



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월25일
(11) 등록번호 10-2255957
(24) 등록일자 2021년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/6571 (2006.01) A61K 31/665 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/657172 (2013.01)
A61K 31/665 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0111366
(22) 출원일자 2019년09월09일
심사청구일자 2019년09월09일
(65) 공개번호 10-2021-0029993
(43) 공개일자 2021년03월17일
(56) 선행기술조사문헌
KR101675513 B1
US09546262 B1
W02019175421 A1

(73) 특허권자
한밭대학교 산학협력단

(72) 발명자
박정호

오진택

박경찬

(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 **신규한 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 및 이를 포함하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 모핵의 6번 위치에 다양한 질소 함유 치환체가 도입된 신규한 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물을 포함하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 퇴행성 질환의 예방 또는 개선용 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345262364
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	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한밭대학교
연구기간	2017.06.01 ~ 2022.05.31

명세서

청구범위

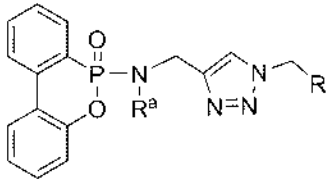
청구항 1

삭제

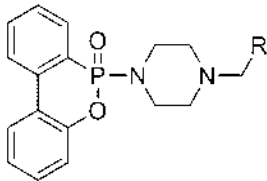
청구항 2

하기 화학식 2 또는 3으로 표시되는 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물.

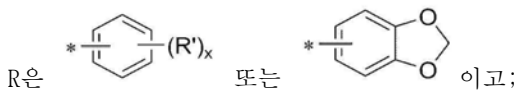
[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 2 및 3에서,



R'은 C1-C4알킬, 할로젠, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알킬 또는 시아노이고;

R^a는 수소 또는 C1-C4알킬이고;

x는 0 내지 3의 정수이다.

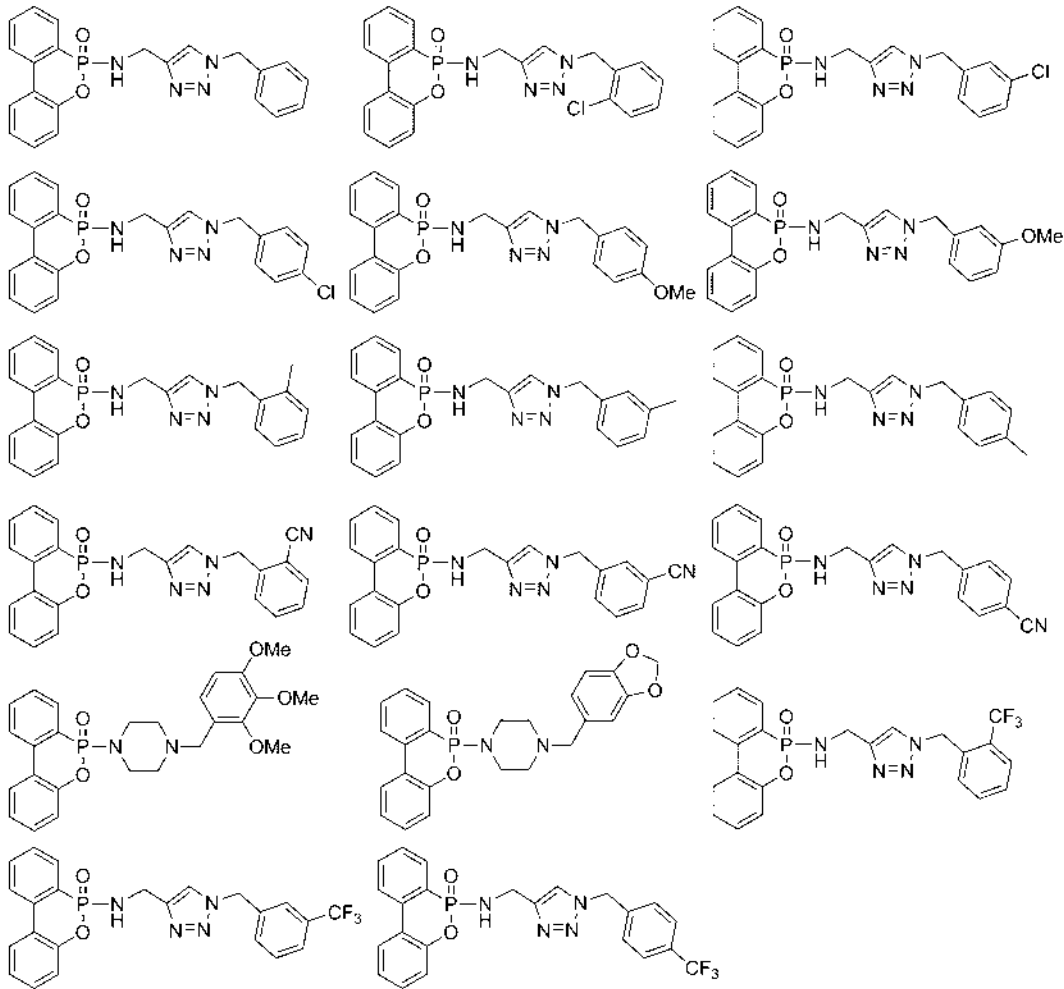
청구항 3

삭제

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 하기 구조로부터 선택되는 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물.



청구항 5

제 2항 또는 제 4항에 따른 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 퇴행성 질환은 파킨슨 병 또는 알츠하이머 병인 약제학적 조성물.

청구항 7

제 2항 또는 제 4항에 따른 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품.

청구항 8

삭제

발명의 설명

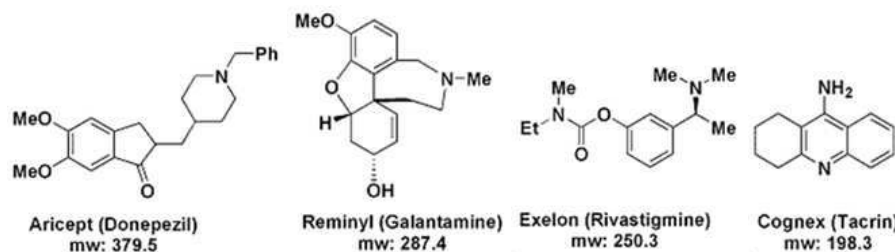
기술 분야

[0001] 본 발명은 디벤조옥사포스피린 옥사이드(DOPO) 모핵의 6번 위치에 다양한 질소 함유 치환체가 도입된 신규한 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명의 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물을 포함하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 퇴행성 질환의 예방 또는 개

선용 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 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.
- [0003] 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.
- [0004] 그러나, 알츠하이머병(AD) 환자에게 전구체인 콜린농도를 증가시키기 위해 콜린을 직접 주입하는 방식은 별다른 효과를 얻지 못하였다.
- [0005] 그로 인해 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.
- [0006] 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 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.
- [0007] 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, 상품명: 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.



[0008]

[0009] <보고된 AD 치료제 IC₅₀ 값 비교>

		도네페질 (Donepezil)	갈란타민 (Galantamine)	리바스티그민 (Rivastigmine)	타크린 (Tacrin)
IC ₅₀ value (μ M)	for AChE	0.02 \pm 0.01	0.64 \pm 0.1	4.76 \pm 0.11	0.04 \pm 0.002
	for BuChE	7.42 \pm 0.39	8.4 \pm 0.1	0.24 \pm 0.02	0.01 \pm 0.0004

[0010]

[0011]

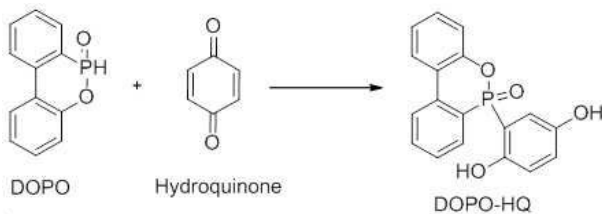
이제까지 대부분의 연구는 선택적 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제들에도 초점을 맞추어져 있었다. 수 년간 간과되어 왔지만, 부틸콜린에스테라제(BuChE)도 아세틸콜린(ACh)을 가수분해할 수 있고 알츠하이머 병 환우에게 활성이 아세틸콜린 분해효소보다 높게 유지되어, AD의 병태생리학 및 증상학에서 중요한 역할을 할 것이다. 그러나 오늘날까지 선택적 BuChE 저해 활성을 갖는 매우 적은 화합물들이 보고되어 왔으며, 예로서 에토프로파진 (10-(2-디에틸아미노프로필) 페노티아진 염산염), 단실아르기닌 N-(3-에틸-1,5-펜탄디일)아미드 (DAPA), 페네틸노르심세린 및 W01999-002154 또는 EP 1251131호에 개시된 화합물들이 있다.

[0012]

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

[0013]

한편, 하기 구조의 DOPO (9,10-Dihydro-9-oxa-10-phosphaphenanthrene 10-oxide 또는 6H-Dibenzo[c,E][1,2]oxaphosphinine 6-oxide)는 하이드로퀴논과 반응시켜 DOPO-HQ의 형태로 난연제에 첨가되는 유기인계 화합물로 공지되어 있다.



[0014]

[0015]

또한, 미국등록특허 제4,228,064호에는 폴리페닐렌 에테르 제제용 난연성 첨가제로서의 DOPO계 포스포네이트 및 포스포네이트의 유용성이 입증되어 있고, 유럽등록특허 제2,557,085호에는 DOPO계 포스포아미데이트의 합성 및 폴리우레탄 발포체에서의 그들의 용도가 기재되어 있다. 미국등록특허 제4,618,693호에서는 DOPO와 p-벤조퀴논을 반응시켜 새로운 고리형 유기 인계 화합물을 제조하는 방법에 대해 개시하고 있다.

[0016]

그러나, 종래에는 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체에 대해 난연제로서의 연구만 보고되어 있을 뿐, 다양한 치환체가 도입된 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 및 이의 콜린에스터라제(ChE; cholinesterase)에 대한 저해제로서의 용도에 대해서는 아직 보고된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0017]

- (특허문헌 0001) 미국등록특허 제4,228,064호
- (특허문헌 0002) 유럽등록특허 제2,557,085호
- (특허문헌 0003) 미국등록특허 제4,618,693호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018]

본 발명자들은 알츠하이머병 치료제를 개발하기 위해 연구를 수행한 결과, DOPO 모핵의6번 위치에 다양한 질소 함유 치환체를 도입시킨 신규 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물이 콜린에스터라아제 활성을 저해하는 효과가 있음을 확인하였으며, 또한 콜린에스터라제 중 선택적으로 부틸콜린에스터라제(BuChE) 활성을 저해하는 효과가 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0019] 따라서, 본 발명의 목적은 콜린에스터라제(ChEs) 저해 활성을 갖는 신규한 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물을 제공하는 것이다.

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

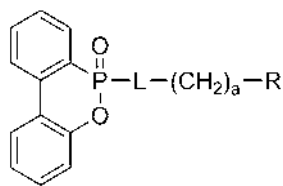
[0021] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물을 제공한다:

[0024] [화학식 1]



[0025]

[0026] 상기 화학식 1에서,

[0027] R은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R의 아릴 또는 헤테로아릴은 C1-C7알킬, 할로겐, C1-C7알콕시, 할로C1-C7알킬, C6-C20아릴옥시, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

[0028] L은 또는 이고;

[0029] R^a는 수소 또는 C1-C7알킬이고;

[0030] a 및 b는 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이고;

[0031] c는 0 내지 2의 정수이고;

[0032] d는 0 내지 4의 정수이다.

[0033] 본 발명의 다른 측면은 상기 화학식 1의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0034] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 화학식 1의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.

[0035] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 화학식 1의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0036] 본 발명의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 DOPO의 6번 위치에 다양한 질소 함유 치환체가 도입된 신규한 구조의 화합물이다.

[0037] 본 발명의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 인체에 무해하고 콜린에스터라제의 활성을 저해하여 퇴행성 질환, 구체적으로 파킨슨 병, 알츠하이머병 등의 뇌신경 질환의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아

나라, 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

[0038] 특히, 본 발명의 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물은 AChE 저해제에 의한 부작용이 적을 뿐만 아니라 알츠하이머병 환자의 뇌에서 활성이 높아 콜린에스터라제 형태 중 최근 많은 관심을 가지고 있는 BuChE만을 선택적으로 저해함과 동시에 아주 강력한 저해활성을 가지고 있으므로, 퇴행성 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물 및 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품의 유효성분으로 사용가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 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.

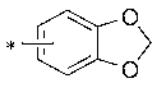
[0040] 다른 정의가 없다면 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 및 과학적 용어를 포함)는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해될 수 있는 의미로 사용될 수 있을 것이다. 명세서 전체에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 또한 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다.

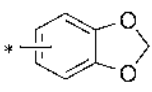
[0041] 용어 "치환기(substituent)", "라디칼(radical)", "기(group)", "모이어티(moiety)", 및 "절편(fragment)"은 서로 바꾸어 사용할 수 있다.

[0042] 용어, "C_A-C_B"는 "탄소수가 A 이상이고 B 이하"인 것을 의미하고, 용어 "A 내지 B"는 "A 이상이고 B 이하"인 것을 의미한다.

[0043] 용어 "알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 1개의 직쇄 또는 분쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로, 1 내지 7개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 가질 수 있다. 이러한 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0044] 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, 이때 융합되는 고리는 방향족이거나 비방향족일 수 있다. 또한, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 아릴에

포함된다. 본 발명의  도 아릴에 포함된다. 구체적인 예로 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴,

인테닐, 플루오레닐,  등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0045] 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 명세서에서의 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로아릴이 단일결합으로 연결된 형태도 포함한다. 상기 헤테로아릴기의 예는 피롤, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피리딘, 피리미딘, 옥사졸, 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 이미다졸, 벤조이미다졸, 이소옥사졸, 벤조이소옥사졸, 티오펜, 벤조티오펜, 퓨란, 벤조퓨란 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

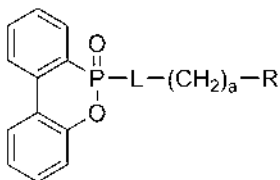
[0046] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 할로젠족 원소를 나타내며, 예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함한다.

[0047] 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼로, 1 내지 7개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 가질 수 있다. 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 포함되지만 이에 한정되지는 않는다.

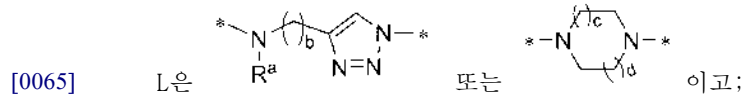
[0048] 용어 "할로알킬"은 적어도 하나의 할로젠으로 치환된 알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 브로모메틸, 퍼플루오로메틸 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

- [0049] 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴옥시 라디칼의 예는 페녹시, 나프톡시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0050] 용어 "시아노"는 -CN을 의미하고, "나이트로"는 -NO₂를 의미한다.
- [0051] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 본 발명의 화합물 자체가 가지는 이로운 효능을 저하시키지 않는 본 발명의 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [0052] 용어 "예방"이란 본 발명의 조성물의 투여로 퇴행성 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0053] 용어 "개선"이란 본 발명의 조성물의 투여로 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0054] 용어 "치료"란 본 발명의 조성물의 투여로 퇴행성 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0055] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간 등의 개체에 독성이 없는 특성을 나타내는 것으로, 약학적 제제로 사용하기에 적합한 것을 의미하며, 일반적으로 이러한 사용을 위하여 안전한 것으로 간주되며, 이러한 사용을 위하여 국가의 관리 기관에 의하여 공식적으로 승인되거나 한국 약전 또는 미국 약전의 명단에 있는 것을 의미한다.
- [0056] 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강상태, 질병의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0057] 용어 "식품"이란, 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올음료, 비타민 복합제, 건강 기능 식품 및 건강식품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함한다.
- [0058] 용어 "건강기능식품"은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [0059] 본 발명에 따른 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 DOPO 모핵의 6번 위치에 다양한 질소 함유 치환체가 도입된 신규 구조의 화합물로서, (ChE; cholinesterase)에 대한 저해 활성을 가지고 있어 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 유효성분으로 유용하며, 또한, 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품의 유효성분으로도 활용 가능하다.
- [0060] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물을 제공한다:

[0061] [화학식 1]



- [0062]
- [0063] 상기 화학식 1에서,
- [0064] R은 C6-C20아릴 또는 C3-C20헤테로아릴이고, 상기 R의 아릴 또는 헤테로아릴은 C1-C7알킬, 할로겐, C1-C7알콕시, 할로C1-C7알킬, C6-C20아릴옥시, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고;

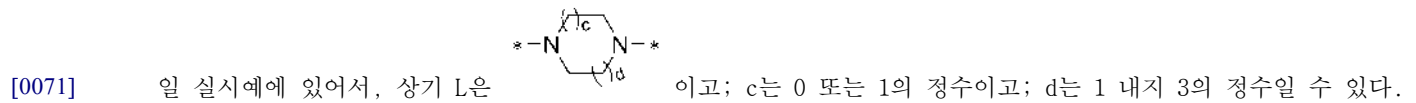
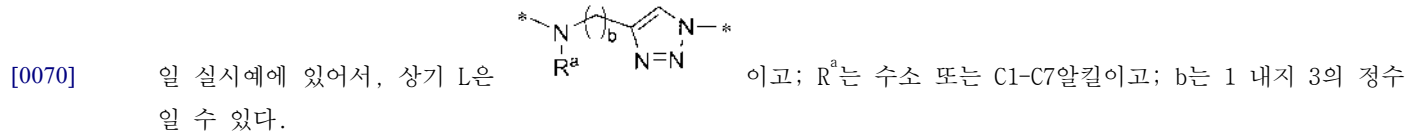


[0066] R^a는 수소 또는 C1-C7알킬이고;

[0067] a 및 b는 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이고;

[0068] c는 0 내지 2의 정수이고;

[0069] d는 0 내지 4의 정수이다.

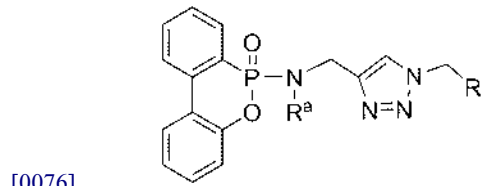


[0072] 구체적으로, 상기 c는 0의 정수이고, d는 1 내지 3의 정수일 수 있다.

[0073] 구체적으로 상기 c는 1의 정수이고, d는 1 내지 3의 정수일 수 있다.

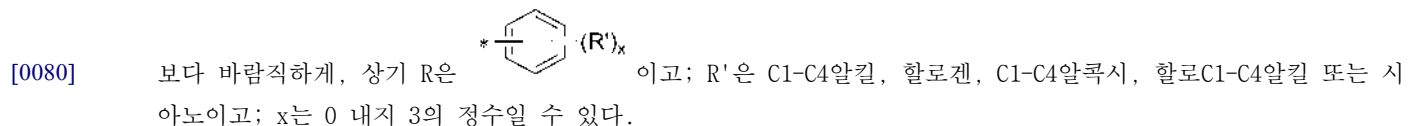
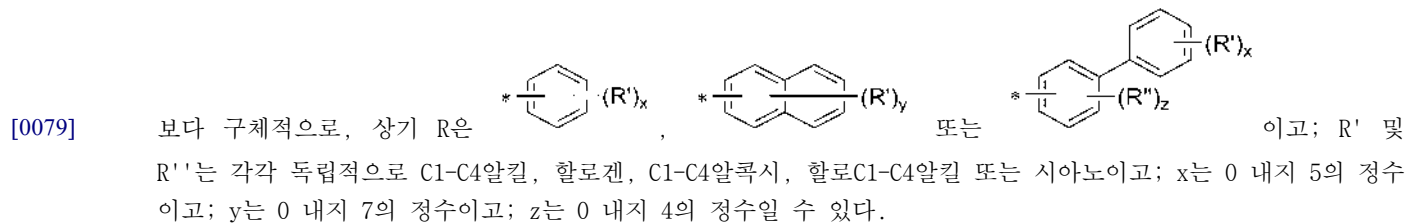
[0074] 일 실시예에 있어서, 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

[0075] [화학식 2]



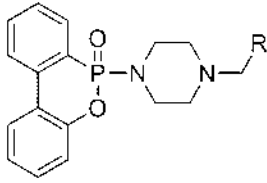
[0077] 상기 화학식 2에서, R 및 R^a는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.

[0078] 구체적으로, 상기 R은 C6-C12아릴이고, 상기 R의 아릴은 C1-C4알킬, 할로젠, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알킬 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있고; R^a는 수소 또는 C1-C4알킬일 수 있다.



[0081] 일 실시예에 있어서, 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 하기 화학식 3으로 표시될 수 있다.

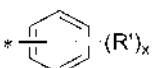
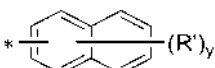
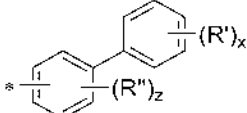
[0082] [화학식 3]

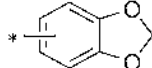


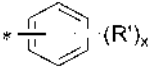
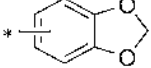
[0083]

[0084] 상기 화학식 3에서, R은 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.

[0085] 구체적으로, 상기 R은 C6-C12아릴이고, 상기 R의 아릴은 C1-C4알킬, 할로젠, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알킬 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

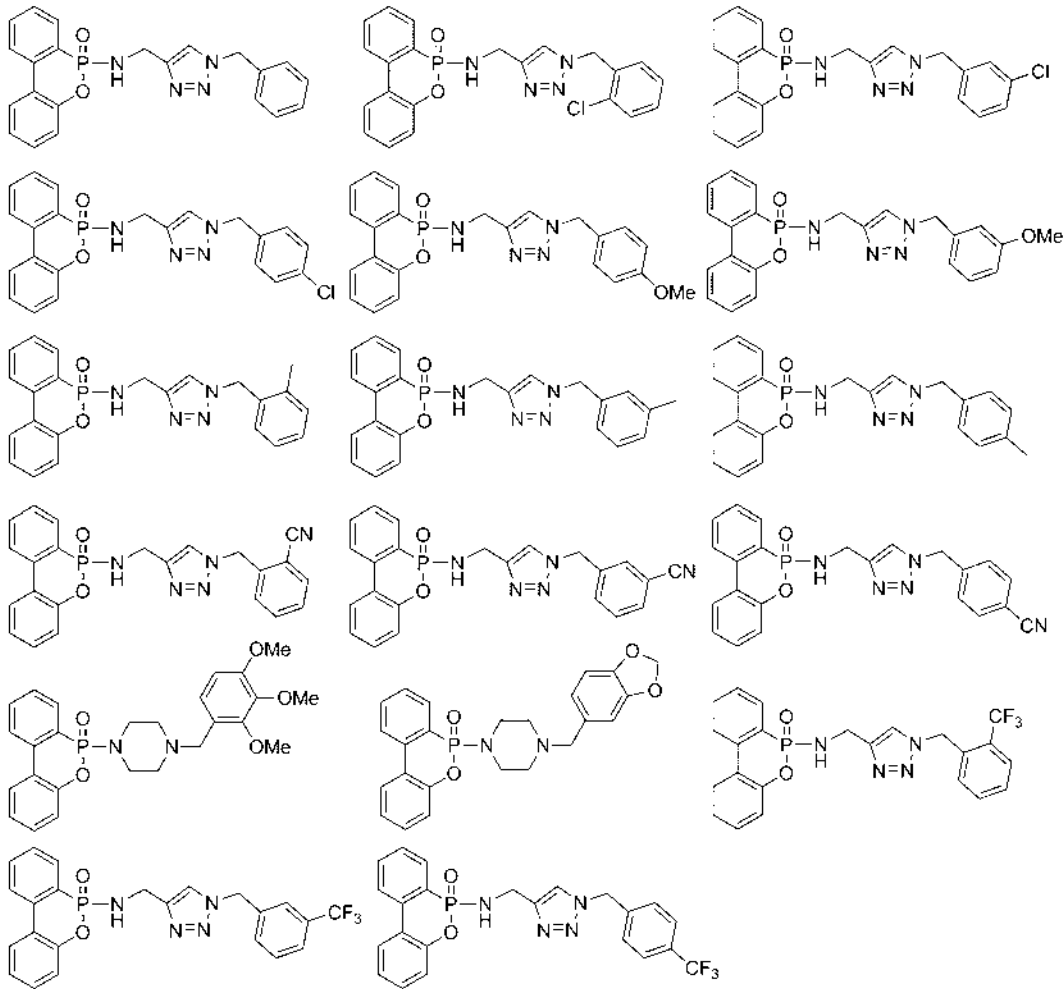
[0086] 보다 구체적으로, 상기 R은 , ,  또는

 이고; R' 및 R''는 각각 독립적으로 C1-C4알킬, 할로젠, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알킬 또는 시아노이고; x는 0 내지 5의 정수이고; y는 0 내지 7의 정수이고; z는 0 내지 4의 정수일 수 있다.

[0087] 보다 바람직하게, 상기 R은  또는  이고; R'은 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알킬 또는 시아노이고; x는 0 내지 3의 정수일 수 있다.

[0088] 일 실시예에 따른 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물은 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부티릴콜린에스터라제(BuChE)에 대해 우수한 저해활성 특성을 가진다.

[0089] 일 실시예에 있어서, 상기 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물은 하기 구조로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

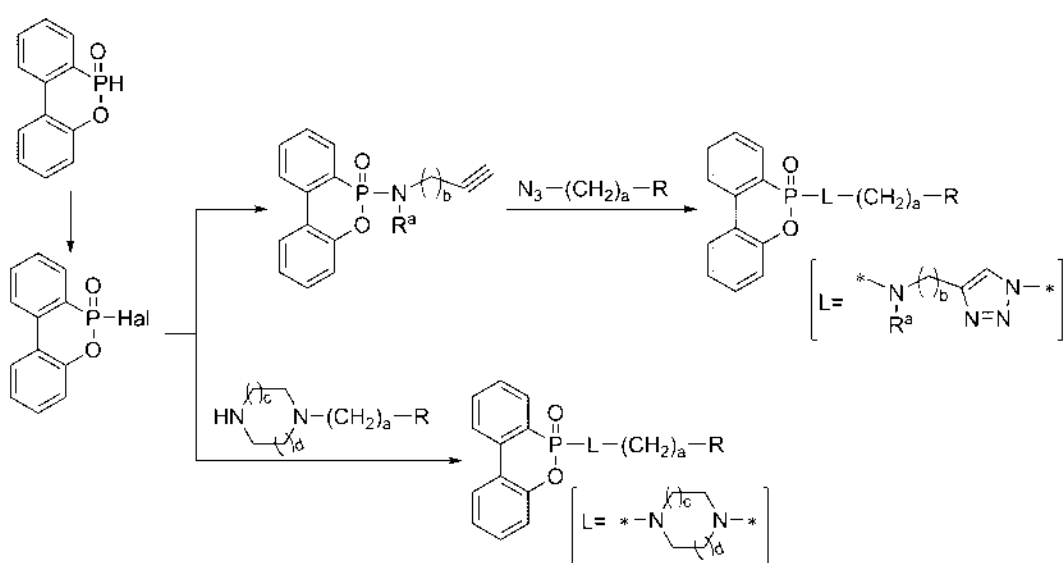


[0090]

[0091] 본 발명에 따른 상기 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 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.

[0092] 일 실시예에 따른 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물들은 반응식 1에 도시된 바와 같이, DOPO의 6번 위치를 프로파질화시킨 후 다양한 아자이드 화합물과 클릭반응시키거나, DOPO의 6번 위치를 다양한 아민 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다:

[0093] [반응식 1]



[0094]

- [0095] 상기 반응식 1에서, Hal은 할로젠이고, 나머지는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.
- [0096] 경우에 따라 상기 반응 생성물을 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정과 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제할 수 있다.
- [0097] 일 실시예에 따른 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 생체내 흡수를 증진시키거나 용해도를 증가시키기 위하여 프로드럭, 수화물, 용매화물 및 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 만들어 사용할 수 있으므로, 상기의 프로드럭, 수화물, 용매화물 및 약학적으로 허용가능한 염 역시 본 발명의 범위에 속한다. 염 및 용매화물의 경우에 추가적인 이온 및 용매 잔기는 또한 무독성이어야 한다. 본 발명의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 화합물은 상이한 동질이상 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 상기와 같은 모든 형태들을 포함하고자 한다.
- [0098] 일 실시예에 따른 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 전구약물은 우수한 콜린에스테라제 억제 작용을 나타낸다.
- [0099] 본 발명의 다른 측면은 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0100] 일 실시예에 있어서, 상기 퇴행성 질환은 구체적으로 파킨슨 병, 알츠하이머병과 같은 뇌신경질환을 포함한다.
- [0101] 상기 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.
- [0102] 일 실시예에 따른 상기 약제학적 조성물은 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 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, 캡슐제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 상기 퇴행성 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0103] 상기 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, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알긴산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 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.
- [0104] 일 실시예에 따른 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물의 인체에 대한 투여용량은 총 1일 용량 범위는 0.01 내지 1000 mg/kg/일(day) 일 수 있으나, 이는 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질병 정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0105] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.
- [0106] 상기 건강기능식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 건강기능식품은 유효성분인 상기 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적 예를 들어 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적절하게 결정될 수 있다.
- [0107] 상기 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

그 밖에 천연 과일주스 및 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0108] 또한 상기 건강기능식품은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, '식품첨가물'로서의 적합여부는 다른 규정이 없는 한 식품의약품안전청에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

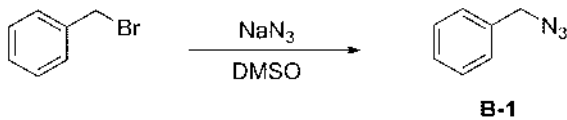
[0109] 상기 '식품첨가물공전'에 기재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합 제제류들을 들 수 있다.

[0110] 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.

[0111] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 디벤조옥사포스피린 옥사이드 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0112] 이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 상세히 설명한다. 다만, 이는 본 발명의 예시로 제시되는 것으로 어떠한 의미로도 이에 의해 본 발명의 권리범위가 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 권리범위는 후술하는 청구범위에 따라 정의될 뿐이다.

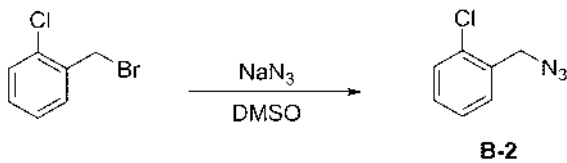
[0113] [제조예 1] 1-(azidomethyl)benzene (화합물 B-1)의 제조



[0114] Benzyl Bromide (0.14 mL, 1.17 mmol)를 Dimethyl sulfoxide (DMSO, 10 mL)에 녹였다. NaN₃ (114mg, 1.76mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 무색 액체의 화합물 B-1을 얻었다(150 mg, 96 %).

[0116] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.30 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H)

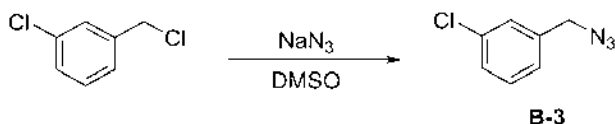
[0117] [제조예 2] 1-(azidomethyl)-2-chlorobenzene (화합물 B-2)의 제조



[0118] 2-Chlorobenzyl bromide (0.13 mL, 0.97 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (64mg, 1.46mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 무색 액체의 화합물 B-2 (150mg, 92%)을 얻었다.

[0120] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.47 (s, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H)

[0121] [제조예 3] 1-(azidomethyl)-3-chlorobenzene (화합물 B-3)의 제조

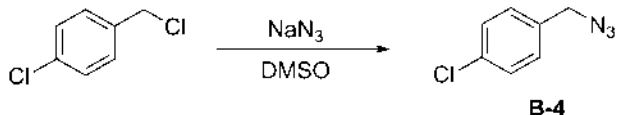


[0122]

[0123] 3-Chlorobenzyl chloride (0.16 mL, 1.24 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (120mg, 1.86 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 무색 액체의 화합물 B-3 (180 mg, 87 %)을 얻었다.

[0124] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.30 (s, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 3H)

[0125] [제조예 4] 1-(azidomethyl)-4-chlorobenzene (화합물 B-4)의 제조

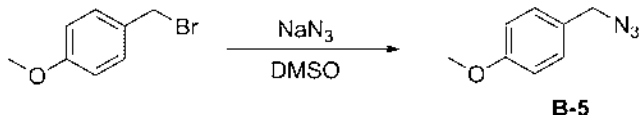


[0126]

[0127] 4-Chlorobenzyl bromide (0.16 mL, 0.97 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (95mg, 1.46mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 노란색 액체의 화합물 B-4 (150 mg, 92 %)을 얻었다.

[0128] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.30 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)

[0129] [제조예 5] 1-(azidomethyl)-4-methoxybenzene (화합물 B-5)의 제조

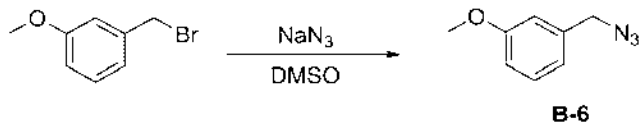


[0130]

[0131] 4-Methoxybenzyl bromide (0.14 mL, 0.99 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (97 mg, 1.49 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 무색 액체의 화합물 B-5 (150 mg, 92 %)을 얻었다.

[0132] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.78 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)

[0133] [제조예 6] 1-(azidomethyl)-3-methoxybenzene (화합물 B-6)의 제조

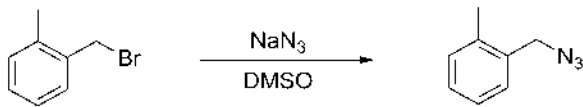


[0134]

[0135] 3-Methoxybenzyl bromide (0.19 mL, 1.27 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (124 mg, 1.91 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 무색 액체의 화합물 B-6 (150 mg, 92 %)을 얻었다.

[0136] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.80 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.85-6.89 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H)

[0137] [제조예 7] 1-(azidomethyl)-2-methylbenzene (화합물 B-7)의 제조



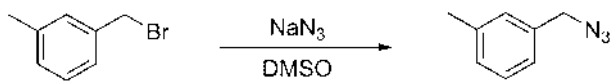
B-7

[0138]

[0139] 2-methylbenzyl bromide (0.14 mL, 1.08 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (105 mg, 1.62 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 노란색 액체의 화합물 B-7 (132 mg, 83 %)을 얻었다.

[0140] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.34 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 4H)

[0141] [제조예 8] 1-(azidomethyl)-3-methylbenzene (화합물 B-8)의 제조



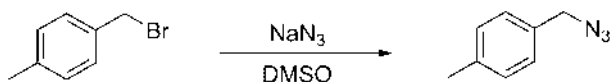
B-8

[0142]

[0143] 3-methylbenzyl bromide (0.15 mL, 1.08 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (105 mg, 1.62 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 무색 액체의 화합물 B-8 (150 mg, 94 %)을 얻었다.

[0144] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H)

[0145] [제조예 9] 1-(azidomethyl)-4-methylbenzene (화합물 B-9)의 제조



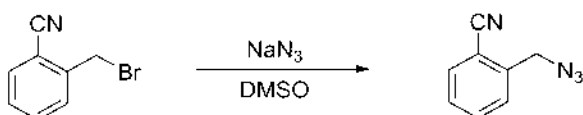
B-9

[0146]

[0147] 4-methylbenzyl bromide (0.15 mL, 1.08 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (105 mg, 1.62 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 노란색 액체의 화합물 B-9 (150 mg, 94 %)을 얻었다.

[0148] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.33 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.14-7.19 (m, 4H)

[0149] [제조예 10] 2-(azidomethyl)benzonitrile (화합물 B-10)의 제조



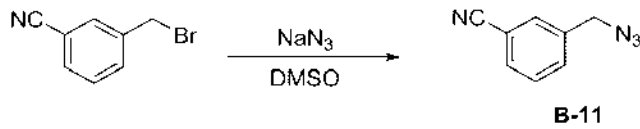
B-10

[0150]

[0151] 2-(bromomethyl)benzonitrile bromide (0.2 g, 1.02 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (100 mg, 1.53 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 투명한 액체의 화합물 B-10 (130 mg, 81 %)을 얻었다.

[0152] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.61 (s, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

[0153] [제조예 11] 3-(azidomethyl)benzonitrile (화합물 B-11)의 제조

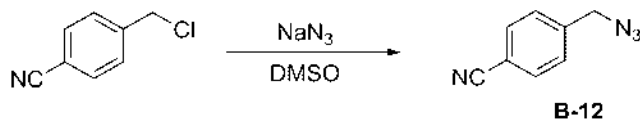


[0154]

[0155] 3-(bromomethyl)benzonitrile bromide (0.2 g, 1.02 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN_3 (100 mg, 1.53 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H_2O 로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO_4 로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 투명한 액체의 화합물 B-11 (150 mg, 93 %)을 얻었다.

[0156] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.43 (s, 2H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H)

[0157] [제조예 12] 4-(azidomethyl)benzonitrile (화합물 B-12)의 제조

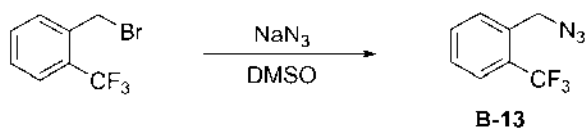


[0158]

[0159] 4-(bromomethyl)benzonitrile chloride (0.2 g, 1.31 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN_3 (128 mg, 1.97 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H_2O 로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO_4 로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 투명한 액체의 화합물 B-12 (200 mg, 96 %)을 얻었다.

[0160] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.46 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)

[0161] [제조예 13] 1-(azidomethyl)-2-(trifluoromethyl)benzene (화합물 B-13)의 제조

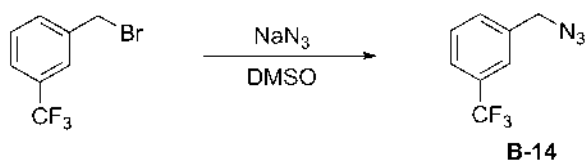


[0162]

[0163] 2-(Trifluoromethyl)benzyl bromide (0.13 mL, 0.84 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN_3 (82 mg, 1.26 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H_2O 로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO_4 로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 투명한 액체의 화합물 B-13 (130 mg, 77 %)을 얻었다.

[0164] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.55 (s, 2H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

[0165] [제조예 14] 1-(azidomethyl)-3-(trifluoromethyl)benzene (화합물 B-14)의 제조

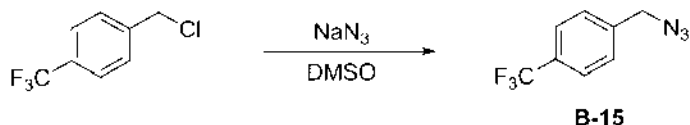


[0166]

[0167] 3-(Trifluoromethyl)benzyl bromide (0.13 mL, 0.84 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (82 mg, 1.26 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 투명한 액체의 화합물 B-14 (150 mg, 89 %)을 얻었다.

[0168] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.42 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H)

[0169] [제조예 15] 1-(azidomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (화합물 B-15)의 제조

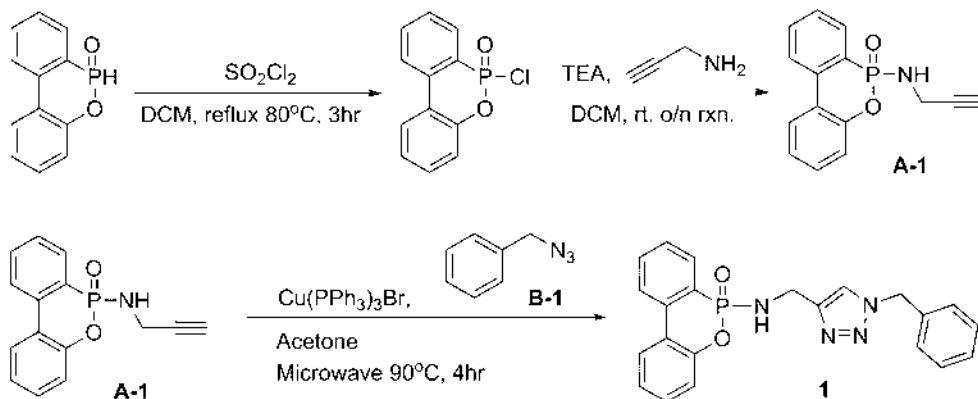


[0170]

[0171] 4-(Trifluoromethyl)benzyl chloride (0.15 mL, 1.03 mmol)를 DMSO (10 mL)에 녹였다. NaN₃ (100 mg, 1.55 mmol)를 소분하여 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 Ether로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 수분 제거 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축하여 투명한 액체의 화합물 B-15 (150 mg, 73 %)을 얻었다.

[0172] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.40 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)

[0173] [실시예 1] 6-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[*c,e*][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 1)의 제조



[0174]

[0175] (1) 6-(ethynylamino)-6H-dibenzo[*c,e*][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 A-1)의 제조

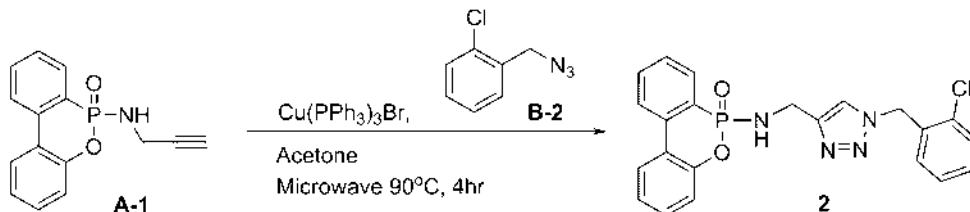
[0176] DOPO (2 g, 9.25 mmol)을 Dichloromethane (DCM, 10 mL)에 녹인 다음, 0°C에서 SO₂Cl₂ (0.75 mL, 9.25 mmol)를 적가하였다. 그런 다음, 80°C에서 3시간동안 환류가열하였다. 상온으로 식혀준 뒤 Toluene (0.1 mL)을 적가하고 10분간 교반한 후 감압 농축하여 용매를 제거한 후 DCM (10 mL)를 가하였다. 0°C에서 Triethylamine (TEA, 1.39 mL, 10 mmol)을 적가하고, Propargyl amine (0.97 mL, 10 mmol)을 적가한 다음, 상온에서 하루 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 DCM으로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 MgSO₄로 수분을 제거시킨 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축 후 소량의 DCM에 녹였다. 이 후 Hexane (HEX)을 넣어 재결정하여 흰색 고체의 화합물 A-1 (1.5 g, 60 % yield)를 얻었다.

[0177] (2) 6-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[*c,e*][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 1)의 제조

[0178] 화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-1 (0.05 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 1 (80 mg, 52 % yield)을 수득하였다.

[0179] Melting point(°C) 45°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 7H), 7.49 (td, J = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.29, 53.23, 120.57 (d, J = 6.0 Hz), 122.45 (d, J = 11.0 Hz), 123.38, 124.53 (d, J = 10.0 Hz), 124.75, 125.91 (d, J = 161.0 Hz), 125.90, 128.48 (2C), 128.60, 128.76 (d, J = 14.0 Hz), 129.22 (2C), 130.04 (d, J = 9.0 Hz), 130.83, 133.24, 136.45 (d, J = 7.0 Hz), 136.61, 149.89 (d, J = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 403.11 (calcd. 402.12).

[0180] [실시예 2] 6-(((1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 2)의 제조

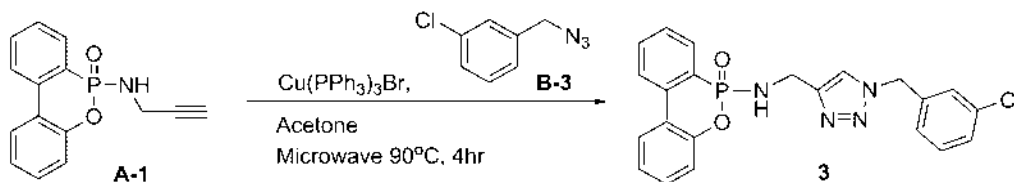


[0181]

[0182] 화합물 A-1 (0.15 g, 0.56 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.1 g, 0.11 mmol)과 화합물 B-2 (0.11 g, 0.67 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 49 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 2 (60 mg, 25 % yield)을 수득하였다.

[0183] Melting point(°C) 56°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 6.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (td, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.16-8.21 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.27, 51.01, 120.56(d, J = 6.0 Hz), 122.45 (d, J = 12.0 Hz), 123.62, 124.54 (d, J = 11.0 Hz), 124.76, 125.91 (d, J = 162.0 Hz), 125.92, 128.21, 128.76 (d, J = 14.0 Hz), 130.05 (d, J = 10.0 Hz), 130.75, 130.85, 131.03, 133.14, 133.23, 133.25, 133.83, 136.46 (d, J = 7.0 Hz), 149.89 (d, J = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 437.44 (calcd. 436.09).

[0184] [실시예 3] 6-(((1-(3-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 3)의 제조



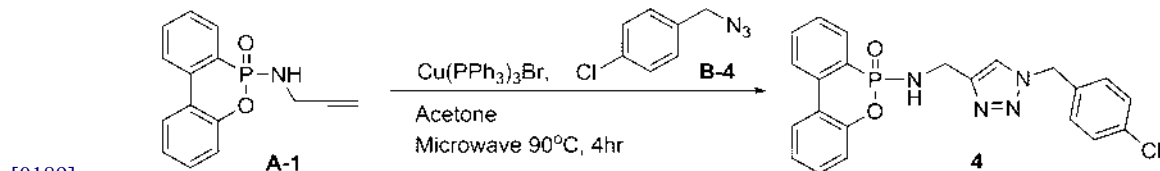
[0185]

[0186] 화합물 A-1 (0.3 g, 1.11 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.2 g, 0.22 mmol)과 화합물 B-3 (0.2 g, 1.2 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 49 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 3 (260 mg, 54 % yield)을 수득하였다.

[0187] Melting point(°C) 58°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.26 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 7.50 (td, J = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.28, 52.44, 120.55 (d, J = 6.0 Hz), 122.45 (d, J = 11.0

Hz), 123.51, 124.54 (d, $J = 10.0$ Hz), 124.75, 125.90 (d, $J = 162.0$ Hz), 125.91, 127.24, 127.73, 128.38, 128.61, 128.74 (d, $J = 15.0$ Hz), 130.09 (d, $J = 10.0$ Hz), 130.82, 131.17, 133.22, 133.24, 133.77, 139.02, 149.89 (d, $J = 7.0$ Hz); ESI-MS : m/z $[M+H]^+$ 437.44 (calcd. 436.09).

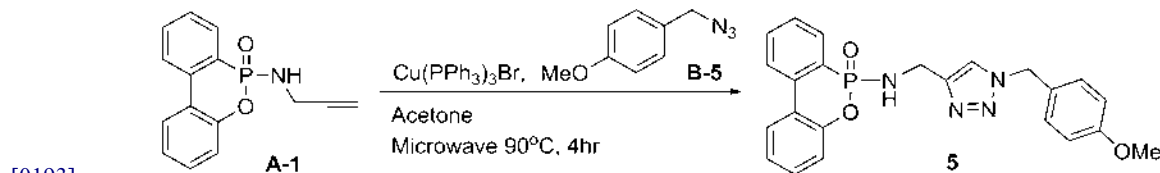
[0188] [실시예 4] 6-(((1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 4)의 제조



화합물 A-1 (0.15 g, 0.56 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 $Cu(PPh_3)_3Br$ (0.1 g, 0.11 mmol)과 화합물 B-4 (0.1 g, 0.67 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 49 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 4 (134 mg, 55 % yield)을 수득하였다.

[0191] Melting point(°C) 167°C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 6.27 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (td, $J = 2.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 36.29, 52.42, 120.56(d, $J = 6.0$ Hz), 122.46 (d, $J = 12.0$ Hz), 123.43, 124.53 (d, $J = 11.0$ Hz), 124.75, 125.90 (d, $J = 162.0$ Hz), 125.91, 128.76 (d, $J = 14.0$ Hz), 129.22 (2C), 130.05 (d, $J = 10.0$ Hz), 130.45 (2C), 130.82, 133.22, 133.24, 133.36, 135.62, 136.46 (d, $J = 7.0$ Hz), 149.88 (d, $J = 7.0$ Hz); ESI-MS : m/z $[M+H]^+$ 437.44 (calcd. 436.09).

[0192] [실시예 5] 6-(((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 5)의 제조

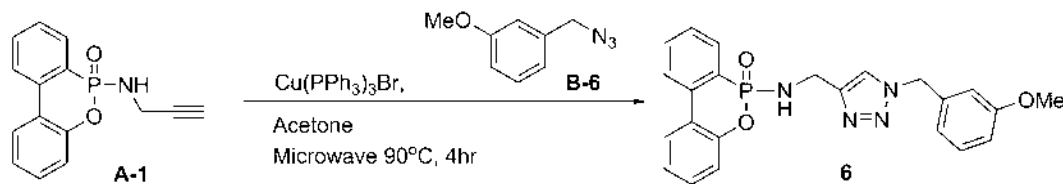


화합물 A-1 (0.20 g, 0.74 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 $Cu(PPh_3)_3Br$ (0.07 g, 0.074 mmol)과 화합물 B-5 (0.13 g, 0.82 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 갈색 고체의 화합물 5 (240 mg, 74.7 % yield)을 수득하였다.

[0195] Melting point(°C) 129°C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.76 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.21 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 2.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 36.31, 52.80, 55.65, 114.60 (2C), 120.57(d, $J = 6.0$ Hz), 122.45 (d, $J = 11.0$ Hz), 123.10, 124.53 (d, $J = 10.0$ Hz), 124.75, 125.90, 125.91 (d, $J = 161.0$ Hz), 128.49, 128.77 (d, $J = 14.0$ Hz), 130.05 (d, $J = 10.0$ Hz), 130.17 (2C), 130.81, 133.22, 133.23, 136.45 (d, $J = 7.0$ Hz), 149.88 (d, $J = 7.0$ Hz), 159.65; ESI-MS : m/z $[M+H]^+$ 433.2 (calcd. 432.14).

[0196] [실시예 6] 6-(((1-(3-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-

dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 6)의 제조



[0197]

[0198]

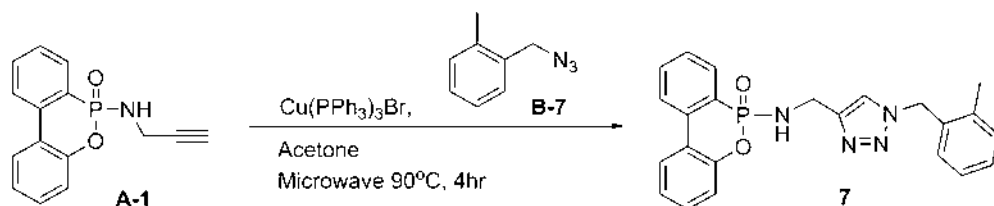
화합물 A-1 (0.20 g, 0.74 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.07 g, 0.074 mmol)과 화합물 B-6 (0.13 g, 0.82 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 갈색 고체의 화합물 6 (260 mg, 81 % yield)을 수득하였다.

[0199]

Melting point(°C) 50°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.75 (s, 3H), 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 5.55 (s, 2H), 6.24 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (td J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.98 (s, 1H), 8.16-8.21 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.30, 53.16, 55.61, 113.86, 114.37, 120.56 (d, J = 6.0 Hz), 120.58, 122.46 (d, J = 12.0 Hz), 123.57, 124.53 (d, J = 10.0 Hz), 124.75, 125.90, 125.92 (d, J = 161.0 Hz), 128.75, 130.04 (d, J = 10.0 Hz), 130.38, 130.82, 133.21, 133.23, 136.45 (d, J = 7.0 Hz), 138.04, 149.89 (d, J = 7.0 Hz), 159.94; ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 433.2 (calcd. 432.14).

[0200]

[실시예 7] 6-(((1-(2-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 7)의 제조



[0201]

[0202]

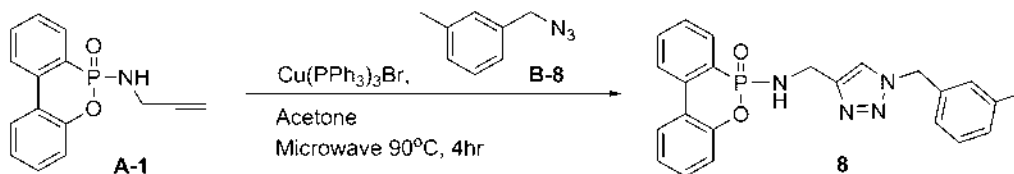
화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-7 (0.06 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 7 (80 mg, 52 % yield)을 수득하였다.

[0203]

Melting point(°C) 59°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.32 (s, 3H) 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 5.60 (s, 2H), 6.23 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.22 (td, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (td, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.15-8.22 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 21.43, 36.30, 53.25, 120.56 (d, J = 6.0 Hz), 122.46 (d, J = 11.0 Hz), 123.32 124.53 (d, J = 11.0 Hz), 124.75, 125.64, 125.91, 125.92 (d, J = 162.0 Hz), 128.75 (d, J = 14.0 Hz), 129.10, 129.15, 129.24, 130.04 (d, J = 10.0 Hz), 130.82, 133.22, 133.24, 136.45 (d, J = 7.0 Hz), 136.48, 138.45, 149.89 (d, J = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 417.08 (calcd. 416.14).

[0204]

[실시예 8] 6-(((1-(3-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 8)의 제조



[0205]

[0206]

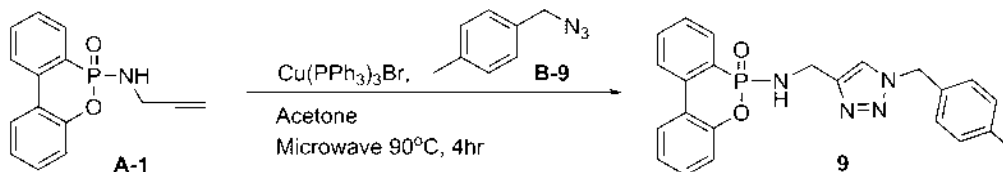
화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-8 (0.06 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 8 (80 mg, 52 % yield)을 수득하였다.

[0207]

Melting point(°C) 60.3°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.29 (s, 3H) 4.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) 5.53 (s, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6Hz 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 19.13, 36.29, 51.42, 120.54 (d, *J* = 5.0 Hz), 122.44 (d, *J* = 11.0 Hz), 123.28 124.53 (d, *J* = 11.0 Hz), 124.75, 125.91 (d, *J* = 163.0 Hz), 125.91 126.73, 128.68, 128.83, 129.30, 130.02 (d, *J* = 9.0 Hz), 130.84, 130.92, 133.23, 133.25, 134.64, 136.45 (d, *J* = 7.0 Hz), 136.87, 149.88 (d, *J* = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 417.08 (calcd. 416.14).

[0208]

[실시예 9] 6-(((1-(2-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 9)의 제조



[0209]

[0210]

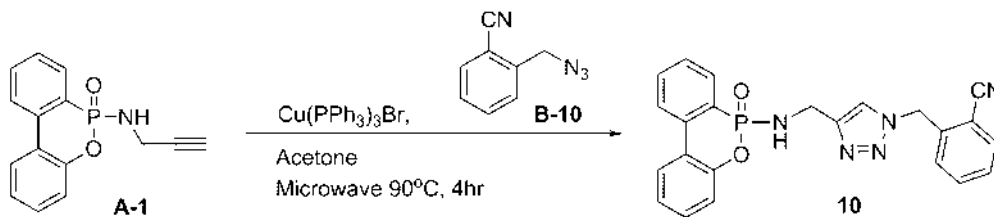
화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-9 (0.06 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 9 (80 mg, 52 % yield)을 수득하였다.

[0211]

Melting point(°C) 72.3°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.29 (s, 3H) 4.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.14-8.19 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 21.19, 36.30, 53.05, 120.57 (d, *J* = 6.0 Hz), 122.46 (d, *J* = 12.0 Hz), 123.19 124.53 (d, *J* = 10.0 Hz), 124.75, 125.41 (d, *J* = 161.0 Hz), 125.90, 128.56 (2C), 128.76 (d, *J* = 14.0 Hz), 129.75 (2C), 130.05 (d, *J* = 10.0 Hz), 130.82, 133.22, 133.24, 133.57, 133.97, 149.89 (d, *J* = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 417.08 (calcd. 416.14).

[0212]

[실시예 10] 2-((4-(((6-oxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinin-6-yl)amino)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzotrile (화합물 10)의 제조



[0213]

[0214]

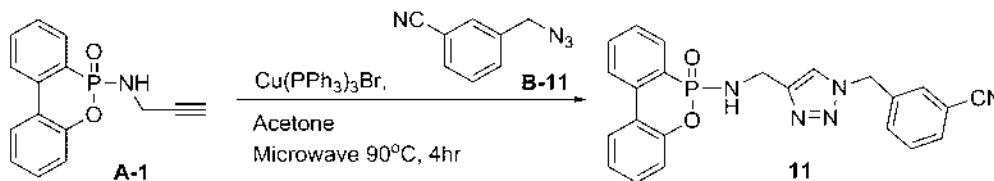
화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-10 (0.06 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 분홍색 고체의 화합물 10 (100 mg, 52 % yield)을 수득하였다.

[0215]

Melting point(°C) 65°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.11 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.29 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 7.6, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.26, 51.43, 111.74, 117.51, 120.58 (d, *J* = 6.0 Hz), 122.45 (d, *J* = 12.0 Hz), 123.74 124.53 (d, *J* = 10.0 Hz), 124.77, 125.90 (d, *J* = 162.0 Hz), 125.91, 128.78 (d, *J* = 14.0 Hz), 129.72, 129.95, 130.06 (d, *J* = 10.0 Hz), 130.84, 133.23, 133.25, 133.85, 134.31, 136.45 (d, *J* = 7.0 Hz), 139.39, 149.89 (d, *J* = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 428.2 (calcd. 427.12).

[0216]

[실시예 11] 3-((4-((6-oxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinin-6-yl)amino)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzonitrile (화합물 11)의 제조



[0217]

[0218]

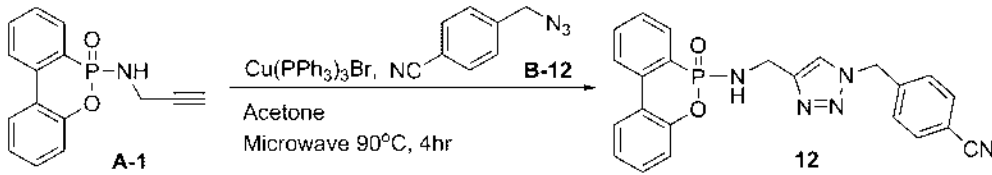
화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-11 (0.06 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 노란색 고체의 화합물 11 (130 mg, 82 % yield)을 수득하였다.

[0219]

Melting point(°C) 153°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.27 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.83-7.86 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.28, 52.25, 112.17, 118.93, 120.55 (d, *J* = 6.0 Hz), 122.45 (d, *J* = 12.0 Hz), 123.61 124.55 (d, *J* = 10.0 Hz), 124.76, 125.89 (d, *J* = 162.0 Hz), 125.92, 128.75 (d, *J* = 14.0 Hz), 130.04 (d, *J* = 10.0 Hz), 130.57, 130.82, 132.11, 132.47, 133.22, 133.24, 133.47, 136.46 (d, *J* = 7.0 Hz), 138.22, 149.89 (d, *J* = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 428.2 (calcd. 427.12).

[0220]

[실시예 12] 4-((4-((6-oxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinin-6-yl)amino)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzonitrile (화합물 12)의 제조



[0221]

[0222]

화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-12 (0.06 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 90°C, 4시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 노란색 고체의 화합물 12 (110 mg, 69 % yield)을 수득하였다.

[0223]

Melting point(°C) 67°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 6.27 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (td, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.27, 52.58, 119.03, 120.57 (d, J = 5.0 Hz), 122.46 (d, J = 12.0 Hz), 123.77 124.55 (d, J = 11.0 Hz), 124.77, 125.89 (d, J = 161.0 Hz), 125.92, 128.78 (d, J = 14.0 Hz), 129.19 (2C), 130.05 (d, J = 10.0 Hz), 130.83, 133.20 (2C), 133.23, 133.26, 136.45 (d, J = 7.0 Hz), 142.12, 149.89 (d, J = 8.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 428.1 (calcd. 427.4).

[0224]

[실시예 13] 6-(4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin-1-yl)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 13)의 제조



[0225]

[0226]

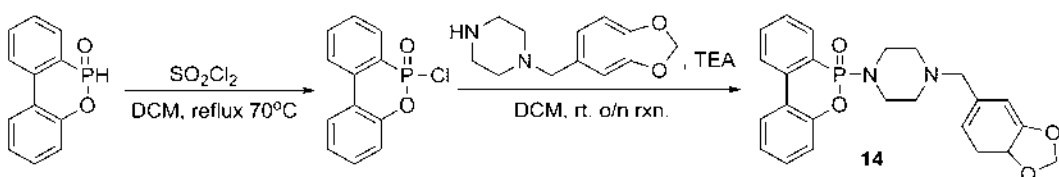
DOPO (200 mg, 0.93 mmol)을 DCM (10 mL)에 녹인 다음, 0°C에서 SO₂Cl₂ (0.1 mL, 0.93 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 80°C에서 3시간동안 환류가열하였다. 상온으로 식혀준 뒤 Toluene (0.1 mL)을 적가하고 10분 교반한 후 감압 농축하여 용매를 제거 후 DCM (10 mL)를 가하였다. 0°C에서 TEA (1.39 mL, 10 mmol)을 적가하고, 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazine dihydrochloride (376 mg, 1.1 mmol)을 적가한 다음, 상온에서 하루 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 DCM으로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 MgSO₄로 수분을 제거시킨 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축 후 소량의 DCM에 녹였다. 이 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA : DCM = 9 : 1)로 분리하여 노란색 oily liquid의 화합물 13 (80 mg, 18 % yield)을 수득하였다.

[0227]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.33 (bs, 4H), 3.05-3.10 (m, 4H), 3.40 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61(t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.18-8.25 (m, 2H).

[0228]

[실시예 14] 6-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 14)의 제조



[0229]

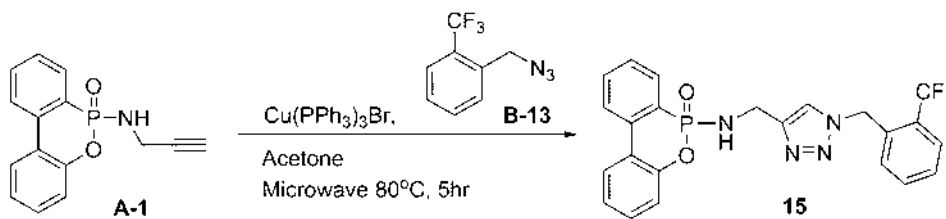
[0230]

DOPO (200 mg, 0.93 mmol)을 DCM (10 mL)에 녹인 다음, 0°C에서 SO₂Cl₂ (0.1 mL, 0.93 mmol)를 적가하였다. 80

℃에서 3시간동안 환류가열하였다. 상온으로 식혀준 뒤 Toluene (0.1 mL)을 적가하고 10분간 교반한 후 감압 농축하여 용매를 제거 후 DCM (10 mL)를 가하였다. 0℃에서 TEA (1.39 mL, 10 mmol)을 적가하고, Piperonyl piperazine (293 mg, 1.1 mmol)을 적가한 다음, 상온에서 하루 동안 교반하였다. H₂O로 반응을 종결시킨 후 DCM으로 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층은 무수 MgSO₄로 수분을 제거시킨 후 감압 여과하고, 얻어진 여액을 감압 농축 후 소량의 DCM에 녹였다. 이 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA : DCM = 9 : 1)로 분리하여 oily liquid의 화합물 14 (70 mg, 17 % yield)을 수득하였다.

[0231] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.33 (bs, 4H), 3.03-3.15 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 3.2, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H).

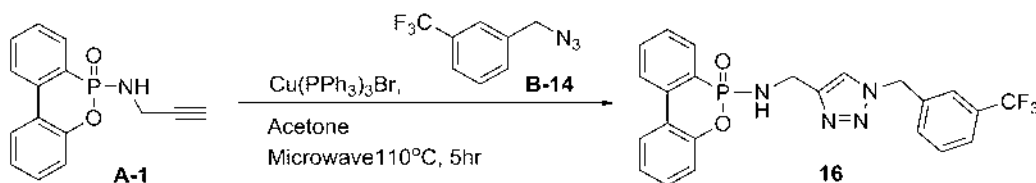
[0232] [실시예 15] 6-(((1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 15)의 제조



[0233] 화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-13 (0.08 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 80℃, 5시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 15 (100 mg, 57 % yield)을 수득하였다.

[0235] Melting point(℃) 53℃; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.26, 49.93 (d, J = 2.5 Hz), 120.54 (d, J = 6.0 Hz), 122.45 (d, J = 12.0 Hz), 123.94, 124.05 (d, J = 156.0 Hz), 124.54 (d, J = 11.0 Hz), 124.77, 125.09, 125.92, 125.99, 126.69 (q, J = 5.0 Hz), 126.92, 127.22, 128.76 (d, J = 14.0 Hz), 129.39, 130.04, (d, J = 10.0 Hz), 130.81 (d, J = 10.0 Hz), 133.24, 133.26, 134.29, 136.46 (d, J = 7.0 Hz), 149.88 (d, J = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 470.11 (calcd. 471.42).

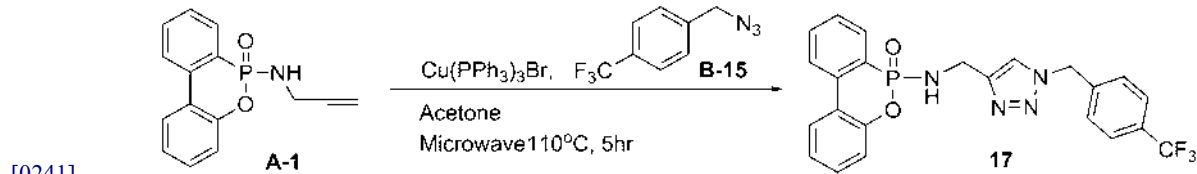
[0236] [실시예 16] 6-(((1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 16)의 제조



[0237] 화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-14 (0.08 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브(Microwave)로 반응시켰다(반응 조건 : 110℃, 5시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 16 (110 mg, 69 % yield)을 수득하였다.

[0239] Melting point(°C) 53°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 3.2, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.27, 52.48, 120.53 (d, J = 6.0 Hz), 122.45 (d, J = 11.0 Hz), 123.56, 124.54 (d, J = 10.0 Hz), 124.75, 125.21 (q, J = 4.0 Hz), 125.43 (q, J = 4.0 Hz), 125.90 (d, J = 161.0 Hz), 125.91, 128.71 (d, J = 14.0 Hz), 129.72, 130.02 (d, J = 9.0 Hz), 130.03, 130.43, 130.79, 132.72, 133.21, 133.23, 136.46 (d, J = 7.0 Hz), 138.40, 149.88 (d, J = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 470.11 (calcd. 471.42).

[0240] [실시예 17] 6-(((1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine 6-oxide (화합물 17)의 제조



[0242] 화합물 A-1 (0.10 g, 0.37 mmol)를 acetone (10 mL)에 녹인 후 Cu(PPh₃)₃Br (0.04 g, 0.004 mmol)과 화합물 B-15 (0.08 g, 0.4 mmol)을 가하고 마이크로웨이브로 반응시켰다(반응 조건 : 110°C, 5시간). 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM : MeOH = 40 : 1 (v : v))로 분리하여 흰색 고체의 화합물 17 (60 mg, 34 % yield)을 수득하였다.

[0243] Melting point(°C) 190°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 36.26, 52.54, 120.56 (d, J = 6.0 Hz), 122.46 (d, J = 12.0 Hz), 123.65, 124.55 (d, J = 10.0 Hz), 124.76, 125.89 (d, J = 162.0 Hz), 125.91, 126.15, (q, J = 4.0 Hz), 126.70, 128.76 (d, J = 14.0 Hz), 128.98, 129.19 (2C), 129.29, 130.04, (d, J = 10.0 Hz), 130.79, 133.21, 133.23, 136.44 (d, J = 7.0 Hz), 141.31, 149.87 (d, J = 7.0 Hz); ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 470.11 (calcd. 471.42).

[0244] [실험예 1] 아세틸콜린에스테라제(AChE) 및 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 시험(*In vitro* assay)

[0245] 상기 실시예에서 제조된 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 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 °C에서 평가하였다.

[0246] 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°C에서 5 분 동안 상기 효소와 예비 배양하였다. 상기 기간 후에, 상기 기질을 가하였다. 412 nm에서의 흡광도 변화를 미세 플레이트 판독기 디지스칸(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(IC₅₀)를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0247] 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 디지스칸 340T를 사용하여 5 분간 측정함으로써 측정하였다. 시험 화합물을 30 °C에서 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.

표 1

실시 화합물	AChE 저해 IC ₅₀ (μM)	BuChE 저해 IC ₅₀ (μM)
화합물 1 (실시예 1)	250>	15.47 ± 0.48
화합물 2 (실시예 2)	230>	13.51 ± 0.49
화합물 3 (실시예 3)	230>	3.38 ± 1.11
화합물 4 (실시예 4)	170>	11.45 ± 0.55
화합물 5 (실시예 5)	230>	8.28±0.73
화합물 6 (실시예 6)	120>	5.97±0.28
화합물 7 (실시예 7)	120>	35.88±1.90
화합물 8 (실시예 8)	120>	4.59±0.82
화합물 9 (실시예 9)	240>	12.09±0.23
화합물 10 (실시예 10)	230>	18.56±0.97
화합물 11 (실시예 11)	318.75 ± 0.80	12.21±0.19
화합물 12 (실시예 12)	230>	17.95±0.71
화합물 13 (실시예 13)	210>	6.06±0.41
화합물 14 (실시예 14)	230>	9.93±0.12
화합물 15 (실시예 15)	110>	4.07±0.23
화합물 16 (실시예 16)	110>	3.14±0.02
화합물 17 (실시예 17)	110>	9.41±0.46
대조군 galantamine	1.70 ± 0.90	9.4 ± 2.50

[0248]

[0249]

[0250]

[0251]

상기 표 1에 나타난 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물들은 콜린 에스테라제(ChEs) 저해 활성을 나타내었으며, 갈란타민 대조화합물과 동등 이상의 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 활성을 나타내었다. 특히, 본 발명의 화합물들은 콜린에스테라제 중 선택적으로 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 활성을 저해하였다.

따라서, 본 발명의 디벤조옥사포스피닌 옥사이드 유도체 화합물은 부티릴콜린에스테라제(BuChE)에 대한 선택적인 저해 활성을 가지고 있으므로, 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제가 가지는 부작용의 문제점을 해결할 수 있고, 알츠하이머병 환자의 뇌에서 활성이 높은 부티릴콜린에스테라제(BuChE)를 타겟으로 할 수 있어 파킨슨 병, 알츠하이머병 등의 뇌신경 질환과 같은 퇴행성 질환을 예방하거나 개선하거나 치료할 수 있는 약제학적 조성물 또는 건강보조식품 조성물의 유효성분으로 매우 유용하게 사용될 수 있다.

상기 본 발명은 전술한 실시예에 의해 한정되는 것이 아니고, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 여러 가지 치환, 변형 및 변경이 가능하다는 것이 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다.