

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2020년 1월 9일 (09.01.2020)



(10) 국제공개번호  
**WO 2020/009458 A1**

(51) 국제특허분류:

A61K 31/4738 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/008098

(22) 국제출원일: 2019년 7월 3일 (03.07.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2018-0077592 2018년 7월 4일 (04.07.2018) KR

(71) 출원인: 고려대학교 세종산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION, SEJONG CAMPUS) [KR/KR]; 30019 세종시 조치원을 세종로 2511, Sejong-Si (KR). 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 변영주 (BYUN, Youngjoo); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 308동 501호, Daejeon (KR). 함병주 (HAM, Byung Joo); 04632 서울시 중구 소공로 35, 102동 1503호, Seoul (KR). 김현 (KIM, Hyun); 05091 서울시 광진구 뚝섬로36길 19, 802동 1102호, Seoul (KR). 손상현 (SON, Sang-Hyun); 34020 대전시 유성구 배울2로 61, 1007동 802호, Daejeon (KR). 이현우 (LEE, Hyun Woo); 12022 경기도 남양주시 진접읍 부평로 32, 301동 702호, Gyeonggi-do (KR). 김유진 (KIM, Yujin); 48101 부산시 해운대구 해운대로 732, 101동 2502호, Busan (KR).

(74) 대리인: 정은열 (JUNG, Eun Youl); 06149 서울시 강남구 테헤란로55길 21, 402호 (정앤김 특허법률사무소), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

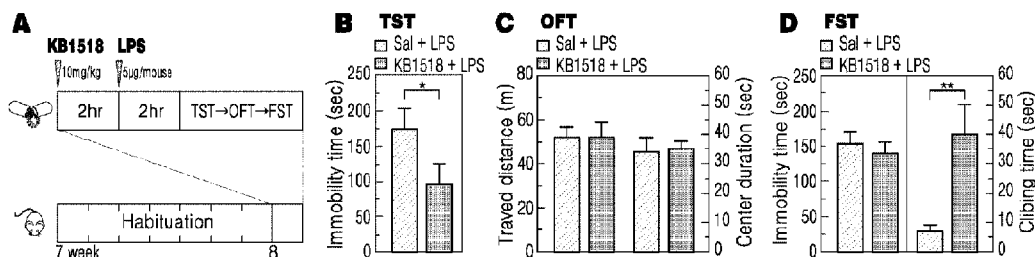
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF DEPRESSION AND STRESS-RELATED DISEASES COMPRISING OXAZOLOQUINOLINONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 옥사졸로퀴놀리논 유도체를 유효성분으로 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of depression and stress-related diseases, comprising an oxazoloquinolinone derivative compound as an active ingredient, and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the oxazoloquinolinone derivative compound effectively inhibits the binding between TSLP, IL-33, and receptors thereof, thereby controlling intracellular signal transduction by TSLP and IL-33, thus exhibiting efficacy in the prevention or treatment of depression or stress related diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 TSLP, IL-33 과 이의 수용체 사이의 결합을 효과적으로 저해하여 TSLP 와 IL-33 에 의한 세포 내 신호 전달을 제어하여 우울증 또는 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료에 효능을 나타내는 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

WO 2020/009458 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 옥사졸로퀴놀린 유도체를 유효성분으로 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 항우울 효능을 갖는 옥사졸로퀴나졸린 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 현대사회는 정신적 질환이 증가하는 추세에 있으며, 이는 핵가족화로 인해 개인의 고독감이 증가하고 높은 이혼율과 치열한 경쟁에서 오는 심리적 스트레스에 기인한다. 현대사회에 만연한 만성적 심리적 스트레스는 결과적으로 우울증을 유발하게 되며, 이로 인해 서구사회에서 우울증과 관련된 약물은 처방약 중에서 가장 높은 처방률을 보이는 약물군에 해당한다. 세계보건기구(WHO)는 2020년에 이르면 우울증이 미국 및 서구 유럽에서 가장 사회적 부담이 높은 질환이 될 것으로 추정한다. 우리나라에서도 도시화가 가속되면서 빈부격차, 소외감등이 심화되어 우울증의 발병률이 급격히 증가하고 있으며 현재 우리나라는 OECD 국가 중 자살율이 가장 높은 나라에 속한다.
- [3] 우울증의 발생기전과 우울증의 치료제인 항우울제의 작용기전을 완벽하게 설명하는 이론은 아직 없다. 그러나, 일반적으로는 중추신경계의 시냅스 내에 모노아민(monoamine)계 신경전달물질(neurotransmitter)인 세로토닌 (serotonin), 노르에피네프린 (norepinephrin), 도파민 (dopamine) 등이 부족하게 되면 우울증이 유발된다는 것이 가장 유력한 가설이다. 그래서 현재의 항우울제 역시 대부분 중추 세로토닌 또는 노르아드레날린 시냅스에서 신경전달물질의 농도를 높이는 약리작용을 가지고 있다. 항우울제는 신경전달물질의 농도를 높여주는 메커니즘에 따라 크게 삼환계 항우울제 (TCA; tricyclic antidepressants), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI; monoamine oxidase inhibitors), 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI; selective serotonin reuptake inhibitors) 등이 많이 사용되고 있다.
- [4] 이러한 기존의 항우울제는 치료 반응률이 50% 정도로 치료 효과가 부족한 경우가 많고, 일부에서 심한 부작용을 나타내는 경우도 있다. 약물 투여로 인해 시냅스 내 모노아민의 농도는 즉시 증가하나 우울감의 개선 등 증상의 호전에는 통상 4-6 주 가량의 기간이 필요하다. 삼환계 항우울제인 이미프라민 (imipramine), 데스프라민 (desipramine) 등은 저혈압, 심장기능장애 등의 부작용이 심하게 나타난다. 가장 널리 쓰이는 플루옥세틴 (fluoxetine)이나 서트랄린 (sertraline) 등의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 구역, 위장관 출혈 또는

성기능 장애 등을 유발한다. 따라서 기존 항우울제보다 효과적이고 부작용이 적은 새로운 약물 개발이 절실히 필요한 실정이다. 또한, 현재 국내에서는 신약 개발이 가져오는 경제 사회적 효과는 지대하나 그 개발 비용이 막대하여 쉽게 개발에 나서지 못하는 실정이다.

- [5] 인터루킨-33 (IL-33)은 주로 점막상피세포에서 외부의 다양한 자극에 의해 생성이 되는 선천성 싸이토카인으로, IL-33 매개 신호전달을 위한 IL-33 수용체 복합체는 리간드인 IL-33, 리간드 결합체인 ST2 (IL-1R4)와 신호전달체인 IL-1 수용체 부속 단백질 (IL-1RAcP;IL-1R3)로 구성되어 있다. IL-33의 자극에 의하여 IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 및 IL-8을 포함하는 Th2 염증성 사이토카인 및 케모카인이 만들어진다. IL-33이 결합하게 되면 IL-33 수용체 복합체는 IRAK (IL-1 receptor-associated kinase), TRAF6 (TNF receptor associated factor 6) 및/또는 MAPKs를 통하여 NF- $\kappa$ B 및 AP-1과 같은 하위신호전달체계의 분자들을 활성화한다.
- [6] 한편, 우울 장애 (depressive disorder)의 발생과 관련하여 염증 과정 (inflammatory processes)이 관련되어 있으며, 스트레스에 의하여 시상하부에서 IL-33 발현이 증가되며, 특히 재발성 우울 장애의 발생과 관련하여 IL-33이 주요 역할을 한다는 보고와, 중추 신경계 성상교세포 (astrocyte)에서 IL-33 발현이 주요 면역 반응의 중요한 조절자 역할을 한다는 보고가 나와 있다.
- [7] 결국 TSLP와 IL-33은 Th2 염증성 사이토카인 및 케모카인 발현에 중요한 역할을 하는 사이토카인으로서, 이를 제어함으로써 염증 과정 (inflammatory processes)에 기인하는 우울 장애 (depressive disorder) 및 스트레스 관련 질환, 나아가서 스트레스 및 뇌의 염증 반응이 수반되는 퇴행성 뇌질환의 근본적 치료가 가능할 것으로 기대된다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

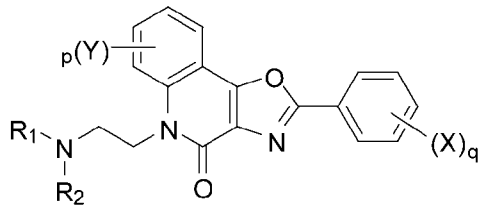
- [8] 이에 따라 본 발명은 TSLP와 IL-33에 의한 세포내 신호 전달을 제어하여 우울증 또는 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료에 효능을 나타내는 옥사졸로퀴놀리논 유도체와 이를 유효성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하고자 한다.

### 과제 해결 수단

- [9] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여, 하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 옥사졸로퀴놀리논 유도체를 유효성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

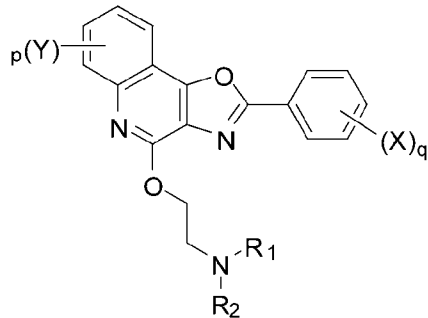
[10] [화학식 1a]

[11]



[12] [화학식 1b]

[13]



[14] 상기 [화학식 1a] 및 [화학식 1b]의 구조와 구체적인 치환기 및 이의 구체적인 옥사졸로퀴놀린 유도체에 대해서는 후술한다.

### 발명의 효과

[15] 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀린 유도체 화합물은 우울 및 스트레스 관련 행동을 완화하는 항우울 효과를 갖는 것으로서, 이를 포함하는 약학 조성물을 이용하여 우울증 및 스트레스 관련 다양한 질환을 예방하거나 치료할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[16] 도 1은 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀린 유도체를 이용한 LPS-mediated 우울증 동물모델에서의 항우울 효능에 대한 행동분석 결과를 보여주는 도면으로서, [화학식 10] (KB1518) 처리는 LPS 주입된 C57BL/6 마우스의 우울 관련 행동을 감소시켰음을 확인할 수 있다.

[17] 도 1의 A는 실험 절차를 보여주는 개략도이고, 도 1의 B는 [화학식 10] (KB1518)로 처리된 마우스의 TST 검사에서 감소된 부동성을 보여주는 것이며, 도 1의 C 및 D는 식염수 처리한 것과 비교하여 KB1518을 투여한 마우스는 OFT에서 차이가 없었으며 (도 1의 C), FST에서도 부동성 시간의 차이는 없었으나 (도 1 D의 왼쪽 패널), 등반 (climbing) 행동은 KB1518 처리 마우스에서 유의하게 증가하였다 (도 1의 D, 오른쪽 패널).

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

[18] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

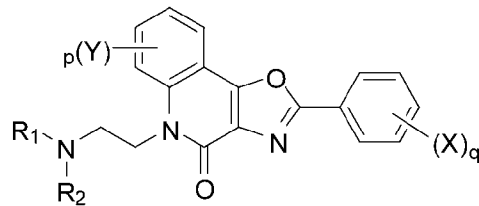
[19] 본 발명의 발명자들은 하기 [화학식 1a]와 [화학식 1b]로 표시되는 옥사졸로퀴놀린 유도체가 싸이토카인인 TSLP와 IL-33, 이러한 사이토카인과 수용체 사이의 결합을 효과적으로 저해함을 확인한 이후에, 옥사졸로퀴놀린 유도체의 처리로 동물의 우울 및 스트레스 관련 행동을 유의적으로 완화할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[20]

[21] 본 발명은 하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 옥사졸로 퀴놀리논 유도체를 유효성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

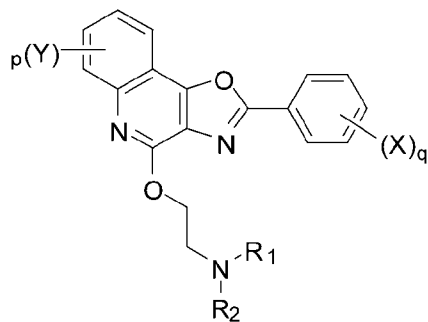
[22] [화학식 1a]

[23]



[24] [화학식 1b]

[25]



[26] 상기 [화학식 1a] 및 [화학식 1b]에서,

[27]  $R_1$  및  $R_2$ 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10의 알킬기 및 하기 [구조식 1] 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[28] [구조식 1]

[29] -Z-알킬기

[30] 상기 [구조식 1]에서, Z는 O, S 또는 N으로부터 선택되는 이종원자이거나, 또는  $-(CH_2)_m-$ 이다 (상기 m은 0 내지 5의 정수임).

[31] X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 탄소수 1 내지 10의 할로젠화알킬기,  $CO-R'$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R'$ ,  $NHCOR'$  및  $COOR'$  중에서 선택되는 어느 하나이다 (상기  $R'$ 는 탄소수 1 내지 10의 알킬기임).

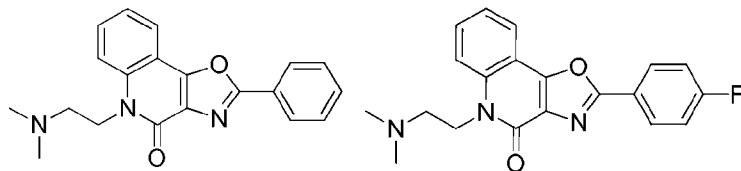
[32] p는 0 내지 4의 정수이고, q는 0 내지 5의 정수이며, 상기 p 및 q가 복수인 경우 복수의 X 및 복수의 Y는 각각 서로 동일하거나 상이하다.

[33]

[34] 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 옥사졸로퀴놀리논 유도체는 이에 의해서 그 범위가 제한되는 것은 아니나, 구체적으로 하기 [화학식 2] 내지 [화학식 15] 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

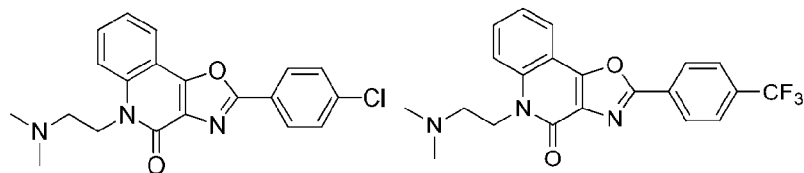
[35] [화학식 2] [화학식 3]

[36]



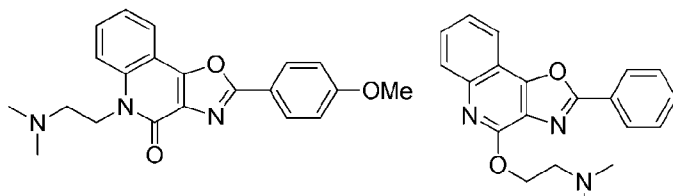
[37] [화학식 4] [화학식 5]

[38]



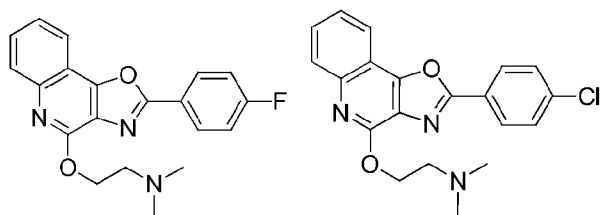
[39] [화학식 6] [화학식 7]

[40]



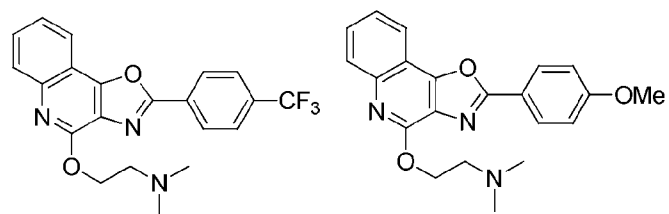
[41] [화학식 8] [화학식 9]

[42]



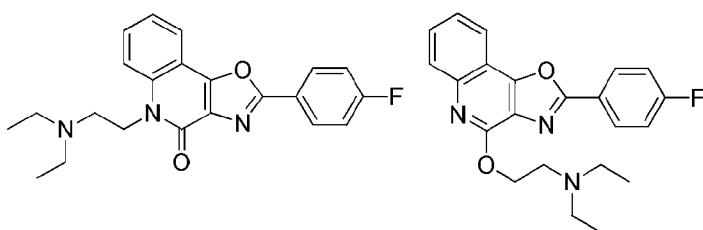
[43] [화학식 10] [화학식 11]

[44]



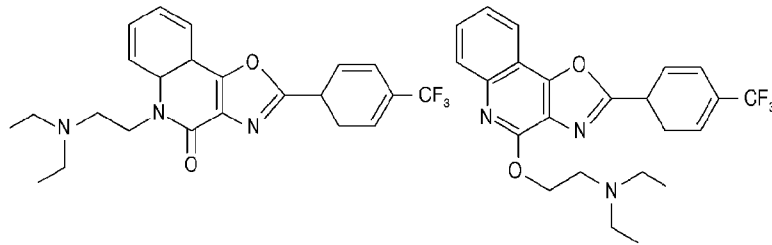
[45] [화학식 12] [화학식 13]

[46]



[47] [화학식 14] [화학식 15]

[48]



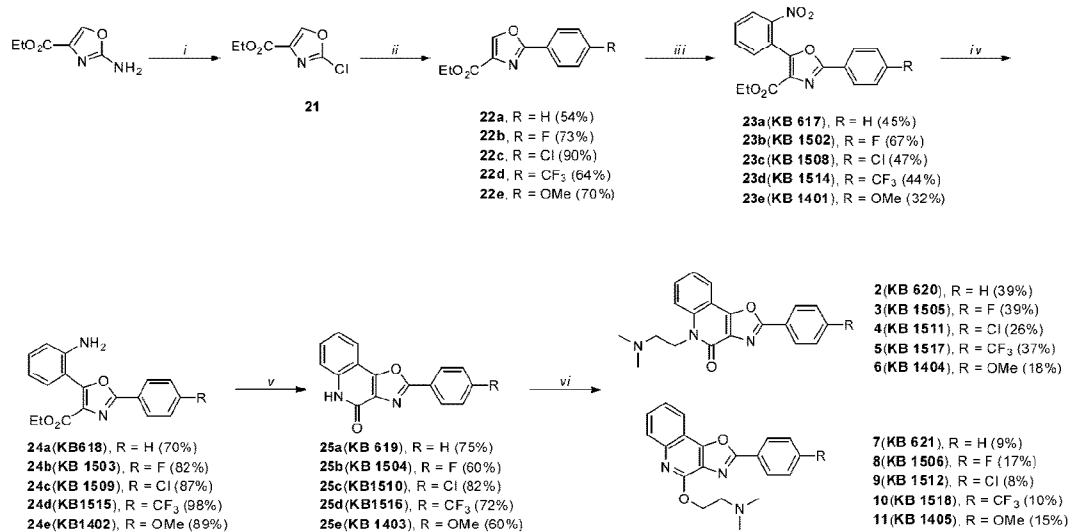
[49]

[50] 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체는 Sandmeyer 반응, palladium-촉매 하에서 Suzuki-결합과 Heck 반응, 니트로기 환원반응, 염기 조건하에서 고리화 반응 및 치환반응을 통하여 제조할 수 있는 바, 예를 들어 출발 물질로 ethyl 2-aminooxazole-4-carboxylate를 출발 물질로 하여 Sandmeyer 반응을 통하여 얻어진 ethyl 2-chlorooxazole-4-carboxylate에 치환된 arylboronic acid를 사용하여 다양한 2-aryloxazole-4-carboxylate 유도체를 합성할 수 있다. 또한, Heck 반응시 치환된 2-iodo-1-nitrobenzene을 사용하여 다양한 치환기가 도입된 2-aryl-5-aryloxazole-4-carboxylate 유도체를 제조할 수 있다. 수소화 반응을 통하여 니트로기를 환원한 후 염기 조건에서 아민기와 에스테르기의 분자내 반응을 통하여 옥사졸로퀴놀리논 유도체를 합성할 수 있다. 염기 조건하에서 dialkylethyl bromide와 치환 반응을 통하여 상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 다양한 옥사졸로퀴놀리논 유도체를 제조할 수 있다.

[51] 보다 구체적으로 하기와 같은 합성과정을 통하여 [화학식 2] 내지 [화학식 13] 화합물을 제조할 수 있으며, 하기 [1]은 본 발명에 따른 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 옥사졸로퀴놀리논 유도체 중에서  $R_1$ 과  $R_2$ 가 메틸기인 화합물의 합성과정을 개략적으로 도시한 흐름도이고, 하기 [2] 및 [3]은  $R_1$ 과  $R_2$ 가 에틸기인 화합물의 합성과정을 개략적으로 도시한 흐름도이다.

[52] [1]

[53]



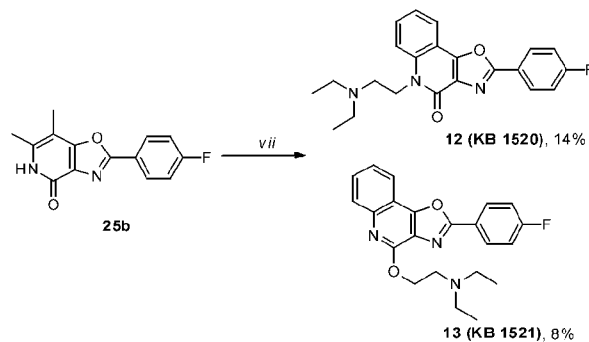
<sup>a</sup>Reagents and Conditions : (i) t-BuONO, CuCl<sub>2</sub>, acetonitrile, 80 °C, 2 h, (64%); (ii) p-RPh(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PhMe, H<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 90 °C, 1 h; (iii) 2-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 140 °C, 3 h; (iv) 10% Pd/C, MeOH, H<sub>2</sub>, 1 h; (v) DMF, H<sub>2</sub>O, 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 90 °C, 12 h; (vi) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>BrHBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 130 °C, 3 h.

[54]

[55]

[2]

[56]



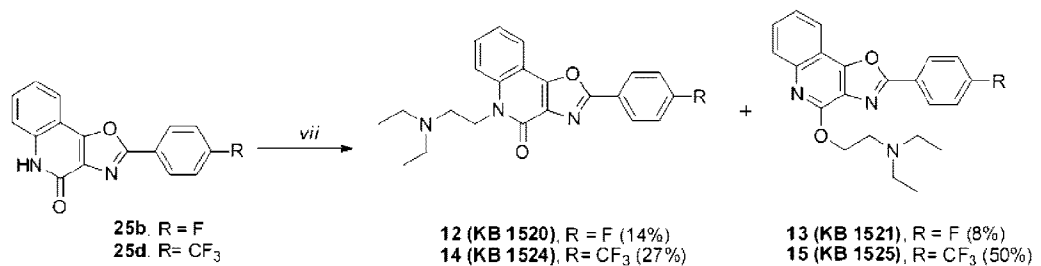
<sup>a</sup> Reagents and Conditions : (vii) (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>BrHBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 130 °C, 5 h.

[57]

[58]

[3]

[59]



Reagents and Conditions : (vii) (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>BrHBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 130 °C, 5 h.

[60]

[61]

또한, 본 발명에 따른 약학 조성물은 우울증 및 다양한 스트레스 관련 질환 예방



또는 치료용으로 알려진 다른 약물과 함께 복합 제제의 형태로 투여되거나, 또는 담체, 희석제, 보조제 및 안정화제 등과 같은 기타 성분을 포함할 수도 있다.

[62] 또한, 본 발명에 따른 조성물의 형태는 투여하고자 하는 모드에 따라서 다양하게 선택될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어 정제, 환약, 분말, 캡슐, 젤, 연고, 유체 또는 현탁액 등의 고상, 반고상 또는 액상의 투약 형태일 수 있고, 정확한 투약량의 단독 투여에 적절한 단위 투약 형태로 투여될 수 있으며, 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입 등으로 투여할 수 있다.

[63] 또한, 상기 조성물은 인간 투여를 위한 약학 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용되는 수성-기제 운반제로 정의되는 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 보조제, 안정화제를 원하는 제형에 의존하여 포함할 수 있다.

[64] 담체(carrier)라 함은 세포 또는 조직 내로 화합물의 부가를 용이하게 하는 물질을 의미하고, 예를 들어, 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 탄수화물류 화합물 (예: 락토스, 아밀로스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 셀룰로스, 등), 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 염 용액, 알코올, 아라비아고무, 식물성 기름 (예: 옥수수 기름, 목화 종자유, 두유, 올리브유, 코코넛유), 폴리에틸렌 글리콜, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 희석제(diluent)라 함은 대상 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 화합물을 용해시키는 물에서 희석되는 물질로 정의되는 것으로 예를 들어, 희석제로는 증류수, 생리 식염수, 링거액, 포도당 용액, 및 헵크스(Hank's) 용액 등일 수 있다. 안정화제는 단백질, 당질, 완충제 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[65] 또한, 이러한 담체, 희석제, 보조제 및 안정화제 등과 같은 기타 성분의 유효량은 성분의 용해성, 생물학적 활성 등으로 환산하여 약학적으로 허용 가능한 제형을 획득하는데 유효한 양이다.

[66]

[67] 본 명세서에서, "예방"은 질환 또는 질병을 보유하고 있다고 진단된 적은 없으나, 이러한 질환 또는 질병의 발생을 억제하는 것을 의미하고, "치료"라 함은 질환 또는 질병의 발전의 억제, 질환 또는 질병의 경감 및 질환 또는 질병의 제거 등을 포함하는 의미이다.

[68] 또한, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다. 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는

질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다. 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.

[69] 또한, "약제학적으로 허용되는"이라 함은 화합물의 생물학적 활성과 물성을 손상시키지 않는 성질을 의미한다.

[70] 한편, "스트레스 관련 질환"이라 함은, 먼저 스트레스는 교감신경계인 뇌하수체-부신계의 기능을 항진시켜 호르몬 분비를 유발하여 다양한 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다.

[71] 특히, 만성 스트레스에 노출되면 기억과 학습을 담당하는 해마의 위축 및 손상이 야기되며, 이로 인해 다양한 정신적 장애 (우울증, 외상 후 스트레스 장애 등)가 발생할 수 있으며, 이러한 질환이 대표적인 스트레스 관련 질환이라 할 수 있으며, 나아가서 알츠하이머병, 파킨슨병 등의 퇴행성 뇌질환도 우울증과 마찬가지로 스트레스와 뇌의 염증 반응이 관련이 된다고 할 수 있다.

[72]

[73] 기타 본 명세서에서 사용된 용어와 약어들은 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 의미로서 해석될 수 있다.

#### 발명의 실시를 위한 형태

[74] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기로 하되, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[75]

[76] 합성예 : 본 발명에 따른 퀴놀리논 유도체의 합성

[77] 상기 화합물의 합성과정 흐름도 [1], [2], [3]에 따라 본 발명에 따른 [화학식 2] 내지 [화학식 15]의 옥사졸로퀴놀리논 유도체들을 하기 방법에 의해서 합성하였다.

[78]

[79] (a) 중간체 Ethyl 2-chlorooxazole-4-carboxylate (21)

[80] 에틸 2-아미노옥사졸-4-카르복실레이트 (468 mg, 3 mmol)를

t-부틸나이트라이트 (540  $\mu$ l, 0.45 mmol), 염화구리 (600 mg, 4.5 mmol) 및 아세트니트릴 (22 mL)내에 60 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후에 디클로로메탄, 얼음, 염산에서 분배시켜서 수성층을 디클로로 메탄으로 추가로 추출하고 유기물을 염수로 세척, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ ), 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 7 : 1 내지 4 : 1, v/v)로 정제하여 솜털 형상의 백색 고체 (338 mg, 64%)로서 생성물 21을 수득하였다.

[81]  $R_f = 0.38$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ , v/v).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.20 (s,

1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 176.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[82]

[83] (b) Suzuki 반응을 통한 중간체 ethyl 2-aryloxazole-4-carboxylate 유도체 합성 방법

[84] (1) 에틸 2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트 (257 mg, 1.47 mmol), 4-플루오로페닐보론산 (252 mg, 1.8 mmol, 1.2 eq.) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (85 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.)를 질소 분위기 실온에서 톨루엔 (20 mL) 및 2 M 탄산칼륨용액 (2.0 mL, 4.0 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 교반하면서 1 시간 동안 리플렉싱하고, 실온에서 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 2M 수산화나트륨 용액에 분배시켜, 수성층을 에틸아세테이트로 2회 더 세정하였다. 유기층을 염수로 세척, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1 내지 3 : 1, v / v)로 정제하여 솜털 형상의 백색 고체 (250 mg, 73%)로 생성물 22b를 수득하였다.

[85] R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane/Et<sub>2</sub>O = 2:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.2, 162.9, 161.7, 161.3, 143.7, 134.7, 129.2, 129.1, 122.8, 122.8, 116.3, 116.1, 116.0, 115.7, 61.4, 14.3. LRMS (ESI) m/z 257.8 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup>: 258.0537; found: 258.0528.

[86]

[87] (2) Ethyl 2-phenyloxazole-4-carboxylate (22a)

[88] R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane/Et<sub>2</sub>O = 2:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 2.1, 7.2 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 1.8, 5.3 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 218.0 [M + H]<sup>+</sup> + 239.9 [M + Na]<sup>+</sup>.

[89]

[90] (3) Ethyl 2-(4-chlorophenyl)oxazole-4-carboxylate (22c)

[91] R<sub>f</sub> = 0.38 (hexane/Et<sub>2</sub>O = 2:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 251.8 [M + H]<sup>+</sup> + 273.8 [M + Na]<sup>+</sup>.

[92]

[93] (4) Ethyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazole-4-carboxylate (22d)

[94] R<sub>f</sub> = 0.38 (hexane/Et<sub>2</sub>O = 2:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 286.0 [M + H]<sup>+</sup> + 308.1 [M + Na]<sup>+</sup>.

[95]

[96] (5) Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate (22e)

- [97]  $R_f = 0.13$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 2:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 247.7 [M + H]<sup>+</sup> 269.9 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [98]
- [99] (C) Heck 반응을 통한 중간체 ethyl 2-aryl-5-aryloxazole-4-carboxylate 유도체 합성 방법
- [100] (1) 22b (192 mg, 0.8 mmol), 2-요오도니트로벤젠 (398 mg, 1.6 mmol, 2.0 eq.), 팔라듐 아세테이트 (11.2 mg, 0.05 mmol, 0.06 eq.), 트리페닐포스핀 (21 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.), 탄산세슘 (651.6 mg, 2.0 mmol, 2.5 eq.) 및 DMF (4 mL)의 혼합물을 질소로 플러시하고, 140 °C에서 3 시간동안 가열한 후에, 냉각된 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고 물, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시킨 후에, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (hexane/ Et<sub>2</sub>O, 5 : 1 내지 1 : 1, v/v)로 정제하여 황색의 니들 형상의 결정 (192 mg, 67%)으로 생성물 23b를 수득하였다.
- [101]  $R_f = 0.35$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18-8.09 (m, 1H), 7.83-7.65 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI) m/z 357.4 [M + H]<sup>+</sup>, 379.0 [M + Na]<sup>+</sup>, 395.0 [M + K]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 357.0881; found: 357.0865.
- [102]
- [103] (2) Ethyl 5-(2-nitrophenyl)-2-phenyloxazole-4-carboxylate (23a)
- [104]  $R_f = 0.23$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.77 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.55-7.43 (m, 3H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 339.3 [M + H]<sup>+</sup>, 361.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 377.0 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup>: 361.0795; found: 361.0778.
- [105]
- [106] (3) Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-5-(2-nitrophenyl)oxazole-4-carboxylate (23c)
- [107]  $R_f = 0.30$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.2, 10.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81-7.65 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 4.2, 9.3 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 161.2, 160.5, 151.1, 148.5, 137.6, 132.8, 132.6, 131.3, 130.3, 129.2, 128.6, 124.9, 124.6, 122.6, 61.6, 29.7, 14.0. LRMS (ESI) m/z 373.1 [M + H]<sup>+</sup>, 395.0 [M + Na]<sup>+</sup>, 411.0 [M + k]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 373.0586; found: 373.0589.
- [108]

- [109] (4) Ethyl 5-(2-nitrophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazole-4-carboxylate (23d)
- [110]  $R_f = 0.20$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.86-7.68 (m, 5H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 166.1, 159.9, 151.7, 148.5, 133.0, 132.6, 127.3, 126.0, 125.9, 124.9, 61.8, 14.0. LRMS (ESI) m/z 407.0 [M + H]<sup>+</sup>, 428.7 [M + Na]<sup>+</sup>, 445.3 [M + K]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 407.0849; found: 407.0809.
- [111] (5) Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(2-nitrophenyl)oxazole-4-carboxylate (23e)
- [112]  $R_f = 0.20$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82-7.64 (m, 3H), 7.00 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 162.1, 161.5, 161.5, 150.4, 148.5, 132.8, 132.6, 131.1, 130.0, 128.8, 124.8, 122.8, 118.8, 114.3, 61.5, 55.5, 29.7, 14.1. LRMS (ESI) m/z 369.1 [M + H]<sup>+</sup>, 391.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 407.1 [M + K]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 369.1081; found: 369.1090.
- [114] (D) 수소화 반응을 통한 중간체 아민 유도체 합성 방법
- [115] (1) Ethyl 5-(2-aminophenyl)-2-(4-fluorophenyl)oxazole-4-carboxylate (24b)
- [116] 화합물 23b (192 mg, 0.54 mmol), MeOH (15 mL)의 용액에 팔라듐 촉매를 넣고, 수소 (50 psi) 분위기에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트베드를 통해 여과한 후에 휘발성 물질을 환원하여 제거하고 4a (145 mg, 82%)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [117]  $R_f = 0.30$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.18-8.07 (m, 1H), 8.12 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (bs, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 166.2, 162.8, 162.1, 159.8, 154.4, 145.7, 131.8, 131.6, 129.8, 129.1, 129.0, 122.8, 122.8, 118.2, 116.7, 116.3, 116.0, 112.7, 61.5, 14.2. LRMS (ESI) m/z 327.1 [M + H]<sup>+</sup>, 349.1 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 327.1139; found: 327.1133.
- [118] (2) Ethyl 5-(2-aminophenyl)-2-phenyloxazole-4-carboxylate (24a)
- [119]  $R_f = 0.40$  (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:2, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.22-8.11 (m, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.31 (td, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (bs, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 309.3 [M + H]<sup>+</sup>, 331.2 [M + Na]<sup>+</sup>,

347.0 [M + K]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup>: 331.1053; found: 331.1051.

[122]

[123] (3) Ethyl 5-(2-aminophenyl)-2-(4-chlorophenyl)oxazole-4-carboxylate (24c)

[124] R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane/Et<sub>2</sub>O = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 2H), 7.83-7.65 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI) m/z 343.1 [M + H]<sup>+</sup>, 365.1 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup>: 365.0663; found: 365.0678

[125]

[126] (4) Ethyl 5-(2-aminophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazole-4-carboxylate (24d)

[127] R<sub>f</sub> = 0.29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 20:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 162.0, 159.2, 155.1, 132.0, 131.6, 127.1, 126.0, 125.9, 118.2, 116.9, 112.4, 61.7, 14.2. LRMS (ESI) m/z 356.8 [M + H]<sup>+</sup> 398.9 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + Na]<sup>+</sup>: 377.1108; found: 377.1094.

[128]

[129] (5) Ethyl 5-(2-aminophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate (24e)

[130] R<sub>f</sub> = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 20:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (bs, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 162.8, 162.3, 157.8, 151.9, 138.4, 130.2, 129.3, 122.7, 121.6, 119.1, 115.4, 114.4, 111.6, 61.4, 55.4, 14.2. LRMS (ESI) m/z 339.1 [M + H]<sup>+</sup> 361.1 [M + Na]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 339.1339; found: 339.1452.

[131]

[132] (e) 고리화 반응을 통한 퀴놀린 유도체 합성 방법

[133] (1) 2-(4-fluorophenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (25b)

[134] 24b (95 mg, 0.27 mmol), DME (7 mL) 및 2 M 탄산칼륨 용액 (0.5 mL, 1.0 mmol) 혼합물을 12 시간동안 가열 환류시키 후에, 고체를 여과로 수집하고, 냉각된 EtOH로 세척한 후에 진공하에서 건조시켜 5a (45 mg, 60%)를 수득하였다.

[135] R<sub>f</sub> = 0.18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 1:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.19 (bs, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz,

1H), 6.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI) m/z 302.7 [M + Na] + 318.8 [M + K] +. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H] +: 281.0721; found: 281.0713.

[136]

[137] (2) 2-Phenylloxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (25a)

[138] R<sub>f</sub> = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 20:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.08 (bs, 1H), 8.29-8.18 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI) m/z 262.8 [M + H] +, 285.2 [M + Na] +, 300.6 [M + K] +. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H] +: 263.0815; found: 263.0845.

[139]

[140] (3) 2-(4-Chlorophenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (25c)

[141] R<sub>f</sub> = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 20:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI) m/z 335.2 [M + K] +. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M + Na] +: 319.0245; found: 319.0276.

[142]

[143] (4) 2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (25d)

[144] R<sub>f</sub> = 0.38 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 20:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI) m/z 353.5 [M + Na] + 369.0 [M + K] +. HRMS (ESI) m/z calculated for C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H] +: 331.0689; found: 331.0682.

[145]

[146] (5) 2-(4-Methoxyphenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (25e)

[147] R<sub>f</sub> = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH = 20:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.18 (bs, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.53 (td, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 1H), 6.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI)  $m/z$  293.1  $[M + H]^+$ , 314.9  $[M + Na]^+$ , 331.0  $[M + K]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{17}H_{13}N_2O_3^+ [M + H]^+$  : 293.0921; found: 293.0919.

[148]

[149] (f) 알킬화 반응을 통한 퀴놀리논 유도체 최종 화합물 합성 방법

[150] (1) 5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-(4-fluorophenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (3)

[151] 화합물 25b (43 mg, 0.153 mmol), 2-브로모-N,N-다이메틸에탄아민하이드로브로마이드 (80 mg, 0.31 mmol, 1.2 eq.), 칼륨카보네이트 (63 mg, 0.46 mmol, 3.0 eq.)에 DMF (5 mL)를 넣고, 130 °C에서 3시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시키고, 이후 용매를 진공하에서 제거하고, Et<sub>2</sub>O-MeOH (10 : 1 내지 3 : 1, v/v)를 용리액으로 사용하는 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 [화학식 3]을 수득하였다.

[152] Yield: 39%.  $R_f$  = 0.15 (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.33-8.22 (m, 1H), 8.29 (dd,  $J$  = 5.4, 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.64 (td,  $J$  = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 4.58 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.66 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 166.5, 163.1, 161.7, 157.3, 152.3, 130.5, 129.8, 129.7, 129.6, 122.8, 122.8, 121.9, 116.4, 116.1, 115.4, 111.6, 56.3, 45.9, 40.8, 29.7, 22.7. LRMS (ESI)  $m/z$  352.2  $[M + H]^+$  374.0  $[M + Na]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{18}H_{19}FN_3O_2^+ [M + H]^+$  : 352.1456; found: 352.1496.

[153]

[154] (2) 5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-phenyloxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (2)

[155] Yield: 39%.  $R_f$  = 0.25 (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.34-8.27 (m, 2H), 8.07 (dd,  $J$  = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.51 (m, 5H), 7.38 (td,  $J$  = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 162.6, 157.4, 152.3, 137.9, 131.6, 130.5, 130.0, 129.0, 127.4, 126.5, 122.6, 122.0, 115.4, 111.8, 56.3, 45.9, 40.9. LRMS (ESI)  $m/z$  333.4  $[M + H]^+$  355.3  $[M + Na]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{20}H_{20}N_3O_2^+ [M + H]^+$  : 334.1550; found: 334.1557.

[156]

[157] (3) 2-(4-chlorophenyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (4)

[158] Yield: 26%.  $R_f$  = 0.17 (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.24 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.43 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 2.86 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 151.6,



138.1, 136.9, 130.6, 129.4, 129.0, 128.7, 127.5, 123.5, 121.44, 113.7, 109.5, 57.3, 53.4, 45.8, 29.7. LRMS (ESI)  $m/z$  368.0  $[M + H]^+$  390.2  $[M + Na]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{20}H_{19}ClN_3O_2^+ [M + H]^+$ : 368.1160; found: 368.1202.

[159]

[160] (4) 5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (5)

[161] Yield: 37%.  $R_f = 0.13$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.09 (dd,  $J = 1.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (dddd,  $J = 1.5, 7.2, 8.7$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.41 (td,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 4.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.42 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 161.0, 157.3, 152.8, 138.1, 131.0, 127.7, 126.1, 126.1, 126.0, 126.0, 122.8, 122.1, 115.5, 111.5, 56.3, 45.9, 37.6. LRMS (ESI)  $m/z$  402.1  $[M + H]^+$  424.1  $[M + Na]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{21}H_{19}F_3N_3O_2^+ [M + H]^+$ : 402.1424; found: 402.1426.

[162]

[163] (5) 5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (6)

[164] Yield: 18%.  $R_f = 0.08$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.24 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.72 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.44 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 162.8, 162.4, 157.5, 152.0, 137.6, 130.1, 129.9, 129.4, 122.6, 121.8, 119.1, 115.4, 114.4, 111.8, 56.0, 55.5, 45.6, 40.5, 29.7. LRMS (ESI)  $m/z$  364.1  $[M + H]^+$  387.1  $[M + Na]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{21}H_{22}N_3O_3^+ [M + H]^+$ : 364.1656; found: 364.1694.

[165]

[166] (6) N,N-dimethyl-2-((2-phenyloxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)ethanamine (7)

[167] Yield: 9%.  $R_f = 0.36$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.38-8.31 (m, 2H), 8.16 (dd,  $J = 0.9, 8.1$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (td,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 4.84 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.94 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.42 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 163.0, 154.7, 153.9, 144.2, 131.6, 129.1, 129.0, 127.9, 127.6, 126.7, 126.5, 124.7, 120.3, 114.7, 64.1, 57.9, 45.9. LRMS (ESI)  $m/z$  333.9  $[M + H]^+$  356.9  $[M + Na]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{20}H_{20}N_3O_2^+ [M + H]^+$ : 334.1550; found: 334.1552.

[168]

[169] (7) 2-((2-(4-fluorophenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)-N,N-dimethylethanamine (8)

[170] Yield: 9%.  $R_f = 0.30$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.41-8.28 (m, 1H), 8.29 (dd,  $J = 5.4, 9.0$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J =$

8.1 Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 1.5, 7.1, 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (td,  $J = 8.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 4.83 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.93 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.41 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 166.6, 163.2, 161.8, 154.6, 153.9, 144.2, 129.9, 129.8, 128.0, 126.4, 124.8, 123.0, 123.0, 120.2, 116.4, 116.1, 114.6, 64.1, 57.9, 45.8, 29.7. LRMS (ESI)  $m/z$  352.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$  374.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_2^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ : 352.1456; found: 352.1498.

[171]

[172] (8)

2-((2-(4-chlorophenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)-N,N-dimethylethanamine (9)

[173] Yield: 8%.  $R_f = 0.28$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 3H), 4.84 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.94 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.42 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 161.7, 154.6, 153.9, 144.3, 138.0, 129.4, 129.3, 128.4, 128.0, 126.4, 125.2, 124.8, 120.2, 114.6, 64.8, 57.9, 53.4, 45.8, 31.9. LRMS (ESI)  $m/z$  368.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$  390.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ : 368.1160; found: 368.1195.

[174]

[175] (9) N,N-dimethyl-2-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)ethanamine (10)

[176] Yield: 10%.  $R_f = 0.38$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.69 (td,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.54 (td,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.94 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.42 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 166.1, 154.7, 154.1, 144.4, 129.8, 129.5, 128.0, 127.8, 126.4, 126.0, 126.0, 124.9, 120.4, 114.5, 64.2, 59.6, 45.9. LRMS (ESI)  $m/z$  402.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$  424.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ : 402.1424; found: 402.1437.

[177]

[178] (10) 2-((2-(4-methoxyphenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)-N,N-dimethylethanamine (11)

[179] Yield: 15%.  $R_f = 0.18$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.16 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 6.9, 14.3$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 7.8, 16.2$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.86 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.01 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.47 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 163.0, 162.5, 154.6, 153.6, 144.0, 129.4, 128.8, 127.9, 126.5, 124.7, 120.2, 119.2, 114.8, 114.5, 63.7, 57.8, 55.5, 45.6, 30.4. LRMS (ESI)  $m/z$  364.5  $[\text{M} + \text{H}]^+$  387.5  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ : 364.1656; found: 364.1693.

[180]

[181] (11) 5-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(4-fluorophenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one  
(12)

[182] Yield: 14%.  $R_f = 0.39$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.35-8.26 (m, 1H), 8.30 (dd,  $J = 5.4, 8.7$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.55 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.68 (dd,  $J = 7.2, 14.4$  Hz, 4H), 1.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 166.5, 163.2, 161.7, 157.4, 152.3, 138.0, 130.5, 129.8, 129.7, 129.6, 122.8, 122.8, 122.6, 121.8, 116.4, 116.1, 115.6, 111.6, 50.0, 47.6, 41.2, 12.0. LRMS (ESI)  $m/z$  380.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 380.1769; found: 380.1817.

[183]

[184] (12) N,N-diethyl-2-((2-(4-fluorophenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy) ethanamine  
(13)

[185] Yield: 8%.  $R_f = 0.51$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.38-8.31 (m, 1H), 8.35 (dd,  $J = 5.4, 9.0$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J = 1.5, 7.1, 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.81 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.72 (dd,  $J = 7.2, 14.4$  Hz, 4H), 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 166.6, 163.2, 161.8, 154.6, 153.8, 144.2, 129.9, 129.8, 129.1, 128.0, 126.4, 124.7, 123.0, 123.0, 120.2, 116.5, 116.2, 114.6, 64.2, 51.0, 47.7, 29.7, 11.8. LRMS (ESI)  $m/z$  380.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>: 380.1769; found: 380.1814.

[186]

[187] (13)  
5-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one (14)

[188] Yield: 27%.  $R_f = 0.39$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5:1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.70 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.69 (dd,  $J = 7.2, 14.4$  Hz, 4H), 1.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H).

[189]

(14)  
N,N-diethyl-2-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)ethanamine (15)

[190] Yield: 50%.  $R_f = 0.51$  (Et<sub>2</sub>O-MeOH = 5 : 1, v/v). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (ddd,  $J = 1.5, 7.1, 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.81 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.72 (dd,  $J = 7.2, 14.4$  Hz, 4H), 1.09 (t,  $J =$

7.2 Hz, 6H).

[191]

[192] 실험예 1

[193] 국내 특허출원 제10-2018-0001019호 (2018.01.04.)에서 확인할 수 있는 바와

같이, 본 발명의 발명자는 본 발명 출원 이전에 본 발명에 따른

옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물에 대해서 IL-33 저해에 의한 IL-6 분비 저해  
효능 평가를 수행하고 그 결과를 확인하였으며, 본 발명에 따른

옥사졸로퀴놀리논 유도체들은 염증 과정 (inflammatory processes)에 핵심적인  
역할을 하는 IL-33과 ST-2의 결합 혹은 싸이토카인인 TSLP와 TSLP 수용체  
사이의 결합을 효과적으로 억제함을 확인하였다.

[194] 따라서, 본 발명에 의하면 IL-33 또는 TSLP에 의해 매개되는 신호 전달을  
억제함으로써, 염증 과정에 기인하는 우울 장애 (depressive disorder) 및 스트레스  
관련 질환, 나아가서 퇴행성 뇌질환의 근본적 치료가 가능할 것으로 기대된다.

[195]

[196] 실험예 2 : 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 화합물 [화학식 10] (KB-1518)의  
LPS-mediated 우울증 동물 모델에서의 항우울 효능에 대한 행동분석 실험

[197] 가. 재료 및 방법

[198] (1) 성체 수컷 C57BL/6 마우스를 사용하였으며, 마우스는 12시간의 명암 주기  
(8시에 점등)하에서 사육 케이지 당 1마리를 수용하고 음식과 물을 자유롭게  
섭취하게 하였으며, 모든 마우스는 실험 전 1주일 동안 환경에 적응하게  
하였으며, 모든 실험 절차는 고려대학교 가이드라인에 따라 수행하였다.

[199] (2) 무균 인산 완충 식염수에 용해된 대장균 리포폴리사카라이드 (LPS,  
lipopolysaccharide; O26:B6, Sigma-Aldrich L3755)를 0.1 mL (5  $\mu$ g/마우스) 부피로  
복강 내 주사하였다.

[200] 본 발명에 따른 [화학식 10] 화합물을 DMSO : PBS (2:8 비율) 용액에 녹이고,  
7주령의 쥐를 환경에 적응시킨 후에, 8주령째 되는 [화학식 10] 화합물을 10  
mg/kg의 dosage로 복강 내 주사방식으로 투약을 하고 난 뒤, 2시간 후에 5  $\mu$ g의  
LPS를 복강 내 주사하였고, 2시간 뒤에 TST (tail suspension test), OFT (open field  
test), FST (forced swim test)를 순차적으로 진행하였으며, 그 결과를 하기 도 1에  
나타내었다.

[201]

[202] 나. 통계 분석

[203] 통계분석은 컴퓨터 소프트웨어를 이용하여 수행하였으며 (PASW Statistics 18;  
SPSS Inc., Chicago, IL), 데이터는 두 독립표본 t-검정 (two independent sample  
t-test, Student t-test)를 이용하여 분석하였고, 모든 결과는 평균  $\pm$  SEM으로  
나타내었다. 또한, 모든 통계는 양측검정(2-tailed)으로 진행하였으며,  $p < 0.05$   
수준 이하에서 유의성 있는 결과로 분석하였다.

[204]

- [205] 다. 마우스의 우울증 관련 행동 평가
- [206] (1) 꼬리 매달기 검사 (Tail suspension test; TST)
- [207] 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물의 항우울 효과를 확인하여 위하여 마우스의 우울 관련 행동을 관찰하고, 항우울 효과를 확인하는 방법으로 알려진 마우스 꼬리 매달기 검사를 수행하였다.
- [208] TST 장치는 4개의 구획을 투명하지 않은 구획으로 분할하고 비광택 성 아크릴로 제조하였다. 각각의 마우스는 6분 동안 개별적으로 테이프를 사용하여 꼬리에 의해 탈출하거나 가까이 표면을 잡을 수 없는 위치에 매달았다. 부동성은 사지 움직임의 부재로서 움직임이 없이 가만히 있는 것으로 정의하고, 총 6분간의 시험 중에서 처음 2분간을 제외하고 마지막 4분 동안 움직임이 없이 가만히 있는 시간(부동시간)을 측정하여 평가하였다.
- [209]
- [210] (2) 열린 공간 시험 (Open field test; OFT)
- [211] 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물의 항우울 효과가 단순한 운동성 변화에 의한 것인지를 확인하기 위하여 항우울 효과를 확인하는 방법으로 알려진 마우스의 열린 공간 시험을 수행하였다.
- [212] 마우스를 개방 필드 챔버 (45 cm 너비 × 깊이 45 cm × 높이 40 cm)의 구석에 두고, 마우스에 의해 발생된 광선 차단을 기록함으로써 행동을 분석하였다. 마우스 활동은 이동된 총 거리와 챔버의 중앙 영역 (13.5 × 13.5 cm<sup>2</sup>)을 확인 조사하는데 소요된 시간으로 기록하였다.
- [213]
- [214] (3) 강제 수영 검사 (forced swim test; FST)
- [215] 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물의 항우울 효과를 확인하여 위하여 마우스의 우울 관련 행동을 관찰하고, 항우울 효과를 확인하는 방법으로 알려진 강제 수영 검사를 수행하였다.
- [216] 깨끗한 실린더 (직경 12 cm, 높이 24 cm)에 24-25 °C의 물로 부분적으로 채우고, 물의 깊이는 마우스의 뒷다리 또는 꼬리가 실린더의 바닥에 닿지 않고 수영이나 등반 등의 움직임이나 부동성 등을 측정할 수 있도록 설정하였다. 마우스의 행동은 6분 동안 적외선 카메라를 사용하여 녹화하였으며, 부동성은 물속에서 수동적으로 떠있는 것으로, 물 위에 머리를 유지하는 데 필요한 최소한의 움직임만으로 정의하였다. 총 6분간의 시험 중 처음 2분간을 제외하고 마지막 4분 동안 움직임이 없이 가만히 있는 시간(부동시간)을 측정하여 평가하였고, 수영 방식 중 실린더 벽을 기어오르는 수영 시간을 추가로 측정하여 평가하였다.
- [217]
- [218] (4) 상기 마우스의 우울증 관련 행동 평가는 기존에 알려진 절차에 따라 수행하였으며, [화학식 10] (KB1518)은 240분이었고, LPS는 TST 이전 120분이었다 (하기 도 1A). 상기 TST, OFT 및 FST 세 가지의 테스트가 한 번의 세션으로 수행하였다 (TST → 케이지에서 6분 휴식 → OFT → 6분 휴식 → FST).

FST는 가장 스트레스가 많은 것으로 간주되어 이후 테스트에 영향을 줄 가능성이 높기 때문에 마지막으로 수행하였다. 대조적으로, TST는 양성으로 보였고 마우스의 후속 행동에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보였다.

[219]

[220] 라. 결론적으로 하기 도 1에 나타낸 결과에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물의 전처리는 TST 행동 평가에서 우울과 관련된 행동을 약화시킨다는 것을 알 수 있다.

[221]

본 발명의 발명자들은 IL-33 저해 특성을 확인한 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물 (KB1518)의 처치로 LPS 주입에 의한 우울증 모델이 약화되었는지를 확인하기 위해 LPS 주입 120분 전 마우스에 KB1518을 투여한 후 행동평가를 조사하였고, KB1518로 전처리된 마우스는 TST 평가에서 감소된 부동 시간을 보였다 (도 1의 B).

[222]

이전 보고서에 따르면 LPS (O26:B6)를 주입한 마우스는 LPS 주입 2시간 후 우울증과 같은 행동을 보이는 것으로 알려져 있으며 (Pharmacol. Biochem. Behav. 2005. 81:688-693), KB1518은 LPS로 유발된 우울 관련 행동을 억제함을 확인하였다.

[223]

또한, FST 결과에서 부동 시간에 큰 차이를 나타내지는 않았지만, KB1518 처리된 마우스는 FST 평가에서 벽을 올라타려는 수영방식에서는 더 활동적임도 확인하였다. (도 1의 D, 오른쪽 패널). 실제로, 노르에피네프린 표적 항우울제 치료는 선택적으로 FST에서 벽을 올라타려는 수영방식을 증가시킨다고 알려져 있다 (Eur. J. Pharmacol. 2009. 616 : 128-133; Biol. 정신과. 2002. 51 : 882-889).

[224]

따라서, KB1518은 LPS 유발 우울증의 동물 모델에서 주요 우울 및 스트레스 관련 행동을 완화시키는 바, 항우울 또는 스트레스 완화 약제로 활용할 수 있을 것이다.

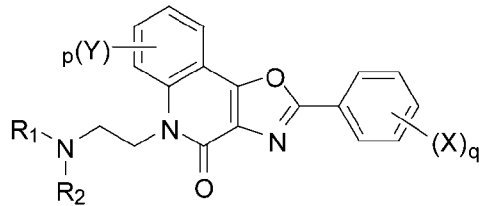
### 산업상 이용가능성

[225]

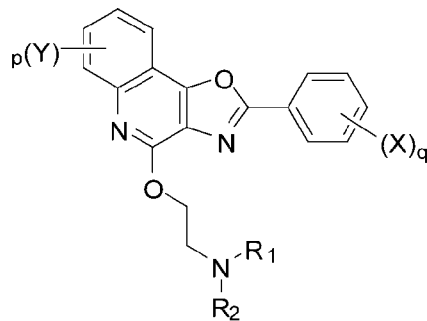
본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물은 우울 및 스트레스 관련 행동을 완화하는 항우울 효과를 갖는 것으로서, 이를 포함하는 약학 조성물을 이용하여 우울증 및 스트레스 관련 다양한 질환을 예방하거나 치료할 수 있다.

## 청구범위

- [청구항 1] 하기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 옥사졸로퀴놀린 유도체를 유효성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:  
[화학식 1a]



[화학식 1b]



상기 [화학식 1a] 및 [화학식 1b]에서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10의 알킬기 및 하기 [구조식 1] 중에서 선택되는 어느 하나이고,

[구조식 1]

-Z-알킬기

상기 [구조식 1]에서, Z는 O, S 또는 N으로부터 선택되는 이종원자이거나, 또는  $-(CH_2)_m-$ 이며(상기 m은 0 내지 5의 정수임),

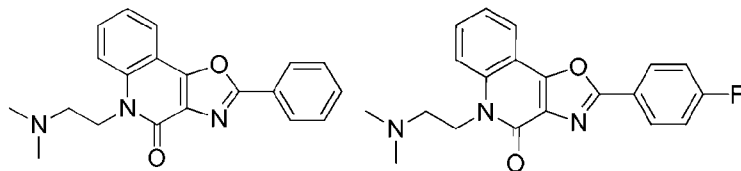
X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 탄소수 1 내지 10의 할로겐화알킬기, CO-R', NHR', NR'R', NHCOR' 및 COOR' 중에서 선택되는 어느 하나이고 (상기 R'는 탄소수 1 내지 10의 알킬기임),

p는 0 내지 4의 정수이고, q는 0 내지 5의 정수이며, 상기 p 및 q가 복수인 경우 복수의 X 및 복수의 Y는 각각 서로 동일하거나 상이하다.

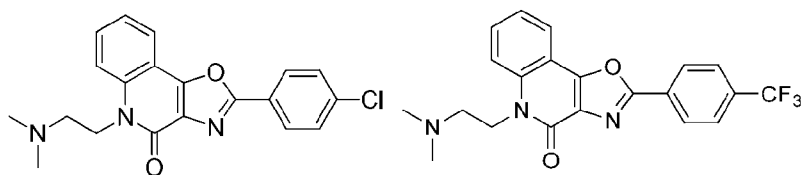
- [청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 [화학식 1a] 또는 [화학식 1b]로 표시되는 옥사졸로퀴놀린 유도체는 하기 [화학식 2] 내지 [화학식 15]로 표시되는 유도체 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

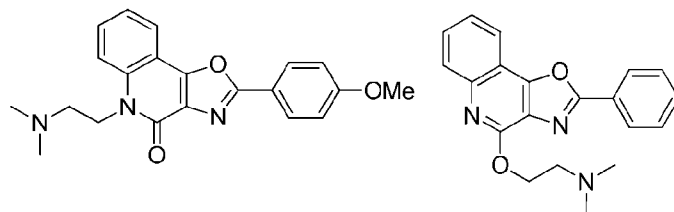
[화학식 2] [화학식 3]



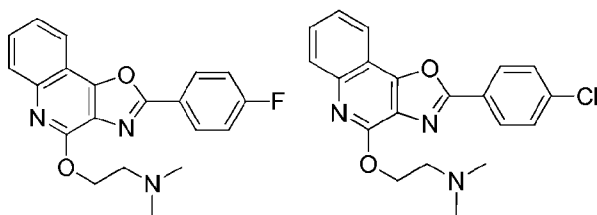
[화학식 4] [화학식 5]



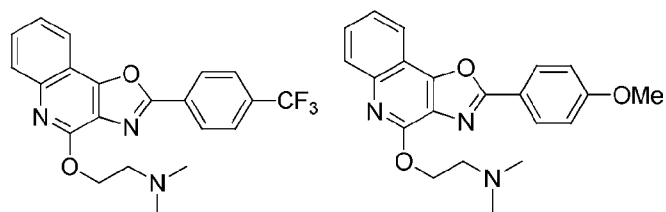
[화학식 6] [화학식 7]



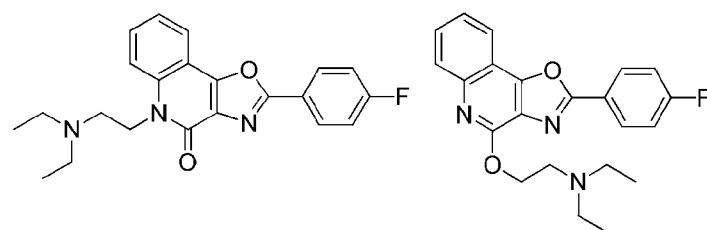
[화학식 8] [화학식 9]



[화학식 10] [화학식 11]

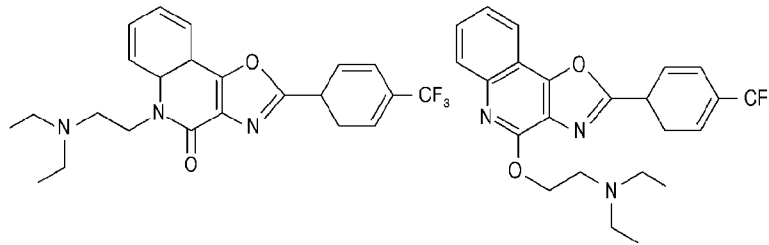


[화학식 12] [화학식 13]

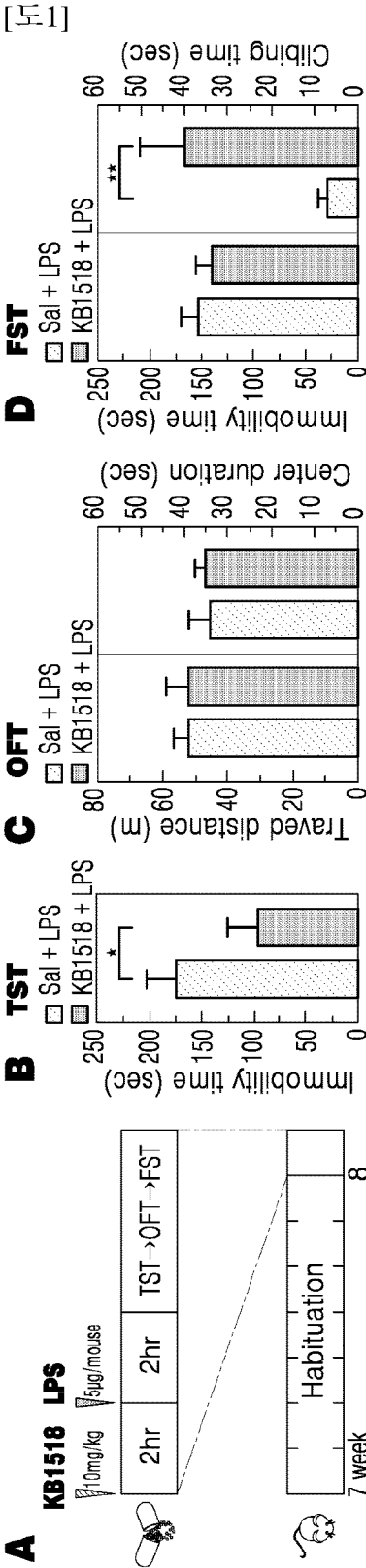


[화학식 14] [화학식 15]





- [청구항 3] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 TSLP와 IL-33에 의한 세포내 신호 전달을 제어하는 것을 특징으로 하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 싸이토카인 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)와 TSLP 수용체 사이의 결합을 저해하거나 싸이토카인 IL-33과 ST-2 사이의 결합을 저해하는 것을 특징으로 하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,  
상기 스트레스 관련 질환은 우울증, 외상 후 스트레스 장애, 또는 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함하는 퇴행성 뇌질환 중에서 선택되는 질환인 것을 특징으로 하는 우울증 및 스트레스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/008098

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 31/4738(2006.01)i, A61P 25/24(2006.01)i, A61P 25/16(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/4738; A61K 31/352; A61K 31/404; A61K 31/4709; A61K 31/538; C07D 401/04; C07D 498/04; C07K 16/28; C12N 15/13; C61K 31/47; A61P 25/24; A61P 25/16; A61P 25/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google &amp; Keywords: oxazoloquinolinone, carrier, depressive disorder, stress, TSLP(thymic stromal lymphoprotein), IL-33(interleukin-33)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | KR 10-1839721 B1 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION, SEJONG CAMPUS) 16 March 2018<br>See claims 1, 4, 5.                                                                                       | 1-5                   |
| Y         | KR 10-2010-0034015 A (IRM LLC.) 31 March 2010<br>See abstract; paragraphs [0150], [0165].                                                                                                                      | 1-5                   |
| A         | US 2015-0238480 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC.) 27 August 2015<br>See claims 1, 8, 9.                                                                                                                                | 1-5                   |
| A         | US 5182290 A (ALBAUGH, P.) 26 June 1993<br>See abstract; claims 1, 21.                                                                                                                                         | 1-5                   |
| A         | KR 10-2007-0013306 A (SCHERING CORPORATION) 30 January 2007<br>See the entire document.                                                                                                                        | 1-5                   |
| A         | KIM, Y. K. et al. Discovery of an interleukin 33 inhibitor by molecular docking simulation and NMR analysis. Bulletin of the Korean Chemical Society. 2016, vol. 37, pages 117-118<br>See the entire document. | 1-5                   |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&amp;” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 OCTOBER 2019 (01.10.2019)

Date of mailing of the international search report

01 OCTOBER 2019 (01.10.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,  
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2019/008098**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| KR 10-1839721 B1                          | 16/03/2018          | WO 2018-128408 A1       | 12/07/2018          |
| KR 10-2010-0034015 A                      | 31/03/2010          | CN 102027012 A          | 20/04/2011          |
|                                           |                     | EP 2170957 A1           | 07/04/2010          |
|                                           |                     | JP 2010-530233 A        | 09/09/2010          |
|                                           |                     | US 2009-0074747 A1      | 19/03/2009          |
|                                           |                     | US 8101182 B2           | 24/01/2012          |
|                                           |                     | WO 2008-155365 A1       | 24/12/2008          |
| US 2015-0238480 A1                        | 27/08/2015          | CN 103517896 A          | 15/01/2014          |
|                                           |                     | CN 103517896 B          | 21/09/2016          |
|                                           |                     | EP 2683690 A1           | 15/01/2014          |
|                                           |                     | JP 2014-507452 A        | 27/03/2014          |
|                                           |                     | JP 2017-048211 A        | 09/03/2017          |
|                                           |                     | KR 10-1624020 B1        | 24/05/2016          |
|                                           |                     | KR 10-2013-0130071 A    | 29/11/2013          |
|                                           |                     | US 2013-0345212 A1      | 26/12/2013          |
|                                           |                     | US 9061998 B2           | 23/06/2015          |
|                                           |                     | US 9855260 B2           | 02/01/2018          |
|                                           |                     | WO 2012-119978 A1       | 13/09/2012          |
| US 5182290 A                              | 26/01/1993          | US 5312822 A            | 17/05/1994          |
|                                           |                     | US 5451585 A            | 19/09/1995          |
| KR 10-2007-0013306 A                      | 30/01/2007          | CN 1984901 A            | 20/06/2007          |
|                                           |                     | CN 1984901 B            | 09/02/2011          |
|                                           |                     | EP 1758883 A1           | 07/03/2007          |
|                                           |                     | EP 1758883 B1           | 02/11/2011          |
|                                           |                     | JP 2007-537300 A        | 20/12/2007          |
|                                           |                     | JP 4584990 B2           | 24/11/2010          |
|                                           |                     | US 2006-0106062 A1      | 18/05/2006          |
|                                           |                     | US 7511062 B2           | 31/03/2009          |
|                                           |                     | WO 2005-116009 A1       | 08/12/2005          |
|                                           |                     | WO 2005-116009 B1       | 26/01/2006          |

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

A61K 31/4738(2006.01)i, A61P 25/24(2006.01)i, A61P 25/16(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/4738; A61K 31/352; A61K 31/404; A61K 31/4709; A61K 31/538; C07D 401/04; C07D 498/04; C07K 16/28; C12N 15/13; C61K 31/47; A61P 25/24; A61P 25/16; A61P 25/28

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), Google & 키워드: 옥사졸로퀴놀리논(oxazoloquinolinone), 담체(carrier), 우울증(depressive disorder), 스트레스(stress), TSLP(thymic stromal lymphoprotein), IL-33(interleukin-33)

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                  | 관련 청구항 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Y     | KR 10-1839721 B1 (고려대학교 세종산학협력단) 2018.03.16<br>청구항 1, 4, 5 참조.                                                                                                                              | 1-5    |
| Y     | KR 10-2010-0034015 A (아이알엠 엘엘씨) 2010.03.31<br>요약; 단락 [0150], [0165] 참조.                                                                                                                     | 1-5    |
| A     | US 2015-0238480 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 2015.08.27<br>청구항 1, 8, 9 참조.                                                                                                                      | 1-5    |
| A     | US 5182290 A (ALBAUGH, P.) 1993.06.26<br>요약; 청구항 1, 21 참조.                                                                                                                                  | 1-5    |
| A     | KR 10-2007-0013306 A (쉐링 코퍼레이션) 2007.01.30<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                     | 1-5    |
| A     | KIM, Y. K. 등, "Discovery of an interleukin 33 inhibitor by molecular docking simulation and NMR analysis",<br>Bulletin of the Korean Chemical Society, 2016, 제37권, 페이지 117-118<br>전체 문헌 참조. | 1-5    |

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

- "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌  
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌  
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가진 국제출원일 이후 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신  
에 공개된 선출원 또는 특허 문헌  
규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.  
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과  
또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌  
조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명  
은 진보성이 없는 것으로 본다.  
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌  
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌  
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 10월 01일 (01.10.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 10월 01일 (01.10.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌               | 공개일        |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|
| KR 10-1839721 B1      | 2018/03/16 | WO 2018-128408 A1    | 2018/07/12 |
| KR 10-2010-0034015 A  | 2010/03/31 | CN 102027012 A       | 2011/04/20 |
|                       |            | EP 2170957 A1        | 2010/04/07 |
|                       |            | JP 2010-530233 A     | 2010/09/09 |
|                       |            | US 2009-0074747 A1   | 2009/03/19 |
|                       |            | US 8101182 B2        | 2012/01/24 |
|                       |            | WO 2008-155365 A1    | 2008/12/24 |
| US 2015-0238480 A1    | 2015/08/27 | CN 103517896 A       | 2014/01/15 |
|                       |            | CN 103517896 B       | 2016/09/21 |
|                       |            | EP 2683690 A1        | 2014/01/15 |
|                       |            | JP 2014-507452 A     | 2014/03/27 |
|                       |            | JP 2017-048211 A     | 2017/03/09 |
|                       |            | KR 10-1624020 B1     | 2016/05/24 |
|                       |            | KR 10-2013-0130071 A | 2013/11/29 |
|                       |            | US 2013-0345212 A1   | 2013/12/26 |
|                       |            | US 9061998 B2        | 2015/06/23 |
|                       |            | US 9855260 B2        | 2018/01/02 |
|                       |            | WO 2012-119978 A1    | 2012/09/13 |
| US 5182290 A          | 1993/01/26 | US 5312822 A         | 1994/05/17 |
|                       |            | US 5451585 A         | 1995/09/19 |
| KR 10-2007-0013306 A  | 2007/01/30 | CN 1984901 A         | 2007/06/20 |
|                       |            | CN 1984901 B         | 2011/02/09 |
|                       |            | EP 1758883 A1        | 2007/03/07 |
|                       |            | EP 1758883 B1        | 2011/11/02 |
|                       |            | JP 2007-537300 A     | 2007/12/20 |
|                       |            | JP 4584990 B2        | 2010/11/24 |
|                       |            | US 2006-0106062 A1   | 2006/05/18 |
|                       |            | US 7511062 B2        | 2009/03/31 |
|                       |            | WO 2005-116009 A1    | 2005/12/08 |
|                       |            | WO 2005-116009 B1    | 2006/01/26 |