



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년02월12일  
 (11) 등록번호 10-1361145  
 (24) 등록일자 2014년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 405/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
 A61K 31/4525 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-0021367  
 (22) 출원일자 2011년03월10일  
 심사청구일자 2011년03월10일  
 (65) 공개번호 10-2012-0103220  
 (43) 공개일자 2012년09월19일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020090092334 A  
 KR1020030080083 A

(73) 특허권자  
 한국화학연구원  
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)  
 (72) 발명자  
 이규양  
 대전광역시 유성구 어은로 57, 한빛A 132동 605호  
 (어은동)  
 임채조  
 대전광역시 유성구 테크노중앙로 32, 한화A  
 1007-1404 (관평동, 대덕테크노밸리)  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 양부현

전체 청구항 수 : 총 6 항

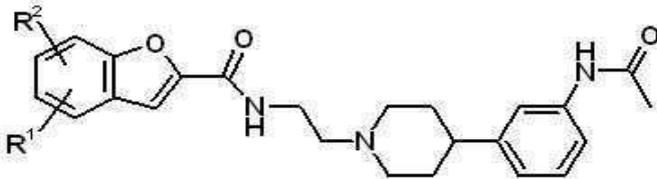
심사관 : 나영민

(54) 발명의 명칭 **신규한 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 및 그의 MCH 수용체-1 관련 질환에 대한 치료학적 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1(멜라닌 농축 호르몬) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 유도체는 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH가 MCH 수용체-1에 결합함으로써 유발되는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

**화학식 1**



(72) 발명자

**이은경**

경상남도 양산시 평산11길 5, 201동 911호 (평산동, 선우아파트)

**김수희**

대전광역시 유성구 신성남로95번길 8, 203호 (신성동)

**송석진**

경기도 화성시 영통로50번길 27, 두산위브 106동 901호 (반월동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010K000742

부처명 교육과학기술부

연구사업명 21세기프론티어연구개발사업

연구과제명 MCH 수용체 조절에 의한 비만치료제 후보물질 창출

기여율 1/1

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2010.04.01 ~ 2011.03.31

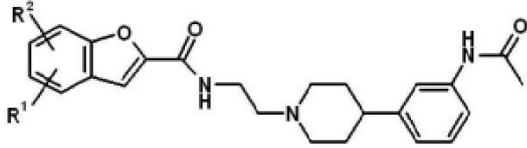
---

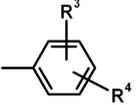
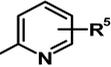
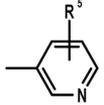
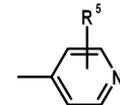
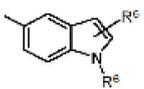
**특허청구의 범위**

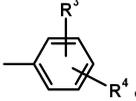
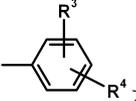
**청구항 1**

하기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

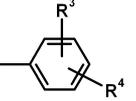
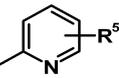
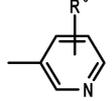
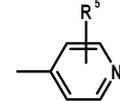
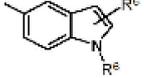
**화학식 1**

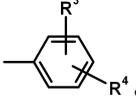
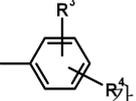


상기 화학식 1에서, R<sup>1</sup>은 수소, , , , ,  또는 

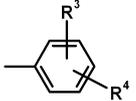
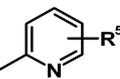
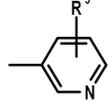
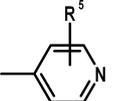
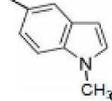
이고; R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 이며; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 CN이고; R<sup>5</sup>는 수소 또는 할로젠이고; R<sup>6</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동시에 수소이거나 동시에 가 아니다.

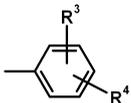
**청구항 2**

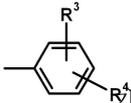
제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소, , , , ,  또는 

이고; R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 이며; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 CN이고; R<sup>5</sup>는 수소 또는 할로젠이며; R<sup>6</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동시에 수소이거나 동시에 가 아닌 것을 특징으로 하는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 3**

제 2 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소, , , , ,  또는 이고;

$R^2$ 는 수소, 메톡시, 메틸 또는 이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_1-C_2$ 의 알킬 또는

CN이고;  $R^5$ 는 수소, F 또는 Cl이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 동시에 수소이거나 동시에 가 아닌 것을 특징으로 하는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1의 유도체는

- (1) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (2) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (3) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (4) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (5) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-메틸페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (6) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (7) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3,4-다이플루오로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (8) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(2-메틸-4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (9) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (10) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(2-클로로피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (11) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (12) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(싸이오펜-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (13) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(1-메틸-1H-인돌-5-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (14) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-6-메톡시벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (15) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-7-메틸벤조퓨란-2-카르복사미드;
- (16) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-7-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드; 및
- (17) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-6-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 5**

제 1항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 유효성분으로 포함하는 비만, 당뇨병, 불안증 및 우울증으로 구성된 군으로부터 선택되는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물:

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

제 1항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 염 또는 수화물을 유효성분으로 함유하는 비만, 당뇨병, 불안증 및 우울증으로 구성된 군으로부터 선택되는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**명세서**

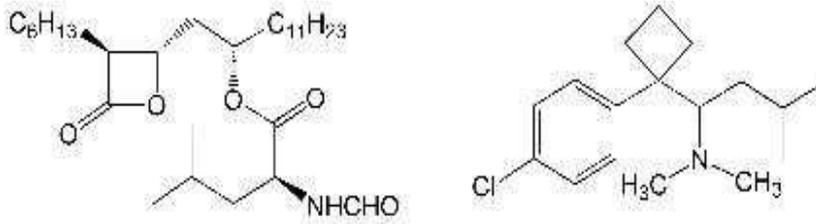
**기술분야**

[0001] 본 발명은 신규한 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 및 그의 MCH 수용체-1 관련 질환에 대한 치료학적 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 최근 현대화에 따른 유전적, 환경적, 정신적 요인 등에 의해 인체 내 에너지밸런스 변화와 더불어 생활습관 변화와 산업화 등으로 인해 비만인구가 급속하게 증가하는 추세이다. 이러한 비만과 과체중은 심장질환, 뇌졸중, 당뇨병, 호흡기 질환, 특정 암 같은 합병증의 위험이 큼으로 인해 심각한 사회적 문제로 대두 되고 있다.

[0003] 비만과 관련해서 췌장 및 소화기계에서 분비되는 리파아제를 억제하는 제니컬(Xenical™)과 세로토닌 재흡수를 억제하는 리덕틸(Reductil™) 등의 비만 치료제가 현재 시판되고 있으나 항비만 효과가 낮고 부작용이 높은 단점으로 사용이 제한되는 문제점이 있다(Trisha Gura, Science 2003, 299, 849-852).



제니켄

리닉닐

[0004]

[0005]

비만은 복잡한 여러 신경계와 에너지 대사작용을 통해 나타나며, 다양한 호르몬 및 펩타이드들이 이를 조절하는데 관여되고 있다. 최근 비만 치료제의 개발은 이러한 체중조절에 관련된 새로운 펩타이드를 규명하고 이들 작용기전을 이용하여 새로운 비만치료제를 개발하는데 초점을 두고 있다. 식욕조절에 관련된 주요 신경펩타이드 타겟들 중, MCH 수용체-1 길항제(melanin concentrating hormone receptor-1 antagonist)가 식욕 및 에너지 조절 기능에 중요한 역할을 한다고 알려지면서, 비만 치료의 유망한 타겟으로 연구가 진행중에 있다.

[0006]

MCH(melanin concentrating hormone)는 19개의 아미노산으로 구성된 환상 펩티드이며 모든 포유동물에 동일하다. 주로 뇌의 외측 시상하부와 불확핵 (zona incerta)에서 주로 발견되어지며, MCH 뉴런은 뇌의 다른 지역에도 넓게 분포되어 있는데 주로 음식섭취와 에너지 밸런스를 조절한다고 알려져 있다. MCH 수용체는 두 가지 종류가 알려져 있다. 하나는 7TM GPCR (seven transmembrane G-protein-coupled receptor)의 하나인 MCH 수용체 R1으로서, 설치류와 사람에게 동시에 존재한다. 다른 하나는 MCH 수용체 R2로서 사람에게만 존재한다. MCH 수용체 R2는 설치류에는 발견되지 않아 음식섭취와 에너지 밸런스에 관한 MCH-R2의 역할은 연구하는 동물 모델이 없어 연구에 어려움이 있다.

[0007]

동물모델을 대상으로 MCH의 기능을 연구한 결과, 금식 시킨 쥐에서 MCH mRNA가 표준형 쥐 및 렙틴 결핍인 ob/ob 쥐 보다는 3배 더 증가했다. 그리고, MCH를 쥐(rat)의 뇌심실을 통해 직접 주입하면(icv) 과식증 및 비만을 야기 한다. (D. Qu., et al., Nature, 380(6571), 243-7, 1996] 참조). MCH 유전자를 과발현하는 형질전환(transgenic) 쥐는 비만 및 과식증 유발과 인슐린 내성이 생긴다. MCH-R1 유전자를 생성하지 않는 형질전환된 쥐는 대사가 증가하기 때문에 마르고 식욕저하가 나타난다. MCH-R1 수용체 유전자가 녹아웃(knockout)된 쥐는 고지방 식이에도 비만이 잘 되지 않는다. ([A. L. Handlon and H. Zhou, J. Med. Chem. 49, 4017-22, 2006] 참조).

[0008]

한편, MCH 수용체-1 길항제가 음식물 섭취를 조절 할 뿐만 아니라 우울증 또는 불안증을 치료하는데 유용할 것이라는 연구결과([B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조) 및 MCH 수용체-1 길항제를 처리한 동물이 상당량의 체중감소를 나타내며 식욕감퇴 효과 이외에도 불안제거 효과와 항우울 효과를 제공한다는 연구 결과도 보고되었다(문헌 [B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조). 또한, MCH 수용체-1 길항제는 비만, 우울증, 불안증 치료 이외에도 당뇨병, 대사장애에도 효과가 있음이 밝혀졌다.(문헌 [D. S. Ludwig et al., J. Clin. Invest. 107, 379-386, 2001]참조).

[0009]

MCH 수용체-1 길항제와 관련하여 경구 투여, CNS 침투, 그리고 in vivo 체중감소 효과를 보여주는 다양한 골격을 가진 치료후보물질을 연구하고 있는 중에 있으나, 여러 가지 PK 프로파일 문제, hERG 결합 문제들로 인해 본격적인 임상연구는 이루지지 않고 있는 실정이다.

[0010]

본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0011]

본 발명자들은 MCH 수용체-1 에 우수한 길항 효과를 나타내는 화합물을 개발하기 위해 연구하던 중, 신규한 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 화합물들이 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 비만, 당뇨병,

대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있음을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

[0012] 따라서, 본 발명의 목적은 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 MCH 수용체-1 관련질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하려는 것이다.

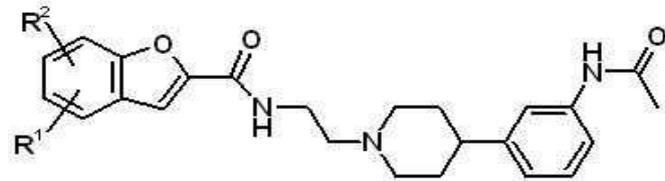
[0015] 본 발명의 다른 목적은 상기 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

**과제의 해결 수단**

[0017] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는, 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0018] **화학식 1**



[0019]

[0020]

[0021] 상기 화학식 1에서, R<sup>1</sup>은 이고; R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -OCX<sub>3</sub>(X는 F, Cl, Br 또는 I) 이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -OCX<sub>3</sub>(X는 F, Cl, Br 또는 I), -CN, CX<sub>3</sub>(X는 F, Cl, Br 또는 I), -NO<sub>2</sub>, -COOR<sup>5</sup> 및 -NHR<sup>5</sup>이고; R<sup>5</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

[0022] 본 발명자들은 MCH 수용체-1 에 우수한 길항 효과를 나타내는 화합물을 개발하기 위해 연구하던 중, 신규한 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 화합물들이 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있음을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

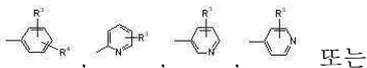
[0023] 본 발명의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체는 상기 화학식 1로 표시된다.

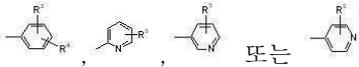
[0024] 본 명세서에서 용어 “알킬”은 직쇄 또는 측쇄의 비치환 또는 치환된 포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, sec 부틸, tert 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 포함한다. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬은 탄소수 1 내지 10의 알킬 유니트를 가지는 알킬기를 의미하며, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 화학식 1에서, R<sup>1</sup> 위치의 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬은 바람직하게는 C<sub>1-8</sub> 알킬, 보다 바람직하게는 C<sub>1-5</sub> 알킬, 보다 더 바람직하게는 C<sub>1-4</sub> 알킬, 가장 바람직하게는 C<sub>2-3</sub> 알킬이다.

[0025] 용어 “아릴”은 전체적으로 또는 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄소 고리를 의미한다. C<sub>6-30</sub> 아릴은 탄소수 6 내지 30의 탄소 고리 원자를 가지는 아릴기를 의미하며, C<sub>6-30</sub> 아릴

이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 가장 바람직하게는 상기 아틸은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 모노아틸, 예컨대, 페닐이 치환되는 경우에는, 다양한 위치에서 다양한 치환체에 의해 치환이 이루어질 수 있으며, 예컨대, 할로, 히드록시, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 가지쇄 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 가지쇄 알콕시에 의해 치환될 수 있다.

[0026] 용어 “아틸알킬”은 아틸기로 치환된 알킬기를 의미한다. 알킬은 바람직하게는 C<sub>1-3</sub> 알킬, 보다 바람직하게는 C<sub>1</sub> 알킬이다. 아틸알킬에서 아틸은 다양한 위치에서 다양한 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 예컨대, 할로, 히드록시, 니트로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 가지쇄 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 직쇄 또는 가지쇄 알콕시 또는 알킬카르복실니트로에 의해 치환될 수 있다.

[0027] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, R<sup>1</sup>은  또는  이고; R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -OCF<sub>3</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -COOR<sup>5</sup> 및 -NHR<sup>5</sup>이고; R<sup>5</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

[0028] 보다 바람직하게는, R<sup>1</sup>은  이고; R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -OCF<sub>3</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -CN 또는 CF<sub>3</sub>이고; R<sup>5</sup>는 수소, 할로젠, 직쇄 또는 측쇄 메틸기이다.

[0029] 상기 화학식 1로 표시되는 본 발명의 벤조퓨란-2-카르복사미드유도체를 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다:

- [0030] (1) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0031] (2) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0032] (3) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0033] (4) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0034] (5) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-메틸페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0035] (6) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0036] (7) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3,4-다이플루오로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0037] (8) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(2-메틸-4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0038] (9) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0039] (10) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(2-클로로피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0040] (11) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0041] (12) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(싸이오펜-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0042] (13) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(1-메틸-1H-인돌-5-일)벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0043] (14) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-6-메톡시벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0044] (15) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-7-메틸벤조퓨란-2-카르복사미드;
- [0045] (16) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-7-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드; 및
- [0046] (17) N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-6-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드

[0047] 상기 본 발명의 구체적인 화합물을 표로 정리하면 다음과 같다:

표 1

[0048]

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17			

[0049]

본 발명의 가장 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체는 N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드; N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드; N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드; N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드; N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(2-클로로피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드; N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-6-메톡시벤조퓨란-2-카르복사미드; 및 N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-7-메틸벤조퓨란-2-카르복사미드이다. 하기의 실시예에서 입증된 바와 같이, 상기 7개의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체는 MCH 수용체-1 결합 억제 실험에서 100 nM 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 나타내어 MCH 수용체-1 관련 질환에 대하여 유효한 치료 효과를 나타낸다.

[0050]

본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 화합물뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용 가능한 염도 포함한다.

[0051]

본 발명의 화학식 1의 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 염으로는 약제학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염을 포함한다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젯산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약제학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헥사노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 핵산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0052]

본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과,

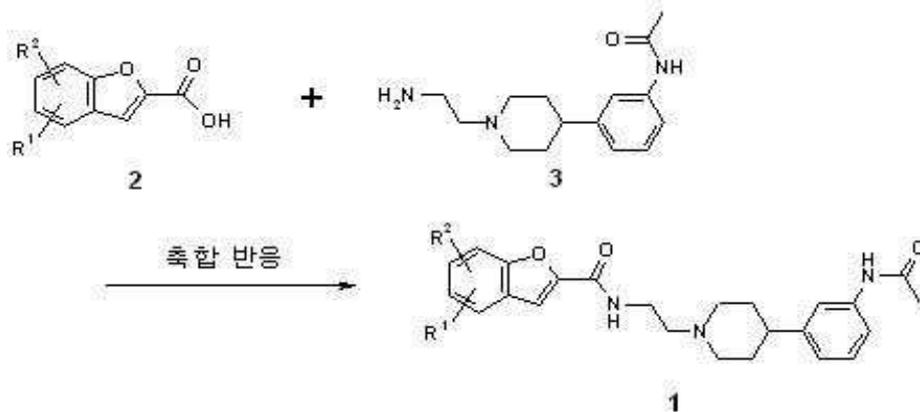
건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0053] 또한, 염기를 사용하여 약제학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

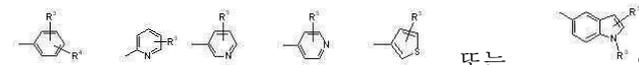
[0054] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 입체이성질체 등을 모두 포함한다.

[0055] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0056] 반응식 1



[0057]

[0058] 상기 화학식 1에서, R<sup>1</sup>은  이고; R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -OCX<sub>3</sub>(X는 F, Cl, Br 또는 I) 이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -OR<sup>5</sup>, -OCX<sub>3</sub>(X는 F, Cl, Br 또는 I), -CN, CX<sub>3</sub>(X는 F, Cl, Br 또는 I), -NO<sub>2</sub>, -COOR<sup>5</sup> 및 -NHR<sup>5</sup>이고; R<sup>5</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

[0059] 제법:

[0060] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체는 상기 반응식 1과 같이 상기 화학식 2의 벤조퓨란-2-카르복실산 유도체와 상기 화학식 3으로 표시되는 아민 화합물을 축합제 및 염기 존재 하에 용매 하에서 반응시키는 축합반응을 통해 제조될 수 있다.

[0061] 이하, 본 발명에 따른 상기 제법을 단계별로 더욱 구체적으로 설명한다.

[0062] 상기 반응식 1의 에서 화학식 2의 벤조퓨란-2-카르복실산과 화학식 3의 아민 화합물의 축합반응은 통상적인 두 가지의 방법을 통해 화학식 1의 화합물을 제조 할 수 있다. 먼저, 염기 존재 하에 축합제를 사용하는 방법으로 사용 가능한 사용가능한 축합제로는 카보다이이미드 계열의 시약으로 다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 다이아이소프로필카보다이이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDC) 등이 있고, N,N-카보닐다이이미다졸(N,N-carbonyldiimidazole), 다이페닐포스포닐아자이드(diphenylphosphonyl azide, DPPA) 등을 사용할 수 있다.

[0063] 반응을 촉진하고 수율을 높이기 위해 N,N-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-다이소프로필에틸아민, DBU 등의 유기염기 또는 소듐바이카보네이트, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 무기염기를 사용할 수 있다.

[0064] 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

[0065] 다음으로, 화학식 2의 벤조퓨란-2-카르복실산 화합물을 공지의 방법에 아실할라이드, 카르복실산 무수물 또는 활성 에스터 (active ester) (예, p-나이트로페닐 에스터, N-하이드록시석신이미드 에스터, 페타플루오로페닐 에스터 등)로 변환 시킨 후 염기 존재 하에 아민 화합물 3과 반응하여 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

[0066] 사용가능한 염기로는 트라이에틸아민, 이소프로필에틸아민과 같은 삼차아민 유기염기와 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기가 있으며, 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0067] 사용 가능한 반응용매는 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매와 1,2-다이클로로메탄, 혹은 1,2-다이클로로에탄 같은 할로젠 포함 용매 그리고 벤젠, 톨루엔 같은 아로마틱 하이드로카본 용매를 단독 혹은 혼합용매로 사용할 수 있고 용매 없이도 반응시킬 수 있다. 반응 온도는 0℃에서 용매의 비등점까지이다.

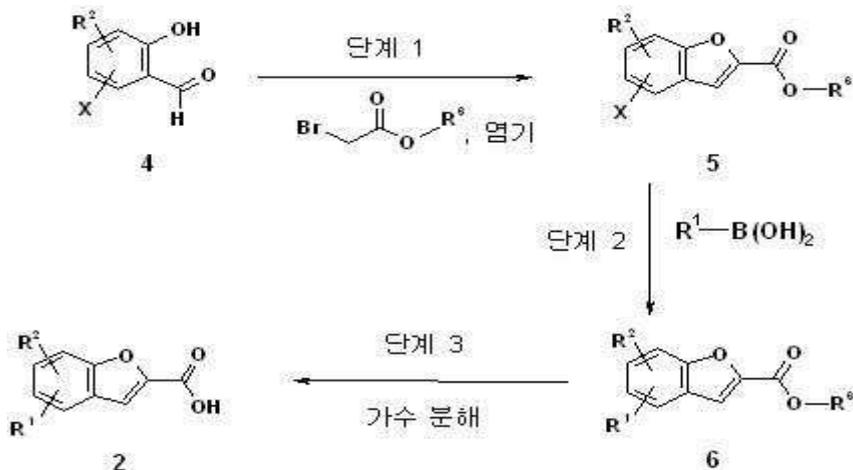
[0068] 상기 반응식 1에서 사용되는 화학식 2의 카르복실산 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조하여 사용할 수 있다.

[0069] 구체적으로, 상업적으로 시판되는 할로젠 치환체(X)를 포함하고 있는 살리실 알데히드 유도체 4와 메틸 브로모아세테이트를 염기 존재 하에서 알킬화반응 및 분자내 고리화반응을 통해 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계 (단계 1);

[0070] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 5의 화합물을 보론산 화합물과 촉매 및 염기존재 하에 스즈키(Suzuki)형 커플링 반응을 통해 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계 (단계 2);

[0071] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 6의 화합물을 가수분해 하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계 (단계 3)를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0072] 반응식 2



[0073]

[0074] (상기 반응식 2에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고 X는 할로젠이고, R<sup>6</sup>는 메틸, 에틸 또는 프로필기이다.)

[0075] 이하, 상기 반응식 2를 더욱 구체적으로 설명한다.

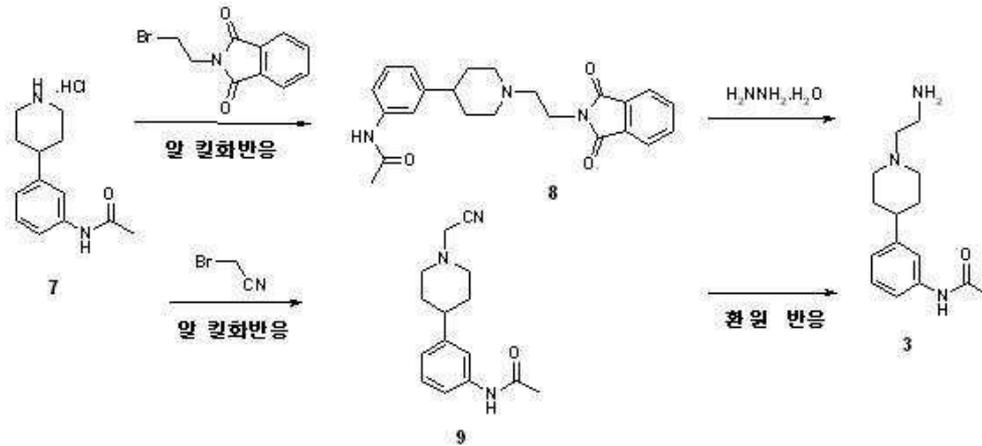
[0076] 먼저, 본 발명에 따른 상기 단계 1은 살리실 알데히드 유도체 4와 메틸 브로모아세테이트를 염기 존재 하에서 알킬화반응 및 분자내 고리화반응을 통해 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0077] 상기 반응에서 사용가능한 염기로는 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, DBU 등의 유기염기를

사용하거나, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 등의 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

- [0078] 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디틀로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0 °C에서 용매의 비등점까지이다.
- [0079] 다음으로, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 5의 화합물을 보론산 화합물과 촉매 및 염기 존재 하에 스즈키(Suzuki)형 커플링 반응을 통해 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0080] 상기 반응에서 보론산 화합물은 상업적으로 시판되는 화합물들을 사용하거나, 대응되는 할라이드 화합물로부터 공지된 방법으로 제조하여 사용한다.
- [0081] 상기 반응에서 촉매로는 팔라듐, 니켈, 플래티늄 유도체를 사용할 수 있고 팔라듐 촉매를 사용하는 것이 바람직하다. 팔라듐 촉매로는 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd-C, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), [PdCl(allyl)]<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> 또는 PdCl<sub>2</sub> 등을 사용할 수 있다.
- [0082] 또한, 반응을 촉진하고 수율을 높이기 위하여 PPh<sub>3</sub>, P-(O-tolyl)<sub>3</sub>, PBU<sub>3</sub> 등의 포스핀 화합물을 부가물로 사용하거나, 염화리튬, 브롬화리튬, 요오드화 리튬 등의 염을 부가물로 사용할 수 있다.
- [0083] 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본 용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세트나이트릴, 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고 반응 온도는 0 °C에서 용매의 비등점까지이다.
- [0084] 또한, 상기 반응은 염기 존재 하에 반응시키는데 사용가능한 염기로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기를 사용할 수 있는데, 당량 또는 과량 사용할 수 있다.
- [0085] 다음으로, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 6의 화합물을 염기 또는 산으로 가수분해하여 화학식 2의 카르복실산 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0086] 상기 반응에서 사용가능한 염기로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기가 있으며, 산으로는 염산, 황산, 메탄설폰산 등이 있다.
- [0087] 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디틀로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 0°C에서 용매의 비등점까지이다.
- [0088] 상기 반응식 1에서 사용되는 화학식 3의 아민 화합물은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이 제조하여 사용할 수 있다.
- [0089] 반응식 3에서 화학식 7의 N-[3-(피페리딘-4-일)페닐]아세트아미드는 공지의 방법(PCT/US02/21063, WO 03/004027)으로 통해 제조하여 사용할 수 있다. 화학식 7의 화합물로부터 화학식 3의 화합물의 제조는 반응식 5에서와 같이 두 가지 방법으로 제조할 수 있다. 먼저, 화학식 7의 화합물과 2-(2-브로모에틸)아이소인돌린-1,3-다이온을 염기 존재 하에 알킬화반응으로 화학식 8의 화합물을 제조하고, 이어서 하이드라진을 사용하여 아민 화합물 3을 제조할 수 있다. 다른 방법으로 화합물 7의 화합물과 2-브로모아세트나이트릴을 염기 존재 하에 알킬화반응하여 화합물 9를 얻고, 이어서 환원반응으로 니트릴기를 환원하여 아민 화합물 3을 제조할 수 있다.

[0090] 반응식 3



[0091]

[0092] 이하, 상기 반응식 3을 더욱 구체적으로 설명한다.

[0093] 상기 반응식 3에서 알킬화 반응에 사용가능한 염기로는 트라이에틸아민, 이소프로필에틸아민과 같은 삼차아민 유기염기와 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기가 있으며, 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0094] 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디틀로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드; 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 상온에서 용매의 비등점까지이다.

[0095] 상기 반응식 3에서 하이드라진을 사용하는 반응에서 하이드라진은 당량 혹은 과량 사용할 수 있고, 이때 사용가능한 반응 용매는 메탄올, 프로판올, 부탄올 같은 알콜류 용매; 벤젠, 톨루엔 같은 용매; 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디틀로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드; 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 상온에서 용매의 비등점까지이다.

[0096] 상기 반응식 3에서 환원반응은 금속촉매와 암모니아 또는 하이드라진 존재 하에 수소가스를 사용한다. 금속촉매는 니켈, 팔라듐, 플래티늄 등의 금속 촉매를 사용할 수 있다. 반응 용매는 메탄올, 프로판올, 부탄올 같은 알콜류 용매; 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디틀로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 반응 온도는 상온에서 용매의 비등점까지이다.

[0097] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0098] 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체를 유효성분으로 포함하기 때문에, 이 둘 사이의 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재 생략한다.

[0099] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체는 MCH 수용체-1 결합 억제 활성을 측정된 결과, 100 nM 이하의 우수한 IC<sub>50</sub> 값을 나타냄으로써 MCH 수용체-1에 대하여 우수한 억제 효과를 나타내는 것을 알 수 있다(실험예 및 표 2 참조).

[0100] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체는 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH 수용체-1에 의해 유발되는 다양한 질병, 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 이용될 수 있다.

[0101] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 질병, 질환 또는 상태는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증, 우울증, 수면장애, 사회공포증, 현기증, 강박장애, 공황장애, 외상 후 스트레스 장애, 파킨슨병, 정신분열증, 정신분열적 인지 기능 저하 및 결손증, 초로성 치매, 알츠하이머

병, 정신장애, 우울장애, 약물남용 장애, 퇴행성 신경 질환 치매, 인지장애 및 간질을 포함한다.

- [0102] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0103] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [0104] 상기 화학식 1로 표시되는 유도체를 유효 성분으로 하는 약제학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.
- [0105] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- [0106] 상기 화학식 1의 유도체를 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.
- [0107] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0108] 본 발명의 식품 조성물은 유효성분으로서 화학식 1로 표시되는 피롤로피리디논 유도체뿐만 아니라, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함하며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제 및 향미제를 포함한다. 상술한 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스, 올리고당 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 사이클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 향미제로서 천연 향미제 [타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)] 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다.

**발명의 효과**

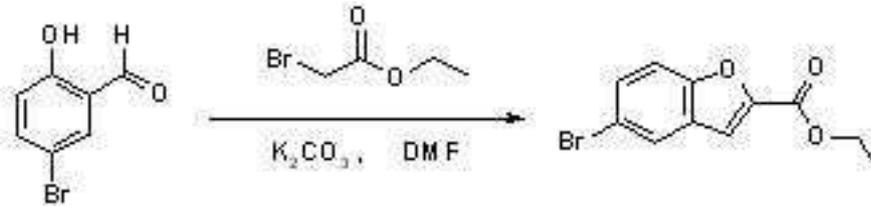
- [0109] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [0110] (a) 본 발명은 신규한 화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 및 이를 포함하는 MCH 수용체-1 관련 질환의 치료제에 관한 것이다.
- [0111] (b) 본 발명의 화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체는 MCH 수용체-1에 대하여 우수한 억제 활성을 나타내며, MCH 수용체-1 시그널링에 의해 유발되는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증, 우울증, 수면장애, 사회공포증, 현기증, 강박장애, 공황장애, 외상 후 스트레스 장애, 파킨슨 병, 정신분열증, 정신분열적 인지 기능 저하 및 결손증, 초로성 치매, 알츠하이머 병, 정신장애, 우울장애, 약물남용 장애, 퇴행성 신경 질환 치매, 인지장애 및 간질과 같은 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0112] 이하, 제조예, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 제조예, 실시예 및 실험예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0113] 제조예

[0114] <제조예 1> 에틸 5-브로모벤조퓨란-2-카르복실레이트의 제조



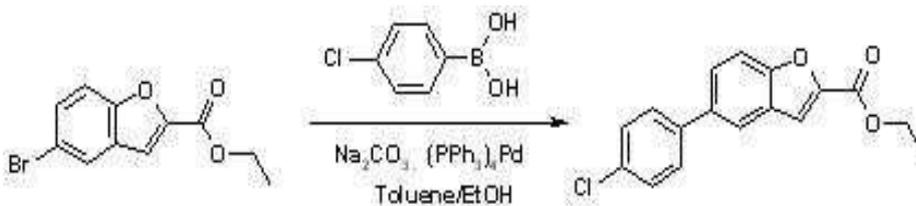
[0115]

[0116] 5-브로모-2-하이드록시벤즈알데하이드 (5.0 g, 24.9 mmol)와 에틸 브로모아세테이트(3.3 ml, 29.9 mmol), 탄산칼륨을 30 ml의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시킨 후 60 °C에서 15 시간 교반 시켰다. 용매를 감압 농축하여 100 ml의 에틸 아세테이트와 100 ml의 물로 추출하였다. 물층을 100 ml의 에틸아세테이트로 두 번 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말 헥산과 디클로로메탄, 20/1, v/v)로 정제하여 목적화합물 2.23 g을 하얀 고체로 얻었다.(33%)

[0117] R<sub>f</sub> = 0.50(헥산/에틸 아세테이트, 10/1, v/v)

[0118] <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52(m, 2H), 7.46(s, 1H), 4.45(q, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 2H), 1.43(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0119] <제조예 2> 에틸 5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복실레이트의 제조



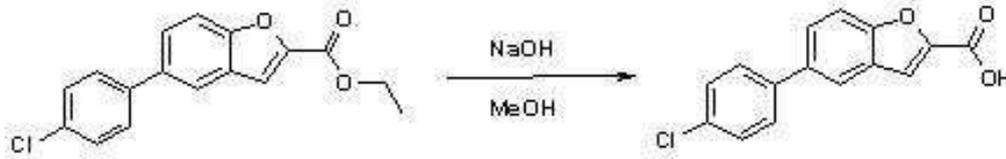
[0120]

[0121] 에틸 5-브로모벤조퓨란-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.74 mmol)와 4-클로로페닐보론산(139 mg, 0.89 mmol), 2M-탄산나트륨, 촉매량의 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>을 9 ml의 톨루엔과 에탄올(1/1, v/v) 용매에서 2시간 환류 교반시켰다. 상온으로 냉각시킨 후 30 ml의 에틸 아세테이트와 30 ml의 물로 두 번 추출하였다. 소금물로 유기층을 씻어 주었다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말 헥산과 에틸 아세테이트, 10/1, v/v)로 정제하여 목적화합물 220mg을 하얀 고체로 얻었다.(99%)

[0122] R<sub>f</sub> = 0.37(헥산/에틸 아세테이트, 10/1, v/v).

[0123] <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82(s, 1H), 7.64(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.43(m, 2H), 4.47(q, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 2H), 1.45(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0124] <제조예 3> 5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카복실산의 제조

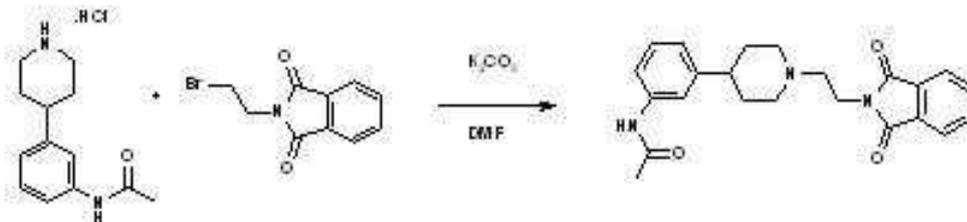


[0125]

[0126] 에틸 5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카복실레이트 (220 mg, 0.73 mmol)를 메탄올에 용해시킨 후 2N-수산화나트륨 (730 ul, 1.46 mmol)을 가하여 2시간 동안 환류교반 시켰다. 상온으로 냉각 시킨 후 2 ml의 2N-HCl을 가하여 용매를 감압 농축 시킨 후 30 ml의 에틸 아세테이트와 30 ml의 물로 추출하였다. 물층을 한 차례 더 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하여 목적화합물 183 mg을 상아색 고체 화합물로 얻었다. (92%)

[0127] <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) δ 8.04(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.74(m, 1H), 7.69(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.3 H, 2H).

[0128] <제조예 4> N-[3-[1-[2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)에틸]피페리딘-4-일]페닐]아세트아마이드의 제조



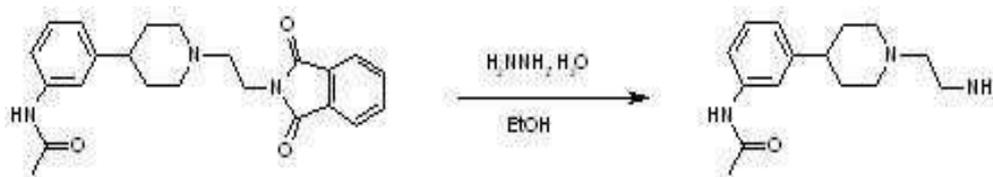
[0129]

[0130] N-[3-(피페리딘-4-일)페닐]아세트아마이드(600 mg, 2.36 mmol)와 N-(2-브로모에틸)프탈이미드(720 mg, 2.83 mmol), 탄산칼슘(979 mg, 7.08 mmol)을 10 ml의 N,N-디메틸포름아마이드 용액에 용해시킨 후 70도에서 18 시간 교반 시켰다. 용매 제거 후 30 ml의 디클로로메탄과 30 ml의 소금물로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(디클로로메탄과 메탄올, 50/1, v/v)로 정제하여 얻은 노란색 목적화합물을 얻었다. (924 mg, 2.36 mmol, 100%)

[0131] R<sub>f</sub> = 0.29(디클로로메탄/메탄올, 20/1, v/v)

[0132] <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84(m, 2H), 7.71(m, 2H), 7.58(br, s, 1H), 7.41-7.30(m, 2H), 7.21(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.08(m, 2H), 2.66(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.10(m, 2H), 1.80-1.58(m, 4H).

[0133] <제조예 5> N-[3-[1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-일]페닐]아세트아마이드의 제조



[0134]

[0135] N-[3-[1-[2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)에틸]피페리딘-4-일]페닐]아세트아마이드(924 mg, 2.36 mmol)을 10 ml 에탄올에 용해시킨 후 하이드라진 수화물(80%)(310 ul, 7.08 mmol)을 가한후 상온에서 18 시간 교반하였다. 용매제거 하여 정제과정 없이 노란색 오일 화합물을 얻었다. (270 mg, 1.03 mmol, 44%)

[0136]  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70(br, s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.20(t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.92(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.95(m, 2H), 2.82(t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.44(t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.40(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.01(m, 2H), 1.80-1.61(m, 4H).

[0137] <제조예 6> N-[3-(1-시아노메틸)피페리딘-4-일]페닐]아세트아마이드의 제조



[0138]

[0139] N-[3-(피페리딘-4-일)페닐]아세트아마이드(500 mg, 1.96 mmol)을 10 ml의 N,N-디메틸포름아마이드 용액에 용해시킨 후 브로모아세트나이트릴(172  $\mu\text{l}$ , 2.4 mmol)와 탄산칼슘(813 mg, 5.88 mmol)을 가한 후 60도에서 1 시간 교반 시켰다. 용매 제거 후 30 ml의 디클로로메탄과 30 ml의 소금물로 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(디클로로메탄과 메탄올, 20/1, v/v)로 정제하여 얻은 갈색 목적화합물을 얻었다.(390 mg, 1.52 mmol, 77%)

[0140]  $R_f = 0.20$ (디클로로메탄/메탄올, 20/1, v/v)

[0141]  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41(br, s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.27(m, 1H), 6.97(d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.57(s, 2H), 2.90(m, 2H), 2.47(m, 3H), 2.17(s, 3H), 1.92-1.75(m, 4H).

[0142] <제조예 7> N-[3-[1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-일]페닐]아세트아마이드의 제조



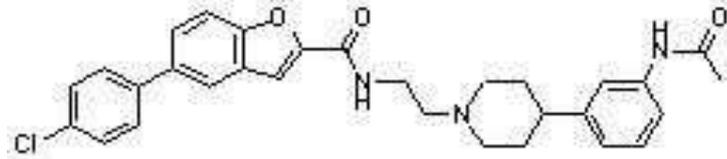
[0143]

[0144] N-[3-(1-시아노메틸)피페리딘-4-일]페닐]아세트아마이드(500 mg, 1.95 mmol)을 10 ml의 3M 암모니아/메탄올 용액에 용해시킨 후 수소풍선 조건에서 50도에서 18 시간 교반 시켰다. 용매 농축하여 갈색의 목적화합물을 얻었다. (510 mg, 1.95 mmol, 100%)

[0145]  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70(br, s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.20(t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.92(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.95(m, 2H), 2.82(t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.44(t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.40(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.01(m, 2H), 1.80-1.61(m, 4H).

[0146] 실시예

[0147] <실시예 1> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



[0148]

[0149] 5-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복실산 (65 mg, 0.24 mmol)을 5 ml의 디클로로에탄에 용해시킨 후 300 uI의 SOCl<sub>2</sub>를 첨가하여 3 시간 환류교반 하였다. 용매를 완전히 제거하여 아실 클로라이드 화합물을 얻은 후 5 ml의 디클로로메탄에 용해시키고 트리에틸아민(100 uI, 0.72 mmol)과 N-[3-[1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-일]페닐]아세트아마이드 (63 mg, 0.24 mmol)을 첨가하여 상온에서 15 시간 교반 시켰다. 30 ml의 물을 가한 후 30 ml의 디클로로메탄으로 두 번 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조 시킨 후 감압 여과하여 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올, 10/1, v/v)로 정제하여 목적화합물 54 mg (44%)을 얻은 노란 고체화합물로 얻었다.

[0150]

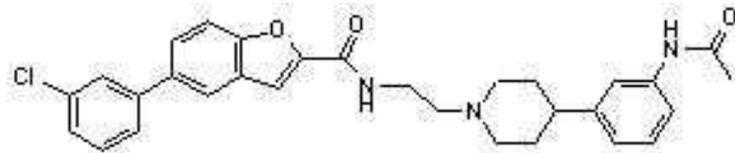
Rf = 0.2 (디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v)

[0151]

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82(s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.51(m, 4H), 7.43(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 7.28(m, 3H), 7.01(d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.61(m, 2H), 3.08(d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.66(J = 5.7 Hz, 2H), 2.54(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.13(m, 2H), 1.87(m, 4H)

[0152]

<실시예 2> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



[0153]

[0154] 5-(3-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복실산(80 mg, 0.29 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 87 mg (0.17 mmol, 58%)을 얻은 흰색의 표제 화합물을 얻었다.

[0155]

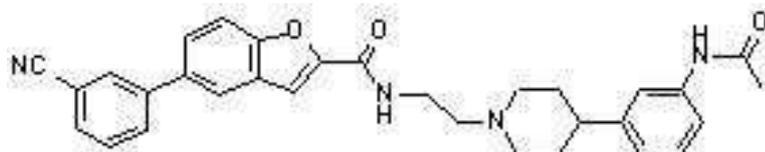
Rf=0.18(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0156]

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.84 (s, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 7.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.13 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H)

[0157]

<실시예 3> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



[0158]

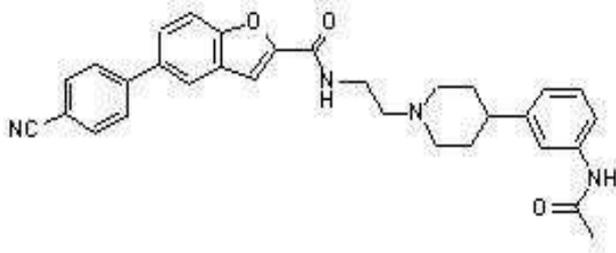
[0159] 5-(3-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.30 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 62 mg(0.12 mmol, 41%) 노란색의 표제화합물을 얻었다.

[0160]

Rf=0.15(10% 메탄올/다이클로로 메탄)

[0161]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.89 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.55- 7.51 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01(s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.13 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 2.70 (t, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 4H)

[0162] <실시예 4> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



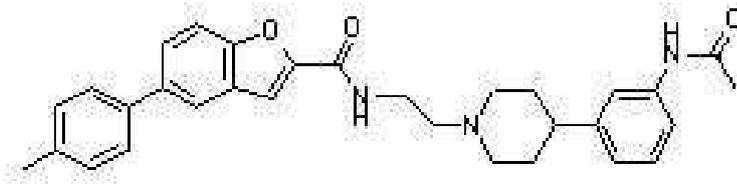
[0163]

[0164] 5-(4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복실산(40 mg, 0.15 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 28 mg을 상아색 고체화합물로 얻었다.(37%)

[0165]  $R_f$  = 0.40 (디클로로메탄/메탄올, 10/1, v/v)

[0166]  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88(s, 1H), 7.77-7.68(m, 4H), 7.67-7.60(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.41(s, 1H), 7.36(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.00(d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.63(q,  $J$  = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 3.11(d,  $J$  = 11.4 Hz, 2H), 2.69(t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.54(m, 1H), 2.21(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.87(m, 4H).

[0167] <실시예 5> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-메틸페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



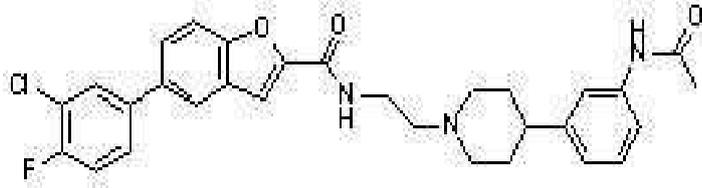
[0168]

[0169] 5-(4-메틸페닐)벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.32 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 38 mg(0.07 mmol, 24%) 노란색 폼 형태의 표제화합물을 얻었다.

[0170]  $R_f$ =0.24(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0171]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.83 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.13 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 4H)

[0172] <실시예 6> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3-클로로-4-플루오로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



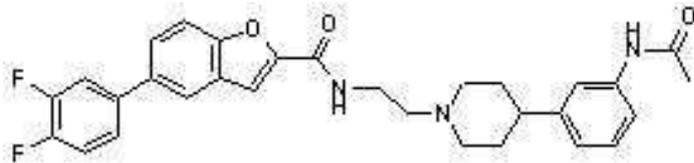
[0173]

[0174] 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.28 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 74 mg(0.14 mmol, 50%) 흰색 폼 형태의 표제화합물을 얻었다.

[0175] Rf=0.27(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0176]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.79 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.07 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.59- 2.51 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92-1.80(m, 4H)

[0177] <실시예 7> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(3,4-다이플루오로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



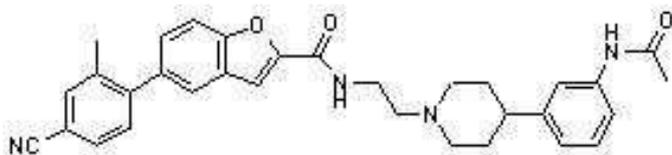
[0178]

[0179] 5-(3,4-다이플루오로페닐)-벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.29 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 53 mg(0.10 mmol, 35%) 흰색 폼 형태의 표제화합물을 얻었다.

[0180] Rf=0.18(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0181]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.79 (s, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.07 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H)

[0182] <실시예 8> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(2-메틸-4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



[0183]

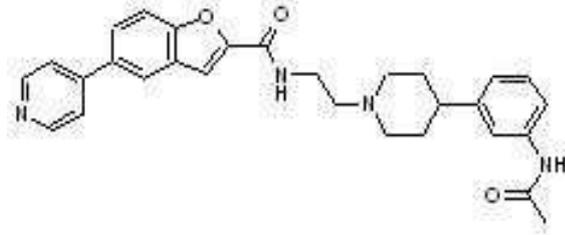
[0184] 5-(2-메틸-4-시아노페닐)벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.29 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 79 mg(0.15 mmol, 52%) 흰색 폼 형태의 표제화합물을 얻었다.

[0185] Rf=0.32(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0186]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.71 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H),

6.99 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.13 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 4H)

[0187] <실시예 9> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



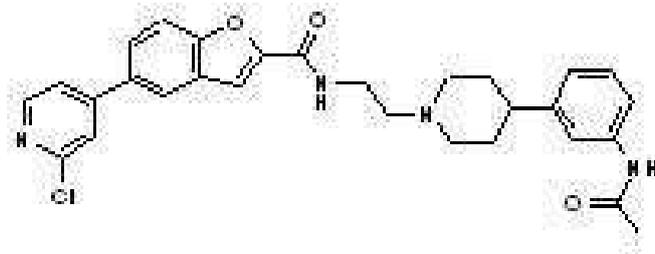
[0188]

[0189] 5-(피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복실산(72 mg, 0.30 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적 화합물 54 mg을 얻은 노란고체화합물로 얻었다.(37%)

[0190]  $R_f = 0.25$  (디클로로메탄/메탄올, 10/1, v/v)

[0191]  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67(d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.55(s, 2H), 7.51(m, 3H), 7.39(s, 1H), 7.28(m, 2H), 7.0(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.65(q,  $J = 5.6, 10.8$  Hz, 2H), 3.12(d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.70(t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.55(m, 1H), 2.22(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.87(m, 4H).

[0192] <실시예 10> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(2-클로로피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



[0193]

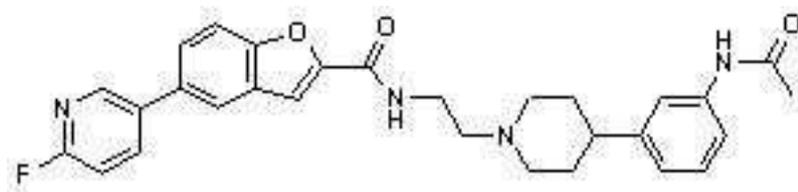
[0194]

[0195] 5-(2-클로로피리딘-4-일)벤조퓨란-2-카르복실산(65 mg, 0.20 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 49 mg을 상아색 고체화합물로 얻었다.(47%)

[0196]  $R_f = 0.23$ (디클로로메탄/메탄올, 10/1, v/v)

[0197]  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45(d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.27(m, 4H), 7.02(t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.62(q,  $J = 5.2, 11.0$  Hz, 2H), 3.10(d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 2.56(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.17(m, 2H), 1.95-1.76(m, 4H).

[0198] <실시예 11> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



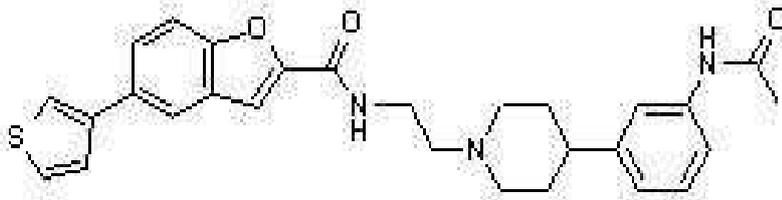
[0199]

[0200] 5-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.31 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 100 mg(0.19 mmol, 64%) 흰색 폼 형태의 표제화합물을 얻었다.

[0201] Rf=0.14(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0202]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81- 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.02 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 4H)

[0203] <실시예 12> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(싸이오펜-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



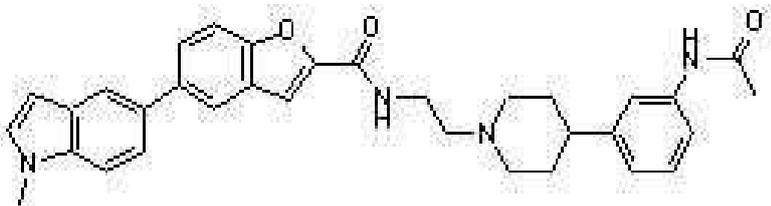
[0204]

[0205] 5-(싸이오펜-3-일)벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.32 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 81 mg(0.16 mmol, 52%) 노란색 폼 형태의 표제화합물을 얻었다.

[0206] Rf=0.12(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0207]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.87 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.10(d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 4H)

[0208] <실시예 13> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(1-메틸-1H-인돌-5-일)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



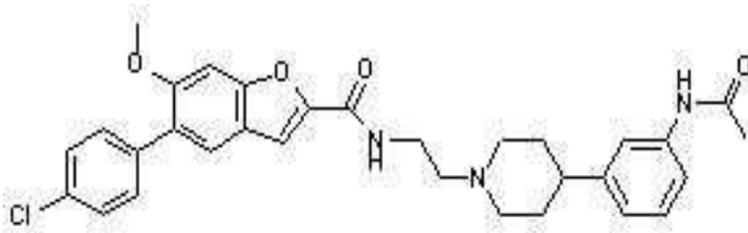
[0209]

[0210] 5-(1-메틸-1H-인돌-5-일)벤조퓨란-2-카르복실산 80 mg(0.29 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 44 mg(0.08 mmol, 28%) 흰색 폼 형태의 표제화합물을 얻었다.

[0211] Rf=0.27(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0212]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.08 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.21-2.07(m, 5H), 1.92-1.85 (m, 4H)

[0213] <실시예 14> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-6-메톡시벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



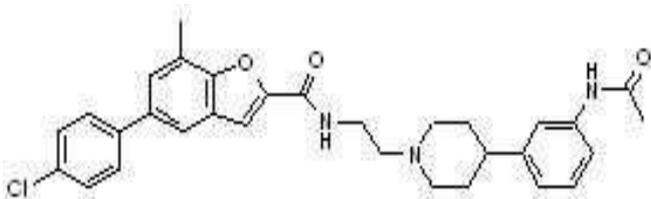
[0214]

[0215] 5-(4-클로로페닐)-6-메톡시벤조퓨란-2-카르복실산 61 mg(0.2 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 44 mg(0.08 mmol, 40%)의 녹색 고체 표제 화합물을 얻었다.

[0216] Rf=0.75(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0217] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.15-7.12 (m, 3H), 7.08-6.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.28-2.15 (m, 5H), 1.92-1.79 (m, 4H)

[0218] <실시예 15> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-5-(4-클로로페닐)-7-메틸벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



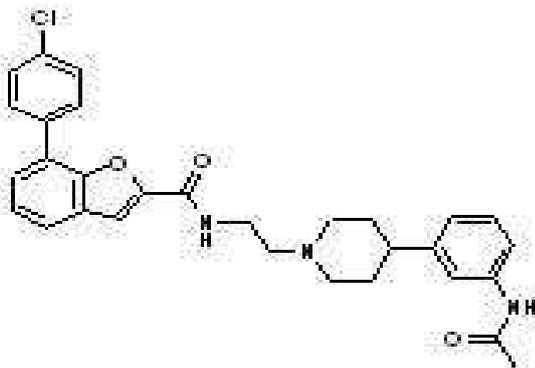
[0219]

[0220] 5-(4-클로로페닐)-7-메틸벤조퓨란-2-카르복실산 57 mg(0.2 mmol)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 33 mg(0.06 mmol, 31%)의 노란색 고체 표제 화합물을 얻었다.

[0221] Rf=0.54(10% 메탄올/다이클로로메탄)

[0222] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.64 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92-1.79(m, 4H)

[0223] <실시예 16> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-7-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



[0224]

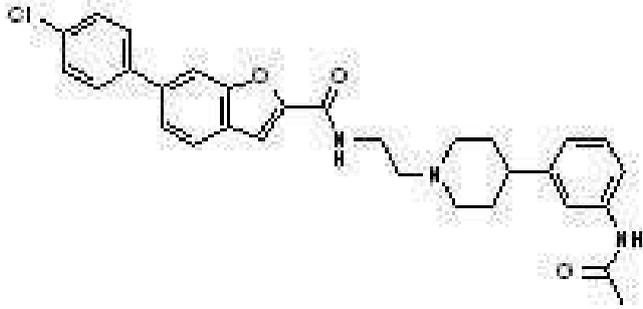
[0225] 7-(4-클로로-페닐)-벤조퓨란-2-카르복실산(80 mg, 0.29 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 목적화합물

29 mg (19%)을 얻은 노란색 표제화합물을 얻었다.

[0226] R<sub>f</sub> = 0.21(디클로로메탄/메탄올, 20/1, v/v)

[0227] <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.49(m, 3H), 7.39(m, 2H), 7.30(m, 4H), 6.95(d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.6(q, J = 5.2, 10.7 Hz, 2H), 3.07(d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.65(t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.53(m, 1H), 2.20(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.90(m, 2H), 1.72(m, 2H).

[0228] <실시에 17> N-[2-[4-(3-아세틸아미도페닐)피페리딘-1-일]에틸]-6-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복사미드의 제조



[0229]

[0230] 6-(4-클로로페닐)벤조퓨란-2-카르복실산(90 mg, 0.33 mmol)을 이용하여 실시예 1과 같은 방법으로 목적화합물 43 mg (25%)을 노란색 화합물로 얻었다.

[0231] R<sub>f</sub> = 0.16(디클로로메탄/메탄올, 20/1, v/v)

[0232] <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51(m, 3H), 7.43(m, 3H), 7.28(m, 3H), 7.00(d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.62(q, J = 5.9, 11.2 Hz, 2H), 3.09(d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.67(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54(m, 1H), 2.17(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.87(m, 4H).

[0233] 시험예

[0234] <실험예 1> 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체의 MCH 수용체-1 결합 억제활성 측정

[0235] 본 발명에 따른 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체 대하여 MCH 수용체-1 결합 억제 활성을 알아보기 위하여 하기의 실험을 수행하였다.

[0236] 완충용액은 세척용액(25 mM HEPES pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>)과 실험용액(세척용액에 BSA를 0.5%가 되도록 첨가)의 두 종류를 준비하고, MCH 수용체-1(멜라닌 농축 호르몬 수용체 서브타입-1; Euroscreen, Gosselies, Belgium)과 1 μM 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Europium-labeled MCH 수용체-1, Eu-MCH 수용체-1, PerkinElmer, Turku, Finland) 및 1 mM 멜라닌 농축호르몬(MCH 수용체-1, #070-47, Phoenix, Belmont CA, USA)을 4 °C에서 준비하였다. 1 μM의 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH 수용체-1)과 1 mM 멜라닌 농축호르몬을 각각 8 nM(최종 반응농도: 2 nM)과 2 μM(최종 반응농도: 0.5 μM)이 되도록 희석하였다. 모든 희석과 준비과정에서 사용되는 완충용액은 실험용액이며, 세척용액은 마지막에 플레이트를 씻어 줄 때만 사용하였다.

[0237] MCH 수용체-1 (200 assays/vial)을 1 ml의 실험용액에 희석하여 균질화시킨 후, 여과지가 부착된 미소판(Multiwell 96 well filter plates PN5020, Pall Co. Ann Arbor MI, USA)에 8채널 파이펫(multi 8-channel, Eppendorf, Hamburg, Germany)을 이용하여 각 웰당 전체부피가 100 μl가 되게 반응물을 분주하였다. 이때, 비특이적결합(non specific binding) 대조군으로는 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH 수용체-1) 25 μl, 수용체 50 μl 및 멜라닌 농축호르몬 25 μl를 사용하였으며, 전체결합(total binding) 대조군으로는 10% DMSO 실험용액 25 μl, 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH 수용체-1) 25 μl 및 수용체 50 μl를 사용하였다. 실험군으로는 실시예 1 내지 17의 화합물 25 μl, 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH 수용

체-1) 25  $\mu$ l 및 수용체 50  $\mu$ l를 사용하였다. 각 시험 화합물, 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH 수용체-1) 및 멜라닌 농축호르몬은 반응 시 전체부피의 25%씩을 차지하게 되므로 첨가 직전에는 4배의 농도로 준비하였다. 이후, 15초간 약하게 흔들어 주고 상온에서 90분 동안 반응시켰다. 반응이 끝나면, 부분적으로 수정하여 자체 제작한 세척기(microplate washer, EMBLA, Molecular Devices)에 압력을 걸어 플레이트를 세척하였다. 세척 용액으로 웰당 300  $\mu$ l씩 3회 여과시켜 반응하지 않고 남아 있는 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH 수용체-1)을 제거하였다. 바닥의 물기를 닦아내고 웰당 150  $\mu$ l가 되게 해리용액(DELFLIA Enhancement solution, PerkinElmer, Turku, Finland)을 첨가하여 주었다. 상온에서 그대로 2 내지 4시간 동안 방치한 후 시차성 형광(Time-resolved fluorescence, TRF) 값을 다기능 형광측정기(multilabel counter, Victor2, PerkinElmer, Turku, Finland)를 이용하여 측정하였으며(방출파장:615 nm, 여기파장:340 nm), 하기 수학적 식 1에 의해 시차성 형광 억제율을 계산하였다.

**수학적 식 1**

$$\text{시차성형광억제율} = \frac{\text{전체결합평균값} - \text{시험물질의시차성형광값}}{\text{전체결합평균값} - \text{비특이적결합평균값}} \times 100$$

시차성 형광 억제율을 측정한 후, 50% 이상 억제된 시험물질에 한하여 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

**표 2**

화합물	IC <sub>50</sub> (nM)
실시예 1	40
실시예 2	80
실시예 3	220
실시예 4	10
실시예 5	1050
실시예 6	180
실시예 7	280
실시예 8	190
실시예 9	50
실시예 10	70
실시예 11	130
실시예 12	930
실시예 13	270
실시예 14	60
실시예 15	15
실시예 16	190
실시예 17	310

상기 표 2에 나타난 바와 같이, 상기 실시예 1, 2, 4, 9, 10, 14 및 15의 경우에는 100 nM 이하의 우수한 IC<sub>50</sub> 값을 나타냄으로써 MCH 수용체-1에 대한 억제 활성이 우수한 것을 알 수 있다. 이를 통하여 본 발명에 따른 화합물은 MCH 수용체-1에 대한 억제 효과가 우수하여 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

그러므로 본 발명에 따른 유도체는 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH가 MCH 수용체-1에 결합함으로써 유발되는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0245]	<b>&lt;제제예 1&gt; 산제의 제조</b>	
[0246]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드	2 g
[0247]	유당	1 g
[0248]	상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.	
[0249]	<b>&lt;제제예 2&gt; 정제의 제조</b>	
[0250]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	100 mg
[0251]	옥수수전분	100 mg
[0252]	유당	100 mg
[0253]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0254]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.	
[0255]	<b>&lt;제제예 3&gt; 캡슐제의 제조</b>	
[0256]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	100 mg
[0257]	옥수수전분	100 mg
[0258]	유당	100 mg
[0259]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0260]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0261]	<b>&lt;제제예 4&gt; 주사제의 제조</b>	
[0262]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	100 mg
[0263]	만니톨	180 mg
[0264]	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	26 mg
[0265]	중류수	2974 mg
[0266]	통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.	
[0267]	<b>&lt;제제예 5&gt; 건강식품의 제조</b>	
[0268]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	1000 mg
[0269]	비타민 A 아세테이트	70 μg
[0270]	비타민 E	1.0 mg
[0271]	비타민	0.13 mg
[0272]	비타민 B2	0.15 mg
[0273]	비타민 B6	0.5 mg
[0274]	비타민 B12	0.2 μg
[0275]	비타민 C	10 mg
[0276]	비오틴	10 μg

[0277]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0278]	엽산	50 mg
[0279]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0280]	무기질 혼합물	적량
[0281]	황산제1철	1.75 mg
[0282]	산화아연	0.82 mg
[0283]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0284]	제1인산칼륨	15 mg
[0285]	제2인산칼슘	55 mg
[0286]	구연산칼륨	90 mg
[0287]	탄산칼슘	100 mg
[0288]	염화마그네슘	24.8 mg

[0289] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0290] <제제예 6> 건강 음료의 제조

[0291]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	1000 mg
[0292]	구연산	1000 mg
[0293]	올리고당	100 g
[0294]	매실농축액	2 g
[0295]	타우린	1 g
[0296]	정제수를 가하여 전체	900 ml

[0297] 통상의 건강 음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2l 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 건강 음료 조성물 제조에 사용하였다.

[0298] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호 도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

[0299] <제제예 7> 기타 건강식품의 제조

[0300] 7-1. 음료의 제조

[0301]	꿀	522 mg
[0302]	치옥토산아미드	5 mg
[0303]	니코틴산아미드	10 mg
[0304]	염산리보플라빈나트륨	3 mg

[0305]	염산피리독신	2 mg
[0306]	이노시톨	30 mg
[0307]	오르트산	50 mg
[0308]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	0.48~1.28 mg
[0309]	물	200 ml
[0310]	상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 음료를 제조하였다.	

[0311] **7-2. 츄잉껌의 제조**

[0312]	껌베이스	20 %
[0313]	설탕	76.36~76.76 %
[0314]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	0.24~0.64 %
[0315]	후르츠향	1 %
[0316]	물	2 %
[0317]	상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 츄잉껌을 제조하였다.	

[0318] **7-3. 캔디의 제조**

[0319]	설탕	50~60 %
[0320]	물엿	39.26~49.66 %
[0321]	화학식 1의 5벤조퓨란-2-카르복사미드 유도	0.24~0.64 %
[0322]	오렌지향	0.1 %
[0323]	상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 캔디를 제조하였다.	

[0324] **7-4. 밀가루 식품의 제조**

[0325] 화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체를 0.5 내지 5 중량부를 밀가루 100 중량부에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.

[0326] **7-5. 유제품(dairy products)의 제조**

[0327] 화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체를 5 내지 10 중량부를 우유 100 중량부에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0328] **7-6. 선식의 제조**

[0329] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화 시켜서 건조한 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메시의 분말로 제조하였다. 검은콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조한 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메시의 분말로 제조하였다. 상기에서 제조한 곡물류 및 종실류와 본 발명의 화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체를 다음과 같은 비율로 배합하여 제조하였다.

[0330]	현미	30 %
--------	----	------

[0331]	울무	15 %
[0332]	보리	20 %
[0333]	들깨	7 %
[0334]	검정콩	7 %
[0335]	검은깨	7 %
[0336]	화학식 1의 벤조퓨란-2-카르복사미드 유도체	3 %
[0337]	영지	0.5 %
[0338]	지황	0.5 %