



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0059134  
(43) 공개일자 2025년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 413/06 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)  
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)  
A61P 25/24 (2006.01) C07D 263/56 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 413/06 (2013.01)  
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2023-0143139

(22) 출원일자 2023년10월24일

심사청구일자 2023년10월24일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

전남대학교산학협력단

광주광역시 북구 용봉로 77 (용봉동)

(뒷면에 계속)

(72) 발명자

류중훈

서울특별시 강남구 삼성로 150, 101동 609호 (대치동, 한보미도맨션)

김경만

광주광역시 북구 설죽로 560, 105동 1302호 (일곡동, 금호타운)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

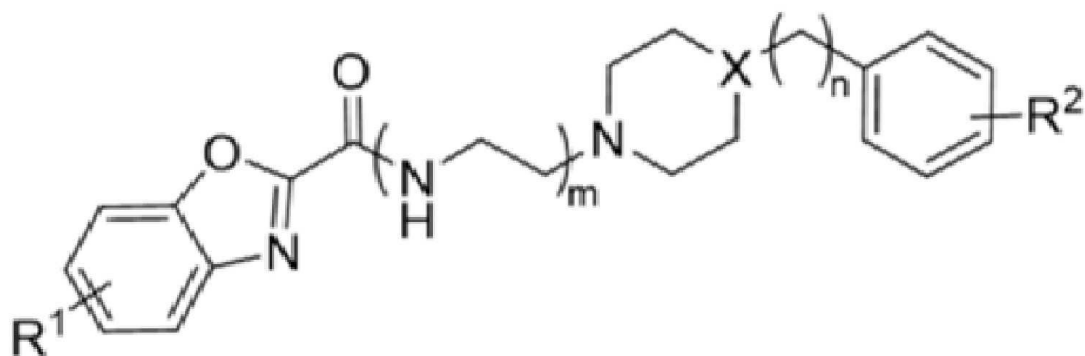
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 신규한 우울증 치료용 벤조옥사졸 화합물

(57) 요약

본 발명은 신규 벤조옥사졸 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 우울증의 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 사회성 저하, 인지능 저하, 정서불안, 우울증 등을 포함하는 증상을 개선하는 효과가 탁월하여 기분장애(mood disorder) 등을 포함하는 정신 신경 장애를 효과적으로 예방, 개선 및 치료하는 효능이 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 31/454** (2013.01)  
**A61K 31/496** (2024.01)  
**A61P 25/24** (2018.01)  
**C07D 263/56** (2013.01)  
**C07D 413/12** (2013.01)  
**A23V 2002/00** (2023.08)  
**A23V 2200/322** (2013.01)  
**A23V 2250/30** (2013.01)

(71) 출원인

**건국대학교 글로컬산학협력단**

충청북도 충주시 충원대로 268 (단월동, 건국대학교글로컬캠퍼스)

**한림대학교 산학협력단**

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

**이재열**

서울특별시 서대문구 세검정로3길 63, 101동 1702호 (홍제동, 태영으뜸아파트)

**신찬영**

서울특별시 양천구 목동동로 350, 515동 508호 (목동, 목동신시가치아파트5단지)

**김동현**

서울특별시 용산구 한강대로 259, 1601호 (갈월동)

**권민주**

서울특별시 동대문구 회기로31가길 34-5, 402 (회경동)

**전미진**

서울특별시 동대문구 이문로9나길 6-3, 402호 (이문동)

**정서윤**

서울특별시 성북구 월곡로10길 64, 502호 (종암동, 한솔에코타운)

**전세진**

서울시 종로구 평창12길 8-22

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 9991008330

과제번호 HN21C1076

부처명 다부처

과제관리(전문)기관명 (재단)국가신약개발재단

연구사업명 국가신약개발사업(과기부, 복지부, 산업부)

연구과제명 α2 adrenergic 수용체 길항 및 NDRI 특성의 화합물을 이용한 우울증 치료제에 대한

선도물질 도출 연구

기 여 율 1/1

과제수행기관명 경희대학교

연구기간 2022.01.01 ~ 2022.12.31

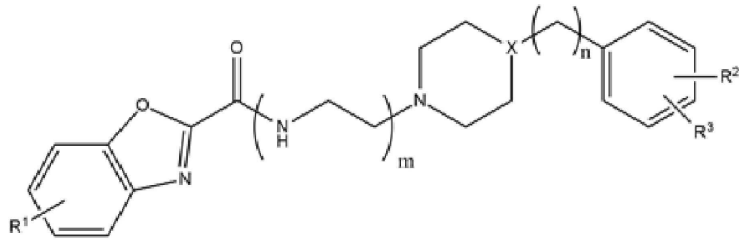
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 같거나 다를 수 있으며, 수소, 하이드록시,  $C_1 \sim C_6$  알킬기,  $C_1 \sim C_6$  알콕시기 및 할로겐 중 하나이고,

$n$  및  $m$ 은 각각 같거나 다를 수 있으며, 0 내지 5 중 하나이고,

$X$ 는 CH 또는 N임.

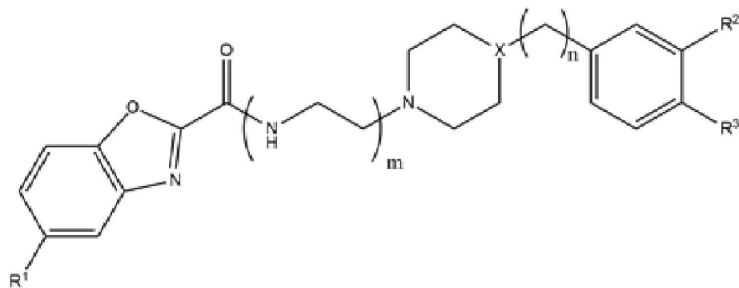
#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1에서,  $R^1$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시, 플루오린, 염소 및 메틸 중 하나이고,  $R^2$  및  $R^3$ 는 각각 같거나 다를 수 있으며, 수소, 메톡시 및 플루오린 중 하나이고,  $n$ 은 0 내지 2 중 하나이고,  $m$ 은 0 또는 1인 것을 특징으로 하는 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1은 하기 화학식 2인 것을 특징으로 하는 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[화학식 2]



#### 청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- 1) (4-벤질피페리딘-1-일)(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메타논;
- 2) (5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)(4-펜에틸피페라진-1-일)메타논;

- 3) (4-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진-1-일)(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일);
- 4) N-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카복사아마이드;
- 5) N-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-클로로벤조[d]옥사졸-2-카복사아마이드;
- 6) N-(2-(4-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진-1-일)에틸)-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카복사아마이드;
- 7) N-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-카복사아마이드;
- 8) N-(2-(4-벤질피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복사아마이드;
- 9) N-(2-(4-펜에틸피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복사아마이드;
- 10) N-(2-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복사아마이드; 및
- 11) N-(2-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-아민.

#### 청구항 5

청구항 1의 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 약학 조성물은 노르아드레날린 및 도파민 수송체 저해 작용과 알파-2 아드레너직 수용체(alpha-2 adrenergic receptor) 길항 작용을 갖는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 7

청구항 1의 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 알파-2 아드레너직 수용체 (alpha-2 adrenergic receptor) 길항효과와 도파민 및 노르아드레날린 재흡수 억제 작용이 있는 신규한 우울증 치료용 벤즈옥사졸 화합물을 제공한다.

#### 배경 기술

[0002] 우울증 (Depression)은 현대인이 겪는 가장 흔한 정신신경질환 중 하나로서, 유병률과 재발가능성이 높고 자살로 이어지는 비율이 높으며, 이로 인한 사회경제적 비용지출이 막대하여 개인은 물론 사회적인 부담이 큰 질환으로 치료를 위한 대책마련이 시급하다.

[0003] 다른 정신신경 질환과는 달리 우울증은 70~80 % 이상이 약물치료에 의존하고 있어 치료제의 역할이 강조되고 있으나, 기존의 항우울제는 증상개선을 위해 최소 2주 이상의 복용이 필요하며 재발방지를 위해 연장치료가 필수적이나 어지러움, 심혈관계 장애, 인지능력 저하, 체중 증가, 성기능 장애, 불안 유발 등의 부작용으로 인하여 복약순응도가 낮다는 단점이 있다. 그뿐만 아니라, 항우울제에 의해 증상이 개선되지 않는 TRD (treatment-resistant depression) 환자가 전체 우울증 환자의 40 % 이상을 차지하고 있어, 우울 증상개선에 보다 효과적이며 부작용이 최소화된 새로운 기전의 항우울제 개발이 절실히 필요한 실정이다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 1. 대한민국 등록특허 10-1597205호.

### 발명의 내용

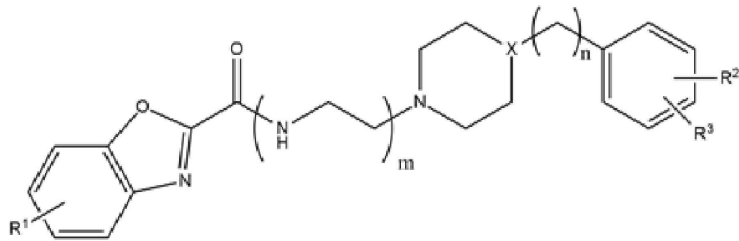
### 해결하려는 과제

- [0005] 본 발명의 목적은 신규 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 데에 있다.
- [0006] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데에 있다.
- [0007] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데에 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

- [0009] [화학식 1]



- [0010]
- [0011] 상기 화학식 1에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 각각 같거나 다를 수 있으며, 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알콕시기 및 할로젠 중 하나이고, n 및 m은 각각 같거나 다를 수 있으며, 0 내지 5 중 하나이고, X는 CH 또는 N일 수 있다.
- [0012] 또한, 본 발명은 상기 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0013] 또한, 본 발명은 상기 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

### 발명의 효과

- [0014] 본 발명은 신규한 우울증 치료용 벤즈옥사졸 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물을 통해 사회성 저하, 인지능 저하, 정서불안 등을 포함하는 우울증 개선의 탁월한 효과를 나타내어 우울증을 효과적으로 예방, 개선 및 치료하는 효능이 있다.

### 도면의 간단한 설명

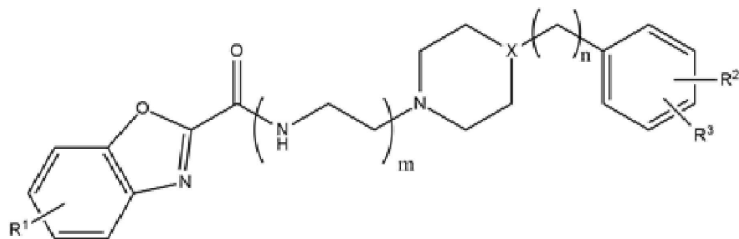
- [0015] 도 1은 신규 벤즈옥사졸 화합물 모식도를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

- [0018] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0019] [화학식 1]



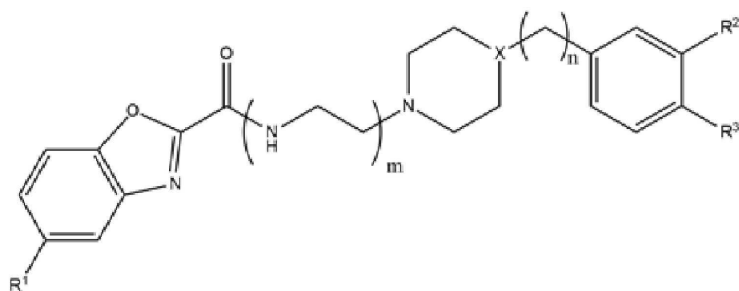
[0020]

[0021] 상기 화학식 1에서, R¹, R² 및 R³는 각각 같거나 다를 수 있으며, 수소, 하이드록시, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기 및 할로젠 중 하나이고, n 및 m은 각각 같거나 다를 수 있으며, 0 내지 5 중 하나이고, X는 CH 또는 N일 수 있다.

[0022] 상기 화학식 1에서, R¹은 수소, 하이드록시, 메톡시, 플루오린, 염소 및 메틸 중 하나이고, R² 및 R³는 각각 같거나 다를 수 있으며, 수소, 메톡시 및 플루오린 중 하나이고, n은 0 내지 2 중 하나이고, m은 0 또는 1일 수 있다.

[0023] 상기 화학식 1은 하기 화학식 2인 것을 특징으로 하는 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0024] [화학식 2]



[0025]

[0027] 기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택될 수 있다.

[0028] 1) (4-벤질피페리딘-1-일)(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메탄논;

[0029] 2) (5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)(4-펜에틸피페라진-1-일)메탄논;

[0030] 3) (4-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진-1-일)(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일);

[0031] 4) N-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드;

[0032] 5) N-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-클로로벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드;

[0033] 6) N-(2-(4-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진-1-일)에틸)-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드;

[0034] 7) N-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드;

[0035] 8) N-(2-(4-벤질피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드;

[0036] 9) N-(2-(4-펜에틸피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드;

[0037] 10) N-(2-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드; 및

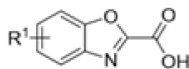
[0038] 11) N-(2-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-아민.

[0039] 본 명세서에서 약제학적으로 허용되는 염은 무독성 무기산염 및 유기산염 모두를 포함하며, 예를 들어 염산염, 황산염, 질산염, 인산염, 아세테이트산염, 아디페이트산염, 아스파테이트산염, 벤조에이트산염, 벤젠설포네이트산염, 시트레이트산염, 캄포레이트산염, 캄포설포네이트산염, 디포스페이트산염, 에탄설포네이트산염, 푸마레이트산염, 글루타메이트산염, 말레이트산염, 락테이트산염, 메탄설포네이트산염, 숙시네이트산염, 타르트레이트산

염, 피크레이트산염, 토실레이트산염 등을 포함할 수 있다.

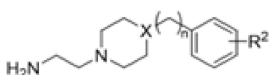
[0040] 한편으로, 본 발명은 하기 [화학식 III]의 화합물과 하기 [화학식 IV]의 화합물을 반응시키거나 하기 [화학식 III]의 화합물과 하기 [화학식 V]의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 1의 벤즈옥사졸 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0041] [화학식 III]



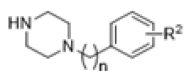
[0042]

[0043] [화학식 IV]



[0044]

[0045] [화학식 V]



[0046]

[0047] 상기 화학식들에서  $R^1$ ,  $R^2$ , n, m 및 X 는 상기 화학식 1에서 정의되 바와 같다.

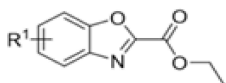
[0048] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 [화학식 III]의 화합물과 상기 [화학식 IV]의 화합물을 반응시키거나 상기 [화학식 III]의 화합물과 상기 [화학식 V]의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0049] 상기 반응은 약염기의 존재 하에 수행할 수 있으며, 상기 염기로는 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)을 사용할 수 있다.

[0050] 상기 반응은 N,N-디메틸포름아마이드(DMF)를 반응 용매로서 사용할 수 있으며, 반응 온도는 상온이 바람직하다.

[0051] 또한, 상기 [화학식 III]의 화합물은 하기 [화학식 VI]의 화합물을 통해 제조할 수 있다.

[0052] [화학식 VI]



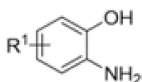
[0053]

[0054] 상기 반응은 염기의 존재 하에 수행할 수 있으며, 상기 염기로는 수산화나트륨을 사용할 수 있다,

[0055] 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF)와 물의 혼합물을 사용할 수 있으며, 반응 온도는 상온이 바람직하다.

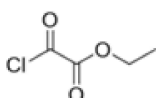
[0056] 또한, 상기 [화학식 VI]의 화합물은 하기 [화학식 VII]의 화합물과 하기 [화학식 VIII]의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0057] [화학식 VII]



[0058]

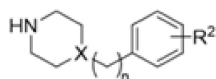
[0059] [화학식 VIII]



[0060]

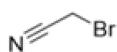
- [0061] 상기 [화학식 VII]의 화합물과 상기 [화학식 VIII]의 화합물은 별도의 염기 존재 없이 반응시킬 수 있다.
- [0062] 반응용매로는 피리딘을 사용할 수 있으며, 반응 온도로는 115 °C가 바람직하다.
- [0063] 상기 [화학식 VII]의 화합물과 상기 [화학식 VIII]의 화합물은 상업적으로 입수하거나 공지 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.
- [0064] 또한, 상기 [화학식 IV]의 화합물은 하기 [화학식 IX]의 화합물과 하기 [화학식 X]의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0065] [화학식 IX]



[0066]

[0067] [화학식 X]



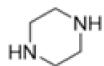
[0068]

[0069] 상기 반응은 염기의 존재 하에 수행할 수 있으며, 상기 염기로는 탄산칼륨이 바람직하다.

[0070] 반응용매로는 N,N-디메틸포름아마이드(DMF)를 사용할 수 있으며, 반응 온도로는 60 °C가 바람직하다.

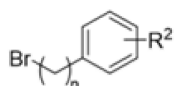
[0072] 또한, 상기 [화학식 V]의 화합물은 하기 [화학식 XI]의 화합물과 하기 [화학식 XII]의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0073] [화학식 XI]



[0074]

[0075] [화학식 XII]



[0076]

[0077] 상기 반응은 아세토나이트릴(ACN)을 반응 용매로 사용할 수 있으며, 반응온도는 0 °C가 바람직하다.

[0079] 또한, 본 발명은 상기 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0080] 상기 약학 조성물은 노르아드레날린 및 도파민 수용체 저해 작용과 알파-2 아드레너직 수용체(alpha-2 adrenergic receptor) 길항 작용을 가질 수 있다.

[0081] 본 발명의 다른 구체예에서, 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

[0082] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 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 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카



보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 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, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0083] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.

[0084] 본 발명에 따른 유효성분의 투여량은 대상체의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 투여량이 0.01 mg/kg 내지 200 mg/kg, 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 200 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[0086] 또한, 본 발명은 상기 벤즈옥사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0087] 상기 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[0088] 그밖에 천연 과일 주스, 합성 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 건강기능식품 조성물은 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 껌류, 아이스크림류, 스프, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알코올 및 비타민 복합제 중 어느 하나의 형태일 수 있다.

[0089] 또한, 상기 건강기능식품은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, "식품첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정 이 없는 한 식품의약품안전청에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반 시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0090] 상기 "식품첨가물공전"에 수재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고랭색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류 첨가 알칼리제, 보존료제제, 타르색소 제제 등의 혼합 제제류 등을 들 수 있다.

[0091] 이때, 건강기능식품을 제조하는 과정에서 식품에 첨가되는 유효성분은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있으며, 바람직하게는 식품 100 중량부에 1 중량부 내지 90 중량부 포함되도록 첨가될 수 있다.

[0093] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예 등은 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예 등에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예 등은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다. 아울러, 이하에서 사용된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma사로부터 구입하여 사용한 것이다.

# [제조예 1] 화학식 V의 화합물 제조

[0096] 제조예 1-1: 에틸 벤조[d]옥사졸-2-카복실레이트(이하, 5-1이라함)

[0097] 0 ℃에서 2-아미노페놀(3.00 g, 17.49 mmol, 1eq)을 피리딘에 녹인 후 에틸클로로아세테이트(12.29 mL, 109 mmol, 4 eq)를 천천히 넣어주고 115 ℃에서 24시간 교반하였다. 반응 종결 후 초산에틸와 증류수를 통해 추출한 후, 무수황산마그네슘을 이용하여 초산에틸에 남은 증류수를 제거하고, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용

매를 제거하였다. 그 후 초산에틸과 n-헥산 혼합액을 이용하여 관 크로마토그래피를 통해 정제한 후 다이클로로메테인과 n-헥산 용매를 혼합액을 이용하여 재결정하여 하얀색의 고체인 표제화합물 (2.2 g, 42%)을 얻었다.

[0098]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H).

[0099] 제조예 1-2: 에틸 5-메틸벤조[d]옥사졸-2-카복실레이트(이하, 5-2라함)

[0100] 2-아미노페놀 대신에 2-아미노-4-메틸페놀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(quantitative)을 얻었다.

[0101]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67(s, 1H), 7.55(d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.57 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.51 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

[0102] 제조예 1-3: 에틸 5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-카복실레이트(이하, 5-3이라함)

[0103] 2-아미노페놀 대신에 2-아미노-4-메톡시페놀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(0.76 g, 68%)을 얻었다.

[0104]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56(d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.51 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[0105] 제조예 1-4: 에틸 5-클로로벤조[d]옥사졸-2-카복실레이트(이하, 5-4라함)

[0106] 2-아미노페놀 대신에 2-아미노-4-클로로페놀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(0.71 g, 23%)을 얻었다.

[0107]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89(d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

[0108] 제조예 1-5: 에틸 5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카복실레이트(이하, 5-5라함)

[0109] 2-아미노페놀 대신에 2-아미노-4-플루오로페놀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(0.48 g, 15%)을 얻었다.

[0110]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64(dd,  $J$  = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.58 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

[0111] 제조예 1-6: 벤조[d]옥사졸-2-카르복산 (이하, 2-1이라함)

[0112] 5-1(1g, 5.2 mmol, 1 eq)과 수산화나트륨(1.05 g, 26 mmol, 5 eq)을 테트라하이드로퓨란(THF)과 물의 혼합물에 용해시킨 후 상온에서 2시간 교반하였다. 반응 종결 이후 4N 염산용액을 고체가 생길 때까지 천천히 넣어준다. 생성된 분홍색 고체를 여과하여 분홍색의 고체인 표제화합물(2-1)(0.4 g, 44%)을 얻었다.

[0113]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (q,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (q,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.58 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

[0114] 제조예 1-7: 에틸 5-메틸벤조[d]옥사졸-2-카르복산(이하, 2-2라함)

[0115] 5-1 대신에 5-2를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-6과 동일한 방법으로 표제화합물(2-2)를 정량적으로 얻었다.

[0116]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.68 (s, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0117] 제조예 1-8: 에틸 5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-카르복산(이하, 2-3이라함)

[0118] 5-1 대신에 5-3을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-6과 동일한 방법으로 표제화합물(2-3)(0.5 g, 85%)

을 얻었다.

[0119]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

[0120] 제조예 1-9: 에틸 5-클로로벤조[d]옥사졸-2-카르복산(이하, 2-4라함)

[0121] 5-1 대신에 5-4를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-6과 동일한 방법으로 표제화합물(2-4)(0.26 g, 74%)을 얻었다.

[0122]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H).

[0123] 제조예 1-10: 에틸 5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카르복산(이하, 2-5라함)

[0124] 5-1 대신에 5-5를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1-6과 동일한 방법으로 표제화합물(2-5)을 정량적으로 얻었다.

[0125]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.83 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (td,  $J$  = 9.4, 2.6 Hz, 1H).

## [제조예 2] 화학식 III의 화합물 제조

[0128] 제조예 2-1: 2-(4-벤질피페리딘-1-일)아세트나이트릴

[0129] 4-벤질피페리딘(0.5 g, 2.9 mmol, 1 eq), 브로모아세트나이트릴(0.34 g, 2.9 mmol, 1 eq), 아이오딘화나트륨(0.09 g, 0.58 mmol, 0.2 eq), 탄산칼륨(0.6 g, 4.4 mmol, 1.5 eq)을 N,N-디메틸포름아마이드(DMF)에 녹인 후 60℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종결 후 초산에틸과 포화 수산화나트륨수용액을 통해 추출한 후, 무수황산마그네슘을 이용하여 초산에틸에 남은 증류수를 제거하고, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용매를 제거하였다. 그 후 초산에틸과 n-헥산 혼합액을 이용하여 관 크로마토그래피를 통해 정제한 후 다이에틸에터 용매를 사용하여 재결정하여 하얀색의 고체인 표제화합물(0.6 g, 95%)을 얻었다.

[0130]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30(t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.79 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 2.56 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (td,  $J$  = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 1.72 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.33 (q,  $J$  = 3.2 Hz, 2H).

[0131] 제조예 2-2: 2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸-1-아민(이하, 3-1이라함)

[0132] 다이에틸에터 용매에 제조예 2-1에서 수득한 화합물(0.6 g, 2.7 mmol, 1.0 eq)을 녹인 후, 0℃에서 수소화 알루미늄 리튬(0.77 g, 20 mmol, 7 eq)를 천천히 넣어주고 1시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 0℃에서 10% 수산화나트륨용액을 소량 넣어 수소화 알루미늄 리튬이 하얀색 고체가 될 때까지 교반하였다. 이후 생성된 하얀 고체를 여과하고 여과액을 무수황산마그네슘을 이용해 건조시킨 후 감압하여 용매를 제거하여 노란색 액체인 표제화합물(3-1)(0.6 g, 99%)을 얻었다.

[0133]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.17(m, 2H), 7.12(d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 2.80 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 2H), 2.73 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.83 (t,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 1.55 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.29 - 0.76 (m, 2H).

[0134] 제조예 2-3: 1-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진(이하, 8-1이라함)

[0135] 피페라진을 아세트나이트릴(ACN)에 녹인 후, 0℃에서 4-(2-브로모에틸)-1,2-다이메톡시벤젠을 천천히 넣어주었다. 반응 종결 후 하얀 고체를 여과시킨 다음 여과액의 용매를 회전감압증발기를 이용해 제거하였다. 이후 다이클로로메테인과 메틸 알코올 용매의 혼합액을 이용하여 관 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 액체인 표제화합물(1.6 g, 78%)을 얻었다.

[0136]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86-6.69(m, 3H), 3.88(d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H), 3.50 (s, 1H), 2.96 (t,  $J$  = 4.9 Hz,

4H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.67 - 2.15 (m, 6H).

[0137] 제조예 2-4: 2-(4-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진-1-일)아세트나이트릴

[0138] -1(0.5 g, 2 mmol, 1 eq)과 아이오딘화나트륨(0.059 g, 0.4 mmol, 0.2 eq), 탄산칼륨(0.414 g, 3 mmol, 1.5 eq)을 N,N-디메틸포름아마이드(DMF)에 녹인 후 브로모아세트나이트릴(0.15 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq)을 넣어주었다. 반응 종결 후 초산에틸과 증류수를 사용하여 추출한 후, 무수황산마그네슘을 이용하여 초산에틸에 남은 증류수를 제거하고, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용매를 제거하였다. 그 후 초산에틸과 n-헥산 혼합액을 이용하여 관 크로마토그래피를 통해 정제하여 하얀색의 고체인 표제화합물(0.29 g, 50%)을 얻었다.

[0139]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.88-6.73(m,3H), 3.89(d,  $J$  = 7.5 Hz, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 4H), 2.90 - 2.72 (m, 8H).

[0140] 제조예 2-5: 2-(4-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진-1-일)에틸-1-아민(이하, 3-2라함)

[0141] 상기 제조예 2-4에서 얻은 화합물(0.29 g, 1 mmol, 1 eq)을 다이에틸에터에 녹인 후 0 °C에서 수소화 알루미늄 리튬(0.305 g, 8 mmol, 8 eq)를 천천히 넣어주고 1시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 0°C에서 10% 수산화나트륨용액을 소량 넣어 수소화 알루미늄 리튬이 하얀색 고체가 될 때까지 교반하였다. 이후 생성된 하얀 고체를 여과하고 여과액을 무수황산마그네슘을 이용해 건조시킨 후 감압하여 용매를 제거하여 노란색 액체인 표제화합물(3-2)(0.203 g, 81%)을 얻었다.

[0142]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.72 - 2.53 (m, 8H), 2.48 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 4H).

[0143] 제조예 2-6: 터트-뷰틸 4-벤질피페라진-1-카복실레이트

[0144] 벤질클로라이드(1.48 g, 10.7 mmol, 2 eq)와 1-Boc 피페라진(1 g, 5.4 mmol, 1 eq), 탄산칼륨(0.679 g, 5.4 mmol, 1 eq)을 에틸 알코올에 녹인 후에 환류하였다. 반응 종결 후 회전감압증발기를 이용하여 에틸 알코올 용매를 제거하고, 다이클로로메테인과 증류수를 사용하여 추출하였다, 무수황산마그네슘을 이용하여 남은 증류수를 제거하고, 회전감압증발기를 이용하여 다이클로로메테인 용매를 제거하였다. 그 후 초산에틸과 n-헥산 혼합액을 이용하여 관 크로마토그래피를 통해 정제하여 하얀색의 고체인 표제화합물(1.31 g, 88%)을 얻었다.

[0145] 제조예 2-7: 1-벤질피페라진(이하, 8-2라함)

[0146] 피페라진(4 g, 4.6 mmol, 4.00 eq)을 아세트나이트릴(ACN)에 용해시킨 후, 벤질브로마이드(1.4 mL, 1.2 mmol, 1.00 eq)을 0°C 하에서 천천히 넣어주었다. 이후 상온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 고체를 여과하고 여과액을 초산에틸과 물을 이용하여 추출하였다. 추출한 후에 무수황산마그네슘을 이용하여 남은 증류수를 제거하고, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용매를 제거하였다. 그 후 다이클로로메테인과 메틸 알코올, 암모니아수 의 혼합물을 이용하여 관 크로마토그래피를 통해 노란색 액체인 표제화합물(0.58 g, 56%)을 얻었다.

[0147]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69-7.21(m,5H), 3.57(s,2H), 3.20(s,4H), 2.74(s,4H).

[0148] 제조예 2-8: 2-(4-벤질피페라진-1-일)아세트나이트릴

[0149] 상기 제조예 2-1에서 4-벤질피페리딘 대신 4-벤질피페라진을 사용하는 것을 제외하고는 제조예 2-1과 동일한 방법으로 표제화합물을 정량적으로 얻었다.

[0150]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84-7.34(m,5H), 3.77(s,2H), 3.52(s,2H), 2.98-2.60(m,8H).

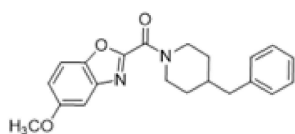
[0151] 제조예 2-9: 2-(4-벤질피페라진-1-일)에틸-1-아민(이하, 3-3이라함)

[0152] 상기 제조예 2-1에서 수득한 화합물 대신 상기 제조예 2-8에서 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 2-2와 동일한 방법으로 표제화합물을 정량적으로 얻었다.

[0153] 제조예 2-10: 1-펜에틸피페라진(이하, 8-3이라함)

[0154] 상기 제조예 2-3에서 4-(2-브로모에틸)-1,2-다이메톡시벤젠 대신에 (2-브로모에틸)벤젠을 사용하는 것을 제외하고는 제조예 2-3과 동일한 방법으로 표제화합물(1.16 g, 56%)을 얻었다.

- [0155]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.26(m, 2H), 7.26-7.15(m, 3H), 2.96(t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.10 (s, 1H).
- [0156] 제조예 2-11: 2-(4-펜에틸피페라진-1-일)아세트나이트릴
- [0157] 8-1 대신 8-3을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 2-4과 동일한 방법으로 표제화합물(0.954 g, 53%)을 얻었다.
- [0158]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.29(m, 2H), 7.39-7.29(m, 3H), 3.53(s, 2H), 3.14-2.80(m, 4H), 2.80-2.55(m, 8H).
- [0159] 제조예 2-12: 2-(4-펜에틸피페라진-1-일)에틸-1-아민(이하, 3-4라함)
- [0160] 상기 제조예 2-1에서 수득한 화합물 대신 상기 제조예 2-11에서 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 2-5과 동일한 방법으로 표제화합물을 정량적으로 얻었다.
- [0161]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.19(m, 2H), 7.14(d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 4H), 2.58 - 2.50 (m, 4H), 2.37 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.18 (s, 4H).
- [0162] 제조예 2-13: 터트-뷰틸 4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트
- [0163] 상기 제조예 2-6에서 벤질클로라이드 대신 4-플루오로벤질클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조예 2-6과 동일한 방법으로 표제화합물(0.34 g, 72%)을 얻었다.
- [0164]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45(s, 2H), 7.07(t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.80 - 2.36 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).
- [0165] 제조예 2-14: 1-(4-플루오로벤질)피페라진(이하, 8-4라함)
- [0166] 상기 제조예 2-7에서 수득한 화합물 대신 제조예 2-13에서 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조예 2-7과 동일한 방법으로 표제화합물을 정량적으로 얻었다.
- [0167]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.31 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.26 (s, 4H).
- [0168] 제조예 2-15: 2-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)아세트나이트릴
- [0169] 상기 제조예 2-8에서 8-2 대신 8-4을 사용하는 것을 제외하고는 제조예 2-8과 동일한 방법으로 표제화합물(0.6 g, 58%)을 얻었다.
- [0170]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.23(m, 2H), 7.04(t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.78 - 2.45 (m, 8H).
- [0171] 제조예 2-16: 2-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸-1-아민(이하, 3-5라함)
- [0172] 상기 제조예 2-1에서 수득한 화합물 대신 제조예 2-15에서 수득한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 2-2와 동일한 방법으로 표제화합물(quantitative)을 얻었다.
- [0174] **[제조예 3] 신규 벤즈옥사졸 화합물 제조**
- [0175] 실시예 1: (4-벤질피페리딘-1-일)(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메탄올(8b: KMCA-0007)

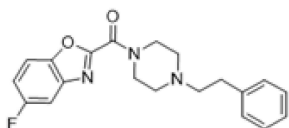


- [0176]
- [0177] 상기 제조예 1-8에서 수득한 화합물(2-3)(0.288 g, 1.7 mmol, 1 eq)과 HATU(1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트)(0.799 g, 2.1 mmol, 1.5 eq)를

N,N-디메틸포름아마이드에 용해시키고 4-벤질피페리딘(0.291 g, 1.7 mmol, 1.2 eq)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.61 mL, 3.5 mmol, 2.5 eq)을 넣어준 후 상온에서 14시간 교반하였다. 반응 종료 후 초산에틸과 증류수를 사용해 추출하였다. 무수황산마그네슘을 이용하여 초산에틸에 남은 증류수를 제거한 후 회전감압증발기를 이용해 초산에틸 용매를 제거하였다. 그 후 초산에틸과 n-헥산 혼합액을 이용하여 관 크로마토그래피를 통해 정제하여 흰색의 고체인 표제화합물(8a)(58%)을 얻었다.

[0178]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52(d,  $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (t,  $J$ = 7.3 Hz, 2H), 7.27 -7.22 (m, 2H), 7.17 (d,  $J$ = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (dd,  $J$ = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J$ = 28.1, 13.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.16 (td,  $J$ = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 2.81 (td,  $J$ = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J$ = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 1.93 -1.87 (m, 1H), 1.46 -1.30 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.76, 156.22, 155.95, 144.60, 140.99, 139.83, 129.12, 128.37, 126.15, 116.33, 111.75, 103.17, 55.96, 47.31, 43.37, 42.90, 38.36, 32.77, 31.80.

[0179] 실시예 2: (5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)(4-펜에틸피페라진-1-일)메탄논(8c: KMCA-0008)

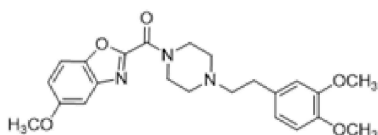


[0180]

[0181] 상기 제조예 1-10에서 수득한 화합물(2-1)(0.259 g, 1.43 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-10에서 수득한 화합물(0.299 g, 1.57 mmol, 1.1 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8c)(80%)을 얻었다.

[0182]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.92 (dd,  $J$  = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (td,  $J$  = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.31 -7.22 (m, 4H), 7.19 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.95 -3.88 (m, 2H), 3.74 -3.68 (m, 2H), 2.79 -2.73 (m, 2H), 2.56 (dd,  $J$  = 15.0, 8.5 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,DMSO)  $\delta$  160.90, 158.52, 156.55, 155.14, 145.88, 140.38, 140.25, 140.19, 128.62, 128.21, 125.85, 115.19, 114.92, 112.65, 112.55, 107.34, 107.08, 59.33, 52.92, 52.07, 46.45, 42.22, 32.55.

[0183] 실시예 3: (4-(3,4-다이메톡시펜에틸)피페라진-1-일)(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메탄논(8d: KMCA-0009)

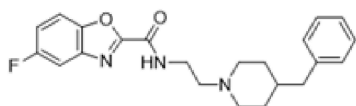


[0184]

[0185] 상기 제조예 1-8에서 수득한 화합물(2-1)(0.15g, 0.69 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-3에서 수득한 화합물(0.209 g, 0.83 mmol, 1.2 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(1-3)(32%)을 얻었다.

[0186]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.75 (d,  $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$ = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$ = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (dd,  $J$ = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.96 -3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 5H), 2.72 -2.66 (m, 2H), 2.59 -2.53 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  157.47, 155.50, 155.41, 148.52, 147.00, 146.84, 140.42, 132.64, 120.34, 116.08, 112.54, 111.82, 111.74, 103.34, 59.50, 55.84, 55.44, 55.34, 52.95, 52.13, 46.48, 42.23, 32.16.

[0187] 실시예 4: N-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드(8e: KMCA-0010)



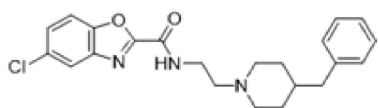
[0188]



[0189] 상기 제조예 1-10에서 수득한 화합물(2-5)(0.31 g, 1.71 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-2에서 수득한 화합물(0.41 g, 1.88 mmol, 1.1 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8e)(10%)을 얻었다.

[0190]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.12 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (td,  $J$  = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.27 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J$  = 10.9, 7.1 Hz, 3H), 3.39 (dd,  $J$  = 12.9, 6.7 Hz, 2H), 2.86 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 2.50 (dd,  $J$  = 3.6, 1.8 Hz, 6H), 2.48 -2.41 (m, 4H), 1.87 (t,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 1.52 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 2H), 1.48 -1.41 (m, 1H), 1.21 -1.13 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  160.97, 158.59, 157.32, 154.67, 146.71, 140.67, 140.54, 140.34, 128.94, 128.07, 125.67, 115.37, 115.10, 112.95, 112.84, 107.26, 107.01, 56.62, 53.23, 42.34, 37.34, 36.86, 31.70.

[0191] 실시예 5: *N*-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-클로로벤조[d]옥사졸-2-카복사마이드(8f: KMCA-0011)

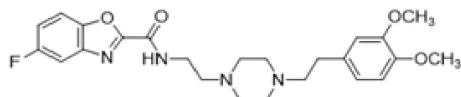


[0192]

[0193] 상기 제조예 1-9에서 수득한 화합물(2-4)(0.26 g, 1.32 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-2에서 수득한 화합물(0.32 g, 1.45 mmol, 1.1 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8f)(21%)을 얻었다.

[0194]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.18 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.87 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 2.47 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 1.88 (t,  $J$  = 11.1 Hz, 2H), 1.52 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 1.49 -1.41 (m, 1H), 1.23 -1.13 (m, 2H).

[0195] 실시예 6: *N*-(2-(4-(3,4-다이메톡시페닐)에틸)피페라진-1-일)에틸)-5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-카복사마이드(8g: KMCA-0012)

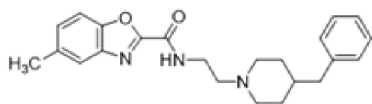


[0196]

[0197] 상기 제조예 1-10에서 수득한 화합물(2-5)(0.3 g, 1.65 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-5에서 수득한 화합물(0.58 g, 1.99 mmol, 1.1 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8g)(24%)을 얻었다.

[0198]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.15 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (td,  $J$  = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J$  = 4.9, 3.1 Hz, 2H), 6.71 (dd,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (dd,  $J$  = 12.6, 6.5 Hz, 2H), 2.67 -2.60 (t, 2H), 2.48 -2.39 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  160.97, 158.59, 157.31, 154.70, 148.47, 146.92, 146.72, 140.57, 140.53, 132.89, 120.29, 115.37, 115.10, 112.93, 112.83, 112.51, 111.71, 107.25, 107.00, 59.92, 56.36, 55.43, 55.31, 52.71, 36.67, 32.32.

[0199] 실시예 7: *N*-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-카복사마이드(8h: KMCA-0020)



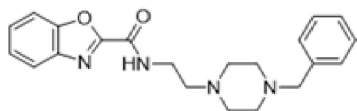
[0200]

[0201] 상기 제조예 1-7에서 수득한 화합물(2-2)(0.3 g, 1.7 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-2에서 수득한 화합물을 이용

하여 (0.45 g, 2 mmol, 1.2 eq) 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8h)(37%)을 얻었다.

[0202]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.54(d,  $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.33 -7.29 (m, 2H), 7.24 -7.14 (m, 3H), 3.64 (dd,  $J$ = 11.1, 5.4 Hz, 2H), 2.99 (d,  $J$ = 9.8 Hz, 2H), 2.65 (t,  $J$ = 5.4 Hz, 2H), 2.58 (d,  $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.07 (t,  $J$ = 11.1 Hz, 2H), 1.70 (d,  $J$ = 11.9 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.43 (d,  $J$ = 11.1 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  155.75, 155.01, 148.40, 140.35, 139.99, 135.16, 128.94, 128.48, 128.07, 125.67, 120.48, 111.19, 56.68, 53.23, 42.35, 37.35, 36.80, 31.71, 20.93.

[0203] 실시예 8: *N*-(2-(4-벤질피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드(8i: KMCA-0021)

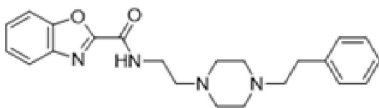


[0204]

[0205] 상기 제조예 1-6에서 수득한 화합물(2-1)(0.25 g, 1.5 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-9에서 수득한 화합물(3-3)(0.403 g, 1.8 mmol, 1.2 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8i)(40%)을 얻었다.

[0206]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 (t,  $J$ = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$ = 11.7, 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t,  $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.34 -7.25 (m, 5H), 3.44 (s, 2H), 3.41 (d,  $J$ = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.37 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.77, 155.53, 151.05, 140.26, 137.76, 129.31, 128.29, 127.33, 127.20, 125.51, 121.31, 111.86, 63.00, 56.28, 52.96, 52.84, 36.48.

[0207] 실시예 9: *N*-(2-(4-펜에틸피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드(8j: KMCA-0022)

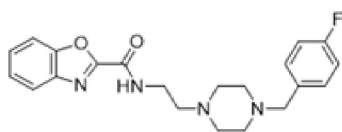


[0208]

[0209] 상기 제조예 1-6에서 수득한 화합물(2-1)(0.25 g, 1.5 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-12에서 수득한 화합물(0.42 g, 1.8 mmol, 1.2 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8j)(28%)을 얻었다.

[0210]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84(d,  $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d,  $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (dt,  $J$ = 19.8, 7.4 Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J$ = 14.2, 7.0 Hz, 3H), 7.24 (d,  $J$ = 7.0 Hz, 3H), 3.65 (dd,  $J$ = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.70 (d,  $J$ = 5.8 Hz, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.76, 155.53, 151.07, 140.28, 140.08, 128.72, 128.46, 127.33, 126.16, 125.51, 121.30, 111.87, 60.43, 56.24, 53.12, 52.78, 36.46, 33.54.

[0211] 실시예 10: *N*-(2-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드(8k: KMCA-0023)



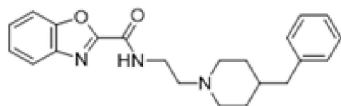
[0212]

[0213] 상기 제조예 1-6에서 수득한 화합물(2-1)(0.25 g, 1.5 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-16에서 수득한 화합물(3-5)(0.33 g, 1.8 mmol, 1.2 eq)을 이용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(8k)(66%)을 얻었다.



[0214]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.99 (s, 1H), 7.87 (dd,  $J$ = 15.9, 8.1 Hz, 2H), 7.56 (t,  $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.35 7.28 (m, 2H), 7.12 (t,  $J$ = 8.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.42 3.37 (m, 2H), 3.23 3.21 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.37 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  162.37, 159.97, 155.65, 154.98, 150.12, 139.77, 134.34, 134.31, 130.60, 130.52, 127.33, 125.56, 120.93, 124.91, 114.70, 111.79, 61.08, 56.34, 52.61, 52.46, 36.62.

[0215] 실시예 11: *N*-(2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸)벤조[d]옥사졸-2-카복스아마이드(81: KMCA-0025)



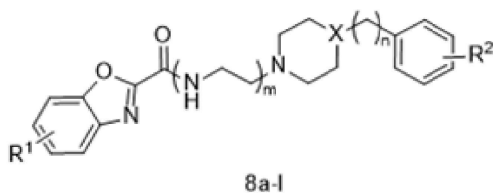
[0216]

[0217] 상기 제조예 1-6에서 수득한 화합물(2-1)(0.8 g, 4.9 mmol, 1 eq)과 상기 제조예 2-2에서 수득한 화합물(3-1)을 이용하여 (1.17 g, 5.39 mmol, 1.1 eq) 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(1-11)(31%)을 얻었다.

[0218]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.10 (t,  $J$ = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$ = 11.7, 8.1 Hz, 2H), 7.57 (t,  $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t,  $J$ = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (t,  $J$ = 8.6 Hz, 3H), 3.39 (d,  $J$ = 6.6 Hz, 3H), 2.87 (d,  $J$ = 11.3 Hz, 2H), 2.48 -2.42 (m, 3H), 1.88 (t,  $J$ = 10.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.48 -1.40 (m, 1H), 1.17 (d,  $J$ = 11.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  155.67, 154.95, 150.12, 140.34, 139.77, 128.94, 128.94, 128.07, 127.34, 125.67, 125.58, 120.94, 111.81, 56.67, 53.34, 42.35, 37.36, 36.82, 31.71. HR-MS (ESI) calcd, for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ :364.2020; found:364.2011.

[0220] [실험예 1] 수용체 결합시험 및 수송체 억제시험

[0221] EK-293 cell을 DAT, NET와  $\alpha_2\text{c}$  수용체 cDNA로 각각 형질 감염한 후, 대조군 [3H]-RX821002과 [3H]-DA를 결합시켰다. 이후 상기 제조예 3의 화합물을 1  $\mu\text{M}$  농도로 처리하고 잔류하는 대조군의 양을 비율(ratio)로 표시하였다. 따라서 비율(ratio)의 값이 작을수록 합성 화합물의 활성이 우수하며, 활성이 우수한 화합물의 경우에  $K_i$  값을 구하였다. 그 결과를 표 1에 나타내었다.



[0222]

표 1

[0223]

| Compound code  | structure |   |   |              |              | DAT                                  | NET  | $\alpha_2\text{cR}$ |       |
|----------------|-----------|---|---|--------------|--------------|--------------------------------------|------|---------------------|-------|
|                | X         | n | m | $\text{R}^1$ | $\text{R}^2$ | remaining ratio(%), @1 $\mu\text{M}$ |      | $K_i$ (nM)          |       |
| KMCA-0003 (8a) | CH        | 1 | 0 | 4-OH         | H            | 76.9                                 | 109  | 92.5                |       |
| KMCA-0007 (8b) | CH        | 0 | 1 | 4-OMe        | H            | 76.9                                 | 109  | 91.6                |       |
| KMCA-0008 (8c) | N         | 2 | 0 | 4-F          | H            | 74.8                                 | 94.4 | 90.3                |       |
| KMCA-0009 (8d) | N         | 2 | 0 | 4-OMe        | 3,4-OMe      | 107.9                                | 94.7 | 84.2                |       |
| KMCA-0010 (8e) | CH        | 1 | 1 | 4-F          | H            | 92.8                                 | 78.4 | 15.5                | 51.7  |
| KMCA-0011 (8f) | CH        | 1 | 1 | 4-Cl         | H            | 87.8                                 | 74.6 | 11.8                | 56.7  |
| KMCA-0012 (8g) | N         | 2 | 1 | 4-F          | 3,4-OMe      | 104.9                                | 97.0 | 98.3                |       |
| KMCA-0020 (8h) | CH        | 1 | 1 | 4-Me         | H            | 88.6                                 | 82.8 | 14.4                | 155.5 |
| KMCA-0021 (8i) | N         | 1 | 1 | H            | H            | 97.5                                 | 84.9 | 91.7                |       |

|                |    |   |   |   |     |      |      |      |     |
|----------------|----|---|---|---|-----|------|------|------|-----|
| KMCA-0022 (8j) | N  | 2 | 1 | H | H   | 99.9 | 97.3 | 92.4 |     |
| KMCA-0023 (8k) | N  | 1 | 1 | H | 4-F | 97.3 | 91.1 | 87.2 |     |
| KMCA-0025 (8l) | CH | 1 | 1 | H | H   | 82.7 | ND   | 15.9 | 574 |

[0225] [실험예 2] 우울증 실험동물의 준비

[0226] 1) 실험동물의 준비

[0227] 10주령 ICR 마우스의 암컷과 수컷을 코아텍(경기도, 대한민국)에서 구입하여 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하면서 온도 약  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ , 습도 약  $55\pm 10\%$  및 명암주기가 12시간인 환경 하에서 약 1주일간 적응시켜 사육(경희대학교 약학대학의 동물 실험실)한 후 실험에 사용하였다(동물실험 심의승인번호; KHSASP-22-022 및 KHSASP-23-317). 1주일 후에 암컷 두 마리에 수컷 1마리씩을 1주일간 함께 사육시키면서 교배시켰다. 1주일 후에는 서로 분리하여 암컷 1마리를 한 케이지에 관리하였다. 새끼가 태어난 날을 P0로 하고 P2부터 P6까지는 하루에 4시간씩 새끼를 어미로부터 분리하는 스트레스를 가하고, P7부터 P16까지는 하루에 8시간씩 분리하는 스트레스를 가하였다. P17일에 새끼를 어미로부터 완전히 분리하여 사육하면서 7주가 되었을 때 어미 분리(maternal separation) 스트레스 유도 우울증 모델로 사용하였다. 본 모델은 이미 우울증 모델로 잘 확립된 모델로서, 우울증은 물론이고 불안, 인지기능 등의 증상도 동시에 나타내는 모델로 알려져 있다.

[0229] 2) 통계처리

[0230] 모든 실험 결과는 ANOVA (one-way analysis of variance)를 이용하여 통계 처리하였고, 각 그룹 간의 차이는 Newman-Keuls test로 사후검정을 실시하였다.

[0232] 3) 약물처리

[0233] 양성 대조군으로 사용한 약물인 미르타자핀 또는 부프로피온은 약효의 발현을 고려하여 본 발명의 약물 투여 1주 전부터 1일 1회 10 mg/kg의 용량으로 투여를 시작하였다. KMCA-0011은 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg의 용량으로 1일 1회 투여하면서 투여 1주일 후부터 약물이 자발운동량에 미치는 영향 평가를 위한 오픈필드 시험(open field test), 인지기능에 미치는 영향 평가를 위한 신규물체 인식시험(novel object recognition test), 불안 정서에 미치는 영향을 평가하기 위한 고가 십자 미로 시험(elevated plus-maze test), 사회성에 미치는 영향 평가를 위한 사회적 상호작용 시험(social interaction test), 무쾌감증에 미치는 영향을 평가하기 위한 자당분무 시험(splash test), 우울증 회복에 미치는 영향을 평가하기 위한 강제수영 시험(forced swimming test)를 각각 실시하였고, 투여 종료 후에는 치사시켜 추가적인 기전 연구를 진행하였다.

[0234] 각 투여군은 모두 군당 10마리로 준비하였으며, 상기 약물 투여군에 대해서는 각 약물은 10% Tween 80 용액에 용해시킨 후 경구 투여하였다. 한편, 대조군에는 10% Tween 80 용액을 경구 투여하였다. 모든 동물은 실험 공간에 실험 1시간 전에 이동시키고, 약물 투여 1시간 후에 행동을 관찰하였다.

[0237] [실험예 3] 오픈 필드 테스트(Open field test)

[0238] 상기 실험예 2에서 준비한 마우스를 이용해 오픈필드 테스트를 실시하였다. 실험동물을 90 X 90 X 90 cm 의 검은 박스(오픈 필드 박스)에 넣어둔 후 일정 시간 동안 동물의 움직임을 비디오 관찰해서 동물의 이동거리, 속도, 벽에 기어오르는 습성, 중앙/가장자리에 머무는 시간, 그루밍 등의 정보를 Ethovision 프로그램(분석 프로그램)을 통해 분석했고, 이를 통해 동물의 일반적인 건강 상태나 정신활동, 운동성 등을 30분간의 비디오 녹화해 분석 프로그램을 통해 동물의 일반 행동을 평가하였다.

[0239] 실험의 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0240]

| 실험군                  | 이동한 거리(cm)    |
|----------------------|---------------|
| 대조군 (vehicle)        | 10166 ± 326.3 |
| 음성 대조군 (vehicle)     | 10281 ± 617.3 |
| KMCA-0011 (1 mg/kg)  | 9800 ± 612.6  |
| KMCA-0011 (3 mg/kg)  | 9962 ± 736.9  |
| KMCA-0011 (10 mg/kg) | 9991 ± 583.2  |
| 양성 대조군(10 mg/kg)     | 10439 ± 390.9 |

[0241]

상기 표 2에서 나타낸 바와 같이, 대조군, 음성 대조군, 약물투여군, 양성대조군 모두에서 이동한 거리가 유의적인 변화가 없었다. 이는 각 약물이 과잉행동 또는 진정 등과 같은 부작용을 나타내지 않음을 알 수 있었다.

[0243]

**[실험예 4] 신규 물체 인식시험(novel object recognition test)**

[0244]

하기와 같은 방법으로 사물인지능력 시험에서 기억력 개선작용을 평가하였다.

[0245]

사물인지 시험은 40 × 40 × 30 cm 의 open field box 안에서 실시하였다. 상기 실험예 2에서 준비한 실험동물을 box에 적응시키기 위하여 2일 동안 실험동물을 box에서 10분간 자유로이 머물게 하였다. 실험일시 3일째 되는 날, 약물 처치 후 쥐를 box 중앙에 놓고 5분간 적응시킨 후에 동일한 물체 두 개를 벽으로부터 5 cm씩 떨어진 곳에 위치하게 설치하고 그 후 5분간 물체에 대해 탐색을 시켰다. 다음 날 다시 box 중앙에 실험동물을 놓고 5분간의 적응 후 3일차에 주어졌던 물체 중 한 개를 새로운 물체로 바꾼 뒤, 각 물체에 대하여 탐색하게 하였다. 5분 동안 쥐가 기존에 있던 물체(familiar object)와 새로운 물체(novel object)에 대해서 접촉, 냄새 맡기, 핥기 등의 탐색 행동을 보이는 시간을 측정한 후, 각 물체에 대한 탐색 시간의 비율(% of exploration time) 과 전체 탐색 시간을 계산하였다. 새로운 물체에 대한 탐색 시간 비율이 높을수록 학습 및 기억 능력이 좋음을 나타낸다.

표 3

[0246]

| 실험군                  | 새로운 물체 탐색시간의 비율(%)          |
|----------------------|-----------------------------|
| 대조군 (vehicle)        | 58.94 ± 1.530               |
| 음성 대조군 (vehicle)     | 50.37 ± 2.451               |
| KMCA-0011 (1 mg/kg)  | 56.23 ± 1.915               |
| KMCA-0011 (3 mg/kg)  | 54.98 ± 3.271               |
| KMCA-0011 (10 mg/kg) | 63.23 ± 2.258 <sup>##</sup> |
| 양성 대조군(10 mg/kg)     | 58.11 ± 2.104               |

[0247]

상기 표 3에서 나타낸 바와 같이, KMCA-0011 투여군은 Vehicle을 투여한 음성 대조군에 비하여 신규물체 인지능이 현저하게 증가하였으며, 정상 동물인 대조군과 거의 유사한 정도로 평가되었다. 따라서 본 발명의 화합물은 인지기능 저하가 나타나는 우울증을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 알 수 있었다.

[0249]

**[실험예 5] 고가 십자 미로 시험(elevated plus-maze test)**

[0250]

상기 제2예 3의 화합물이 항불안 작용을 가지고 있는지 여부를 확인하기 위하여 고가 십자 미로법을 수행하였다. 마우스의 십자 미로 측정법에 사용되는 미로는 53 cm 높이의 십자 형태의 미로로서, 길이 30 cm, 너비 5 cm의 사방이 개방되어 있고 마주보고 있는 두 길과 같은 길이와 너비로 중앙부위를 제외한 전 부분이 막혀 있는 두 길이 25 cm의 중앙부위를 중심으로 교차되어 있는 미로인데, 상기 미로에 마우스의 시선이 열린 길의 바깥을 향하도록 하여 놓은 후, 마우스가 자발적으로 열린 길 또는 막힌 길을 택하여 머무르도록 하여 각 길에 머무른 시간을 일정 시간(5분) 동안 측정하는 방법을 통해 마우스에서 항불안 효능을 측정하였다.

표 4

| 실험군                  | 열린 공간에 머문 시간의 비율(%)        |
|----------------------|----------------------------|
| 대조군 (vehicle)        | 29.32 ± 2.293              |
| 음성 대조군 (vehicle)     | 18.50 ± 2.919*             |
| KMCA-0011 (1 mg/kg)  | 20.98 ± 2.187              |
| KMCA-0011 (3 mg/kg)  | 19.87 ± 1.486              |
| KMCA-0011 (10 mg/kg) | 28.33 ± 2.674 <sup>#</sup> |
| 양성 대조군(10 mg/kg)     | 22.67 ± 1.044              |

상기 표 4에서 나타낸 바와 같이, KMCA-0011 투여군은 Vehicle을 투여한 음성 대조군에 비하여 열린 공간에 머문 시간이 현저하게 증가하였으며, 정상 동물인 대조군과 거의 유사한 정도로 평가되었다. 따라서 본 발명의 화합물은 정서불안이 타나는 우울증을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 알 수 있었다.

#### [실험예 6] 사회적 상호작용 테스트(Social interaction test)

Three-Chamber test는 일반적인 사회성 (sociability)과 사회인지능 (social novelty)을 측정하는 대표적인 행동 실험으로, 보통 설치류는 혼자 고립되어 있는 것보다는 다른 동물과 지내는 것(sociability)과 더 새로운 동물과 지내는 것(social novelty)을 선호하는데, 이러한 습성에 맞추어, 실험동물이 사회성이나 사회인지능에 문제가 있는지 여부를 실험적으로 확인할 수 있는 실험방법에 해당된다.

Three chamber box 안은 말 그대로 3개의 방으로 구성되어 있으며 각각은 열린 공간으로 쥐가 자유롭게 이동할 수 있다. 상기 실험예 2에서 준비한 마우스를 비어있는 테스트 박스의 중앙에 넣고 10분간 공간에 적응시켰다. 이후 마우스의 왼쪽과 오른쪽 공간을 임의적으로 각각 S1 (마우스가 놓여 있는 공간), Empty (비어있는 공간)으로 구분해서 피사체 동물(stimulus animal)을 넣어주고 10분간 실험동물(test mouse)의 행동을 관찰하였다. 즉, S1과 Empty 공간에 머무르는 시간을 측정해 동물이 다른 동물과 지내는 것(sociability)에 대한 행동을 평가하였다.

이후 곧바로, Empty 공간에 새로운 동물을 넣어주면서 S2 공간(즉, 새로운 마우스가 놓여있는 공간)에 머무르는 시간과 기존 동물이 놓여 있는 S1 공간에 머무르는 시간을 각각 측정해 새로운 동물에 대한 인지능 정도(social novelty)를 평가하였다.

상기 실험의 결과는 하기 표 3에 나타내었으며, 사회성 지표 및 사회인지능 지표는 다음 식으로 계산되었다.

$$\text{사회성지표(\%)} = \frac{S1\text{에 머무는 시간}}{S1\text{에 머무는 시간} + \text{Empty에 머무는 시간}} * 100$$

$$\text{사회인지능 지표(\%)} = \frac{S2\text{에 머무는 시간} - S1\text{에 머무는 시간}}{S1\text{에 머무는 시간} + S2\text{에 머무는 시간}} * 100$$

표 5

| 실험군                  | 사회성 지표 (%)     | 사회인지능 지표 (%)  |
|----------------------|----------------|---------------|
| 대조군 (vehicle)        | 61.62 ± 2.110  | 21.15 ± 8.654 |
| 음성 대조군 (vehicle)     | 46.60 ± 2.857* | 37.76 ± 4.703 |
| KMCA-0011 (1 mg/kg)  | 49.90 ± 3.321  | 28.43 ± 6.097 |
| KMCA-0011 (3 mg/kg)  | 49.50 ± 4.183  | 29.87 ± 7.082 |
| KMCA-0011 (10 mg/kg) | 56.96 ± 2.576  | 36.97 ± 4.657 |
| 양성 대조군(10 mg/kg)     | 56.24 ± 2.124  | 38.89 ± 5.207 |

상기 표 5에서 나타낸 바와 같이, KMCA-0011 투여군은 Vehicle을 투여한 음성 대조군에 비하여 사회성이 현저하게 증가하였으며, 정상 동물인 대조군과 거의 유사한 정도로 평가되었다. 따라서 본 발명의 화합물은 사회성 저하가 나타나는 우울증을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 알 수 있었다.

[0263] [실험예 7] 자당 분사 시험(splash test)

[0264] 10% 설탕 용액 0.5 mL를 마우스의 엉덩이 쪽에 분사하게 되면, 정상 동물의 경우 분사된 용액을 제거하여 단정하게 하는 행위를 하게 되는데, 무쾌감한 경우에는 이러한 행위를 하지 않게 된다. 따라서 이러한 행동의 시작 시점 또는 지속시간을 측정하여 무쾌감 증상의 정도를 평가할 수 있다.

[0265] 플라스틱 박스(17 cm × 22 cm × 12 cm)에서 상기 실험예 2에서 준비한 마우스에 10% 설탕 용액을 분사시키고, 1분 후에 단정하게 하는 행위 (grooming behavior)의 시작 시점과 지속시간을 5분 동안 측정하였다. 그 결과를 표 6에 나타내었다.

표 6

[0266]

| 실험군                  | 총 grooming 시간(s)             | 최초 grooming 시작까지 시간 (S)      |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|
| 대조군 (vehicle)        | 153.2 ± 9.753                | 15.50 ± 2.325                |
| 음성 대조군 (vehicle)     | 101.1 ± 4.425 <sup>***</sup> | 30.56 ± 4.049 <sup>**</sup>  |
| KMCA-0011 (1 mg/kg)  | 141.4 ± 7.201 <sup>#</sup>   | 21.70 ± 2.181                |
| KMCA-0011 (3 mg/kg)  | 144.8 ± 10.99 <sup>##</sup>  | 10.89 ± 1.195 <sup>###</sup> |
| KMCA-0011 (10 mg/kg) | 171.3 ± 5.161 <sup>###</sup> | 20.56 ± 4.100                |
| 양성 대조군(10 mg/kg)     | 144.7 ± 8.973 <sup>##</sup>  | 19.00 ± 2.765                |

[0267] 상기 표 6에서 나타낸 바와 같이, KMCA-0011 투여군은 Vehicle을 투여한 음성 대조군에 비하여 총 grooming 시간의 증가 및 최초 grooming 때까지의 시간에서 유의적으로 감소하여 본 발명의 화합물은 우울증에서 관찰되는 무쾌감증을 유의적으로 개선시켜 우울증을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 알 수 있었다.

[0269] [실험예 8] 강제수영시험(forced swimming test)

[0270] 강제수영법에 의한 항우울 활성을 측정하기 위하여, 문헌에 기재된 포솔트(Porsolt) 등의 방법을 이용하여 하기와 같이 실험하였다(R.D. Porsolt, et al., Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants, Arch Int Pharmacodyn Ther, 229, pp.327-336, 1977).

[0271] 상기 실험예 2에서 준비한 마우스를 소음이 차단된 방에서 지름 14 cm, 높이 25 cm의 실린더에 20 cm까지 물 (23~26 ℃)을 채운 후, 실린더에 마우스를 넣고 6분 동안 강제수영법을 시행하여 나중 4분의 부동자세를 보이는 시간을 측정하였다.

[0272] 강제수영을 하는 생쥐는 활동과 부동자세(Immobility duration)를 교대로 보이는데, 항우울제는 용량 의존적으로 부동자세를 보이는 시간(부동시간)을 감소시키므로, 부동시간을 측정함으로써 항우울 활성을 확인하였다.

표 7

[0273]

| 실험군                  | 부동 시간(s)                     |
|----------------------|------------------------------|
| 대조군 (vehicle)        | 146.6 ± 8.851                |
| 음성 대조군 (vehicle)     | 206.8 ± 9.743 <sup>***</sup> |
| KMCA-0011 (1 mg/kg)  | 146.1 ± 8.343 <sup>###</sup> |
| KMCA-0011 (3 mg/kg)  | 147.2 ± 8.987 <sup>###</sup> |
| KMCA-0011 (10 mg/kg) | 148.4 ± 5.130 <sup>###</sup> |
| 양성 대조군(10 mg/kg)     | 144.7 ± 10.75 <sup>###</sup> |

[0274] 상기 표 7에서 나타낸 바와 같이, KMCA-0011 투여군은 Vehicle을 투여한 음성 대조군에 비하여 부동시간이 현저

히 감소하였으며, 정상 동물인 대조군과 거의 유사한 정도로 평가되었다. 따라서 본 발명의 화합물은 우울증을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 알 수 있었다.

[0276] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[0277] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

## 도면

### 도면1

