



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년03월29일
(11) 등록번호 10-2233120
(24) 등록일자 2021년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/06 (2006.01) A23L 29/00 (2016.01)
A23L 33/10 (2016.01) A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/06 (2013.01)
A23L 29/045 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2018-0164165
(22) 출원일자 2018년12월18일
심사청구일자 2018년12월18일
(65) 공개번호 10-2020-0075462
(43) 공개일자 2020년06월26일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020160046450 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한밭대학교 산학협력단
대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
(72) 발명자
박정호
대전광역시 유성구 노은동로87번길 12-10
강유정
대전광역시 중구 보문산로141번길 11, 102-605
(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 김병숙

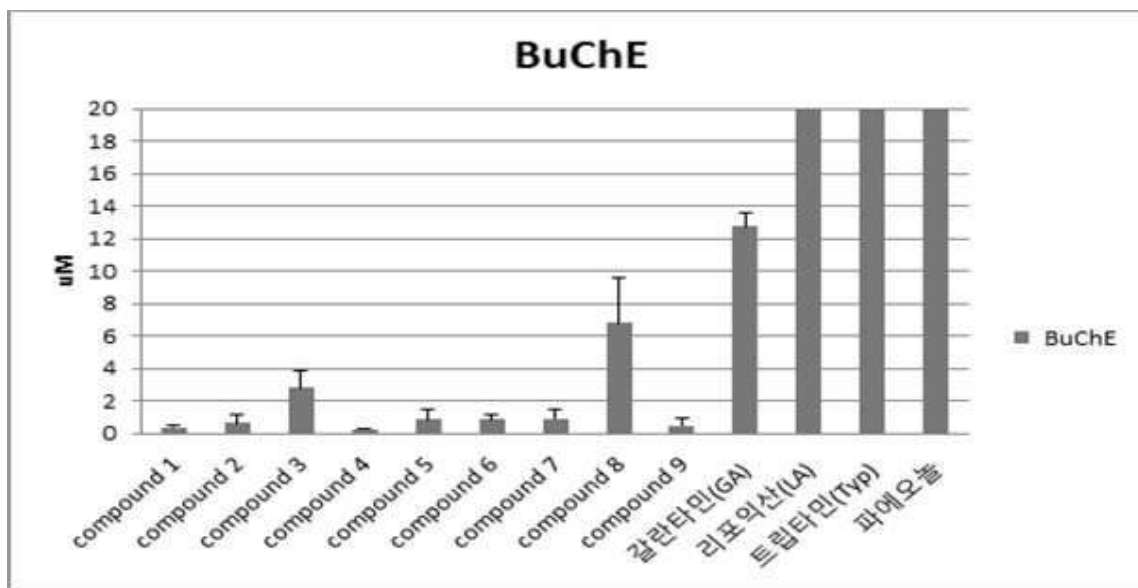
(54) 발명의 명칭 신규한 파에오놀-트립타민 화합물 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 항산화 및 항염증 활성을 가진 파에오놀에 다양한 벤질 작용기를 적용한 벤질 파에오놀 유도체와 트립타민 유도체를 클릭 반응을 통해 결합시킨 신규 파에오놀-트립타민 화합물 및 이를 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



본 발명에 따른 파에오놀-트립타민 화합물은 특히 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE; butyrylcholinesterase)의 콜린 에스테라제(ChEs; cholinesterase)에 대한 저해 활성을 나타내어 퇴행성 질환의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다.

본 발명의 약학적 조성물은 콜린에스테라제(ChEs)의 활성을 저해하는 파에오놀-트립타민 화합물을 유효성분으로 함유하여 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

(52) CPC특허분류

A23L 33/10 (2016.08)

A61K 31/4192 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/322 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345276118
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	2017년도 이공학개인기초연구
연구과제명	신규 알츠하이머 병 치료제 개발을 위한 콜린분해 효소 저해 및 항염증 활성을 갖는
항산화 천연물 유도체 합성	
기여율	1/1
과제수행기관명	한밭대학교
연구기간	2017.06.01 ~ 2022.05.31

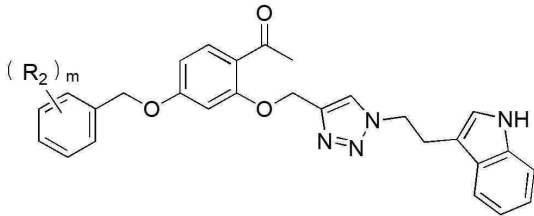
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 2로 표시되는 파에오놀-트립타민 화합물:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

m 은 1이고;

R₂ 는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C1-C5)알킬, (C1-C5)할로알킬 또는 (C1-C5)알콕시이다.

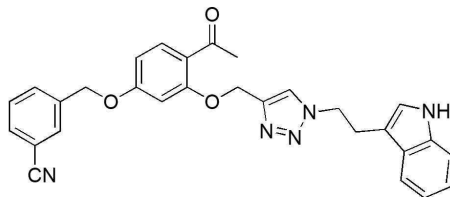
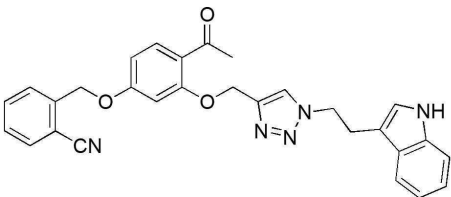
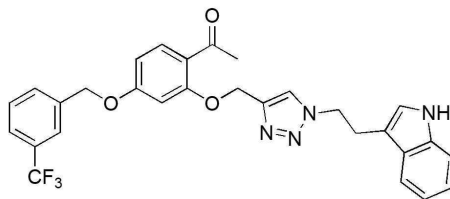
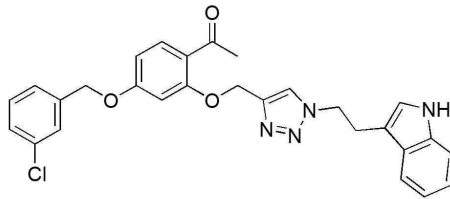
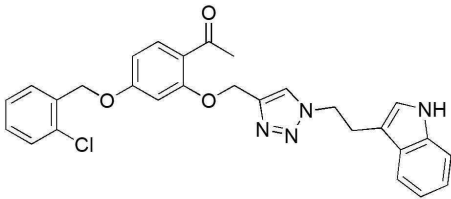
청구항 2

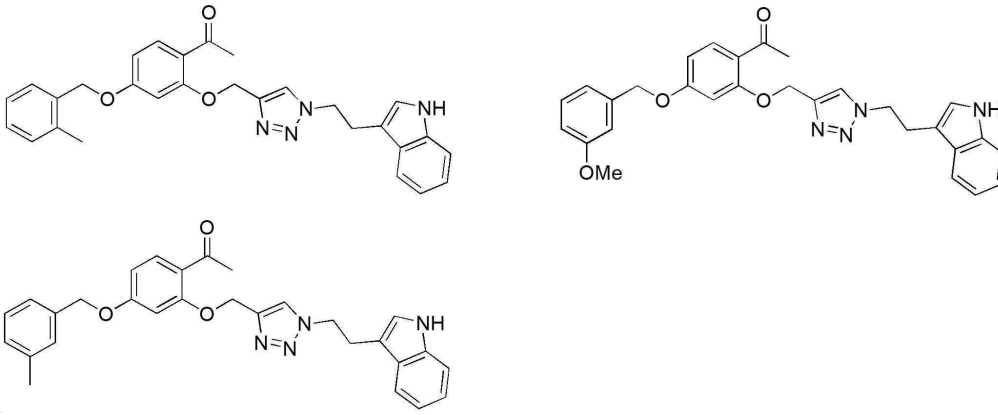
삭제

청구항 3

제 1항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 파에오놀-트립타민 화합물.





청구항 4

제 1항 및 제 3항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 파킨슨씨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장 및 류마티즘의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항 및 제 3항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 파킨슨씨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장 및 류마티즘의 개선 및 예방용 건강식품 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 항산화 활성을 가지는 천연물인 신규한 파에오놀-트립타민 화합물을 함유하는 치매(파킨슨병, 알츠하이머병 등)와 같은 뇌신경질환 및 신경 퇴행성 질환 등의 예방 또는 치료에 유용한 약학 조성물, 항산화용 건강 보조식품 조성물 및 항염증, 항노화 효과를 갖는 기억능력증진용 복합조성물 등 상기 신규한 파에오놀-트립타민 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 생명과학 및 의학의 급속한 발전으로 인간의 평균수명이 늘어나고, 장노년 인구의 비중이 점차 늘어남에 따라 새로운 사회적 문제들이 부각되고 있다. 특히 뇌졸중(stroke), 알츠하이머병(Alzheimer disease, AD), 파킨슨병(Parkinson disease, PD) 등의 노인성 신경계 질환들은 치명적인 신경계의 기능장애로 나타나며, 현재까지는 이를 막을 수 있는 효과적인 방법이 없어 삶의 질 저하 및 막대한 의료비의 지출 등으로 인해 주변 가족에게 상당한 정신적인 부담을 주고 있다. 특히, 노인성 신경계 질환 중 가장 흔하게 나타나고 있는 것이 알츠하이머병이며, 이는 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌신경 질환으로 기억력, 사고력 및 행동상의 문제를 야기하는 뇌 질환이다. 치매는 일상생활을 방해할 정도로 심각한 기억력 및 기타 지적 능력의 상실을 의미하는 일반 용어로 알츠하이머병(AD)은 치매 사례의 60~80%를 차지하는 것으로 추정된다. 미국의 경우, 5백만 명 이상이 알츠하이머병에 걸렸으며 미국 내 65세 이상의 인구 비율이 계속 증가함에 따라 알츠하이머병(AD) 및 기타 치매에 걸린 미국인의 수는 매년 커질 것으로 예상된다.

[0003] 알츠하이머병(AD)의 발병 기전과 원인에 대해서는 아직까지 정확히 알려져 있지 않으며, 현재까지는 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine, ACh)의 합성 감소, β -아밀로이드(beta-amyloid)의 침착, 타우 단백질(tau protein)의 과인산화로 인한 신경 세포의 손상이 주된 원인으로 추측하고 있다.

[0004] 현재 여러 발병기전 중 신경전달물질의 감소가 주목받고 있으며, 특히 대부분 신경세포인 뉴런과 골격근이 만나

는 부분에서 발견되는 아세틸콜린의 합성 감소에 주목하고 있다. 아세틸콜린은 신경말단에서 분비된 자극의 전달이 끝나면 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase, AChE)에 의해 콜린과 아세트산으로 분해되어 불활성화 되며, 상기 콜린은 콜린아세틸라제(cholinacetylase)의 작용에 따라 효소적으로 합성되어 다시 아세틸콜린이 된다.

- [0005] 간접적으로 치매환자들의 뇌에서 정상적인 사람보다 아세틸콜린을 합성하는 콜린아세틸트랜스퍼라제(ChAT)가 20~30%로 감소된 것으로 알려졌으며, 또한 신경(Neuron) 전달체인 아세틸콜린 농도가 16~30%정도 감소한 것으로 확인되었다.
- [0006] 알츠하이머병(AD)를 근본적으로 치료하기 위해서는 알츠하이머병(AD) 환자의 뇌에서 발견되는 주 병변들의 제거와 인지학습기능의 손상을 예방하거나 억제할 수 있는 물질을 개발하여야 한다. 인지기능을 개선을 위해 시냅스 간격에 콜린성신경계를 보충하기 위한 방법으로는 a)아세틸콜린의 합성을 증진시키는 방법, b)아세틸콜린의 유리를 증진시키는 방법, c)아세틸콜린의 분해를 억제하는 방법 및 d)아세틸콜린 수용체를 직접 자극해 주는 방법 등이 있다. 그러나 알츠하이머병(AD) 환자에게 전구체인 콜린농도를 증가시키기 위해 콜린을 직접 주입하는 방식은 별다른 효과를 얻지 못하였다.
- [0007] 그로인해 간접적인 치료방법으로 신경(Neuron) 전달물질인 아세틸콜린을 가수분해하는 효소인 콜린에스테라제(ChEs)를 억제하는 억제제를 이용하는 연구가 진행되어 오고 있다. 콜린에스테라제(ChEs)는 아세틸콜린에스테라제(AChE)와 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는다.
- [0008] 아세틸콜린에스테라제(AChE)는 멤브레인-결합 효소(membrane-bound enzyme)로, 뇌, 근육 및 콜린성 뉴런에 존재한다. 포유류 뇌에 있어서, 아세틸콜린에스테라제(AChE)의 대부분은 멤브레인-결합 G4 형태로 존재하며, 뉴런이 퇴화함에 따라 감소한다. 이는 콜린성 시냅스에서 아세틸콜린에스테라제(AChE)에 의해 신경전달물질인 아세틸콜린이 가수분해가 일어나게 된다. 뷰티릴콜린에스테라제(BChE)는 신경교(neuroglia)에서 발견되고, 장, 간, 신장, 심장, 폐 및 혈청에 존재한다. 뷰티릴콜린에스테라제(BChE)는 에스테르기를 가진 화합물의 대사에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한, 이 효소는 아세틸콜린에스테라제(AChE)와 같이 아세틸콜린을 가수분해시켜 콜린 전달에 일정 역할을 한다고 밝혀졌으며, 알츠하이머병(AD) 환자의 경우 이 효소의 농도는 반응이 일어나도 감소되지 않아 알츠하이머병(AD)을 더욱 악화시킬 수 있다.
- [0009] 따라서 상기 아세틸콜린에스테라제(AChE) 및 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)의 억제는 시냅스 간극의 아세틸콜린 농도를 증가시켜 아세틸콜린의 신경전달을 강화시키고, 결손을 개선시켜준다.
- [0010] 현재까지 알츠하이머병의 근본적인 치료방법은 개발되지 않았지만, 각국에서 사용되고 있는 치료제로는 아세틸콜린에스테라제(AChE) 억제제가 대부분이며 이는 병의 진행을 완전히 막을 수 없고, 약간의 병리적 증상을 완화시키거나 진행 정도를 늦추는 효과만 있다. 이 계열의 약물로는 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine), 타크린(tacrine) 등이 있으며 이들 화합물은 여전히 일부 바람직하지 못한 부작용들, 예를 들어 떨림증, 현기증, 구토증, 간독성 등을 나타낸다.
- [0011] 이제까지 대부분의 연구가 선택적 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제들에도 초점을 맞추어져 있었지만, 최근 연구에서는 알츠하이머병(AD) 뇌에서 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)가 증가되며 알츠하이머병(AD) 환우에게 콜린분해효소 저해활성이 아세틸콜린 분해효소 보다 높게 유지된다고 알려져 있어, 알츠하이머병(AD)의 치료제 개발에 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)저해제가 높은 관심을 모으고 있다. 그러나 오늘날까지 선택적 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성을 갖는 매우 적은 화합물들이 보고되어 왔으며, 예로서 에토프로파진(10-(2-디에틸아미노프로필)페노티아진 염산염), 단실아르기닌 N-(3-에틸-1,5-펜탄디일)아미드(DAPA), 페네틸노르심세린 및 WO 9902154 호 또는 EP 1251131 호에 개시된 화합물들이 있다.
- [0012] 향후 치료제의 개발과정에 있어, 전 세계적으로 아세틸콜린에스테라제(AChE)과 더불어 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)가 약리작용점으로 채택되고 있는 연구 추세에 따라, 여러 천연물을 이용하여 부작용이 적고 그 효과가 우수한 콜린에스테라제(ChEs) 억제제의 약제 및 기능성 소재를 개발할 필요가 있다.
- [0013] 한편, 신경퇴행성 질환의 개선용 생약추출물로 알려진 파에오놀(paeonol)은 목단피 추출물의 주요 성분으로 진정, 진통, 소염, 염증성질환 및 알츠하이머와 같은 중추신경계 질환 개선에 효과가 있다고 알려져 있는 화합물이며, 오래전부터 복합 생약 추출물로 여러 생약제들과 함께 한방에서 항염작용, 혈액순환, 진정, 진통작용 등을 위해서 사용되어 왔다. 또한 파에오놀(paeonol)은 대표적인 항산화 및 항염효과가 있는 물질로 세포의 활성을 증가시켜 노화 방지 및 세포 보호의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.
- [0014] 따라서, 기존의 콜린에스테라제(ChEs) 저해제에 의한 부작용이 적고 알츠하이머병 환자의 뇌에서 활성이 높은

뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)를 타겟으로 하는 화합물을 합성할 필요가 있으며, 본 발명의 천연물 유도체인 파에오놀-트립타민 화합물을 이용하여 사용에 대한 저항감이 적고 중래의 치료제인 갈라타민보다 현저히 좋은 뷰티릴콜린분해효소 저해효과를 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0015] (특허문헌 0001) KR 10-2010-0121047
- (특허문헌 0002) WO 9902154
- (특허문헌 0003) EP 1251131

발명의 내용

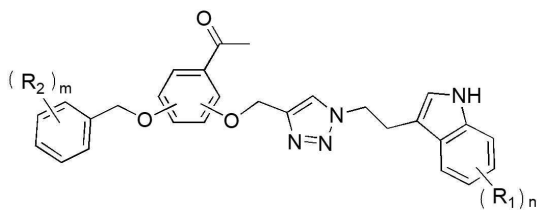
해결하려는 과제

- [0016] 본 발명자들은 알츠하이머병 치료제를 개발하기 위해 연구를 수행한 결과, 항산화제인 파에오놀의 4번 위치를 다양한 벤질 화합물로 치환하고 트립타민을 도입한 신규 파에오놀-트립타민 화합물이 콜린에스테라제(ChEs) 활성을 저해하는 효과가 있음을 확인하였으며, 또한 콜린에스테라제(ChEs) 중 선택적으로 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 활성을 저해하는 효과가 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.
- [0017] 따라서, 본 발명의 목적은 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성을 갖는 신규한 파에오놀-트립타민 화합물을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 다른 목적은 상기 파에오놀-트립타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 파에오놀-트립타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 파에오놀-트립타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0021] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 파에오놀-트립타민 화합물을 제공한다.

[0022] [화학식 1]



- [0023]
- [0024] 하기 화학식 1에서,
- [0025] R₁ 은 (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시이고;
- [0026] n 은 0 내지 4의 정수이고;
- [0027] m 은 0 내지 5의 정수이고;
- [0028] R₂ 는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C1-C10)알킬, (C1-C10)알콕시, (C6-C10)아릴, 히드록시 또는 (C1-C10)알킬 카보닐이고, 상기 R₂ 의 알킬, 알콕시 및 아릴은 할로젠, (C1-C10)알킬, 히드록시, 시아노 및 (C1-C10)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0030] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0031] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 퇴행성 질환의 개선 및 예방용 건강식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0032] 본 발명의 파에오놀-트립타민 화합물은 인체에 무해하고 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제에 의한 부작용이 적을 뿐만 아니라 콜린에스테라제(ChEs) 형태 중 최근 많은 관심을 가지고 있는 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)만을 선택적으로 저해함과 동시에 아주 강력한 저해활성을 가지고 있다.

[0033] 따라서, 본 발명의 파에오놀-트립타민 화합물을 유효성분으로 약제학적 조성물 내에 함유하여 퇴행성 질환, 구체적으로 뇌신경 질환(파킨슨씨병, 알츠하이머병 등), 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘 및 암의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 퇴행성 질환, 구체적으로 뇌신경질환(파킨슨씨병, 알츠하이머병 등), 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘 및 암을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

[0034] 본 발명에서 명시적으로 언급되지 않은 효과라 하더라도, 본 발명의 기술적 특징에 의해 기대되는 명세서에서 기재된 효과 및 그 내재적인 효과는 본 발명의 명세서에 기재된 것과 같이 취급된다.

도면의 간단한 설명

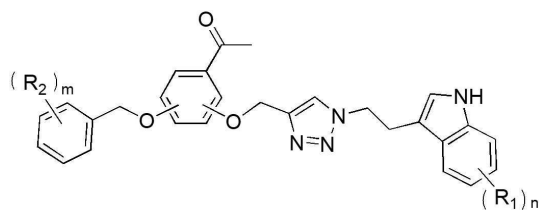
[0035] 도 1은 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)의 콜린분해효소 저해 활성값을 반 최대 억제 농도 (IC50)으로 나타내 비교 분석한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 이하, 본 발명에 대하여 보다 구체적으로 설명한다. 이 때 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.

[0037] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 파에오놀-트립타민 화합물을 제공한다:

[0038] [화학식 1]



[0039]

[0040] 상기 화학식 1에서,

[0041] R₁ 은 (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시이고;

[0042] n 은 0 내지 4의 정수이고;

[0043] m 은 0 내지 5의 정수이고;

[0044] R₂ 는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C1-C10)알킬, (C1-C10)알콕시, (C6-C10)아릴, 히드록시 또는 (C1-C10)알킬 카보닐이고, 상기 R₂ 의 알킬, 알콕시 및 아릴은 할로젠, (C1-C10)알킬, 히드록시, 시아노 및 (C1-C10)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0045] 본 발명에 따른 화학식 1의 파에오놀-트립타민 화합물은 신규한 화합물로서, 콜린에스테라제(ChEs) 저해 활성을 가지고 있어 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 유효성분으로 유용하다. 특히, 본 발명의 파에

오놀-트립타민 화합물은 콜린에스테라제(ChEs) 형태 중 선택적으로 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)에 대해 우수한 저해활성 특성을 갖는다.

[0046] 본 발명에 기재된 용어 「알킬」은 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 1가의 직쇄 또는 분쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로, 이러한 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0047] 본 발명에 기재된 용어 「알콕시」는 O-알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알콕시 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0048] 본 발명에 기재된 용어 「알킬카보닐」은 지방족 탄화수소 사슬, 이를테면 아킬에 카보닐을 결합한 것을 의미하며, 여기서 '카보닐'은 탄소원자에 산소원자가 이중결합된 2가의 작용기를 말하며, 알데히드, 케톤, 또는 에스테, 아마이드 및 카르복실산을 포함한다. 이러한 알킬카보닐의 예는 아세톤, 메틸에틸케톤, 아세트알데히드, 뷰틸알데히드, 에틸아세트이트, 아이소아밀아세테이트, 다이메틸아세트아마이드, 다이메틸뷰틸아마이드, 아세트산, 프로피온산, 뷰티르산 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

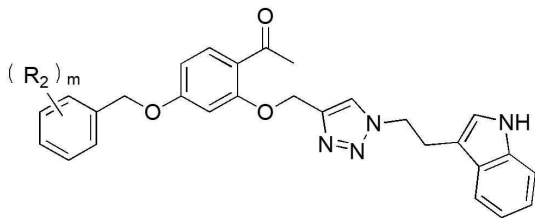
[0049] 본 발명에 기재된 용어 「아릴」은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 인데닐(indenyl), 플루오레닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0050] 본 발명에 기재된 용어 「할로젠」은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.

[0051] 본 발명에 기재된 용어 「할로알킬」은 할로젠으로 치환된 알킬 작용기로서 수소원자가 할로젠 원자인 불소, 염소, 브롬 또는 요오드로 치환된 지방족 탄화수소인 알킬 그룹을 의미하는 것이며, 할로젠 원자가 부분적으로 탄화수소에 포화될 수도 있다. 상기 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 브로모메틸, 클로로메틸, 아이오도메틸 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0052] 본 발명의 일 측면에서, 상기 화학식 1은 하기 화학식 2로 표시되는 파에오놀-트립타민 화합물로 표시될 수 있다:

[0053] [화학식 2]

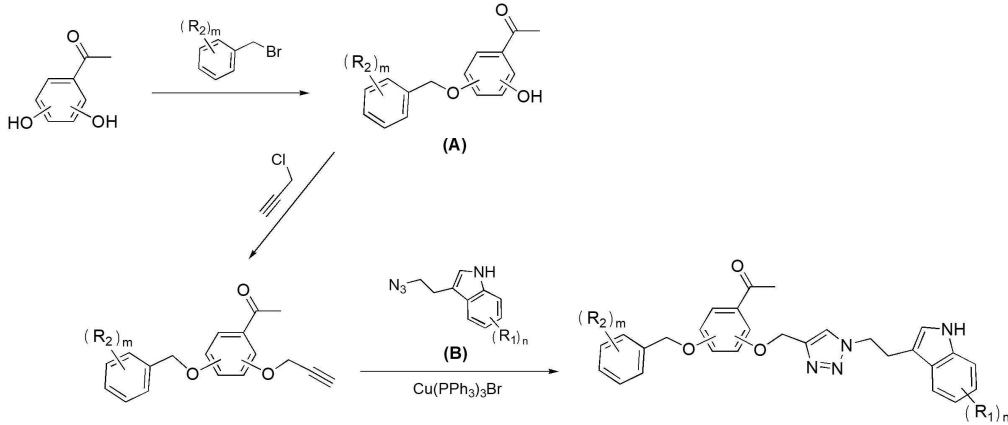


[0054] .
 [0055] 상기 화학식 2에서,

[0056] m 은 1 내지 5의 정수이고;

[0057] R₂ 는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C1-C10)알킬, (C1-C10)할로알킬 또는 (C1-C10)알콕시이다.

[0063] [반응식 1]



[0064]

[0065] 경우에 따라 상기 반응 생성물을 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정과 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제할 수 있다.

[0066] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 파에오놀-트립타민 화합물은 물 또는 기타 유기 용매와 함께 수화물 또는 용매 화물을 형성할 수 있다. 이러한 수화물 또는 용매화물도 마찬가지로 본 발명의 범주 내에 포함된다. 염 및 용매 화물의 경우에 추가적인 이온 및 용매 잔기는 또한 무독성이어야 한다. 본 발명의 화합물은 상이한 동질이상 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 상기와 같은 모든 형태들을 포함하고자 한다.

[0067] 상기 본 발명에 따른 신규 파에오놀-트립타민 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 전구약물은 우수한 콜린에스테라제(ChEs) 억제 작용을 나타낸다.

[0068] 본 발명의 다른 측면은 상기 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0069] 상기 퇴행성 질환은 구체적으로 파킨슨 병, 알츠하이머병과 같은 뇌신경 질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘 및 암을 포함한다.

[0070] 본 발명에서의 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염, 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의 염 등을 포함한다.

[0071] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 파에오놀-트립타민 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제 예를 들면 정제, 캡셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 상기 퇴행성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0072] 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를들면 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엡센스, 딸기 엡센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다. 이러한 부형제의 비율 및 성질은 선택된 정제의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여경로 및 표준 약제 실무에 의해 결정될 수 있다.

[0073] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 파에오놀-트립타민 화합물의 인체에 대한 투여용량은 총 1일 용량 범위는 01 내지 1000 mg/kg/일이나, 이는 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있

다.

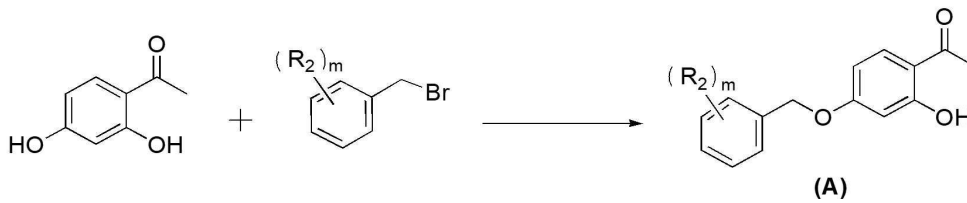
[0074] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE)의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0075] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 파에오놀-트립타민 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.

[0076] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0078] 이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0080] [제조예1] 벤질 파에오놀 화합물 (A)의 합성



[0081]

[0082] 2,4-다이하이드록시 아세트페논(2,4-dihydroxy acetophenone) (0.5g, 3.3mmol)을 아세톤 용매 하에 녹인 후 탄산세슘(Cs₂CO₃) (2.13g, 3.3mmol) 을 넣는다. 브로모메틸-벤질유도체(4.9mmol)을 0℃ 하에서 소분한 후 상온에서 24시간 교반시킨다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고 물과 다이클로로메탄(DCM)으로 워-업(work-up)한 회수 된 유기층을 무수 MgSO₄로 수분을 제거 한 후, 감압 농축시킨다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트(EA) : 헥산(Hex) = 1 : 7 v/v)로 정제시켜 벤질 파에오놀 화합물 (A)를 얻어냈다(흰색 고체, 수율 ~20%).

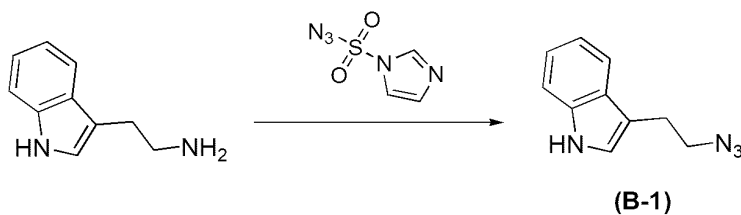
[0083] TLC 확인: EA:HEX = 7:1(부피비), R_f = 0.4

[0085] 상기 [제조예1]에서 m 은 1 내지 5의 정수이고, R₂ 는 독립적으로 할로젠, 시아노, (C1-C10)알킬, (C1-C10)할로알킬 또는 (C1-C10)알콕시이다.

[0086] 상기 [제조예1]로 생성되는 벤질 파에오놀 화합물 (A)은 할로알킬-벤질 유도체의 -(R₂)_m 와 치환 위치에 따라 다양한 형태로 표시될 수 있다.

[0087] 일 예로, -(R₂)_m이 m은 1이고 R₂는 염소일 때 ortho-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-1)이고 meta-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-2)이며, m은 1이고 R₂는 트리플루오로메탄일 때 ortho-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-3)이고 meta-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-4)이며, m은 1이고 R₂는 시아노일 때 ortho-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-5)이고 meta-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-6)이며, m은 1이고 R₂는 메톡시일 때 ortho-치환이면 벤질 파에오놀 화합 (A-7)이고, m은 1이고 R₂가 메틸일 때 ortho-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-8)이고 meta-치환이면 벤질 파에오놀 화합물(A-9)로 표시하였다.

[0089] [제조예2] 트립타민 아자이드 화합물 (B-1)의 제조



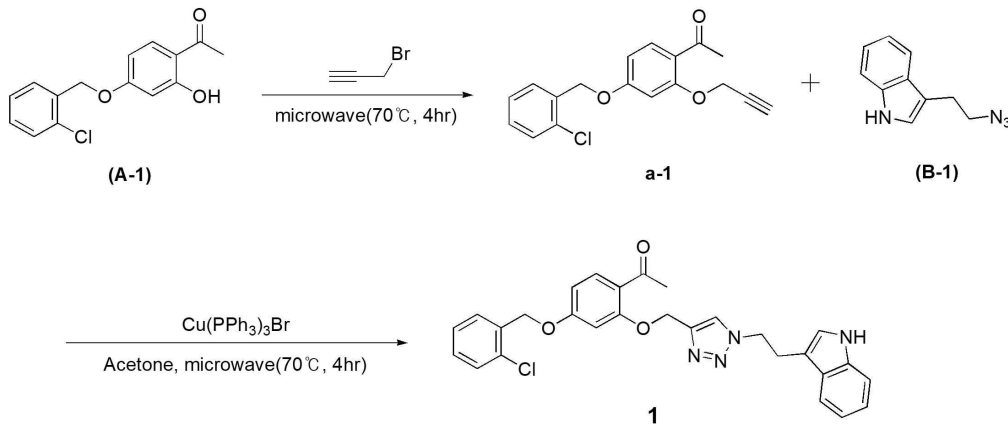
[0090]

[0091] 트립타민(Tryptamine) (600 mg, 37.4 mmol)을 메탄올 (10 mL)에 녹인 후 이미다졸 술폰일 아자이드 (648 mg,

37.4 mmol)와 K₂CO₃ (671 mg, 48.62 mmol)를 넣고 상온에서 12시간동안 교반하였다. 디클로로메탄(DCM) : 메탄올 = 9 : 1 (부피비)의 용매 조건으로 반응 여부에 대해 TLC로 확인하였다(R_f = 0.8). 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 다이클로로메탄(DCM)으로 워-업(work-up)한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트(EA):헥산(Hex)=1:3 v/v)로 정제시켜 트립타민 아자이드 화합물 (B-1)를 수득하였다(노란색 오일상, 150mg, 수율 60%).

[0092] IR (KBr, ν , cm⁻¹) : 3413(NH), 2091(azide, N₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.05(t, J=7.6Hz, 2H), 3.55(t, J=7.2Hz, 2H), 7.04(s, 1H), 7.12(t, J=8.8Hz, 1H), 7.20(t, J=8.2Hz, 1H), 7.34(d, J=7.6Hz, 1H), 7.57(d, J=8Hz, 1H), 7.98(s, 1H)

[0094] [실시예1] 파에오놀-트립타민 화합물 1의 합성



[0095]

[0096] 중간체 화합물 a-1의 제조

[0097] 벤질 파에오놀 화합물 (A-1) (0.1 g, 0.72 mmol)을 아세톤 (10 mL)에 녹인 다음, Cs₂CO₃ (0.47 g, 1.4 mmol)를 넣어주고, 프로파질 클로라이드(Propargyl chloride) (0.1 mL, 1.1 mmol)을 적가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 70°C, 4hr). 반응 완결 확인(EA : HEX = 1 : 5 v/v으로 TLC확인, R_f=0.3)하고, 회전증발기로 용매를 제거한 후, 다이클로로메탄(DCM)과 물로 워-업(work-up)한다. 유기층을 회전증발기로 용매를 제거하고 수득한 중간체 화합물 a-1을 추가 정제없이 다음 반응으로 진행하였다.

[0098] TLC 확인: EA:HEX = 1:5 (부피비), R_f=0.3

[0100] 파에오놀-트립타민 화합물 1의 제조

[0101] 화합물 a-1 (100 mg, 0.33mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 (B-1) (70 mg, 0.4 mmol)와 Cu(PPh₃)₃Br (10 mg, 0.02 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응조건: 70 °C, 4hr). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다. (EA : HEX = 3 : 1 v/v, R_f=0.4). 반응 확인 후 회전증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(전개 용매 EA : HEX = 3 : 1 v/v)로 정제시켜 파에오놀-트립타민 화합물 1를 수득하였다(노란색 고체, 50 mg, 수율 30%).

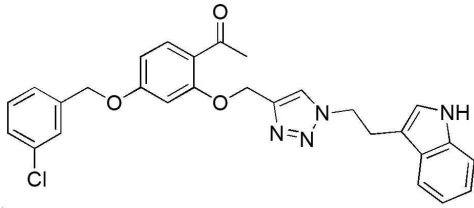
[0102] 녹는점 : 81°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.45 (s, 3H), 3.32 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.66 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H) 5.22 (s, 2H), 6.52 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H) 7.12 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 ~ 7.30 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 ~ 7.53 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 26.6, 31.9, 50.8, 62.2, 67.4, 100.3, 106.8, 110.6, 111.6, 118.0, 119.6, 122.0, 122.9, 123.5, 126.5, 127.1, 129.1, 129.4, 129.6, 132.5, 132.9, 133.8, 136.3, 142.5, 159.4, 163.1, 198.1; ESI-HRMS: [MH]⁺ 501.3 (calcd 500.9).

[0103] 상기 실시예1에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물 1에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 문

현[Ellman, GL;Courtney, KD; Andres, B; Featherstone, RM Biochem Pharmacol 1961, 7, 88-95]에 보고된 비색 측정방법으로 세부적인 평가방법은 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0104] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 $0.38 \pm 0.14 \mu\text{M}$ 임을 알 수 있다.

[0106] [실시예2] 파에오놀-트립타민 화합물 2의 합성



[0107]

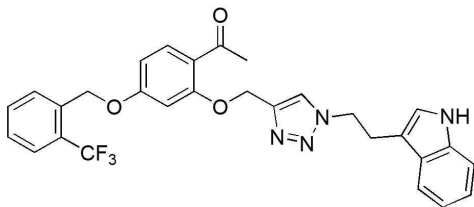
[0108] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 meta-위치에 염소 원자가 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-2를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 2를 수득하였다.(노란 액체 화합물, 90 mg, 수율 60%).

[0109] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.45 (s, 3H), 3.32 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.66 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32 ~ 7.36 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 26.67, 31.94, 50.85, 62.22, 69.41, 100.35, 106.92, 110.65, 111.63, 118.07, 119.67, 122.03, 122.33, 122.90, 123.60, 125.54, 126.56, 127.55, 128.44, 130.03, 132.55, 134.64, 136.34, 138.18, 142.52, 159.38, 163.10, 198.17; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 501.3 (calcd 500.9).

[0110] 상기 실시예2에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물2에 대하여, 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0111] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 $0.68 \pm 0.46 \mu\text{M}$ 임을 알 수 있다.

[0113] [실시예 3] 파에오놀-트립타민 화합물 3의 합성



[0114]

[0115] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 ortho-위치에 트리플루오로메탄이 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-3를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 3을 수득하였다.(흰색 고체, 50 mg, 수율 20%).

[0116] 녹는점 : 59°C ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 3.33 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.66 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 ~ 7.72 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 26.67, 31.89, 50.83, 62.25, 66.50, 66.53, 100.41, 106.83, 110.74, 111.59, 118.07, 119.71, 122.27, 122.37, 122.86, 122.87, 123.50, 126.18, 126.54, 128.17, 128.93, 132.29, 132.58, 134.70, 136.33, 142.48, 159.33, 162.91, 198.15; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 535.3 (calcd 534.5).

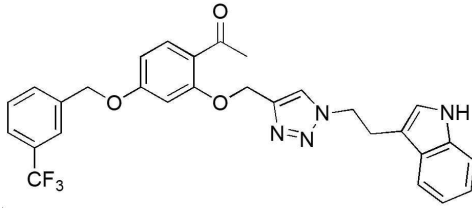
[0117] 상기 실시예3에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물3에 대하여, 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을

실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0118] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 $2.83 \pm 1.09 \mu\text{M}$ 임을 알 수 있다.

[0120] [실시예 4] 파에오놀-트립타민 화합물 4의 합성

[0121]



[0122] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 meta-위치에 트리플루오로메탄이 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-4를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 4를 수득하였다.(노란품 형태, 40 mg, 수율 20%).

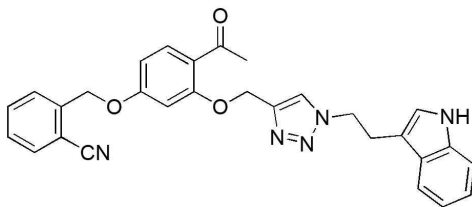
[0123] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.45 (s, 3H), 3.32 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.67 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.11 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 26.66, 29.30, 31.89, 50.84, 62.22, 69.46, 100.36, 106.93, 110.69, 111.60, 118.06, 119.70, 122.20, 122.36, 122.86, 123.60, 124.27, 125.08, 125.12, 126.54, 129.22, 130.78, 132.53, 136.33, 137.17, 142.51, 159.35, 163.02, 198.20; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 535.3 (calcd 534.5).

[0124] 상기 실시예4에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물4에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0125] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 $0.26 \pm 0.06 \mu\text{M}$ 임을 알 수 있다.

[0127] [실시예 5] 파에오놀-트립타민 화합물 5의 합성

[0128]



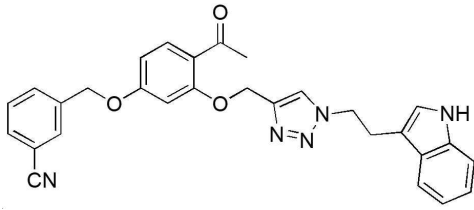
[0129] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 ortho-위치에 시아노기가 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-5를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 5를 수득하였다.(흰색 품 형태, 60 mg, 수율 40%).

[0130] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.45 (s, 3H), 3.33 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.09 ~ 7.13 (m, 2H), 7.19 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 26.54, 26.64, 31.93, 50.81, 62.25, 67.93, 100.56, 106.80, 110.71, 111.59, 117.05, 118.08, 119.68, 122.35, 122.55, 122.89, 123.63, 126.54, 128.86(2C), 132.58, 133.11, 133.19, 136.30, 139.60, 142.44, 159.68, 162.71, 198.19; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 492.3 (calcd 491.5).

[0131] 상기 실시예5에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물5에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0132] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 $0.88 \pm 0.62 \mu\text{M}$ 임을 알 수 있다.

[0134] [실시예 6] 파에오놀-트립타민 화합물 6의 합성



[0135]

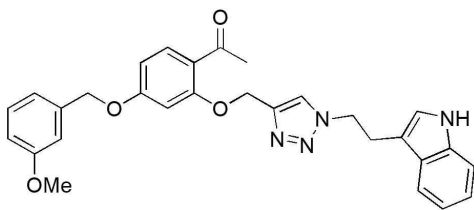
[0136] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 meta-위치에 시아노기가 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-6를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 6를 수득하였다.(노란색 액체, 60 mg, 수율 40%).

[0137] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.45 (s, 3H), 3.32 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.11 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 ~ 7.54 (m, 2H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 26.69, 31.92, 50.86, 62.20, 68.90, 100.35, 106.94, 110.72, 111.59, 112.91, 118.07, 118.54, 119.74, 122.37, 122.41, 122.84, 123.66, 126.51, 129.55, 130.83, 131.63, 131.87, 132.53, 136.31, 137.81, 142.46, 159.31, 162.71, 198.20; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 492.3 (calcd 491.5).

[0138] 상기 실시예6에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물6에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0139] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 $0.88 \pm 0.24 \mu\text{M}$ 임을 알 수 있다.

[0141] [실시예 7] 파에오놀-트립타민 화합물 7의 합성



[0142]

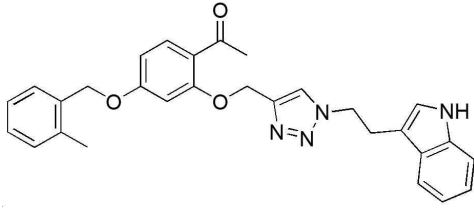
[0143] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 meta-위치에 메톡시가 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-7를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 7를 수득하였다.(흰색 폼 형태, 90 mg, 수율 57%).

[0144] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.45 (s, 3H), 3.31 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.65 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.98 ~ 7.01 (m, 2H) 7.03 (s, 1H), 7.11 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 ~ 7.33 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 26.67, 31.93, 50.81, 55.32, 62.22, 70.22, 100.38, 107.00, 110.69, 111.60, 113.07, 113.83, 118.06, 119.69, 119.77, 121.94, 122.36, 122.91, 123.50, 126.49, 129.85, 132.49, 136.30, 137.68, 142.57, 159.31, 159.94, 163.36, 198.16; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 497.3 (calcd 496.5).

[0145] 상기 실시예7에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물7에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0146] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 $0.92 \pm 0.57 \mu\text{M}$ 임을 알 수 있다.

[0148] [실시예 8] 파에오놀-트립타민 화합물 8의 합성



[0149]

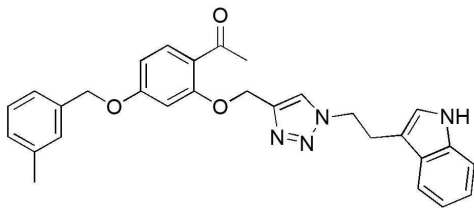
[0150] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 ortho-위치에 메틸기가 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-8를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 8를 수득하였다.(흰색 고체, 90 mg, 수율 55%).

[0151] 녹는점 : 62℃; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.32 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.66 (t, J=6.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (s, 1H) 7.12 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 ~ 7.33 (m, 4H), 7.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.46, 26.66, 31.97, 50.85, 62.22, 70.45, 100.36, 106.93, 110.60, 111.66, 118.07, 119.62, 121.74, 122.28, 122.97, 123.56, 124.81, 126.58, 128.45, 128.68, 129.16, 132.57, 136.00, 136.36, 138.52, 142.58, 159.46, 164.57, 198.14; ESI-HRMS: [MH]⁺ 481.3 (calcd 480.5).

[0152] 상기 실시예8에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물8에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0153] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 6.79±2.76uM 임을 알 수 있다.

[0155] [실시예 9] 파에오놀-트립타민 화합물 9의 합성



[0156]

[0157] 제조예1을 통해 합성된 벤질의 meta-위치에 메틸기가 치환된 벤질 파에오놀 화합물 A-9를 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 합성조건으로 파에오놀-트립타민 화합물 9를 수득하였다.(흰색 고체, 90 mg, 수율 55%).

[0158] 녹는점 : 69℃; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.32 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.66 (t, J=6.4 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (s, 1H) 7.12 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 ~ 7.33 (m, 4H), 7.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.46, 26.66, 31.97, 50.85, 62.22, 70.45, 100.36, 106.93, 110.60, 111.66, 118.07, 119.62, 121.74, 122.28, 122.97, 123.56, 124.81, 126.58, 128.45, 128.68, 129.16, 132.57, 136.00, 136.36, 138.52, 142.58, 159.46, 164.57, 198.14; ESI-HRMS: [MH]⁺ 481.3 (calcd 480.5).

[0159] 상기 실시예9에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물9에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 실시예1과 동일한 평가방법인 비색 측정방법으로 실험예1에 따라 진행하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[0160] 표 1을 통해 알 수 있듯이, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성값이 0.52±0.38uM 임을 알 수 있다.

[0162] [실험예 1] 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 시험(In vitro assay)

[0163] 상기 실시예에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물에 대하여, 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 문헌 [Ellman, GL; Courtney, KD; Andres, B; Featherstone, RM Biochem Pharmacol 1961, 7, 88-95]에 보고된 비색 측정방법에 의해 30 °C에서 평가하였다.

[0164] 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성용 분석 용액은 인간 혈청으로부터의 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 0.01 단위, 0.1M 나트륨 포스페이트 완충액(pH 8), 0.3 mM 5,5'-디티오-비스(2-니트로벤조산)(DTNB, 엘만 시약), 및 효소 반응의 기질로서 0.5 mM 뷰티릴티오콜린 요오다이드로 이루어졌다. 효소 활성을, 412 nm에서의 흡광도를 미세플레이트 판독기 디지스캔 340T를 사용하여 5 분간 측정함으로써 측정하였다. 시험 화합물을 30 °C에서 10 분 동안 상기 효소와 예비 배양하였다. 상기 반응 속도는 최소한 3 회 측정치를 사용하여 계산하였다. IC₅₀은 억제제가 없는 경우에 대해 효소 활성을 50% 감소시키는 각 화합물의 농도로서 정의된다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0165]

실시 화합물	BuChE 저해 IC ₅₀ (μ M)	
화합물 1 (실시에 1)	0.38 \pm 0.14	
화합물 2 (실시에 2)	0.68 \pm 0.46	
화합물 3 (실시에 3)	2.83 \pm 1.09	
화합물 4 (실시에 4)	0.26 \pm 0.06	
화합물 5 (실시에 5)	0.88 \pm 0.62	
화합물 6 (실시에 6)	0.88 \pm 0.24	
화합물 7 (실시에 7)	0.92 \pm 0.57	
화합물 8 (실시에 8)	6.79 \pm 2.76	
화합물 9 (실시에 9)	0.52 \pm 0.38	
대조군 (측정값)	갈라타민(GA)	12.74 \pm 0.86
	리포익산(LA)	>60
	트립타민(Typ)	>1000
	파에오놀	>1000

[0167]

상기 표 1에 나타난 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 파에오놀-트립타민 화합물들은 갈라타민, 리포익산, 트립타민 및 파에오놀 대조화합물에 비해 우수한 뷰티릴콜린에스테라제(BuChEs) 억제 활성을 나타내었으며, 특히 콜린분해효소 저해 활성화에서 포지티브 비교대상인 갈라타민 보다 최소 1.8배에서 최대 49배 이상 우수한 뷰티릴콜린분해효소(BuChE) 저해 활성값을 가짐을 확인하였다.

[0168]

또한, 본원발명의 실시예 1 내지 9의 화합물이 라포익산, 트립타민 및 파에오놀 대비 뷰티릴콜린분해효소(BuChE) 저해 활성화에 최소 6.2배에서 최대 3100배 이상 현저히 우수함을 확인하였다.

[0169]

이와 같이 본원발명의 파에오놀-트립타민 화합물은 라포익산, 트립타민, 파에오놀 및 갈라타민 대조화합물에 비해 콜린에스테라제(ChEs) 억제활성을 나타내었으며, 선택적으로 뷰티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성에서 현저한 효과를 가짐을 나타내었다.

도면

도면1

