

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0046450 (43) 공개일자 2016년04월29일
---	------------------------------------	--

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/095 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)	(71) 출원인 한밭대학교 산학협력단 대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
(21) 출원번호 10-2014-0142310	(72) 발명자 박정호 대전광역시 유성구 노은서로 130-12
(22) 출원일자 2014년10월21일 심사청구일자 2014년10월21일	장미 대전광역시 유성구 궁동로18번길 21-7(궁동), 207 김재관 대전광역시 유성구 전민로 20-1 정화주택 402호
	(74) 대리인 특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 신규한 트립타민 컨쥬게이트 화합물 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 트립타민 유도체와 항산화제 유도체를 클릭 반응을 통해 컨쥬게이트시킨 신규 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 화합물 및 이를 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 화합물은 아세틸콜린에스터라제(AChE; acetylcholinesterase) 및 부티릴콜린에스터라제(BuChE; butyrylcholinesterase)의 콜린에스터라제(ChE; cholinesterase)에 대한 저해활성을 나타내어 퇴행성 질환의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다. 특히, 본 발명의 트립타민 컨쥬게이트 화합물은 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부티릴콜린에스터라제(BuChE) 저해활성 특성을 갖는다.

본 발명의 약제학적 조성물은 콜린에스터라제(ChE)의 활성을 저해하는 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 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.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014011619

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 일반기초연구지원

연구과제명 천연항산화제 유도체를 이용한 콜린에스터분해효소 저해제 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한밭대학교

연구기간 2012.05.01 ~ 2015.04.30

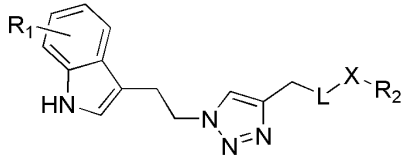
명세서

청구범위

청구항 1

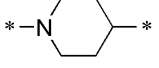
하기 화학식 1로 표시되는 트립타민 컨쥬게이트 화합물:

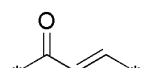
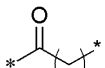
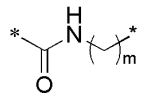
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 은 수소, (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시이고;

L은 NH, O 또는  이고;

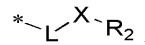
X는 단일결합, , ,  또는  이고;

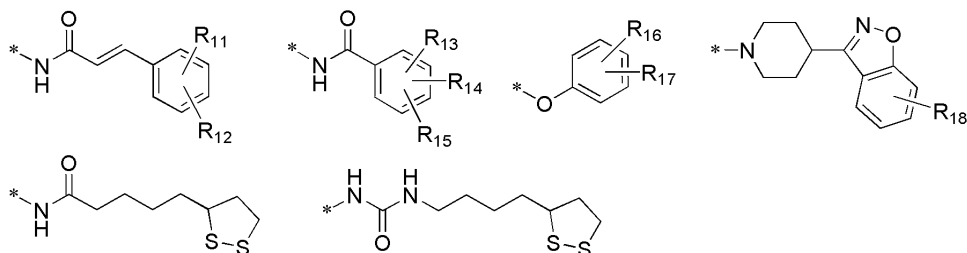
m은 1 내지 5의 정수이고;

R₂는 (C6-C20)아릴, (C3-C20)헤테로아릴 또는 5원 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고, 상기 R₂의 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로젠, (C1-C10)알콕시, (C1-C10)알킬카보닐옥시, 히드록시 및 (C1-C10)알킬카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기  는 하기 구조에서 선택되는 것을 특징으로 하는 트립타민 컨쥬게이트 화합물.



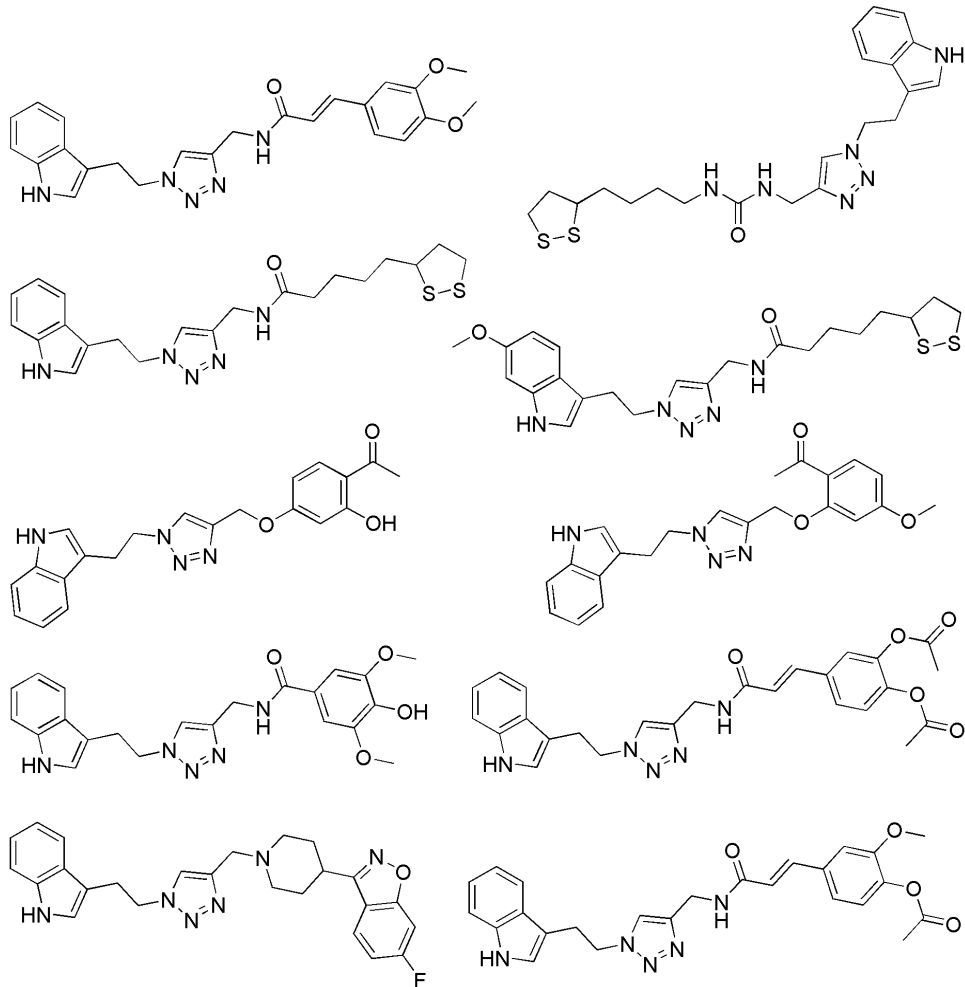
[상기 구조에서, R₁₁ 내지 R₁₇은 각각 독립적으로 (C1-C10)알콕시, (C1-C10)알킬카보닐옥시, 히드록시 및 (C1-C10)알킬카보닐이고;

R₁₈은 할로젠이다.]

청구항 3

제 2항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 트립타민 컨쥬게이트 화합물.



청구항 4

제 1항 내지 제 3항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물.

청구항 6

제 1항 내지 제 3항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 트립타민 유도체와 항산화제 유도체를 클릭 반응을 통해 컨쥬게이트시킨 신규 트립타민 컨쥬게이트

(conjugated) 화합물 및 이를 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명에 따른 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 화합물은 아세틸콜린에스터라제(AChE; acetylcholinesterase) 및 부티릴콜린에스터라제(BuChE; butyrylcholinesterase)의 콜린에스터라제(ChE; cholinesterase)에 대한 저해 활성을 나타내어 퇴행성 질환, 구체적으로 뇌신경질환(파킨슨씨병, 알츠하이머병 등), 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘 및 암의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다. 특히, 본 발명의 트립타민 컨쥬게이트 화합물은 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부티릴콜린에스터라제(BuChE) 저해활성 특성을 갖는다.

[0003] 본 발명의 약제학적 조성물은 콜린에스터라제(ChE)의 활성을 저해하는 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 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.

배경 기술

[0004] 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 발병원인이 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.

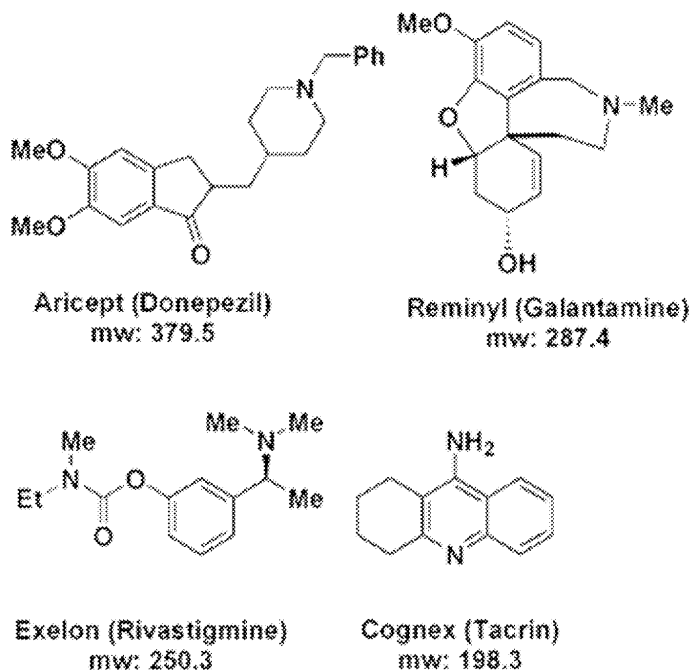
[0005] 알츠하이머병(AD)을 근본적으로 치료하기 위해서는 AD 환자의 뇌에서 발견되는 주 병변들의 제거와 인지학습기능의 손상을 예방하거나 억제할 수 있는 물질을 개발하여야 한다. 인지기능을 개선을 위해 시냅스 간격에 콜린성신경계를 보충하기 위한 방법으로는 a)아세틸콜린의 합성을 증진시키는 방법, b)아세틸콜린의 유리를 증진시키는 방법, c)아세틸콜린의 분해를 억제하는 방법 및 d)아세틸콜린 수용체를 직접 자극해 주는 방법 등이 있다.

[0006] 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 콜린에스터라제(ChE)를 억제하는 억제제를 이용하는 연구가 진행되어 오고 있다. 콜린에스터라제는 아세틸콜린에스터라제(AChE)와 부티콜린에스터라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는다.

[0008] AChE는 막브레인-결합 효소(membrane-bound enzyme)로, 뇌, 근육 및 콜린성 뉴런에 존재한다. 포유류 뇌에 있어서, AChE의 대부분은 막브레인-결합 G4 형태로 존재하며, 뉴런이 퇴화함에 따라 감소한다. 이는 콜린성 시냅스에서 AChE에 의해 신경전달물질인 아세틸콜린이 가수분해가 일어나게 된다. BChE는 신경교(neuroglia)에서 발견되고, 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.

[0009] 이전에는 아세틸콜린에스터라제 억제제에 관한 합성이나 개발이 주가 되어 왔지만 최근 연구에서는 AD 뇌에서 부티콜린에스터라제가 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: 레미니일(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 IC₅₀ 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

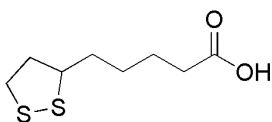
[0010]

[0011]

이제까지 대부분의 연구는 선택적 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제들에도 초점을 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.

[0012]

한편, 리포익산은 강력하고 유효한 항산화제로, 하기 화학식으로 표시되는 알파-리포익산 (Alpha Lipoic Acid = ALA, 이하 '리포익산'으로 기재함)은 지질(Lipids)에 용해되기 때문에 리포익산(Lipoic Acid)으로 명명된다:



[0013]

[0014]

리포익산 등과 같은 항산화제는 인체가 독성화합물에 압도될 때 야기되는 산화적 스트레스(Oxidative Stress)와 연관된 대부분의 질환을 효율적으로 예방하고 치유할 수가 있다. 치유 가능한 질환으로서는 치매(파킨슨씨병, 알츠하이머병 등)와 같은 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암 등이다.

[0015]

한편, 상기 치매와 관련하여, 알츠하이머 치매뿐 아니라 혈관성 치매의 인지기능 저하도 콜린 결핍과 관련이 있다. 콜린 형성을 담당하는 전뇌 기저부(basal forebrain)는 관통세동맥 (penetrating arterioles)에 의해 혈액 공급을 받는데 이 혈관들은 고혈압에 쉽게 영향을 받는다. 콜린은 전뇌 기저부(basal forebrain)에 있는 브로카 대각대(diagonal band of Broca), 내측 중격핵(medial septal nuclei), 그리고 마이너트기저핵(nucleus basalis of Meynert)에서 생성되며 대뇌 백질을 경유하여 대뇌 피질로 전달된다. 혈관성 치매환자의 전두엽에서 흔히 관찰되는 열공성 뇌경색이나 백질변성에 의하여 대뇌 피질로 가는 콜린 경로가 차단되어 실행기능

(executive function)과 주의집중력에 장애가 초래될 수 있다. 생화학적으로는 혈관성 치매환자의 대뇌 피질, 해마, 선조체, 그리고 뇌척수액에서 아세틸콜린 활동도가 저하되었다. 이런 해부학적 또는 생화학적 증거가 혈관성 인지장애 환자에게 콜린에스테라제 억제제 효용성을 제시하였다. 현재 알츠하이머 치매의 동반여부에 관계 없이 혈관성 인지 장애 환자에게 콜린에스테라제 억제제 치료가 이용되고 있다. 즉, 이러한 콜린에스테라제 억제제로 아세틸콜린의 대사를 감소시키고 뇌에서의 콜린성 뇌신경 연결부위에서의 아세틸콜린의 작용을 증대시킨다.

[0016] 콜린에스테라제의 활성을 저해시켜 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환을 치료하기 위한 다양한 항산화제 유도체와 트립타민 유도체의 컨쥬게이트 화합물에 대하여 아직 보고된 것이 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0017] (특허문헌 0001) KR 10-2010-0121047

(특허문헌 0002) WO 9902154

(특허문헌 0003) EP 1251131

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 본 발명자들은 알츠하이머병 치료제를 개발하기 위해 연구를 수행한 결과, 다양한 항산화제 유도체와 트립타민 유도체를 컨쥬게이트시킨 신규 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 화합물이 콜린에스테라아제 활성을 저해하는 효과가 있음을 확인하였으며, 또한 콜린에스테라제 중 선택적으로 부틸콜린에스테라제(BuChE) 활성을 저해하는 효과가 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0019] 따라서, 본 발명의 목적은 콜린에스테라제(ChEs) 저해 활성을 갖는 신규한 트립타민 컨쥬게이트 화합물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 다른 목적은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

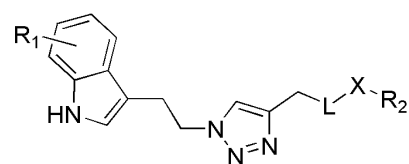
[0021] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 부틸콜린에스테라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 화합물을 제공한다:

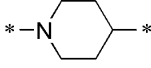
[0024] [화학식 1]

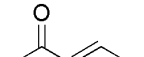
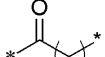
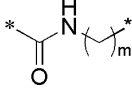


[0025]

[0026] 상기 화학식 1에서,

[0027] R₁ 은 수소, (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시이고;

[0028] L은 NH, O 또는  이고;

[0029] X는 단일결합, , ,  또는  이고;

[0030] m은 1 내지 5의 정수이고;

[0031] R₂는 (C6-C20)아릴, (C3-C20)헤테로아릴 또는 5원 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고, 상기 R₂의 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로젠, (C1-C10)알콕시, (C1-C10)알킬카보닐옥시, 히드록시 및 (C1-C10)알킬카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0032] 본 발명의 다른 측면은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0033] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0034] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.

발명의 효과

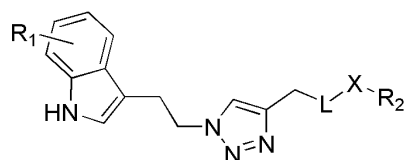
[0035] 본 발명의 트립타민 컨쥬게이트 화합물은 인체에 무해하고 AChE 저해제에 의한 부작용이 적을 뿐만 아니라 콜린 에스터라제 형태 중 최근 많은 관심을 가지고 있는 BuChE만을 선택적으로 저해함과 동시에 아주 강력한 저해활성을 가지고 있다. 따라서, 본 발명의 트립타민 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 약제학적 조성물 내에 함유하여 퇴행성 질환, 구체적으로 뇌신경질환(파킨슨씨병, 알츠하이머병 등), 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘 및 암의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 퇴행성 질환, 구체적으로 뇌신경질환(파킨슨씨병, 알츠하이머병 등), 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

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 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 화합물을 제공한다:

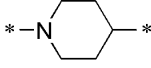
[0038] [화학식 1]

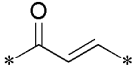
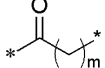
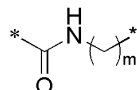


[0039]

[0040] 상기 화학식 1에서,

[0041] R₁은 수소, (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시이고;

[0042] L은 NH, O 또는  이고;

[0043] X는 단일결합, , ,  또는  이고;

[0044] m은 1 내지 5의 정수이고;

[0045] R₂는 (C6-C20)아릴, (C3-C20)헤테로아릴 또는 5원 내지 6원의 헤테로시클로알킬이고, 상기 R₂의 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 할로겐, (C1-C10)알콕시, (C1-C10)알킬카보닐옥시, 히드록시 및 (C1-C10)알킬카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0046] 본 발명에 따른 화학식 1의 트립타민 컨쥬게이트(conjugated) 화합물은 신규한 화합물로서, 아세틸콜린에스터라제(AChE)와 부틸콜린에스터라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는 콜린에스터라제 저해 활성을 가지고 있어 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 유효성분으로 유용하다. 특히, 본 발명의 트립타민 컨쥬게이트 화합물은 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부틸콜린에스터라제(BuChE)에 대해 우수한 저해활성 특성을 갖는다.

[0047] 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, 헥실, 옥틸 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

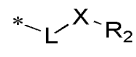
[0048] 본 발명에 기재된 용어 「알콕시」는 O-알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 「알킬」은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알콕시 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

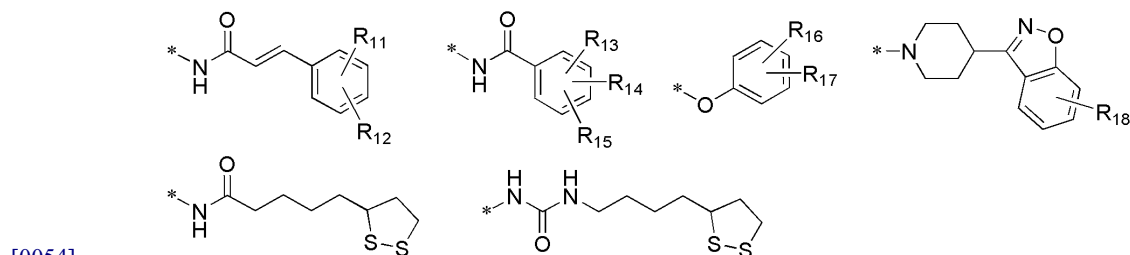
[0049] 본 발명에 기재된 용어 「아릴」은 하나의 수소 제거에 의해서방향족 탄화수소로부터 유도된유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 인덴일(indenyl), 플루오레닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0050] 본 발명에 기재된 용어 「헤테로아릴」은 방향족 고리 골격 원자로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 방향족 고리 골격 원자가 탄소인 아릴 그룹을 의미하는 것으로, 5 내지 6원 단환 헤테로아릴, 및 하나 이상의 벤젠환과 축합된 다환식 헤테로아릴이며, 부분적으로 포화될 수도 있다. 또한, 본 발명에서의 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로아릴이 단일결합으로 연결된 형태도 포함한다. 상기 헤테로아릴의 예는 피롤, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피리딘, 피리미딘, 옥사졸, 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 이미다졸, 벤조이미다졸, 이소옥사졸, 벤조이소옥사졸, 티오펜, 벤조티오펜, 퓨란, 벤조퓨란 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0051] 본 발명에 기재된 용어 「헤테로사이클로알킬」은 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 고리로, 피롤리딘, 다이티올란, 모폴린, 이미다졸리딘, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로퓨란 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0052] 본 발명에 기재된 용어 「할로겐」은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.

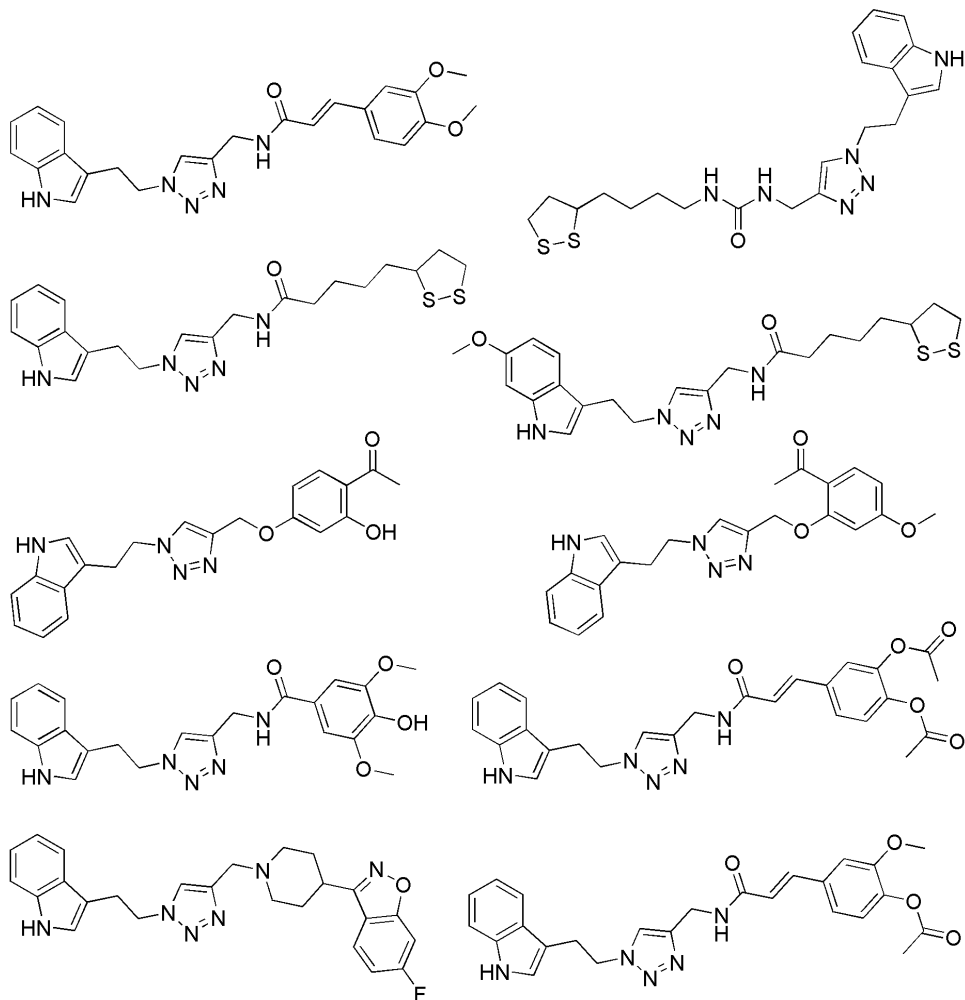
[0053] 본 발명의 일 구현예에서 상기  는 하기 구조에서 선택된다.



[0055] [상기 구조에서, R₁₁ 내지 R₁₇은 각각 독립적으로 (C1-C10)알콕시, (C1-C10)알킬카보닐옥시, 히드록시 및 (C1-C10)알킬카보닐이고;

[0056] R₁₈은 할로겐이다.]

[0057] 본 발명의 일 구현예에서 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물은 하기 화합물로부터 선택될 수 있다:

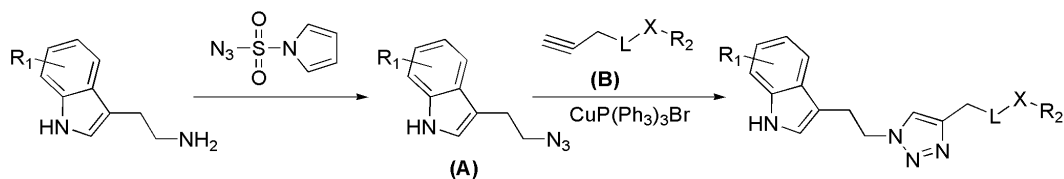


[0058]

[0059] 본 발명에 따른 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물 화합물들은, 이후 설명하는 바와 같이, 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있으며, 하기의 제조방법들은 일부 예시에 지나지 않으며, 그 이외의 방법들도 존재할 수 있음은 물론이다.

[0060] 예를 들어, 상기 화학식 1의 트립타민 컨쥬게이트 화합물들은 하기와 같이 아자이드 화합물(A)과 알킨 화합물(B)의 클릭 반응으로 통해 합성될 수 있다:

[0061] [반응식 1]



[0062]

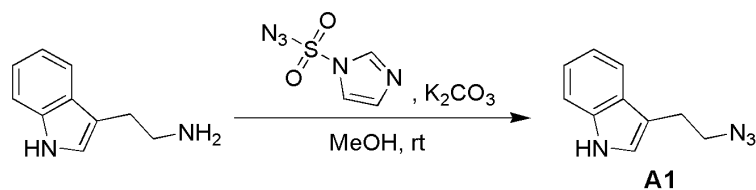
[0063] 경우에 따라 상기 반응 생성물을 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정과 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제할 수 있다.

[0064] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 트립타민 컨쥬게이트 화합물은 물 또는 기타 유기 용매와 함께 수화물 또는 용

매화물을 형성할 수 있다. 이러한 수화물 또는 용매화물도 마찬가지로 본 발명의 범주 내에 포함된다. 염 및 용매화물의 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.

- [0065] 상기 본 발명에 따른 신규 트립타민 컨쥬게이트 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 전구약물은 우수한 콜린 에스테라제 억제 작용을 나타낸다.
- [0066] 본 발명의 다른 측면은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0067] 상기 퇴행성 질환은 구체적으로 파킨슨 병, 알츠하이머병과 같은 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘 및 암을 포함한다.
- [0068] 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, 게스 티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤 린 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.
- [0069] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제 학적 분야에서 통상적인 제제 예를 들면 정제, 캡슐제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비 경구 투여용 제제로 제조하여, 상기 퇴행성 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0070] 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테 린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진 산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엡센스, 딸기 엡센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다. 이러한 부형제의 비율 및 성 질은 선택된 정제의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여경로 및 표준 약제 실무에 의해 결정될 수 있다.
- [0071] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 트립타민 화합물의 인체에 대한 투여용량은 총 1일 용량 범위는 0.1 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 있다.
- [0072] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분 으로 함유하는 부티릴콜린에스테라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 트립타민 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분 으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.
- [0074] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코 렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료 수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0075] 이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하 는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0076] [제조예 1] 트립타민 아자이드 화합물 **A1**의 제조

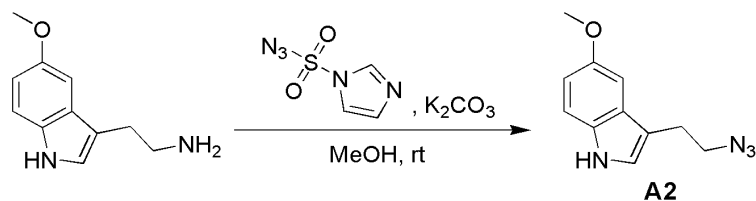


[0077]

[0078] 트립타민(Tryptamine) (600 mg, 37.4 mmol)을 메탄올 (10 mL)에 녹인 후 이미다졸 술폰일 아자이드 (648 mg, 37.4 mmol)와 K_2CO_3 (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 DCM으로 워-업(work-up)한 후, 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산=1/3 v/v)로 정제시켜 트립타민 아자이드 화합물 **A1**를 수득하였다(노란색 오일상, 150mg, 수율 60%).

[0079] IR (KBr, v , cm^{-1}) : 3413(NH), 2091(azide, N_3); 1H NMR ($CDCl_3$, 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)

[0080] [제조예 2] 트립타민 아자이드 화합물 **A2**의 제조

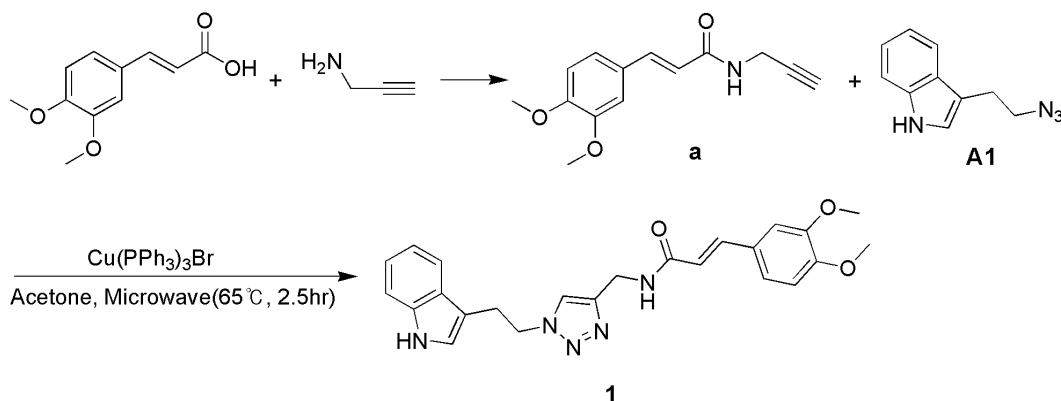


[0081]

[0082] 5-메톡시 트립타민 (300 mg, 1.58 mmol)을 메탄올 (5 mL)에 녹인 후 이미다졸 술폰일 아자이드 (492 mg, 2.84 mmol)와 K_2CO_3 (283 mg, 2.05 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 DCM으로 워-업(work-up)한 후, 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산=1/3 v/v)로 정제시켜 트립타민 아자이드 화합물 **A2**를 수득하였다(노란색 오일상, 150 mg, 수율 60 %).

[0083] IR (KBr, v , cm^{-1}) : 3412(NH), 2093(azide, N_3); 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 3.00(m, 2H), 3.53(t, $J=6.8Hz$, 2H), 3.85(s, 1H), 6.85(m, 1H), 6.99(d, $J=2.4Hz$, 1H), 7.03(d, $J=2.4Hz$, 1H), 7.23(m, 1H), 7.90(s, 1H)

[0084] [실시예 1] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 1의 합성



[0085]

[0086] 화합물 a의 제조

[0087] 3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴산(3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylic acid) (500 mg, 2.40 mmol)를 DCM (60 mL)에 녹인 다음, HOBT(hydroxybenzotriazole) (40 mg, 0.24 mmol), EDC(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) (550 mg, 2.89 mmol), DIPEA(N,N-diisopropylethylamine) (1.25 mL, 7.20 mmol)과 프로파길아민 (0.19 mL, 2.88 mmol)을 넣어주고 밤새도록 반응시켰다. 반응이 완료되면 DCM과 물로 워-업(work-up)한 후, 수득된 유기층을 MgSO₄로 수분을 제거하여 감압필터한 뒤 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA : DCM = 1 : 4 부피비)로 정제시켜 화합물 a를 수득하였다(수율 40 %).

[0088] TLC 확인 : DCM : MeOH = 19 : 1, R_f=0.6

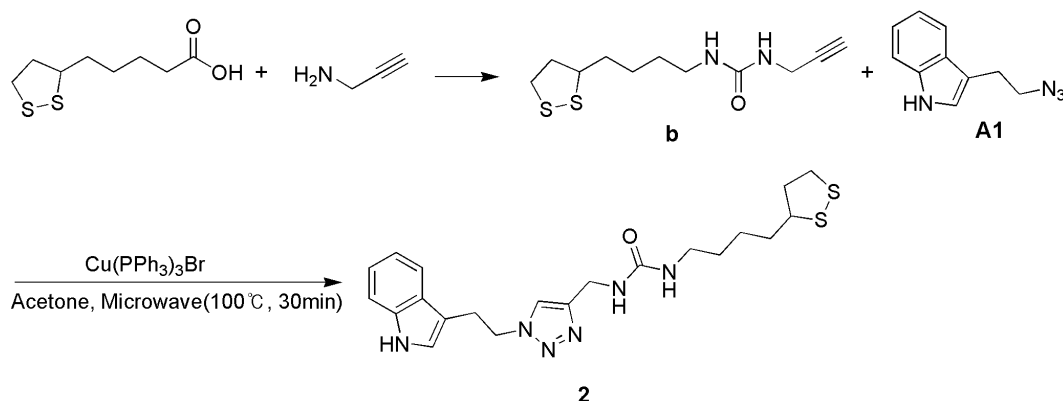
[0089] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.22(d, 2Hz, 1H), 3.87(s, 6H), 4.16(q, 2Hz, 2H), 5.64(bs, 1H), 6.22(d, 16.4Hz, 1H), 6.83(d, 8Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.06(d, 8Hz, 1H), 7.55(d, 16.4Hz, 1H)

[0090] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 1의 제조

[0091] 화합물 a (100 mg, 0.408 mmol)을 아세톤 (4 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 A1 (83.5 mg, 0.448 mmol)과 Cu(PPh₃)₃Br (37.13 mg, 0.04 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C, 2.5hr). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(디클로로메탄(DCM)/에틸아세테이트(EA)=1/1 v/v, R_f=0.15). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 1을 수득하였다(흰색 고체, 150 mg, 수율 85%).

[0092] 녹는점 : 160°C; ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 3.19(t, J=7.6Hz, 2H), 3.73(s, 6H), 4.35(d, J=2.4Hz, 2H), 4.55(t, J=7.6Hz, 2H), 6.49(d, J=15.6Hz, 1H), 6.93(s, J=4Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.02(t, J=7.6Hz, 1H), 7.05(d, J=12Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.08(d, J=12Hz, 1H), 7.28(d, J=7.6Hz, 1H), 7.39(d, J=15.6Hz, 1H), 7.49(d, J=7.6Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.42(t, J=2.4Hz, 1H), 10.83(s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 26.5, 34.8, 50.3, 55.8, 56.0, 110.5(2C), 111.9, 112.2, 118.6, 118.9, 120.1, 121.5, 121.7, 123.3, 123.6, 127.3, 128.1, 136.6, 139.5, 145.1, 149.3, 150.6, 165.6; ESI-HRMS: [MH]⁺ 432.49 (calcd 432.2).

[0093] [실시예 2] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 2의 합성



[0094]

[0095] 화합물 b의 제조

[0096] 알파 리포익산(alpha lipoic acid) (300 mg, 1.45 mmol)을 용해시킨 후 TEA(triethyl amine) (0.2 mL, 1.453mmol), DPPA(diphenyl phosphorazidate) (0.31 mL, 1.453 mmol)을 넣고 80°C에서 15분 동안 교반하였다. 프로파길 아민 (0.1 mL, 1.453mmol)을 적가하고 교반하였다. 반응완료 후 물을 넣고 에틸아세테이트(EA)로 추출하였다(2회). 유기층을 물로 추출 후 브린(brine)으로 추출하였다. 유기층에 MgSO₄로 수분을 제거하여 감압필터한 뒤 감압농축하였다. 얻어진 잔여물에 에테르를 조금 넣고 교반 후 여과하여 화합물 b를 수득하였다(327mg, 87%).

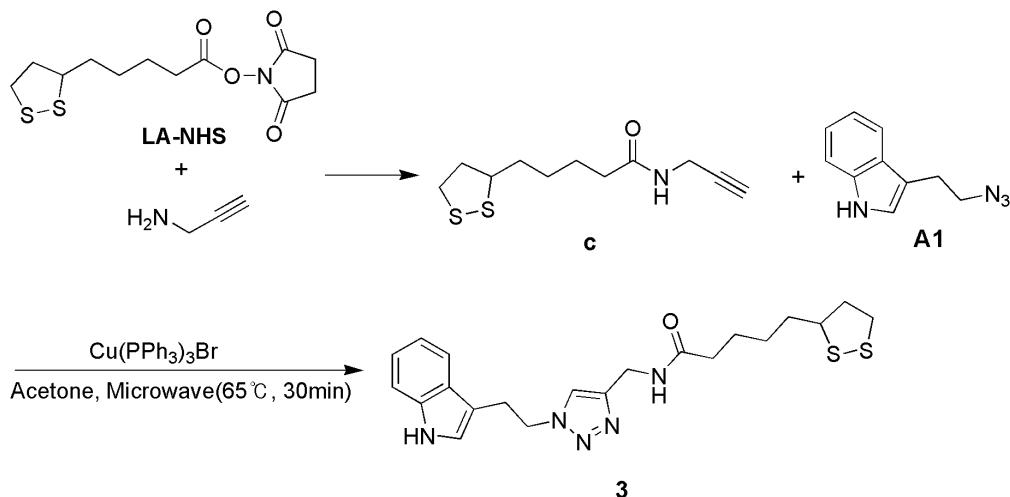
[0097] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.45(m, 4H), 1.65(m, 3H), 1.89(m, 1H), 2.18(s, 1H), 2.43(m, 1H), 3.07(m, 2H), 3.19(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.94(m, 2H), 4.65(bs, 1H), 4.73(bs, 1H)

[0098] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 2의 제조

[0099] 화합물 b (77 mg, 0.315 mmol)을 acetone 4mL에 아세톤 (4 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 A1 (64.42 mg, 0.346 mmol)과 Cu(pph₃)₃Br (29.2 mg, 0.035 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 100°C, 30min). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(DCM/EA=1/1 v/v, R_f=0.1). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 1을 수득하였다(노란색 오일상, 125 mg, 수율 89%).

[0100] ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.30(m, 4H), 1.48(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.81(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.93(m, 2H), 3.06(m, 1H), 3.11(m, 1H), 3.18(t, J=7.6Hz, 2H), 3.54(m, 1H), 4.14(d, J=6Hz, 2H), 4.54(t, J=7.6Hz, 2H), 5.88(t, J=5.6Hz, 1H), 6.17(t, J=5.6Hz, 1H), 6.93(t, J=7.4Hz, 1H), 7.02(t, J=7.4Hz, 1H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 7.28(d, J=8Hz, 1H), 7.49(d, J=7.6Hz, 1H), 7.65(m, 1H), 7.85(s, 1H), 10.82(s, 1H); ; ¹³C NMR (DMSO, 100MHz) δ 21.61, 25.16, 25.20, 29.73, 29.73, 30.64, 33.62, 35.28, 35.42, 45.99, 51.75, 105.72, 106.82, 113.26, 114.61, 117.24, 118.14, 121.97, 125.08, 128.53, 131.48, 153.97; ESI-HRMS: [MH]⁺ 445.1 (calcd 445.1).

[0101] [실시예 3] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 3의 합성



[0102]

[0103] 화합물 c의 제조

[0104] LA-NHS (300 mg, 0.99 mmol)를 DCM (5 mL)에 용해 후 프로파길아민 (0.056 mL, 0.99 mmol)과 TEA (3.069 mL, 4.94 mmol)를 넣고 상온에서 6시간동안 교반시켰다. 반응 완결 확인(MC : MeOH = 9 : 1으로 TLC 확인, $R_f=0.6$)하고, 반응 완료되면 물로 워-업(work-up)한 후 $MgSO_4$ 로 수분을 제거하여 감압필터한 뒤 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC : MeOH = 19 : 1 부피비)로 정제시켜 화합물 c를 수득하였다(수율 85%).

[0105] TLC 확인 : DCM : MeOH = 9 : 1, $R_f=0.6$

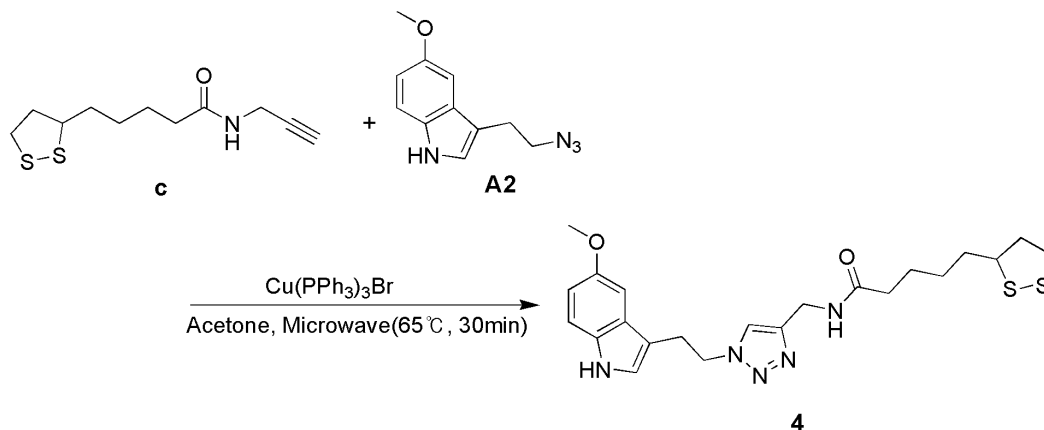
[0106] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1.43(m, 2H), 1.64(m, 4H), 1.87(m, 1H), 2.16(m, 3H), 2.41(m, 1H), 3.27(m, 2H), 3.76(m, 1H), 4.01(m, 2H), 5.56(s, 1H)

[0107] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 3의 제조

[0108] 화합물 c (151.71 mg, 0.952 mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 A1 (195 mg, 1.047 mmol)과 $Cu(PPh_3)_3Br$ (88 mg, 0.095 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C, 30min). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(DCM/EA=1/1 v/v, $R_f=0.1$). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 3을 수득하였다(노란색 오일상, 220 mg, 수율 89%).

[0109] 1H NMR ($DMSO$, 400MHz) δ 1.38(m, 2H), 1.62(m, 5H), 1.85(m, 1H), 2.12(t, $J=7.2Hz$, 2H), 2.41(m, 1H), 3.08(m, 2H), 3.31(t, $J=7.2Hz$, 2H), 3.51 m, 1H), 4.38(d, $J=4.6Hz$, 2H), 4.57(t, $J=6.8Hz$, 2H), 6.96(t, $J=7.2Hz$, 1H), 7.04(d, $J=7.2Hz$, 1H), 7.07(s, 1H), 7.31(d, $J=7.6Hz$, 1H), 7.51(d, $J=8Hz$, 1H), 7.68(t, $J=6.8Hz$, 1H), 7.87(s, 1H), 8.22(s, 1H), 10.82(s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO$, 100MHz) δ 25.3, 26.5, 28.8, 34.5, 34.8, 36.0, 38.4, 40.2, 50.9, 56.4, 110.6, 111.6, 118.1, 119.3, 122.0, 122.8, 122.9, 126.9, 136.3, 144.5, 173.2; ESI-HRMS: $[MH]^+$ 460.63 (calcd 460.1).

[0110] [실시예 4] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 4의 합성

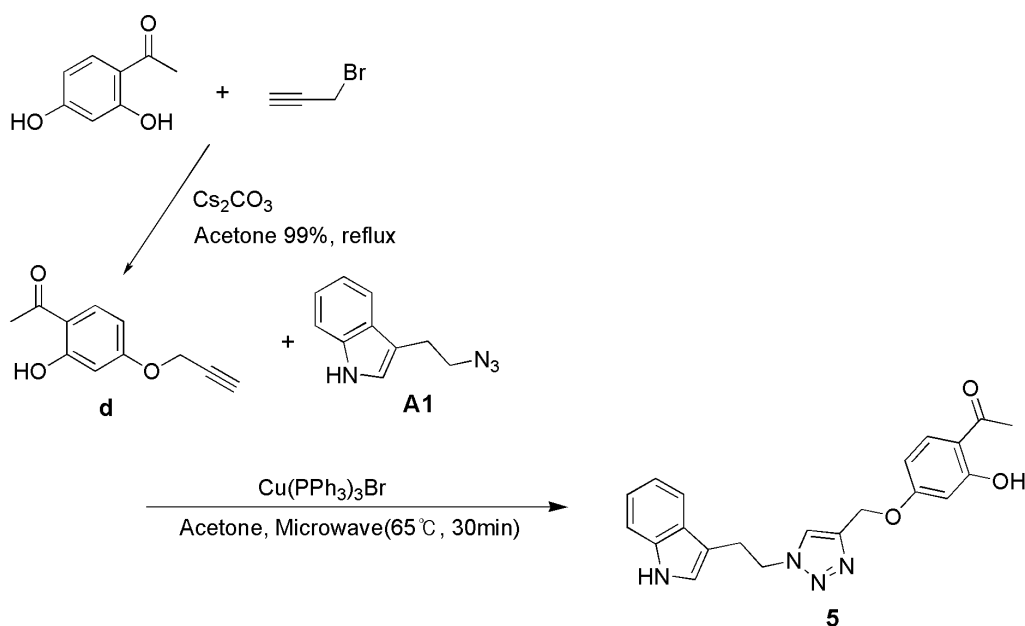


[0111]

[0112] 화합물 **c** (151.71 mg, 0.952 mmol)을 아세톤 (4 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 **A2** (195 mg, 1.047 mmol)과 $\text{Cu(PPh}_3)_3\text{Br}$ (88 mg, 0.095 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C, 30min). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(DCM/EA=1/1 v/v, R_f =0.1). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **4**를 수득하였다(노란색 오일상, 346 mg, 수율 70%).

[0113] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.27(m, 2H), 1.38(m, 3H), 1.59(m, 1H), 1.79(m, 1H), 2.03(t, J =7.6Hz, 2H), 2.34(m, J =Hz, 1H), 3.07(m, 2H), 3.15(t, J =7.0Hz, 2H), 3.54(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.20(d, J =5.0Hz, 2H), 4.53(t, J =7.0Hz, 2H), 6.66(d, J =9.0Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.16(d, J =9.0Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.22(t, J =5.8Hz, 1H), 10.66(s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 20.33, 21.58, 23.88, 29.59, 29.82, 31.03, 33.47, 35.24, 41.13, 51.01, 51.48, 94.99, 105.64, 107.29, 117.96, 118.51, 122.37, 126.43, 127.10, 133.44, 148.95, 188.14; ESI-HRMS : $[\text{MH}]^+$ 460.63 (calcd 460.1).

[0114] [실시예 5] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 5의 합성



[0115]

[0116] 화합물 **d**의 제조

[0117] 2,4-디하이드록시아세토폰 (1.15 g, 7.57 mmol)을 아세톤 (10 mL)에 녹인 다음, Cs_2CO_3 (0.82 g, 2.522 mmol)

1)를 넣어주고, 프로파길 브로마이드(Propargyl bromide) (0.223 mL, 2.522 mmol)을 적가하고 환류반응시켰다. 24시간 후 반응 완결 확인(EA : HEX = 1 : 5으로 TLC확인, $R_f=0.3$)하고, 온도가 내려가면, DCM과 물로 워-업(work-up)한 후, 유기층을 회전 증발기로 용매를 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA : HEX = 1 : 6부피비)로 정제시켜 화합물 **d**를 수득하였다(860 mg, 수율 50 %).

[0118] TLC 확인: EA : HEX = 1 : 5, $R_f=0.3$

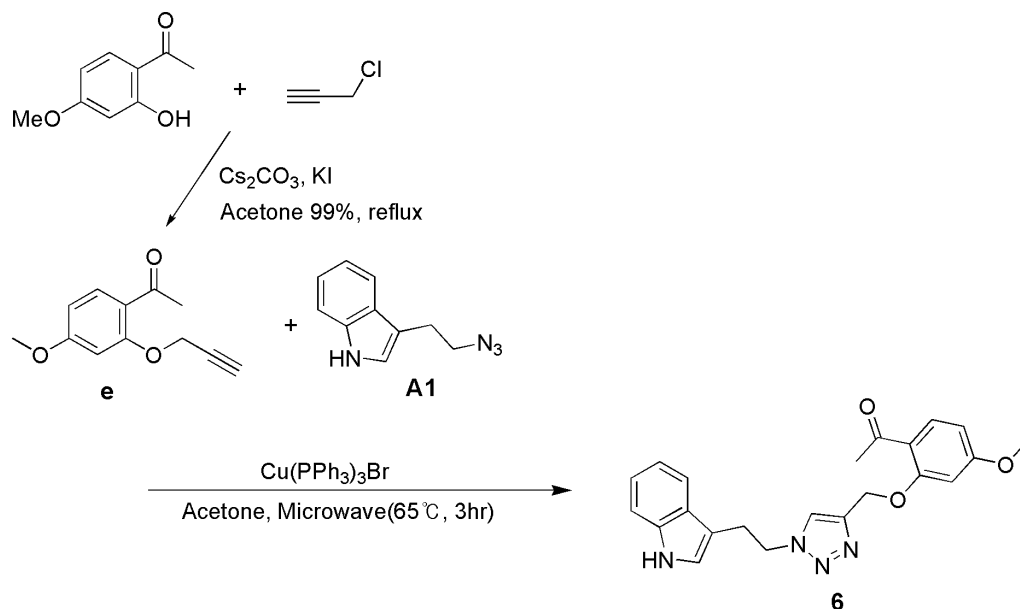
[0119] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.52(s, 1H), 2.53(s, 3H), 4.68(s, 2H), 6.47(dd, 9.6Hz, 2.4Hz, 1H), 6.48(d, 2.4Hz, 1H), 7.62(d, 2.4Hz, 1H), 7.62(d, 9.6Hz, 1H), 12.66(s, 1H)

[0120] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 5의 제조

[0121] 화합물 **d** (150 mg, 0.79 mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 **A1** (160 mg, 0.87 mmol)과 $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ (73 mg, 0.079 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C , 30min). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다. (DCM/EA=1/1 v/v, $R_f=0.7$). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **5**를 수득하였다(흰색 고체, 287 mg, 수율 79%).

[0122] 녹는점 : 117°C ; ^1H NMR (DMSO , 400MHz) δ 2.52(s, 3H), 3.22(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.60(t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 5.15(s, 2H), 6.54(d $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 1H), 6.93(t $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.02(t $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.04(s 1H), 7.28(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.48(d $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.80(d $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.20(s, 1H), 10.81(s, 1H), 12.57(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO , 100MHz) δ 26.4, 27.1, 50.5, 62.0, 102.1, 180.1, 110.4, 111.9, 114.4, 118.6, 118.9, 121.5, 123.6, 125.2, 127.3, 133.8, 136.6, 152.2, 164.4, 164.9, 203.7; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 377.0 (calcd 377.41).

[0123] [실시예 6] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **6**의 합성



[0124]

[0125] 화합물 e의 제조

[0126] 패오놀(paeonol) (2 g, 12.04 mmol)을 아세톤 (15 mL)에 녹인 다음, Cs_2CO_3 (7.845 g, 24.08 mmol)와 KI (200 mg, 1.204 mmol)를 넣어주고, 프로파길 클로라이드(Propargyl chloride) (1.045 mL, 14.45 mmol)을 적가하고 환류반응시켰다. 5시간 후 반응 완결 확인(EA : HEX = 1 : 3으로 TLC확인, $R_f=0.45$)하고, 온도가 내려가면, DCM과 물로 워-업(work-up)한 후, 유기층을 회전 증발기로 용매를 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA : HEX = 1 : 4 부피비)로 정제시켜 화합물 **e**를 수득하였다(수율 94.85%).

[0127] TLC 확인: EA : HEX = 1 : 3, R_f =0.45

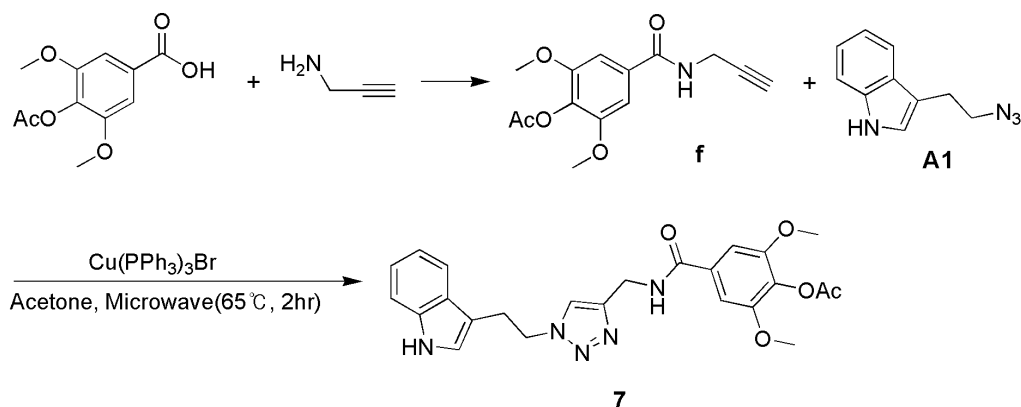
[0128] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.53(s, 1H), 2.59(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.79(s, 2H), 6.41(d, 2.4Hz, 1H), 6.51(dd, 8.8Hz, 2.2Hz, 1H), 7.80(d, 8.8Hz, 1H)

[0129] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 6의 제조

[0130] 화합물 **e** (200 mg, 0.98mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 **A1** (220 mg, 1.08 mmol)과 $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ (90 mg, 0.098 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C , 3hr). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(EA/HEX=1/1 v/v, R_f =0.4). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(전개 용매 EA/HEX=1/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **6**을 수득하였다(흰색 고체, 340 mg, 수율 92%).

[0131] 녹는점 : 108°C ; ^1H NMR (DMSO , 400MHz) δ 2.35(s, 3H), 3.26(t, J =7.6Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.65(t, J =6.8Hz, 2H), 5.26(s, 1H), 6.59(d, J =8.4Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.94(t, J =2.4Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.02(t, J =2.4Hz, 1H), 7.31(d, J =4Hz, 1H), 7.50(d, J =8Hz, 1H), 7.60(d, J =4Hz, 1H), 7.62(d, J =8.8Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 10.82(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO , 100MHz) δ 26.62, 32.00, 50.89, 55.67, 62.21, 99.50, 106.14, 110.53, 111.71, 118.08, 119.53, 121.36, 122.18, 123.00, 123.72, 126.67, 132.57(2C), 136.42, 159.61, 164.50, 198.11; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 377.41 (calcd 377.2).

[0132] [실시예 7] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 7의 합성



[0133]

[0134] 화합물 f의 제조

[0135] 4-아세톡시-3,5-디메톡시벤조산(4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoic acid) (1 g, 4.16 mmol)을 DCM (10 mL)에 녹인 다음, DMAP(4-dimethylaminopyridine) (102 mg, 0.83 mmol)과 EDC(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) (960 mg, 5 mmol)을 차례로 넣어준 후 20분간 교반하고, 프로파길아민(Propargylamine) (0.32 mL, 5 mmol)을 적가하고 상온에서 6시간동안 교반시켰다. 반응 완결 확인(MC:MeOH=19:1로 TLC 확인) 후 반응이 완료되면 물로 워-업(work-up)한 후 MgSO_4 로 수분을 제거하여 감압필터한 뒤 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 소량의 DCM으로 용해 후, HEX으로 재결정하여 화합물 **f**를 수득하였다(흰색 고체상, 수율 80%).

[0136] TLC확인 : MC:MeOH=19:1, R_f =0.7

[0137] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.27(t, 2.4Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 3.84(s, 6H), 4.21(q, 2.4Hz, 2H), 6.32(bs, 1H), 6.98(s, 2H)

[0138] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 7의 제조

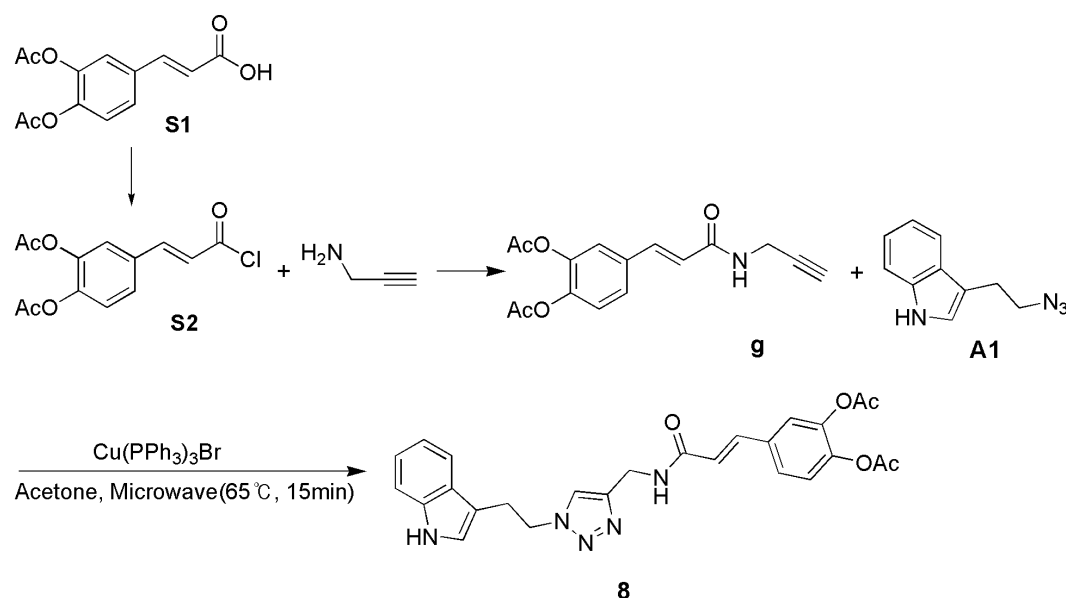
[0139] 화합물 **f** (170 mg, 0.72 mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 **A1** (188.3 mg,

0.79 mmol)과 $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ (67 mg, 0.072 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C , 2hr). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(DCM/EA=1/1 v/v, $R_f=0.1$). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **7**을 수득하였다(흰색 고체, 226 mg, 수율 70%).

[0140] 녹는점 : 170°C

[0141] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 2.20(s, 3H), 3.19(s, 2H), 3.75(s, 6H), 4.45(s, 2H), 4.54(s, 2H), 6.90(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.26(s, 2H), 7.46(s, 1H), 7.97(s, 1H), 9.01(s, 1H), 10.79(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO, 100MHz) δ 20.59, 26.46, 35.44, 50.44, 56.56(2C), 104.68(2C), 104.76, 110.48, 111.83, 118.91, 121.50, 123.56, 127.32, 130.66, 132.61, 136.56, 151.95(2C), 165.72, 168.21(2C); ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 421.5 (calcd 421.5).

[0142] [실시예 8] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **8**의 합성



[0143]

[0144] 화합물 **g**의 제조

[0145] 화합물 **S1** (1 g, 3.78 mmol)에 SOCl_2 (0.83 mL, 11.34 mmol)를 가한 후 70°C 로 3시간동안 환류시켰다. 반응 완결 확인(DCM : MeOH = 19 : 1로 TLC 확인) 후 반응이 완결되면, 용매를 감압증류하여 제거하고 조 생성물로 화합물 **S2**를 수득하였으며, 정제하지 않고 바로 다음 반응에 바로 사용하였다.

[0146] 상기 얻어진 화합물 **S2** (1.07 g, 3.78 mmol)를 DCM (100 mL)에 용해 후 프로파길아민 (0.291 mL, 4.54 mmol), TEA (3.069 mL, 4.94 mmol)과 DMAP (0.92 g, 0.76 mmol)를 가하고 상온에서 30분동안 교반시켰다. 반응 완결 확인(EA : HEX = 2 : 1로 TLC 확인) 후 반응이 완료되면 물로 워-업(work-up)한 후 MgSO_4 로 수분을 제거하여 감압필터한 뒤 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA : HEX = 2 : 1 부피비)로 정제시켜 화합물 **g**를 수득하였다(수율 20%).

[0147] TLC 확인 : EA : HEX = 2 : 1, $R_f=0.6$

[0148] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.20(s, 1H), 2.26(s, 6H), 4.13(q, 2.8Hz, 2H), 5.86(bs, 1H), 6.25(d, 15.6Hz, 1H), 7.14(d, 8Hz, 1H), 7.28(d, 2Hz, 1H), 7.31(dd, 8Hz, 2Hz, 1H), 7.53(d, 15.6Hz, 1H)

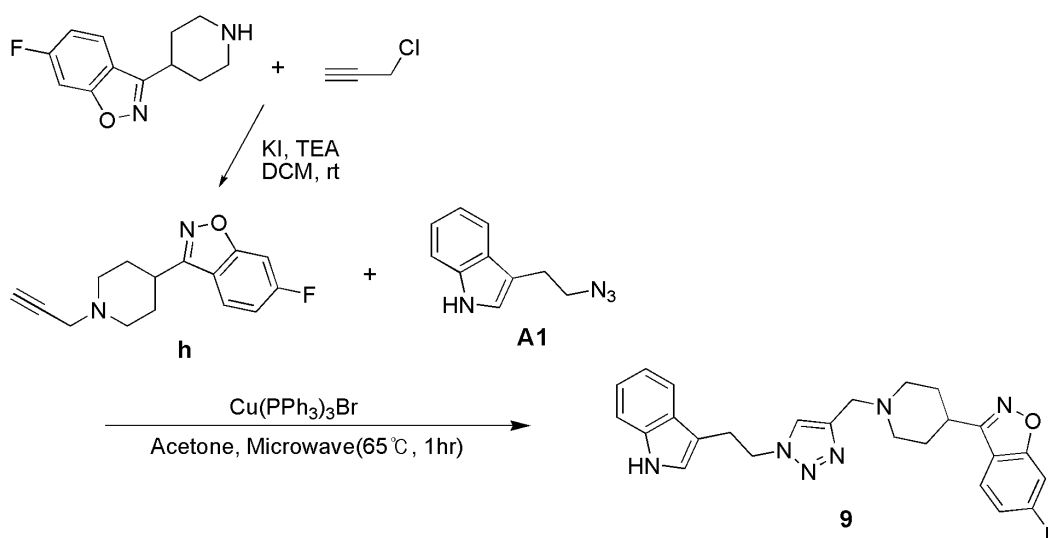
[0149] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **8**의 제조

[0150] 화합물 **g** (170 mg, 0.557 mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 **A1** (150 mg,

0.62 mmol)과 $\text{Cu(PPh}_3)_3\text{Br}$ (51 mg, 0.055 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C , 15min). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(DCM/EA=1/1 v/v, $R_f=0.1$). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **8**을 수득하였다(흰색 고체, 226 mg, 수율 70%).

[0151] 녹는점 : 79°C ; ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 2.26(s, 1H), 3.22(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.38(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.58(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.61(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.95(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.03(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.08(s, 1H), 7.28(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.44(s, 1H), 7.47(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.97(s, 1H), 8.58(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 10.83(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO, 100MHz) δ 20.57 26.46 50.43 56.56(2C) 104.69 110.48 110.51 111.83 111.90 118.63 118.84 118.93 121.50 123.56 123.67 127.34 130.67 132.63 132.65 151.93 152.02 165.71 168.31(2C); ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 488.51 (calcd 488.2).

[0152] [실시예 9] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **9**의 합성



[0153]

[0154] 화합물 **h**의 제조

[0155] 6-플루오로-3-(피페리딘-4-일)벤조[d]이소자졸(6-fluoro-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazole) (2 g, 9.08 mmol)을 DCM (25 mL)에 녹인 후, TEA(triethyl amine) (4.45 mL, 31.8 mmol)을 넣고 30분간 교반시키고, 프로파길 클로라이드 (1.67 mL, 10 mmol)를 첨가하여 상온에서 4시간동안 교반시켰다. 반응이 완결되면, DCM과 물로 워-업(work-up)한 후, 수득된 유기층을 MgSO_4 로 수분을 제거하여 감압필터한 뒤 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 극소량의 EA로 녹인 후, 과량의 HEX으로 재결정하여 화합물 **h**를 수득하였다(흰색 고체상, 1.83 g, 7.1 mmol, 수율 78.03 %).

[0156] TLC 확인: EA : HEX = 1 : 1, $R_f=0.6$

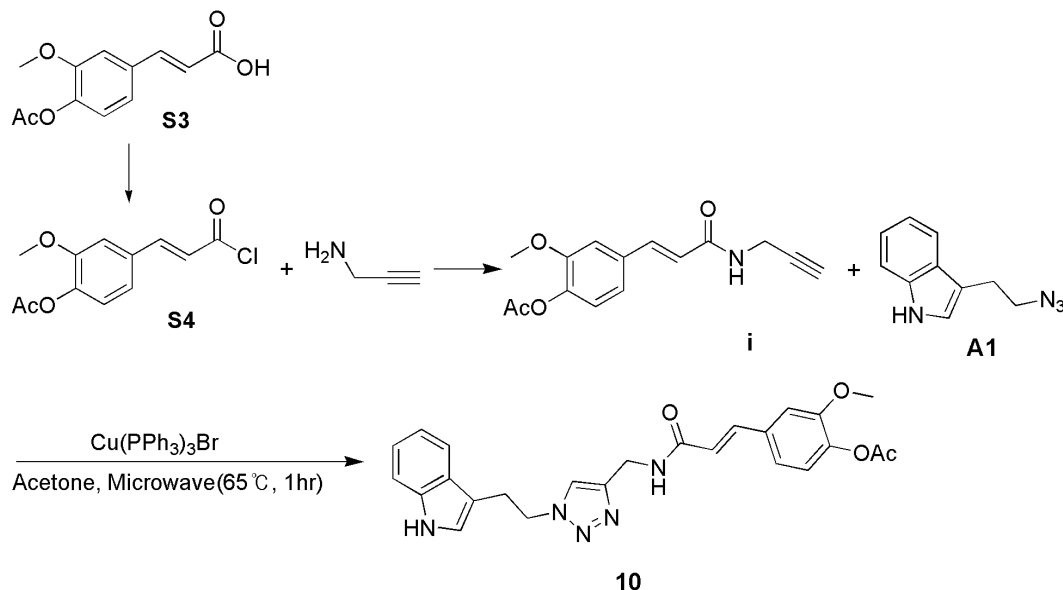
[0157] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.09(m, 4H), 2.27(m, 1H), 2.42(m, 2H), 3.05(m, 3H), 3.37(d, 2.4Hz, 2H), 7.03(td, 8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 7.22(dd, 8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 7.67(dd, 8.8Hz, 5.2Hz, 1H)

[0158] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **9**의 제조

[0159] 화합물 **h** (178.22 mg, 0.69 mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 **A1** (141.33 mg, 0.76 mmol)과 $\text{Cu(PPh}_3)_3\text{Br}$ (64 mg, 0.069 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65°C , 1hr). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(DCM/EA=1/1 v/v, $R_f=0.1$). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 **9**를 수득하였다(흰색 고체, 290 mg, 수율 94.9%).

[0160] 녹는점 : 87℃; ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.75(m, 2H), 1.96(d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.07(t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.84(d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.06(m, 1H), 3.24(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.54(s, 2H), 4.59(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.93(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.02(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.04(s, 1H), 7.28(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.89(s, 1H), 7.97(q, $J=9.2\text{H}$, 5.6Hz, 1H), 10.82(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO, 100MHz) δ 26.64, 30.39, 34.26, 50.85, 53.01, 53.51, 97.32, 97.58, 111.24, 111.46, 112.26, 112.51, 117.28, 118.24, 119.71, 122.32, 122.57, 122.64, 122.68, 123.26, 126.92, 136.29, 161.08; ESI-HRMS: $[\text{MH}]^+$ 445.8 (calcd 445.5).

[0161] [실시예 10] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 10의 합성



[0162]

[0163] 화합물 i의 제조

[0164] 화합물 S3 (1 g, 4.23 mmol)에 SOCl_2 (1.82 mL, 12.69 mmol)를 가한 후 70℃로 3시간동안 환류시켰다. 반응 완결 확인(DCM : MeOH = 19 : 1로 TLC 확인) 후 반응이 완결되면, 용매를 감압증류하여 제거하고 조 생성물로 화합물 S4를 수득하였으며, 정제하지 않고 바로 다음 반응에 바로 사용하였다.

[0165] 상기 얻어진 화합물 S4 (0.915 g, 3.593 mmol)를 DCM (100 mL)에 용해 후 프로파길아민 (0.28 mL, 4.31 mmol), TEA (2.51 mL, 18 mmol)과 DMAP (0.92 g, 0.76 mmol)를 가하고 상온에서 30분동안 교반시켰다. 반응 완결 확인(DCM : MeOH = 19 : 1로 TLC 확인) 후 반응이 완료되면 물로 워-업(work-up)한 후 MgSO_4 로 수분을 제거하여 감압필터한 뒤 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA : HEX = 2 : 1 부피비)로 정제시켜 화합물 i를 수득하였다(수율 66%).

[0166] TLC 확인 : DCM : MeOH = 19 : 1, $R_f=0.5$

[0167] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.99(s, 1H), 2.25(s, 1H), 3.82(s, 3H), 4.16(q, 2.8Hz, 2H), 5.93(bs, 1H), 6.30(d, 15.2Hz, 1H), 7.01(d, 8.4Hz, 1H), 7.03(d, 4.4Hz, 1H), 7.06(dd, 8.4Hz, 4.4Hz, 1H), 7.57(d, 15.2Hz, 1H)

[0168] 트립타민 컨쥬게이트 화합물 10의 제조

[0169] 화합물 i (178.22 mg, 0.69 mmol)을 아세톤 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트립타민 아자이드 화합물 A1 (165.85 mg, 0.70 mmol)과 $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ (65 mg, 0.069 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 65℃, 1hr). 반응여부에 대해 TLC로 확인하였다(DCM/EA=1/1 v/v, $R_f=0.1$). 반응 확인 후 회전 증발기로 용매를 제거한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(1차 전개 용매 DCM/EA=1/1 v/v, 2차 전개 용매 MC/MeOH=9/1 v/v)

로 정제시켜 트립타민 컨쥬게이트 화합물 10을 수득하였다(흰색 고체, 260 mg, 수율 94.9%).

[0170] 녹는점 : 175℃; ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 2.24(s, 3H), 3.22(t, J=7.5Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 4.39(d, J=5.2Hz, 2H), 4.58(t, J=7.5Hz, 2H), 6.63(d, J=8Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.04(t, J=7.2Hz, 1H), 7.08(d, J=3.6Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.13(d, J=7.2Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.30(d, J=8Hz, 1H), 7.42(d, J=15.6Hz, 1H), 7.51(d, J=8Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.54(t, J=5.2Hz, 1H), 10.84(s, 1H); ¹³C NMR (DMSO, 100MHz) δ 20.8, 26.49, 34.83, 50.37, 56.20, 110.45, 111.85, 112.04, 118.63, 118.85, 120.41, 121.50, 122.68, 123.57, 123.72, 127.32, 134.32, 136.56, 138.81, 140.58, 151.48, 165.22, 168.88; ESI-HRMS: [MH]⁺ 460.5 (calcd 460.1).

[0171] [실험예 1] 아세틸콜린에스테라제(AChE) 및 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 시험(*In vitro* assay)

[0172] 상기 실시예에서 제조된 트립타민 컨쥬게이트 화합물에 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.

[0173] 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 미세 플레이트 판독기 디지스캔(Digiscan) 340T를 사용하여 5 분간 기록하고, 반응 속도를 비교하고, 시험 화합물의 존재로 인한 억제율을 계산하였다. 상기 반응 속도는 최소한 3 회 측정치를 사용하여 계산하였으며, 시험 화합물의 존재로 인한 억제율은 상기 화합물이 없는 대조군에 대해 계산하였다. 50%의 AChE 억제를 생성시키는 화합물 농도(IC₅₀)를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0174] 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 배양 하였다. 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.

[0175] 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 트립타민 컨쥬게이트 화합물들은 갈라타민, 리포익산 및 트립타민 대조화합물에 비해 콜린에스테라제(ChEs) 억제 활성을 나타내었으며, 특히 부티릴콜린 에스테라제 (BuChE) 억제 활성에서 현저한 효과를 나타내었다.

표 1

실시 화합물		AChE 저해 IC ₅₀ (μM)	BuChE 저해 IC ₅₀ (μM)
화합물 2 (실시예 2)		>2200	7.69±0.82
화합물 3 (실시예 3)		>2300	0.42±0.29
화합물 4 (실시예 4)		>2200	24.84±0.42
화합물 5 (실시예 5)		229.88±1.26	>2200
화합물 6 (실시예 6)		>2600	5.49±0.4
화합물 7 (실시예 7)		>2400	9.04±0.62
화합물 8 (실시예 8)		>2100	>2100
화합물 9 (실시예 9)		91.30±0.97	0.72±0.11
화합물 10 (실시예 10)		>2200	41.79±1.30
대조군 (측정값)	갈라타민(GA)	1.7±0.9	9.4±2.5
	리포익산(LA)	>1900	>1900
	트립타민(Typ)	>2100	>2100