(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0002123
(43) 공개일자 2015년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 321/04 (2006.01) *C07D 339/02* (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01) *A61P 33/06* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0075536
(22) 출원일자 2013년06월28일
심사청구일자 2013년06월28일

(71) 출원인
한발대학교 산학협력단
대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
(72) 발명자
박정호
대전광역시 유성구 노은서로 130-12
김범철
경기도 파주시 문산읍 당동1로 46 세성아파트 102-304
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
권오식, 김종관, 박창희

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 S-알릴 시스테인 유도체 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 S-알릴 시스테인 유도체 및 이를 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 건강기능식품 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 S-알릴 시스테인 유도체는 아세틸콜린에스터라제(AChE; acetylcholinesterase) 및 부티릴콜린에스터라제(BuChE; butyrylcholinesterase)에 대한 저해 활성을 나타내어 알프하이머병의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다. 특히, 본 발명의 S-알릴 시스테인 유도체는 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부티릴콜린에스터라제(BuChE) 저해활성 특성을 갖는다.

본 발명의 약제학적 조성물은 콜린에스터라제(ChE)의 활성을 저해하는 S-알릴 시스테인 유도체를 유효성분으로 함유하여 뇌세포에서의 신경 전달체인 아세틸콜린(ACh)보다 부틸콜린(BCh)의 분해를 선택적으로 막아 알츠하이머병의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 알츠하이머병을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

(72) 발명자 **장미**
대전광역시 유성구 궁동로18번길 21-7 207호

이승환
대전광역시 유성구 전민로38번길 31 205호

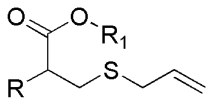
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2011-0128
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국산업기술진흥원
연구사업명 첨단화학소재산업단지캠퍼스조성사업
연구과제명 AChE, BuChE 저해 효과를 가지는 S-allyl Cysteine 유도체 합성 연구
기 여 율 1/1
주관기관 한밭대학교
연구기간 2013.03.11 ~ 2013.06.18

특허청구의 범위

청구항 1

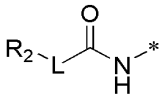
하기 화학식 1로 표시되는 S-알릴 시스테인 유도체:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1은 (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아릴(C1-C10)알킬이고;

R은 $NH_3^+Cl^-$ 또는  이고;

L은 단일결합, (C1-C10)알킬렌 또는 (C2-C10)알케닐렌이고;

R_2는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

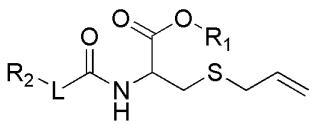
상기 R_1 및 R_2의 아릴은 (C1-C10)알콕시 및 (C1-C10)알킬카보닐로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

하기 화학식 2로 표시되는 S-알릴 시스테인 유도체:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R_1은 (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아릴(C1-C10)알킬이고;

L은 단일결합, (C1-C10)알킬렌 또는 (C2-C10)알케닐렌이고;

R_2는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

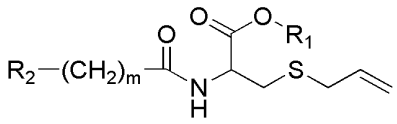
상기 R_1 및 R_2의 아릴은 (C1-C10)알콕시 및 (C1-C10)알킬카보닐로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

청구항 3

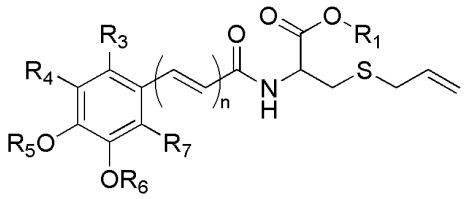
제 2항에 있어서,

하기 화학식 3 또는 4로 표시되는 S-알릴 시스테인 유도체:

[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 3 및 4에서,

R_1은 (C1-C10)알킬, 페닐 또는 벤질이고;

R_2는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이고;

m은 1 내지 10의 정수이고;

R_3, R_4 및 R_7은 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C10)알콕시이고;

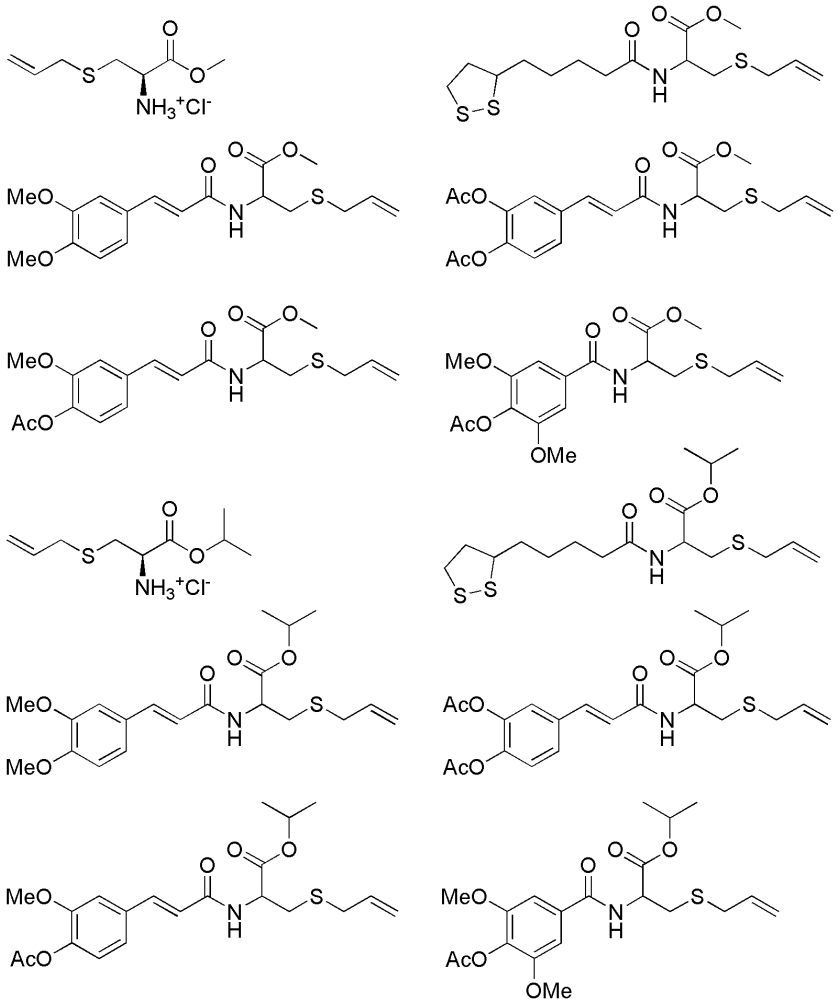
R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알킬카보닐이고;

n은 0 또는 1의 정수이다.

청구항 4

제 1항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택되는 S-알릴 시스테인 유도체:



청구항 5

제 1항 내지 제 4항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1항 내지 제 4항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물.

청구항 7

제 1항 내지 제 4항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 개선용 건강보조식품.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 S-알릴 시스테인 유도체 및 이를 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 건강기능식품 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 S-알릴 시스테인 유도체는 아세틸콜린에스터라제(AChE; acetylcholinesterase) 및 부티릴콜린에스터라제(BuChE; butyrylcholinesterase)에 대한 저해 활성을 나타내어 알츠하이머병의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다. 특히, 본 발명의 S-알릴 시스테인 유도체는 콜린에

스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부티릴콜린에스터라제(BuChE) 저해활성 특성을 갖는다.

[0002] 본 발명의 약제학적 조성물은 콜린에스터라제(ChE)의 활성을 저해하는 S-알릴 시스테인 유도체를 유효성분으로 함유하여 알츠하이머병의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 알츠하이머병을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

배 경 기 술

[0003] 의학산업의 발달과 급속한 경제성장에 따른 삶의 질이 향상됨과 동시에 각종 질병과 노인 인구가 증가하고 있다. 인간의 평균 수명은 연장되었지만 이에 따른 경제적 부담금이 가중되고 있다. 그중 하나가 바로 노인성 치매병이다. 그 중 50% 이상이 알츠하이머병(Alzheimer type, AD) 치매이다. 알츠하이머병(AD)은 비가역적이고 점진적으로 진행되는 뇌혈관질환 중의 하나로, 기억력, 언어 능력, 방향 감각, 주의력과 같은 인지 능력의 점진적 상실과 디프레션을 동반하는 나이와 관련된 퇴행성뇌신경계 질환(neurodegenerative disease)이다. 알츠하이머병(AD)의 발명원인이 정확하게 무엇인지는 밝혀지지 않았으며, 이에 따른 치료제도 없는 실정이다. 하지만 간접적으로 치매환자들의 뇌에서 정상적인 사람보다 아세틸콜린(ACh)을 합성하는 콜린아세틸트랜스퍼라제(ChAT)가 20~30%로 감소된 것으로 알려졌으며, 또한 신경(Neuron) 전달체인 아세틸콜린(ACh) 농도가 16~30%정도 감소한 것으로 확인되었다.

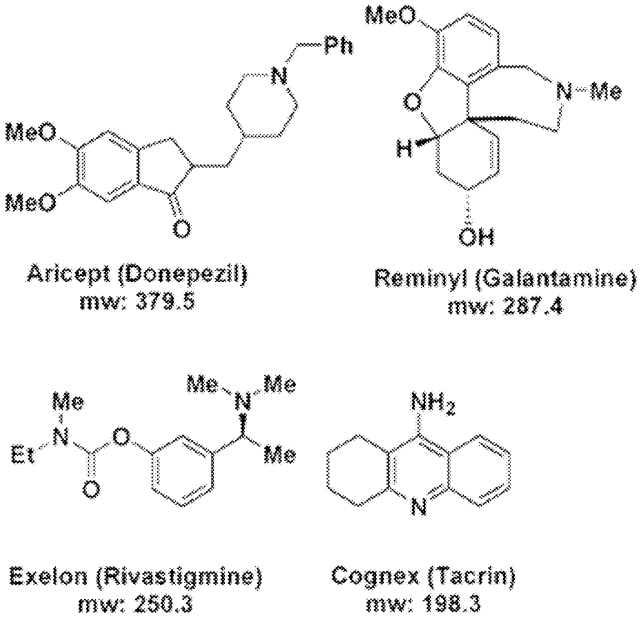
[0004] 알츠하이머병(AD)를 근본적으로 치료하기 위해서는 AD 환자의 뇌에서 발견되는 주 병변들의 제거와 인지학습기능의 손상을 예방하거나 억제할 수 있는 물질을 개발하여야 한다. 인지기능을 개선을 위해 시냅스 간격에 콜린성신경계를 보충하기 위한 방법으로는 a)아세틸콜린의 합성을 증진시키는 방법, b)아세틸콜린의 유리를 증진시키는 방법, c)아세틸콜린의 분해를 억제하는 방법 및 d)아세틸콜린 수용체를 직접 자극해 주는 방법 등이 있다.

[0005] 그러나, 알츠하이머병(AD) 환자에게 전구체인 콜린농도를 증가시키기 위해 콜린을 직접 주입하는 방식은 별다른 효과를 얻지 못하였다.

[0006] 그로인해 간접적인 치료방법으로 신경(Neuron) 전달물질인 아세틸콜린을 가수분해하는 효소인 콜린에스터라제(ChE)를 억제하는 억제제를 이용하는 연구가 진행되어 오고 있다. 콜린에스터라제는 아세틸콜린에스터라제(AChE)와 부틸콜린에스터라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는다.

[0007] AChE는 멤브레인-결합 효소(membrane-bound enzyme)로, 뇌, 근육 및 콜린성 뉴런에 존재한다. 포유류 뇌에 있어서, AChE의 대부분은 멤브레인-결합 G4 형태로 존재하며, 뉴런이 퇴화함에 따라 감소한다. 이는 콜린성 시냅스에서 AChE에 의해 신경전달물질인 아세틸콜린이 가수분해가 일어나게 된다. BChE는 신경교 (neuroglia)에서 발현되고, 장, 간, 신장, 심장, 폐 및 혈청에 존재한다. BChE는 에스테르기를 가진 화합물의 대사에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이 효소는 AChE와 같이 아세틸콜린을 가수분해시킬 수 있으며, AD 환자의 경우 이 효소의 농도는 반응이 일어나도 감소되지 않아 AD를 더욱 악화시킬 수 있다.

[0008] 이전에는 아세틸콜린에스터라제 억제제에 관한 합성이나 개발이 주가 되어 왔지만 최근 연구에서는 AD 뇌에서 부틸콜린에스터라제가 증가된다고 알려져 있어 치료제 개발에 높은 관심을 모으고 있다. 현재 각국에서 사용되고 있는 알츠하이머병(AD) 치료제는 이러한 아세틸콜린 분해효소(AChE) 억제제가 대부분이며 타크린[tacrine, 품명: 코그넥스(cognex)], 그리고 도네페질(donepezil, 상품명: 아리셉트(aricept)) 또는 리바스티그민(Rivastigmine, 상품명: 엑셀론(exelon)), 보다 최근에는 갈란타민(Galanthamine, 상품명: 레미닐(reminyl))으로서 출시되었으며 알츠하이머 환자의 인지 기능이 어느 정도 개선되었다. 이들 화합물은 여전히 일부 바람직하지 못한 부작용들, 예를 들어 떨림증, 현기증, 구토증, 간독성 등을 나타낸다.



<보고된 AD 치료제 IC_{50} 값 비교>

	IC_{50} value (μM)	
	for AChE	for BuChE
Donepezil	0.02 ± 0.01	7.42 ± 0.39
Galantamine	0.64±0.1	8.4±0.1
Rivastigmine	4.76±0.11	0.24±0.02
Tacrin	0.04±0.002	0.01±0.0004

[0009]

[0010] 이제까지 대부분의 연구는 선택적 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제들에도 촛점을 맞추어져 있었다. 수 년간 간과되어 왔지만, 부티릴콜린에스테라제(BuChE)도 아세틸콜린(ACh)을 가수분해할 수 있고 알츠하이머 병 환우에게 활성이 아세틸콜린 분해효소보다 높게 유지되어, AD의 병태생리학 및 증상학에서 중요한 역할을 할 것이다. 그러나 오늘날까지 선택적 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.

[0011] 따라서, 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제에 의한 부작용이 적고 알츠하이머병 환자의 뇌에서 활성이 높은 부티릴콜린에스테라제(BuChE)를 타겟으로 하는 화합물을 합성할 필요가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) KR 10-2010-0121047

(특허문헌 0002) WO 9902154

(특허문헌 0003) EP 1251131

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명자들은 종래 알츠하이머병 치료제에 대한 부작용의 문제점을 해결하기 위해 연구를 수행한 결과, S-알릴 시스테인 내 아미노기의 치환체를 변화시킴과 동시에 알킬에스터화시킨 S-알릴 시스테인 유도체가 콜린에스터라아제 활성을 저해하는 효과가 있음을 확인하였으며, 또한 콜린에스터라제 중 선택적으로 부틸콜린에스터라제

(BuChE) 활성을 저해하는 효과가 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0014] 따라서, 본 발명의 목적은 콜린에스터라제(ChEs) 저해 활성을 갖는 신규한 S-알릴 시스테인 유도체를 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 목적은 상기 S-알릴 시스테인 유도체를 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

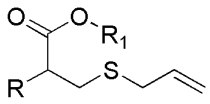
[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 S-알릴 시스테인 유도체를 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 S-알릴 시스테인 유도체를 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 개선용 건강보조식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

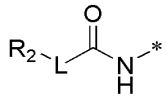
[0018] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 S-알릴 시스테인 유도체를 제공한다:

[0019] [화학식 1]

[0020] 

[0021] 상기 화학식 1에서,

[0022] R_1은 (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아릴(C1-C10)알킬이고;

[0023] R은 $NH_3^+Cl^-$ 또는  이고;

[0024] L은 단일결합, (C1-C10)알킬렌 또는 (C2-C10)알케닐렌이고;

[0025] R_2는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

[0026] 상기 R_1 및 R_2의 아릴은 (C1-C10)알콕시 및 (C1-C10)알킬카보닐로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0027] 본 발명의 다른 측면은 상기 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0028] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 개선용 건강보조식품을 제공한다.

발명의 효과

[0030] 본 발명의 S-알릴 시스테인 유도체는 AChE 저해제에 의한 부작용이 적을 뿐만 아니라 콜린에스터라제 형태 중 최근 많은 관심을 가지고 있는 BuChE만을 선택적으로 저해함과 동시에 아주 강력한 저해활성을 가지고 있다. 따라서, 본 발명의 S-알릴 시스테인 유도체를 유효성분으로 조성물 내에 함유하여 알츠하이머병의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 알츠하이머병을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

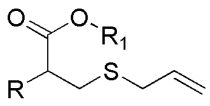
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 본 발명에 대하여 보다 구체적으로 설명한다. 이 때 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정

의가 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.

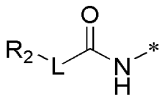
[0032] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 S-알릴 시스테인 유도체를 제공한다:

[0033] [화학식 1]

[0034] 

[0035] 상기 화학식 1에서,

[0036] R_1은 (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아릴(C1-C10)알킬이고;

[0037] R은 $NH_3^+Cl^-$ 또는  이고;

[0038] L은 단일결합, (C1-C10)알킬렌 또는 (C2-C10)알케닐렌이고;

[0039] R_2는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 또는 (C6-C20)아릴이고;

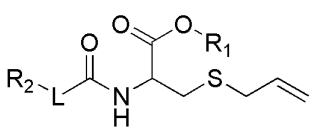
[0040] 상기 R_1 및 R_2의 아릴은 (C1-C10)알콕시 및 (C1-C10)알킬카보닐로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0041] 본 발명에 따른 화학식 1의 S-알릴 시스테인 유도체는 신규한 화합물로서, 아세틸콜린에스터라제(AChE)와 부틸콜린에스터라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는 콜린에스터라제 저해 활성을 가지고 있어 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 유효성분으로 유용하다. 특히, 본 발명의 S-알릴 시스테인 유도체는 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부티릴콜린에스터라제(BuChE)에 대해 우수한 저해활성 특성을 갖는다.

[0042] 용어 "알킬"은 불포화가 없이 탄소 및 수소로 구성된 부분을 의미한다. 알킬은 직쇄(선형) 또는 분지쇄(가지형)일 수 있다. 예시적인 알킬에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 헥실, t-부틸, sec-부틸 등이 포함되며 이에 한정되지 않는다. “알킬렌”은 화학식 $(CH_2)_n$ (n=1~10의 정수)의 가교결합 알킬기를 의미한다. 예를 들어, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 등이 포함된다. 알케닐렌”은 화학식 $(CH)_n$ (n=2~10의 정수)의 가교결합 알케닐기를 의미한다. 예를 들어, -CH=CH-, $-CH=CH-CH_2-$ 등이 포함된다. "아릴"은 1, 2 또는 3 개의 고리를 갖는 방향족 탄소환으로, 페닐, 바이페닐, 나프틸 등이 있다. “헤테로사이클로알킬”은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 고리로, 피롤리딘, 다이티올란, 모폴린, 이미다졸리딘, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로퓨란 등이 있다. “아릴알킬”은 1, 2 또는 3 개의 고리를 갖는 방향족 탄소환이 치환되어 있는 알킬기를 의미하는 것으로, 벤질 등이 있다.

[0043] 본 발명의 일 구현예에서 상기 S-알릴 시스테인 유도체는 하기 화학식 2로 나타낼 수 있다:

[0044] [화학식 2]

[0045] 

[0046] 상기 화학식 2에서,

[0047] R_1은 (C1-C10)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C6-C20)아릴(C1-C10)알킬이고;

[0048] L은 단일결합, (C1-C10)알킬렌 또는 (C2-C10)알케닐렌이고;

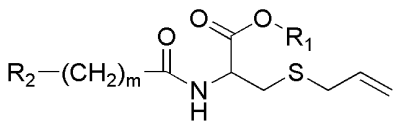
[0049] R_2는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 또는

(C6-C20)아릴이고;

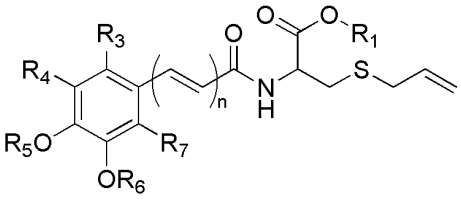
[0050] 상기 R_1 및 R_2의 아릴은 (C1-C10)알콕시 및 (C1-C10)알킬카보닐로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0051] 본 발명의 일 구현예에서 상기 S-알릴 시스테인 유도체는 하기 화학식 3 또는 4로 나타낼 수 있다:

[0052] [화학식 3]

[0053] 

[0054] [화학식 4]

[0055] 

[0056] 상기 화학식 3 및 4에서,

[0057] R_1은 (C1-C10)알킬, 페닐 또는 벤질이고;

[0058] R_2는 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 헤테로사이클로알킬이고;

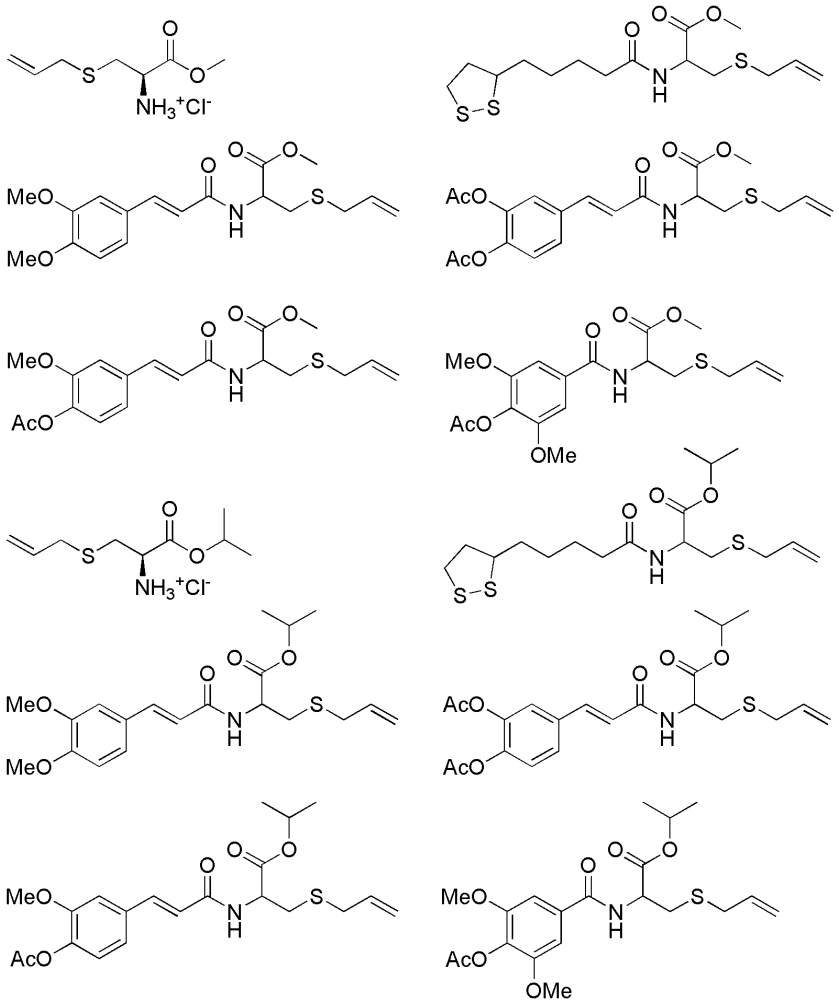
[0059] m은 1 내지 10의 정수이고;

[0060] R_3, R_4 및 R_7은 서로 독립적으로 수소 또는 (C1-C10)알콕시이고;

[0061] R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알킬카보닐이고;

[0062] n은 0 또는 1의 정수이다.

[0063] 본 발명의 일 구현예에서 상기 S-알릴 시스테인 유도체는 하기 화합물로부터 선택될 수 있다:



[0064]

[0065] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 S-알릴 시스테인 유도체는 물 또는 기타 유기 용매와 함께 수화물 또는 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 수화물 또는 용매화물도 마찬가지로 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0066] 본 발명의 다른 측면은 상기 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0067] 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.

[0068] 또한, 본 발명의 약제 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 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, 캅셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 상기 알츠하이머병의 치료에 사용될 수 있다.

[0069] 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충진제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를

들면 락토스, 덱스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엣센스, 딸기 엣센스, 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.

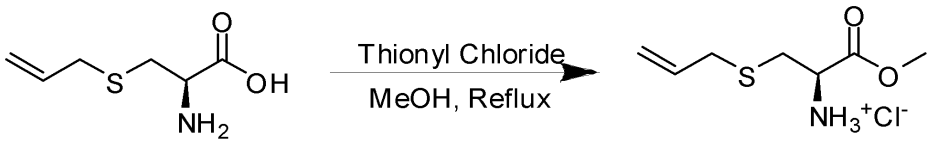
[0070] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 S-알릴 시스테인 유도체의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0071] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0072] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 S-알릴 시스테인 유도체 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 개선용 건강보조식품을 제공한다.

[0073] 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.

[0074] **[실시예 1] (R)-3-(알릴티오)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드((R)-3-(allylthio)-1-methoxy-1-oxopropan-2-aminium chloride; 화합물 1)의 합성**

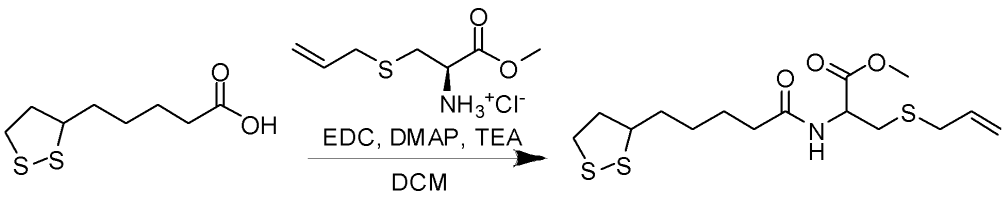


[0075]

[0076] S-알릴 시스테인(S-allyl cysteine, 1.0g, 6.20mmol)을 MeOH에 현탁시키고 Ice-bath를 설치한 뒤, 발열 반응이 일어나는 티오닐클로라이드($SOCl_2$, 2.26mL, 31.0mmol)를 넣어주었다. 환류 상태에서 3시간동안 반응시킨 후 용매를 감압하여 제거하고 다시 톨루엔으로 씻어주었다. 이 후에 진공으로 남은 용매를 제거하여 목적 화합물 **1**을 얻었다(갈색 고체, 1.0 g, 수율 87%).

[0077] ^{1}H NMR (400M Hz, D_2O) : δ 2.887(m, 2H), 3.13(d, 2H), 3.65(s, 3H), 4.18(m, 1H), 5.02(m, 2H), 5.58(m, 1H)

[0078] **[실시예 2] 메틸 2-(5-(1,2-다이티오란-3-일)펜탄아미도)-3-(알릴티오)프로파노에이트(methyl 2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)-3-(allylthio)propanoate; 화합물 2)의 합성**



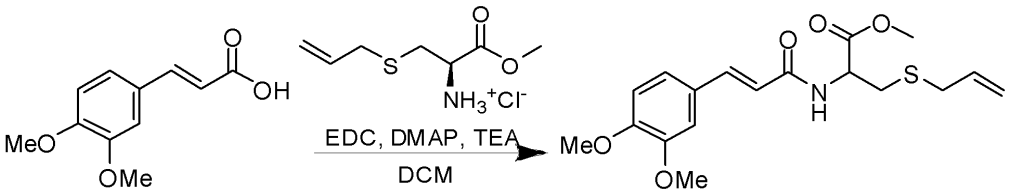
[0079]

[0080] ALA (alpha lipoic acid, 1.0g)을 DCM (dichloromethane, 10 mL)에 녹인 후, DMAP(4-dimethylaminopyridine, 30mg), EDC (1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimide hydrochloride, 1.12g), 화합물 **1** (0.93g) 및 TEA (triethylamine, 3.38mL)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 NaOH로 반응을 종결하고 DCM(15 mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=30:1)로 정제시켜 목적 화합물 **2**을 수득하였다(노란색 액체, 1.0 g, 수율 56%).

[0081] R_f=0.6 (DCM:MeOH=30:1)

[0082] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 1.49(m, 2H), 1.66(m, 4H), 1.84(m, 1H), 2.22(m, 2H), 2.42(M, 1H), 2.90(m, 2H), 3.06(d, 2H), 3.14(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.73(s, 3H), 4.77(m, 1H), 5.05(m, 2H), 5.71(m, 1H), 6.12(d, 1H)

[0083] **[실시예 3] (E)-메틸 3-(알릴티오)-2-(3-(3,4-다이메톡시페닐)아크릴아미도)프로파노에이트((E)-methyl 3-(allylthio)-2-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylamido)propanoate; 화합물 3)의 합성**

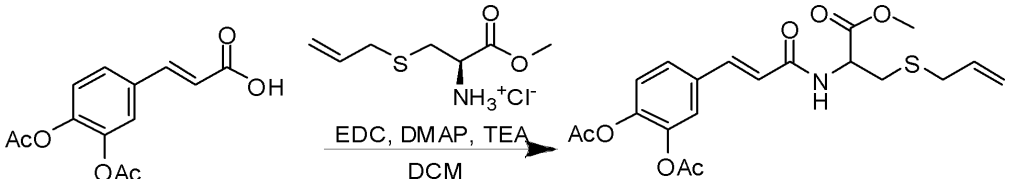
[0084] 

[0085] DMCA(3,4-dimethoxycinnamic acid, 200mg)을 DCM(5 mL)에 녹인 후, DMAP(1mg), EDC(220mg), 화합물 **1**(230mg) 및 TEA(0.67mL)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM (10 mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **3**을 수득하였다(하얀색 고체, 150 mg, 수율 60 %).

[0086] R_f=0.4 (EA:Hex=3:1)

[0087] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 3.02(m, 2H), 3.14(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.97(m, 1H), 5.13(m, 2H), 5.73(m, 1H), 6.33(d, 1H), 6.37(d, *J*=16, 1H), 6.87(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.10(d, 1H), 2.60(d, *J*=16, 1H)

[0088] **[실시예 4] (E)-4-(3-(3-(알릴티오)-1-메톡시-1-옥소프로판-2-일아미노)-3-옥소프로프-1-에닐)-1,2-페닐렌 다이아세테이트((E)-4-(3-(3-(allylthio)-1-methoxy-1-oxopropan-2-ylamino)-3-oxoprop-1-enyl)-1,2-phenylene diacetate; 화합물 4)의 합성**

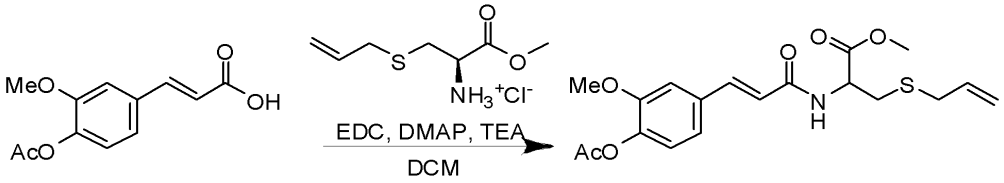
[0089] 

[0090] 3,4-다이아세톡시신남산(3,4-diacetoxycinnamic acid, 1.0g)을 DCM(10mL)에 녹인 후, DMAP(30mg), EDC(0.87g), 화합물 **1**(0.72g) 및 TEA(2.64mL)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(15mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **4**을 수득하였다(하얀색 고체, 1.2 g, 수율 70%).

[0091] R_f=0.4 (EA:Hex=1:1)

[0092] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 2.29(s, 6H), 2.92(m, 2H), 3.10(d, 2H), 3.82(s, 3H), 4.93(d, 1H), 5.15(m, 2H), 5.75(m, 1H), 6.37(d, *J*=16, 1H), 6.89(d, 1H), 7.014(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.75(d, *J*=16, 1H)

[0093] **[실시예 5] (E)-메틸 2-(3-(4-아세톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미도)-3-(알릴티오)프로파노에이트((E)-methyl 2-(3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylamido)-3-(allylthio)propanoate; 화합물 5)의 합성**



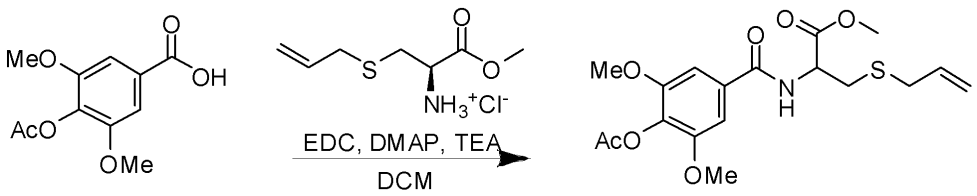
[0094]

[0095] 3-메톡시-4-아세톡시신남산(3-methoxy-4-acetoxycinnamic acid, 200mg)을 DCM(5mL)에 녹인 후, DMAP(5mg), EDC(194mg), 화합물 **1**(180mg) 및 TEA(0.59mL)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(10mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **5**을 수득하였다(하얀색 고체, 300 mg, 수율 75%).

[0096] R_f=0.8 (EA:Hex=3:1)

[0097] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 2.25(s, 3H), 2.91(m, 2H), 3.06(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.87(m, 1H), 5.03(d, 2H) 5.66(m, 1H), 6.39(d, *J*=16, 1H), 6.72(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.51(d, *J*=16, 1H)

[0098] **[실시예 6] 메틸 2-(4-아세톡시-3,5-다이메톡시벤즈아미도)-3-(알릴티오)프로파노에이트(methyl 2-(4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzamido)-3-(allylthio)propanoate; 화합물 6)의 합성**



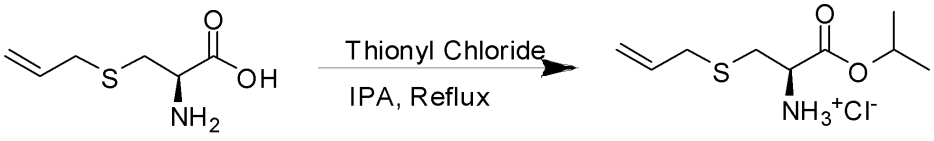
[0099]

[0100] 4-아세톡시-3,5-다이메톡시벤조산(4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoic acid, 1.0g)을 DCM(10mL)에 녹인 후, DMAP(30mg), EDC(0.96g), 화합물 **1**(0.88g) 및 TEA(2.90mL)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(15mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **6**을 수득하였다(하얀색 고체, 1.4g, 수율 75%).

[0101] R_f=0.4 (EA:Hex=1:1)

[0102] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 2.31(s, 3H), 3.02(m, 2H), 3.4(d, 2H), 3.77(s, 3H), 3.85(s, 6H), 4.91(m, 1H), 5.10(m, 2H), 5.71(m, 1H), 6.89(d, 1H), 7.09(s, 2H)

[0103] **[실시예 7] (R)-3-(알릴티오)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-아미늄 클로라이드((R)-3-(allylthio)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-aminium chloride; 화합물 7)의 합성**



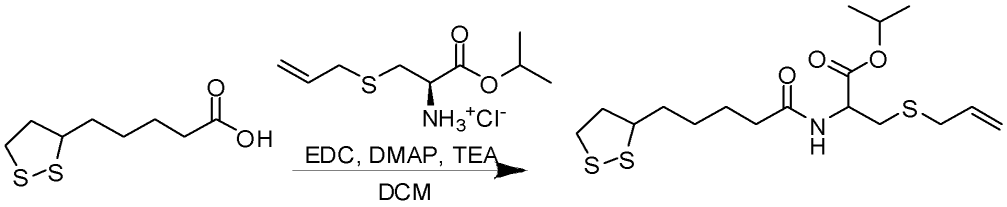
[0104]

[0105] S-알릴 시스테인(S-allyl cysteine, 2.0g)을 아이소프로필알콜(Isopropylalcohol)에 현탁시키고 Ice-bath를 설치한 뒤, 티오닐클로라이드($SOCl_2$, 10mL)을 넣어주었다. 환류 상태에서 3시간동안 반응시킨 후 용매를 감압하여 제거하고 다시 톨루엔으로 씻어주었다. 이 후에 진공으로 남은 용매를 제거하여 목적 화합물 **7**를 얻었다(2.8g, 수율 95%).

[0106] ^{1}H NMR (400M Hz, D_2O) : δ 1.10(d, 6H), 2.88(m, 2H), 3.03(d, 2H), 4.07(m, 1H), 4.901(m, 1H), 5.04(m,

2H), 5.63(m, 1H)

[0107] **[실시예 8] 아이소프로필 2-(5-(1,2-다이티올란-3-일)펜탄아미도)-3-(알릴티오)프로파노에이트(isopropyl 2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)-3-(allylthio)propanoate; 화합물 8)의 합성**

[0108] 

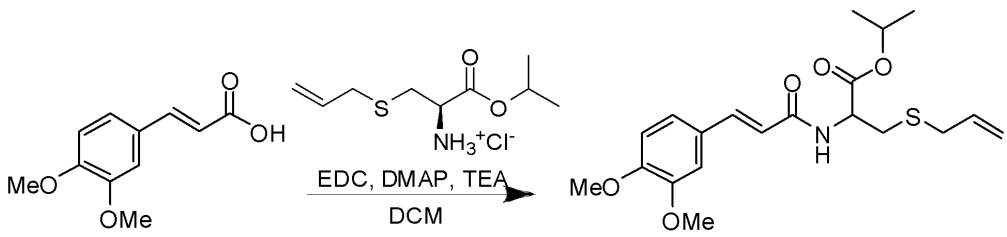
[0109] ALA(200mg, 0.96mmol)을 DCM(5mL)에 녹인 후, DMAP(5mg, 0.04mmol), EDC(190mg, 1.16mmol), TEA(0.68mL, 4.84mmol) 및 화합물 **7**(280mg, 1.16mmol)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(10mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **8**을 수득하였다(노란색 고체, 250mg, 수율 60%).

[0110] R_f=0.4 (EA:Hex=1:1)

[0111] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 1.40(d, 6H), 1.45(m, 2H), 1.65(m, 4H), 1.87(m, 1H), 2.21(m, 2H), 2.41(m, 1H), 2.87(m, 2H), 3.06(m, 4H), 3.51(m, 1H), 4.71(m, 1H), 5.02(m, 2H), 5.06(s, 1H), 5.70(m, 1H), 6.15(d, 1H)

[0112] ^{13}C NMR (100M Hz $CDCl_3$) : δ 21.67(1C), 21.71(1C), 25.15(1C), 28.76(1C), 32.94(1C), 34.59(1C), 35.19(1C), 36.18(1C), 38.41(1C), 40.15(1C), 51.65(1C), 56.30(1C), 69.66(1C), 117.76(1C), 133.58(1C), 170.35(1C), 172.29(1C)

[0113] **[실시예 9] (E)-아이소프로필 3-(알릴티오)-2-(3-(3,4-다이메톡시페닐)아크릴아미도)프로파노에이트((E)-isopropyl 3-(allylthio)-2-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylamido)propanoate; 화합물 9)의 합성**

[0114] 

[0115] DMCA(200mg, 0.96mmol)을 DCM(5mL)에 녹인 후, DMAP(5mg, 0.04mmol), EDC(220mg, 1.15mmol), TEA(1.07mL, 4.81mmol) 및 화합물 **7**(250mg, 1.06mmol)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(10mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **9**을 수득하였다(하얀색 고체, 300mg, 수율 70%).

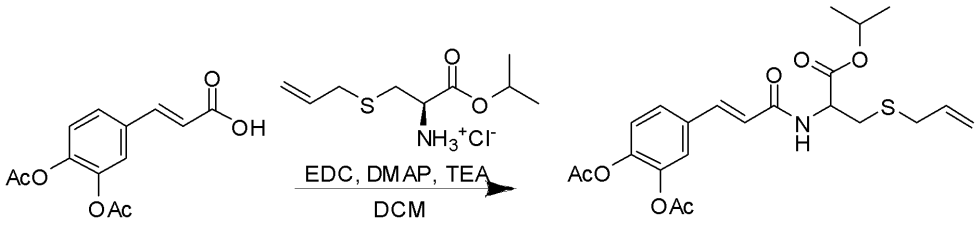
[0116] R_f=0.4 (EA:Hex=1:1)

[0117] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 1.29(d, 6H), 3.01(m, 2H), 3.16(d, 2H), 3.91(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.90(m, 1H), 5.10(m, 2H), 5.16(d, 1H), 5.75(m, 1H), 6.36(d, *J*=16, 1H), 6.39(d, 1H), 6.87(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.59(d, *J*=16, 1H)

[0118] ^{13}C NMR (100M Hz $CDCl_3$) : δ 21.68(1C), 21.72(1C), 32.94(1C), 35.31(1C), 52.08(1C), 55.84(1C), 55.91(1C), 69.75(1C), 109.59(1C), 111.03(1C), 117.78(1C), 122.17(1C), 127.57(1C), 133.57(1C),

141.66(1C), 149.12(1C), 150.72(1C), 165.56(1C), 170.41(1C)

[0119] **[실시예 10] (E)-4-(3-(3-(알릴티오)-1-아이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일아미노)-3-옥소프로프-1-에닐)-1,2-페닐렌 다이아세테이트((E)-4-(3-(3-(allylthio)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-ylamino)-3-oxoprop-1-enyl)-1,2-phenylene diacetate; 화합물 10)의 합성**

[0120] 

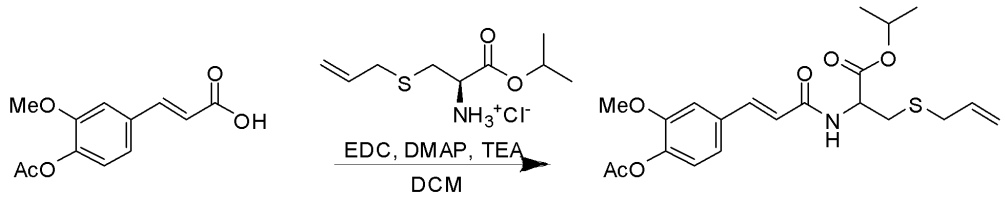
[0121] 3,4-다이아세톡시신남산(3,4-diacetoxycinnamic acid, 200mg, 0.85mmol)을 DCM(5mL)에 녹인 후, DMAP(5mg, 0.04mmol), EDC(200mg, 1.02mmol), TEA(0.94mL, 4.24mmol) 및 화합물 **7**(240mg, 1.02mmol)을 넣어주었다. 3시간 동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(10mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **10**을 수득하였다(하얀색 고체, 200mg, 수율 60%).

[0122] R_f=0.4 (EA:Hex=1:1)

[0123] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 1.23(d, 6H), 2.24(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.94(m, 2H), 3.10(d, 2H), 4.83(m, 1H), 5.03(m, 2H), 5.09(m, 1H), 5.70(m, 1H), 6.36(m, *J*=16, 1H). 6.45(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.31(m, 2H), 7.53(d, *J*=16, 1H)

[0124] ^{13}C NMR (100M Hz $CDCl_3$) : δ 20.55(1C), 21.67(1C), 32.80(1C), 35.29(1C), 52.16(1C), 69.82(1C), 117.85(1C), 121.08(1C) 122.40(1C), 123.78(1C), 126.22(1C), 133.52(1C), 133.55(1C), 139.98(1C), 142.37(1C), 143.09(1C), 164.86(1C), 167.96(1C), 168.01(1C), 170.22(1C)

[0125] **[실시예 11] (E)-아이소프로필 2-(3-(4-아세톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미도)-3-(알릴티오)프로파노에이트((E)-isopropyl 2-(3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylamido)-3-(allylthio)propanoate; 화합물 11)의 합성**

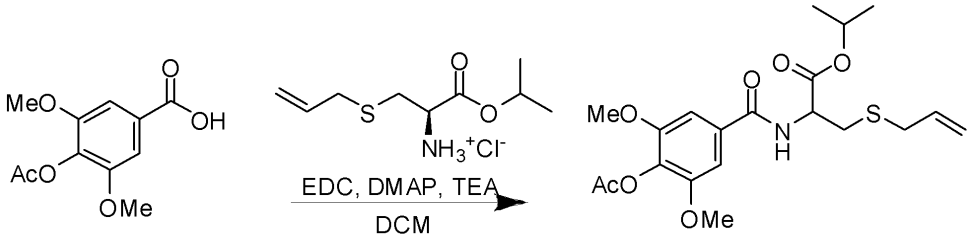
[0126] 

[0127] 3-메톡시-4-아세톡시신남산(3-methoxy-4-acetoxycinnamic acid, 200mg, 0.85mmol)을 DCM(5mL)에 녹인 후, DMAP(5mg, 0.04mmol), EDC(190mg, 1.16mmol), TEA(0.68mL, 4.84mmol), 화합물 **7**(280mg, 1.16mmol)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(10mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **11**을 수득하였다(하얀색 고체, 300mg, 수율 75%).

[0128] R_f=0.4 (EA:Hex=1:1)

[0129] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 1.30(d, 6H), 2.34(s, 3H), 3.11(m, 2H), 3.08(d, 2H), 3.87(s, 3H), 4.90(m, 1H), 5.08(m, 2H), 5.14(d, 1H), 5.74(m, 1H), 6.42(d, 1H), 6.44(d, *J*=16, 1H), 7.04(d, 1H), 7.13(s, 1H), 7.20(d, 1H), 7.61(d, *J*=16, 1H)

[0130] **[실시예 12] 아이소프로필 2-(4-아세톡시-3,5-다이메톡시벤즈아미도)-3-(알릴티오)프로파노에이트(isopropyl 2-(4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzamido)-3-(allylthio)propanoate; 화합물 12)의 합성**

[0131] 

[0132] 4-아세톡시-3,5-다이메톡시벤조산(4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoic acid, 940mg, 3.91mmol)을 DCM(10mL)에 녹인 후, DMAP(30mg, 0.20mmol), EDC(900mg, 4.70mmol), TEA(4.35mL, 20.0mmol) 및 화합물 **7**(1.13g, 4.70mmol)을 넣어주었다. 3시간동안 반응시킨 후 물로 반응을 종결하고, DCM(15mL X 3회)으로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거한 후 필터 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA:Hex=1:1)로 정제시켜 목적 화합물 **12**을 수득하였다(하얀색 고체, 1.0g, 수율 84%).

[0133] R_f=0.4 (EA:Hex=1:1)

[0134] ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) : δ 1.26(d, 6H), 2.30(s, 3H), 3.00(m, 2H), 3.11(d, 2H), 3.85(s, 6H), 4.87(m, 1H), 5.07(m, 2H), 5.10(d, 1H), 5.70(m, 1H), 6.83(d, 1H), 7.01(s, 2H)

[0135] ^{13}C NMR (100M Hz $CDCl_3$) : δ 20.36(1C), 21.68(1C), 32.78(1C), 32.87(1C), 35.28(1C), 52.43(1C), 56.34(1C), 69.94(1C), 103.92(1C), 117.88(1C), 126.89(1C), 127.89(1C), 131.58(1C), 152.29(1C), 166.43(1C), 167.98(1C), 168.22(1C), 170.32(1C)

[0136] **[실험예 1] 아세틸콜린에스테라제(AChE) 및 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 시험(*In vitro* assay)**

[0137] 상기 실시예에서 제조된 S-알릴 시스테인 유도체에 대하여, AChE 및 BuChE 억제 활성을 문헌[Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, B.; Featherstone, R.M. Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 88-95]에 보고된 비색 측정 방법에 의해 30 ℃에서 평가하였다.

[0138] AChE 억제 활성용 분석 용액은 0.1M 포스페이트 완충액(pH 8), 0.3 mM 5,5'-디티오-비스(2-니트로벤조산)(DTNB, 엘만 시약), 0.02 단위의 AChE(Sigma Chemical Co., 소 적혈구로부터), 및 효소 반응의 기질로서 0.5 mM 아세틸티오콜린 요오다이드로 이루어졌다. 상기 시험 화합물을 상기 분석 용액에 가하고 30℃에서 5 분 동안 상기 효소와 예비 배양하였다. 상기 기간 후에, 상기 기질을 가하였다. 412 nm에서의 흡광도 변화를 미세플레이트 판독기 디지스캔(Digiscan) 340T를 사용하여 5 분간 기록하고, 반응 속도를 비교하고, 시험 화합물의 존재로 인한 억제%를 계산하였다. 상기 반응 속도는 최소한 3 회 측정치를 사용하여 계산하였으며, 시험 화합물의 존재로 인한 억제%는 상기 화합물이 없는 대조군에 대해 계산하였다. 50%의 AChE 억제를 생성시키는 화합물 농도(IC_{50})를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0139] 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 S-알릴 시스테인 유도체는 대조군인 갈란타민과 비교하였을 때 아세틸콜린에스테라제(AChE) 억제 활성에서 효과가 없는 것으로 나타냈다.

[0140] BuChE 억제 활성용 분석 용액은 인간 혈청으로부터의 부티릴콜린에스테라제 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 부티릴티오콜린 요오다이드로 이루어졌다. 효소 활성을, 412 nm에서의 흡광도를 미세플레이트 판독기 디지스캔 340T를 사용하여 5 분간 측정함으로써 측정하였다. 시험 화합물을 30 ℃에서 10 분 동안 상기 효소와 예비 배양하였다. 상기 반응 속도는 최소한 3 회 측정치를 사용하여 계산하였다. IC_{50}은 억제제가 없는 경우에 대해 효소 활성을 50% 감소시키는 각 화합물의 농도로서 정의된다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0141] 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 S-알릴 시스테인 유도체는 갈란타민 대조화합물과 동등

이상의 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성을 나타내었다

표 1

[0142]

실시 화합물	AChE 저해 IC_{50} (μM)	BuChE 제해 IC_{50}(μM)
화합물 1	> 470	< 470
화합물 2	> 260	> 260
화합물 3	> 270	50.72±1.44
화합물 4	> 270	< 270
화합물 5	> 250	16.98±0.90
화합물 6	> 250	> 250
화합물 7	> 420	47.44±0.74
화합물 8	> 260	32.21±0.61
화합물 9	> 250	74.72±0.074
화합물 10	> 220	73.00±0.33
화합물 11	> 230	12.80±0.649
화합물 12	> 240	69.15±0.065
대조군(측정값) Galantamine	1.7±0.9	9.4±2.5