel dopamine agonist, we tried to synthesize the selenazoloaminoindan derivative that is a hybrid structure of aminoindan and aminoselenazole instead of aminothiazole. 2-Indanone-2-oxime was reduced with $TiCl_4$ and $NaBH_4$ to form 2-aminoindan, which was reacted with propionyl chloride to give 2-*N*-*n*-propionylaminoindan (**2**). Compound **2** was reduced with $TiCl_4$ and $NaBH_4$ to afford 2-*N*-*n*-propylaminoindan (**3**) and it was nitrated and reduced to form 5-amino-2-*N*-*n*-propylaminoindan (**5**), which was reacted with KSeCN, Br_2, and glacial acetic acid to give 4,6-dibromo-5-amino-2-*N*-*n*-propylaminoindan (**7**) instead of selenazole ring formation. Otherwise, compound **2** was nitrated and hydrogenated to form 5-amino-2-*N*-*n*-propionylaminoindan (**9**), which was treated with KSeCN, Br_2, and glacial acetic acid to give 4,6-dibromo-5-amino-2-*N*-*n*-propionylaminoindan (**10**). Compound **9** was cyclized with KSeCN and glacial acetic acid in the absence of Br_2 to give 6-amino-2-*N*-(*n*-propionylamino)selenazolo[4,5-f]indan (**11**).

Keywords □ Parkinson's disease, selenazoloaminoindan, dopamine D_3 agonist

Dopaminergic system은 운동조절, 성기능, 심혈관계의 항평성 유지, 내분비 조절 및 인지능력 등을 포함하여 다양한 기능에 관여한다. 이 시스템이 파괴되면 schizophrenia, Parkinson's disease 및 Huntington's chorea와 같은 신경장애와 관련된 질환이 유발된다.[1] Dopamine(DA) receptor는 크게 DA D_1과 D_2 family로 나누며 DA D_1 family에는 DA D_1, D_5 subtype으로, DA D_2 family에는 DA D_2, D_3, D_4 subtype으로 각각 나누고 있다.[2] 특히, DA 수용체 중 DA D_2 family에 속하는 DA D_3, D_4 수용체는 대뇌 변연계(limbic system)에 가장 많이 존재하기 때문에 현재까지 이 수용체에 작용할 수 있는 화합물을 항정신병(antipsychotic) 치료제로 개발하여 왔다.[3,4]

최근 한국인에게 발병률이 증가하고 있는 파킨슨병(Parkinson's disease)은 대뇌 흑질 선조체(substantia nigra striatum)에서의 dopamine 부족이 원인인 신경퇴행성(neurodegenerative) 질환으로써 강직(rigidity), 운동저하증(hypokinesia), 서동(bradykinesia), 진전(tremor), 자세의 불안정 등의 운동증상과 우울, 불안, 인지기능장애, 수면장애 등의 비운동성 증상을 나타낸다. 파킨슨병의 치료 약물로는 L-DOPA, monoamine oxidase B inhibitor (MAO-B inhibitor), 항콜린약물, 도파민 수용체 효능제 등으로 나눌 수 있으며 L-DOPA가 가장 효과적이나 장기간 사용할 경우 신경 독성이 유발되어 증상을 더욱 악화시키게 된다. 파킨슨병 치료에 L-DOPA 다음으로 흔히 사용되는 것이 DA 수용체 효능제이며 사용되는 대부분의 약물은 DA D_2 수용체 효능제이나 정신 혼란증(mood disorder) 같은 부작용을 유발한다.[3-5] 그러나 DA D_3 수용체 효능제는 L-DOPA에서 발생하는 신경손상 부작용이 없을 뿐 만 아니라 DA D_2 수용체 효능제에 의한 부작용 없이 선택적인 파킨슨병의 치료가 가능한 것으로 알려져 있다.[6]

B-HT 920, PD118440,[7] pramipexol[8,9] 등은 dopamine agonist로 모두 2-aminothiazole 구조를 공통적으로 가지고 있으며, 이 중 pramipexol은 dopamine D_3 receptor selective agonist이다

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

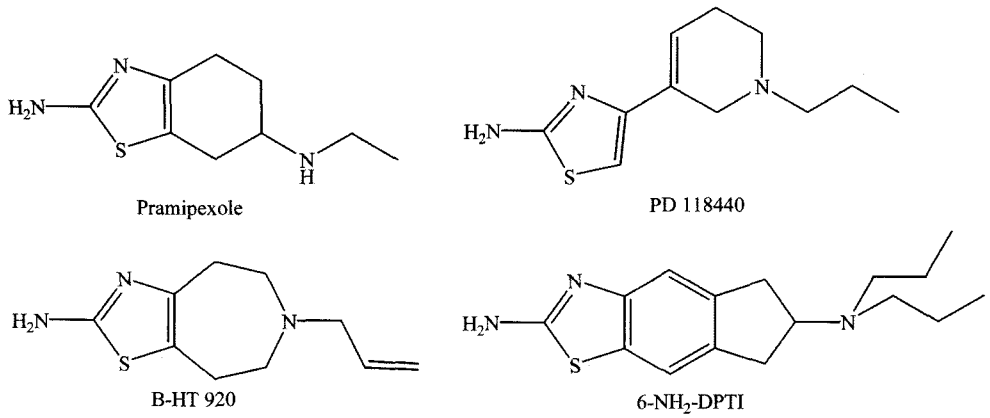


Fig. 1 – Chemical structures of dopamine agonists with 2-aminothiazole ring.

(Fig. 1). 2-Aminothiazole의 amino group는 dopamine의 catechol의 OH group에 해당하는 것으로 2-aminothiazole은 catechol과 비교할 경우 좀 더 지용성이고 경구능이 향상되며,[7] radical scavenger로서의 기능[10]과 항산화능이 있는 것[11]으로 보고되었다. 그러므로 nigrostriatal pathway에서 도파민성 신경전달을 회복시켜 파킨슨병의 증상을 완화 시킬 뿐 아니라 reactive free radical을 제거함으로써 병의 진행을 막는 것으로 생각되며, 또한 amino기의 nitrogen은 ligand와의 결합능력과 대사 안정성에 기여하는 것으로 알려져 있다.[12]

Selenium은 sulfur 보다 antioxidant 기능의 향상과 dopamine 손실을 줄이는 것으로 조사되었다. Selenium이 파킨슨병에서 신경퇴화의 진행을 천천히 감소시키는 기능과 항산화 기능이 있음이 보고되었다.[13-18] 그러므로 DA D_3 수용체 효능제로서의 기능이 증가하도록 thiazole ring의 sulfur 대신에 selenium기를 가지는 2-aminoselenazole 구조와 기존의 DA D_3 수용체 효능제로서의 활성이 있는 phenethylamine의 rigid type인 aminoindan 골격을 hybrid 시킨 selenazoloaminoindan 구조를 가진 화합물을 합성하고자 하였다.

실험 방법

시약 및 기기

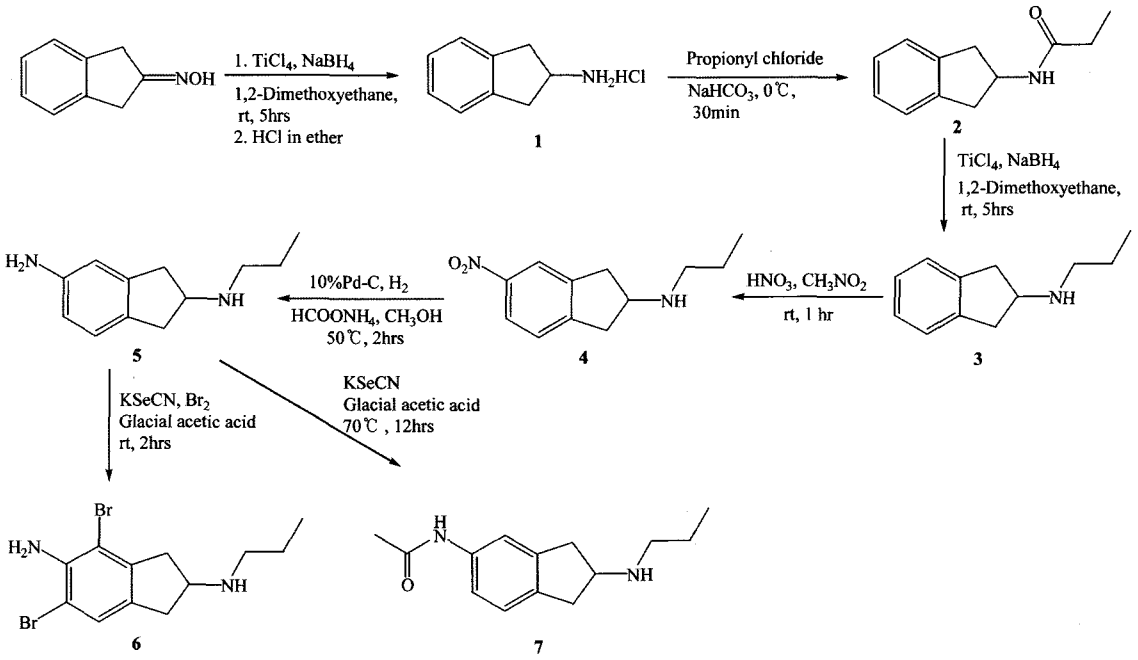
모든 무수 반응은 사용하기 전에 별도의 방법으로 정제 및 건조하여 사용하였으며 합성에 필요한 시약은 Aldrich, Fluka, 및 Sigma사의 특급 및 일급을 사용하였다. 융점 측정은 Gallenhamp Melting Point 측정기를 사용하였고 온도 보정은 하지 않았다. ^{1}H-, ^{13}C-NMR 및 NOESY spectrum은 Varian 400 MHz spectrometer를 사용하였고 용매는 $CDCl_3$, CD_3OD와 DMSO-d_6를 사용하였으며 chemical shift는 tetramethylsilan를 내부표준물질로 사용하여 δ(ppm) 단위로 표시하였고 coupling constant(*J*)값은 Hz로 나타내었다. IR spectrum은 Jasco FT-IR 300E spectrometer를 사용하여 고체 시료는 KBr disc법으로, 액체 시료는 salt plate법으로 측정하였고 GC-Mass는 SHIMADZU QP5050 model을 사용하였고 EI법으로 측정하였다. 선광도 측정은 JASCO DIP-370 digital polarimeter를 사용하였다. 박층크로마토그래피(TLC)는 silica gel plate(Merck, $60F_{254}$)를 사용하였고 화합물의 분리 및 정제를 위해 medium performance liquid chromatography는 YAMAZEN MPLC YFLC-AI-580-10V를 사용하였고 column chromatography는 silica gel(Merck 9385, 230~400 mesh)을 이용하거나 재결정 하였다.

합 성

전체 합성과정

전체 합성과정은 Scheme 1과 2에 나타내었다. 2-Indanone-2-oxime을 1,2-dimethoxyethane에 용해시킨 후 titanium(IV) chloride 촉매 하에 $NaBH_4$로 환원시켜[19] 2-aminoindan(**1**)을 합성하였다. 이를 propionyl chloride와 반응시켜 2-*N*-*n*-propionyl-aminondan(**2**)을 얻었다. 화합물 **2**는 titanium(IV) chloride 촉매 하에 $NaBH_4$를 사용하여 2-*N*-*n*-propylaminoindan(**3**)으로 환원시킨 후 nitromethane 용매 하에 c-HNO_3, H_2O, c-H_2SO_4 조건으로 5번 위치에 nitro기를 도입시켜[20] 5-nitro-2-*N*-*n*-propylamino-indan(**4**)을 합성하였다. 화합물 **4**을 50°C에서 수소접촉환원 반응으로 nitro기를 환원시켜 5-amino-2-*N*-*n*-propylaminoindan(**5**)을 얻었다. 이를 KSeCN, Br_2 및 acetic acid 등을 사용하여 반응시킨 결과 selenazoloaminoindan 유도체 대신에 4, 6번에 bromo group이 치환된 화합물(**6**)이 얻어졌으며, Br_2 없이 반응시킨 경우는 amino기에 acetyl기가 도입된 화합물(**7**)이 얻어졌다.

Scheme 1에서 제시한 방법으로는 cyclization이 일어나지 않았기 때문에 selenazoloaminoindan 유도체를 얻기 위하여 화합물 **2**의 propionyl 기를 환원시키지 않고 nitro기를 먼저 도입하여 화합물 **8**을 얻고, 이를 amino기로 환원시켜 5-amino-2-*N*-*n*-



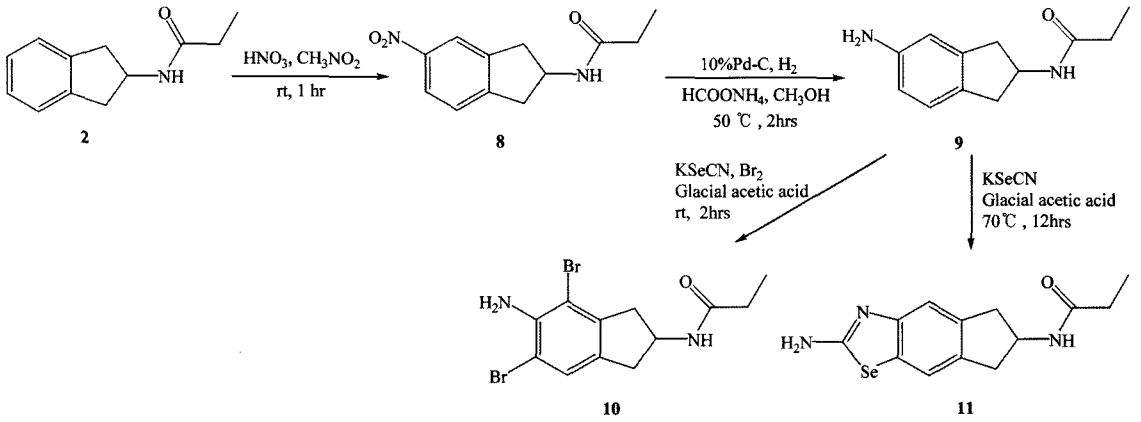
Scheme 1 – Synthetic pathway.

propionylaminoindan(**9**)을 합성하였다. 화합물 9를 빙초산, Br_2, KSeCN과 반응시킬 경우 4,6-dibromo-5-amino-2-*N*-*n*-propionyl-aminoindan(**10**)이 얻어졌다. 그러므로 Br_2를 사용하지 않고 70°C에서 KSeCN과 glacial acetic acid와 반응시킴으로서 selenazole ring이 도입된 6-amino-2-*N*-*n*-propionylamino selenazolo[4,5-f]indan(**11**)을 합성하였다.

각 화합물의 합성

2-Aminoindan · HCl(1) – Three neck flask에 sodium borohydride(5.4 g, 14.28 mmol)와 1,2-dimethoxyethane(80 m*l*)를 가하고 0°C로 냉각 시킨 뒤 titanium(IV) chloride(2 m*l*)를 가한다. 여기에 2-indanone-2-oxime(5 g, 33.97 mmol)을 1,2-dimethoxyethane(100 m*l*)에 녹인 용액을 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응이 종료되었음을 확인한 후 빙욕 중에서 물(300 m*l*)를 가하고 충분히 교반시킨 후 28% 암모니아수로 염기화 시키고 benzene으로 추출하였다. 무수 $MgSO_4$로 건조하고 여과한 benzene 용액을 rotary evaporation을 하여 oil상 물질을 얻고 이를 ethanol에 녹이고 c-HCl과 ether을 가하여 미황색의 침전물을 얻었다. 재결정은 ethanol과 ether를 이용하여 백색의 결정을 얻었다.

Yield: 4.5 g(78%) mp: 228~230°C(dec.), ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.00(2H, dd, J_1=6.0, J_2=16.4 Hz, B part of AB system), 3.21(2H, dd, J_1=7.6, J_2=16.4 Hz, A part of AB system), 3.88~3.95(1H, m, C2-H), 7.13~7.22(4H, m, Ar-H),



Scheme 2 – Synthesis of 6-amino-2-*N*-(*n*-propionylamino)selenazolo[4,5-f]indan (**11**).

8.56(2H, s, -NH_2), ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 37.9 (C_1, C_3), 51.0(C_2), 125.3(C_5, C_6), 127.6(C_4, C_7), 140.5(C_{3a}, C_{7a}), GC-Mass(EI, M^+-HCl) *m/z*: 133, IR(KBr disc) cm^{-1}: 3741(N-H), $[\alpha]_D^{25}$: -10°(c=0.10% CH_3OH).

2-*N*-*n*-Propionylaminoindan(2) – 2-Aminoindan(4 g, 23.58 mmol)과 sodium bicarbonate(5.6 g, 66.66 mmol)을 H_2O(72 m*l*)와 ethyl acetate(160 m*l*)에 녹인 후 0°C로 냉각시키고 propionyl chloride(2 m*l*)를 ethyl acetate(48 m*l*)에 가한 용액을 서서히 가한다. 빙욕 중에서 30분간 교반한 뒤 반응이 종료되었음을 확인한 후 ethyl acetate로 추출, 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과한 후 rotary evaporation을 하여 연갈색의 결정을 얻었다. 화합물의 분리 정제는 MPLC를 사용하여 미황색의 결정을 얻었다.

Yield: 3.5 g(78%), mp: 116~118°C, $[\alpha]_D^{25}$: -14°(c=0.10% $CHCl_3$).

2-*N*-*n*-Propylaminoindan(3) – Three neck flask에 sodium borohydride(3.93 g, 103.91 mmol)와 1,2-dimethoxyethane(90 m*l*)를 가하고 0°C로 냉각 시킨 뒤 titanium(IV) chloride(0.13 m*l*)를 가한다. 여기에 2-*N*-*n*-propionylaminoindan(5 g, 26.42 mmol)을 1,2-dimethoxyethane(90 m*l*)에 녹인 용액을 dropping funnel을 사용하여 빙욕 중에서 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응이 종료되었음을 확인한 후 물(300 m*l*)를 가하고 충분히 교반시킨 후 28% 암모니아수를 가하여 염기화 시키고 methylene chloride로 추출하였다. 무수 $MgSO_4$로 건조하고 filtration과 rotary evaporation을 하여 oil상 물질을 얻었다. 이를 column chromatograpy(ethyl acetate : *n*-hexane=1 : 3)로 정제하여 흰색의 결정을 얻었다.

Yield: 2.5 g(54%), mp: 118~120°C, $[\alpha]_D^{25}$: -22°(c=0.10% $CHCl_3$).

5-Nitro-2-*N*-*n*-propylaminoindan(4) – 2-*N*-*n*-Propylaminoindan(2 g, 0.11 mmol)를 nitromethane(40 m*l*)에 녹이고 0°C로 냉각시키고 c-HNO_3(1.6 m*l*), H_2O(3.6 m*l*), c-H_2SO_4(22 m*l*)의 mixture를 서서히 가한 후 실온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종료되었음을 확인한 후 소량의 물을 가하고 포화 $NaHCO_3$로 중화시키고 ethyl acetate로 추출한 후 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하고 rotary evaporation한 뒤 column chromatograpy(ethyl acetate : *n*-hexane=1 : 1)로 정제하여 황색 oil상 물질을 얻었다. Yield: 1.5 g(60%), $[\alpha]_D^{25}$: -38°(c=0.10% $CHCl_3$).

5-Amino-2-*N*-*n*-propylaminoindan(5) – 10% Pd-C(530 mg)을 칭량하여 *parr* 병에 가한 후 95% methanol를 가하고 ammonium formate(1.3 g, 20.62 mmol)와 5-nitro-2-*N*-*n*-propylaminoindan(1 g, 4.55 mmol)을 가한 후 *parr* hydrogenation 장치에서 50 psi, 50°C로 5시간 동안 환원시켰다. 반응 종료를 확인 후 celite filtration으로 10% Pd-C를 제거하고 methanol은 rotary evaporation으로 제거하여 황갈색의 oil상 물질을 얻었으며 column chromatography(ethyl acetate : *n*-hexane=1 : 2)로 정제하여 미황색의 oil을 얻었다.

Yield: 500 mg(58%), $[\alpha]_D^{25}$: -28°(c=0.10% $CHCl_3$).

5-Amino-4,6-dibromo-2-*N*-*n*-propylaminoindan(6) – 5-Amino-2-*N*-*n*-propylaminoindan(200 mg, 1.05 mmol)과 potassium selenocyanate(320 mg, 2.22 mmol)를 빙초산(5 m*l*)에 녹인다. 차광한 다음 Br_2(0.045 m*l*)를 빙초산(2 m*l*)에 묽힌 용액을 서서히 가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 이를 10% NaOH로 염기화 시키고 ethyl acetate로 추출, 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하고 rotary evaporation하였다. 이를 column chromatograpy (ethyl acetate : *n*-hexane=1 : 7)로 분리 정제하여 미백색의 결정을 얻었다.

^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02(3H, t, -$CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.55(2H, m, -$CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 2.17(2H, q, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2.65~2.75(2H, m, B part of AB system), 3.10~3.23(2H, m, A part of AB system), 4.46(1H, m, C_2-H), 7.14(1H, q, Ar(C_6)-H).

6-*N*-acetyl-*N*-propylaminoindan(7) – 5-Amino-2-*N*-*n*-propylaminoindan(200 mg, 1.05 mmol)과 potassium selenocyanate (320 mg, 2.22 mmol)를 빙초산(5 m*l*)에 녹인 후 실온에서 2시간 교반한 후 화합물 **6**과 동일하게 처리하였다. 이를 column chromatograpy(ethyl acetate : *n*-hexane=1 : 9)로 분리 정제하여 미백색의 결정을 얻었다.

^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94(3H, t, -$CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.53(2H, m, -$CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 2.12 (3H, dt, -$CO\underline{CH_3}$), 2.57(2H, q, -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2.67~2.76(2H, m, B part of AB system), 3.07~3.15(2H, m, A part of AB system), 3.54~3.59(1H, m, C_2-H), 7.08(1H, s, Ar(C_5)-H), 7.22(1H, q, Ar(C_6)-H), 7.44 (1H, s, Ar(C_7)-H).

5-Nitro-2-*N*-*n*-propionylaminoindan(8) – 2-*N*-*n*-propionylaminoindan(2 g, 10.57 mol)을 nitromethane 36 m*l*에 녹이고 0°C로 냉각시키고 빙욕에서 만든 c-HNO_3(1.48 m*l*), H_2O(3.2 m*l*), c-H_2SO_4(20 m*l*)의 혼합 용액을 서서히 가한 후 1시간 실온에서 교반하였다. 반응이 종료되었음을 확인하고 소량의 물을 가하고 포화 $NaHCO_3$로 중화시켰다. 이를 ethyl acetate로 추출한 후 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하고 rotary evaporation하여 황갈색 결정을 얻었으며 ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정하여 순수한 황색 결정을 얻었다.

Yield: 2 g(81%), mp: 170~172°C, $[\alpha]_D^{25}$: -26°(c=0.10% CH_3OH).

5-Amino-2-*N*-*n*-propionylaminoindan(9) – 10% Pd-C(0.5 g, 4.70 mmol)을 칭량하여 *parr* 병에 가한 후 95% methanol, ammonium formate(1.2 g, 19.03 mmol)와 5-nitro-2-*N*-*n*-propionylaminoindan(1 g, 4.27 mmol)를 가하여 용해시킨 후 *parr* hydrogenation 장치에서 50 psi, 50°C로 2시간 동안 환원시켰다.

반응 종료를 확인 후 celite filtration으로 10% Pd-C를 제거하고 methanol은 rotary evaporation으로 제거하여 적갈색의 결정을 얻었으며 MPLC로 분리하여 미황색의 순수한 결정을 얻었다.

Yield: 0.86 g(99%), mp: 102~103°C, $[\alpha]_D^{25}$: -14°(c=0.10% $CHCl_3$).

5-Amino-4,6-dibromo-2-*N*-*n*-propionylaminoindan(10) – 5-Amino-2-*N*-*n*-propionylaminoindan(200 mg, 0.98 mmol)과 potassium selenocyanate(300 mg, 2.08 mmol)를 빙초산(4 m*l*)에 녹인다. 차광한 다음 Br_2(0.04 m*l*)를 빙초산(2 m*l*)에 가한 용액을 서서히 가한 후 실온에서 2시간 교반한 후 화합물 **6**과 동일하게 처리하였다. 화합물의 정제는 column chromatograpy(ethyl acetate : *n*-hexane=1 : 5)로 정제하여 분홍색의 결정을 얻었다.

Yield: 200 mg(56%), mp: 212~214°C, ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14(3H, t, -$COCH_2\underline{CH_3}$), 2.17(2H, q, -$CO\underline{CH_2}CH_3$), 2.71~2.81(2H, m, B part of AB system), 3.24~3.35(2H, m, A part of AB system), 4.48(2H, s, -NH_2), 4.69~4.75(1H, m, C_2-H), 5.69(1H, d, *J*=5.2 Hz, -NH-), 7.23(1H, s, Ar(C_7)-H), ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.0(-$COCH_2\underline{CH_3}$), 29.9 (-$CO\underline{CH_2}CH_3$), 40.7(C_3), 42.4(C_1), 50.0(C_2), 106.9(C_6), 107.2 (C_4), 127.5(C_7), 131.8(C_{7a}), 140.7(C_{3a}), 142.1(C_5), 173.7(C=O) GC-Mass(EI, M^+) *m/z*: 362, IR(KBr disc) cm^{-1}: 3741(N-H), 1639(C=O), $[\alpha]_D^{25}$: -14°(c=0.10% $CHCl_3$).

6-Amino-2-*N*-(*n*-propionylamino)selenazolo[4,5-f]indan (11) – 5-Amino-2-*N*-*n*-propionylaminoindan(200 mg, 0.98 mmol)과 potassium selenocyanate(300 mg, 2.03 mmol)를 빙초산(4 m*l*)에 녹인다. 70°C로 12시간 가열 교반하였다. 이를 10% NaOH로 염기화 시킨 후 ethyl acetate로 추출한 뒤 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과한 후 rotary evaporation하였다. 조결정을 preparative liquid chromatography plate로 분리하여 연분홍색의 결정을 얻었다.

Yield: 200 mg(66%), mp: 166~168°C, ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.96(3H, t, -$COCH_2\underline{CH_3}$), 2.03(2H, q, -$CO\underline{CH_2}CH_3$), 2.69(2H, dd, J_1=6.2, J_2=8.0 Hz, B part of AB system), 3.07~3.15(2H, m, A part of AB system), 4.40~4.42(1H, m, C_2-H), 7.13(1H, s, Ar(C_7)-H), 7.40(2H, s, -NH_2), 7.45(1H, s, Ar(C_4)-H), 8.02(1H, d, *J*=6.8 Hz, -NH-), ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.6(-$COCH_2\underline{CH_3}$), 29.0(-$CO\underline{CH_2}CH_3$), 39.4 (C_1), 39.7(C_3), 51.0(C_2), 114.5(C_5), 117.2(C_7), 129.7(C_4), 134.8 (C_{3a}), 139.7(C_{7a}), 152.4(C_6), 166.5(NH_2-C), 173.4(C=O), GC-Mass(EI, M^+) *m/z*: 309, IR(KBr disc) cm^{-1}: 3741(N-H), 1550 (C=O), $[\alpha]_D^{25}$: -22°(c=0.10% CH_3OH).

결과 및 고찰

출발물질로 2-indanone-2-oxime을 사용하여 환원 반응시켜 2-aminoindan을 만들고자 하였으며 일반적으로 사용하는 시약인 $LiAlH_4$, 수소접촉환원, BH_3 등으로 반응시켰으나 환원반응이 거의 일어나지 않았으며, $TiCl_4$와 $NaBH_4$를 사용하여 2-aminoindan을 얻을 수 있었다. 이 화합물에 대한 NMR spectrum 측정 결과 3.00, 3.21 ppm에서의 double-doublet peak로부터 indan ring의 1번과 3번 수소를, 3.88~3.95 ppm의 multiplet peak로부터 2번의 CH peak를 확인할 수 있었다. 화합물 **2**는 ^{1}H NMR spectrum에서 1.12 ppm에서 propionyl기의 CH_3 수소 3개, 2.14 ppm에서 CH_2 peak의 2개 수소와 5.90 ppm의 singlet peak에서 NH의 수소를, ^{13}C NMR spectrum의 173.9 ppm에서 C=O peak를 확인함으로써 propionyl기가 결합되었음을 확인하였다. *N*-2-*n*-Propylaminoindan(**3**)은 $TiCl_4$와 $NaBH_4$로 환원시켰으며, ^{1}H-NMR spectrum 측정 결과 1.62~1.68 ppm에서 propyl기의 CH_2 수소 2개에 해당하는 peak를 multiplet으로, 2.71 ppm에서 CH_2 수소 peak를 triplet으로 얻음으로서 화합물 **2**의 carbonyl기가 환원되었음을 확인하였다. 또한 ^{13}C-NMR spectrum에서 170 ppm 부근의 C=O의 탄소가 사라지고 49.9 ppm에서의 CH_2 탄소를 포함하여 전체 12개의 탄소를 확인하였다. 5-Nitro-*N*-2-*n*-propylaminoindan(**4**)는 ^{1}H NMR spectrum의 7.32 ppm에서 doublet peak와 8.01~8.04 ppm의 multiplet peak에서 각각 aromatic hydrogen 3개를 확인함으로서 nitro기가 결합하였음을 확인하였다. 화합물 **4**를 수소 접촉환원법으로 5-amino-*N*-2-*n*-propylaminoindan(**5**)를 합성하였고 구조 확인은 ^{1}H NMR spectrum의 6.30~6.36과 6.77~6.80 ppm의 multiplet peak에서 aromatic ring 수소가 화합물 4의 peak보다 upfield 되었음과 4.79 ppm의 NH_2 수소로부터 nitro기가 amino기로 환원되었음을 확인하였다. 화합물 **5**를 thiazole 합성법[21]과 동일하게 KSeCN, glacial acetic acid, Br_2 조건으로 반응시킨 결과 amino기의 ortho 위치에 두 개의 bromo group이 치환된 5-amino-4,6-dibromo-2-*n*-propylaminoindan(**6**)이 얻어졌으며, Br_2 없이 반응시킨 결과도 의도하지 않은 5-*N*-acetyl-2-*n*-propylaminoindan(**7**)이 얻어짐으로서 selenazole ring 합성은 성공하지 못하였다.

이에 반해 화합물 **2**를 먼저 nitration시켜 5-nitro-2-*n*-propionylaminoindan(**8**)을 얻었으며 이는 ^{1}H-NMR spectrum의 8.01~8.10 ppm에서 3개의 aromatic 수소로부터 화합물 **2**의 aromatic 수소 하나가 nitro기로 치환되었음을 확인할 수 있었다. 5-Amino-2-*n*-propionylaminoindan(**9**)은 ^{1}H NMR spectrum에서 aromatic ring의 수소가 화합물 **8**의 peak보다 upfield 되었음과 2.63~2.71 ppm의 multiplet peak에서 NH_2의 2개의 수소를 확인함으로서 nitro기가 amino기로 환원되었음을 알 수 있었다. Aminoselenazole ring으로 cyclization을 위해 같은 방법[21]으로 KSeCN, glacial acetic acid, Br_2로 반응시킨 결과 aromatic ring에 2개의 bromo group이 결합된 화합물 **10**이 얻어졌다. 화합물 **10**은 ^{1}H NMR spectrum에서 7.23 ppm에서 나타난 1개의 aromatic 수소가 측

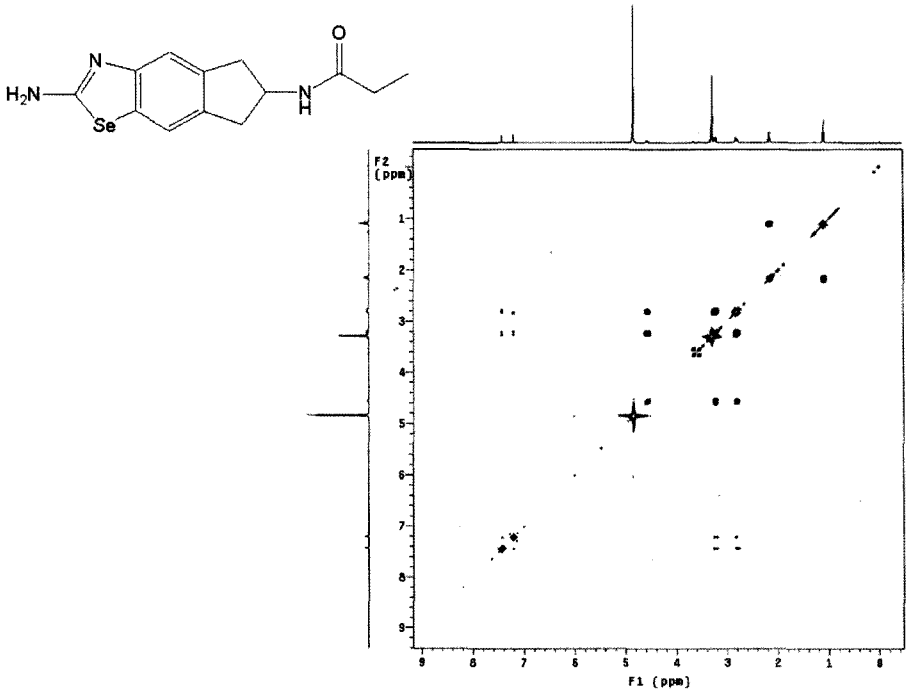


Fig. 2 – ^{1}H-^{1}H cosy spectrum of 6-amino-2-*N*-(*n*-propionylamino) selenazolo[4,5-f]indan (**11**) (CD_3OD, 400 MHz).

정된 것으로부터 2개의 bromo group이 aromatic ring에 결합하였음을 알 수 있었고, ^{13}C NMR spectrum에서도 12개의 탄소만이 확인됨으로써 selenazole ring이 생성되지 않았음을 확인하였다. 화합물 **9**를 Br_2 사용 없이 KSeCN과 빙초산을 가하여 합성된 화합물 **11**은 ^{1}H NMR spectrum의 7.40 ppm에서 broad singlet peak로부터 NH_2 수소와 7.13, 7.45 ppm에서 2개의 aromatic hydrogen을 확인하였다. ^{13}C NMR spectrum 측정 결과 166.5 ppm에서 aminoselenazole ring의 탄소를 포함하여 총 13개의 탄소를, mass spectrum에서 분자량 309를 확인함으로서 aminoselenazole ring이 합성되었음을 확인하였다. Aminothiazoloindan 합성은 aminoindan의 5, 6번 위치뿐만 아니라 6, 7번 사이에서도 thiazole ring이 합성되었음을 보고한 바 있다.[21] Selenazole ring의 결합 위치를 확인하기 위하여 ^{1}H-^{1}H cosy spectrum(Fig. 2)을 측정하였으며 그 결과 7.13, 7.45 ppm의 4, 7번 aromatic hydrogen peak 2개와 indan ring의 1, 3번 CH_2 수소(2, 69, 3.07~3.15 ppm)와의 correlation 관계를 확인함으로서 aminoindan의 5, 6번 위치에 cyclization된 구조임을 확인하였다.

결 론

새로운 DA D_3 receptor agonist를 개발하기 위하여 DA의 catechol ring 대신에 selenium이 포함된 aminoselenazole과 DA의 rigid type인 aminoindan의 혼성 구조인 selenazoloaminoindan ring을 가진 화합물을 합성하고자 하였다. *n*-Propionylamnoindan을 nitration, reduction시킨 후 KSeCN, glacial acetic acid 조건에서 반응시켜 6-amino-2-*N*-(*n*-propionylamino)selenazolo[4,5-f]indan(**11**)을 얻었으며 propionyl기를 환원시킨 propyl기가 치환된 화합물 **3**은 같은 방법으로 반응을 시도하였으나 selenazole ring을 가진 화합물을 얻을 수 없었다.

참고문헌

1) Jackson, D. M. and Westlind-Danielsson, A. : Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol. Ther.* **64**, 291 (1994).
2) Kebabian, J. W. and Calne, D. B. : Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93 (1979).
3) Bouthenet, M. L., Souil, E., Martres, M. P., Sokoloff, P., Giros, B. and Schwartz, J. C. : Localization of a dopamine D_3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: Comparison with dopamine D_2 receptor mRNA. *Brain Res.* **564**, 203 (1991).
4) Valerie, A., Adrian, N.-T., Gobert, L., Rivet, J.-M., Brocco, M., Lejeune, F., Gluck, L., Desposte, I., Bervoets, K., Dekeyne, A. and Millan, M. J. : A comparative *in vitro* and *in vivo* pharmacological characterization of the novel dopamine D_3 receptor antagonists (+)-S 14297, Nafadotride, GR 103,691 and U 99194. *Pharmacol. Exp. Ther.* **287**(1), 187 (1998).
5) Emilien, G., Maloteaux, J.-M., Geurts, M., Hoogenberg, K. and

Cragg, S. : Dopamine receptors - physiological understanding to therapeutic intervention potential. *Pharmacol. Ther.* **84**, 133 (1999).

6) Levant, B. : The D_3 dopamine receptor: Neurobiology and potential clinical relevance. *Pharmacol. Rev.* **49**(3), 231 (1997).
7) Jaen, J. C., Wise, L. D., Caprathe, B. W., Tecle, H., Bergmeier, S., Humblet, C. C., Heffner, T. G., Meltzer, L. T. and Pugsley, T. A. : 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-1-alkyl-3-pyridinyl)-2-thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties. *J. Med. Chem.* **33**, 311 (1990).
8) James, P. B. Jr. and Montford, F. P. : Pramipexole - a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J. Neuro. Sci.* **163**, 25 (1999).
9) Mierau, J., Schneider, F. J., Ensinger, H. A., Chio, C. L., Lajiness, M. E. and Huff, R. M. : Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D_2, D_3 and D_4 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* **290**, 29 (1995).
10) Bonne, C., Latour, E., Muller, P., Kozak, Y., Faure, J. P., Malet, F., Colin, J., Tissot, M., Giroud, J. P., Maghni, K., Griswold, D. E. and Coquelet, C. : 2-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)aminothiazole hydrochloride as a dual inhibitor of cyclooxygenase and a free radical scanvenger. 2nd communication: anti-inflammatory activity. *Arzneimittelforschung* **39**, 1246 (1981).
11) Hall, E. D., Andrus, P. K., Oostveen, J. A., Althaus, J. S. and Vonvoigtlander, P. F. : Neuroprotective effects of the dopamine D_2/D_3 agonist pramipexole against postischemic or methamphetamine-induced degeneration of nigrostriatal neurons. *Brain Res.* **742**, 80 (1996).
12) Haadsma-Svensson, S. R., Cleek, K. A., Dinh, D. M., Duncan, J. N., Haber, C. L., Huff, R. M., Lajiness, M. E., Nichols, N. F., Smith, M. W., Svensson, K. A., Zaya, M. J., Carlsson, A. and Lin, C.-H. : Dopamine D_3 receptor antagonists. 1. Synthesis and structure-activity relationships of 5,6-dimethoxy-*N*-alkyl- and *N*-alkylary-l-substituted-2-aminoindans. *J. Med. Chem.* **44**, 4716 (2001).
13) Zafar, K. S., Siddiqui, A., Sayeed, I., Ahmad, M., Salim, S. and Islam, F. : Dose-dependent protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease: neurobehavioral and neurochemical evidence. *J. Neurochem.* **84**, 438 (2003).
14) Boadi, W. Y., Taire, L., Kerem, D. and Yannai, S. : Effect of dietary supplementation with vitamin E, ribofalvin and selenium on central nervouse system oxygen toxicity. *Pharmacol. Toxicol.* **68**, 77 (1991).
15) Castano, A., Cano, J. and Machado, A. : Low selenium diet effects monoamine turnover differentially in substantia nigra and striatum. *J. Neurochem.* **61**, 1302 (1993).
16) Huang, K., Lauridsen, E. and Clausen, J. : Localization of new glutathione peroxidases in rat brain. *Biol. Trace Elem. Res.* **46**, 91 (1994).
17) Cassarino, D. S., Fall, C. P., Swerdlow, R. H., Smith, T. S., Halvorsen, E. M., Miller, S. W., Park, J. P., Parker, W. D. Jr. and Bennett, J. P. Jr. : Elevated reactive oxygen species and antioxidant enzyme activities in animal and cellular models of Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta.* **1362**, 77 (1997).
18) Imam, S. Z., Newport, G. D., Islam, F., Sliker, W. Jr. and Ali, S. F. : Selenium, an antioxidant, protects against methampetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Brain Res.* **818**, 575 (1999).
19) Kano, S., Tanaka, Y., Sugino, E. and Satsoshi, H. : Reduction of some functional group with titanium (IV) chloride/sodium borohydride. Synthesis 695 (1980).
20) Stjernlof, P., Ennis, M. D., Hansson, L. O., Hoffman, R. L., Ghazal, N. B., Sundell, S., Smith, M. W., Svensson, K., Carlsson, A. and Wikstrom, H. : Structure-activity relationships in the 8-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3*H*-benz[e]indole ring system. Part 1. Effects of substituents in the aromatic system on serotonin and dopamine receptor subtypes. *J. Med. Chem.* **38**, 2202 (1995).
21) Racane, L., Stojkovic, R., Tralic-Kulenovic, V. and Karminski-Zamola, G. : Synthesis and antitumor evaluation of novel derivatives of 6-amino-2-phenylbenzothiazoles. *Molecules* **11**, 325 (2006).