



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년07월18일
 (11) 등록번호 10-2001381
 (24) 등록일자 2019년07월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 43/23 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61K 31/085 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07C 43/23 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
 (21) 출원번호 10-2017-0165983
 (22) 출원일자 2017년12월05일
 심사청구일자 2017년12월05일
 (65) 공개번호 10-2019-0066342
 (43) 공개일자 2019년06월13일
 (56) 선행기술조사문헌
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,
 Vol.14, pp.2621-2625 (2004)*
 Chemistry & Biology, Vol.18, pp.1053-1064
 (2011)*
 J. Med. Chem., Vol.54, pp.6469-6481 (2011)*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한밭대학교 산학협력단
 대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)
 (72) 발명자
박정호
 [Redacted]
신수정
 [Redacted]
이하늘
 [Redacted]
 (74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 이연주

(54) 발명의 명칭 **신규한 O-치환된 호노키올 유도체 화합물 및 이를 포함하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 호노키올의 2번 또는 4번 위치의 히드록시기에 다양한 치환체가 치환된 신규한 O-치환된 호노키올 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명의 O-치환된 호노키올 유도체 화합물을 포함하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 퇴행성 질환의 예방 또는 개선용 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 O-치환된 호노키올 유도체 화합물은 콜린에스터라제(ChE; cholinesterase)에 대한 저해 활성을 나타내어 퇴행성 질환의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다.

본 발명의 약제학적 조성물은 콜린에스터라제(ChE)의 활성을 저해하는 O-치환된 호노키올 유도체 화합물을 유효 성분으로 함유하여 퇴행성 질환의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/085 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/322 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345262364

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구

연구과제명 신규 알츠하이머 병 치료제 개발을 위한 콜린분해 효소 저해 및 항염증 활성을 갖는 항산화 천연물유도체 합성

기여율 1/1

주관기관 한밭대학교

연구기간 2017.06.01 ~ 2018.02.28

공지예외적용 : 있음

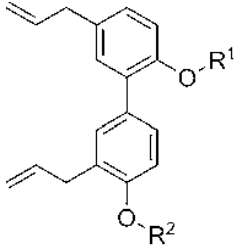
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R^1 및 R^2 중 하나는 $-CH_2COR^6$ 이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 $-CH_2COR^7$ 이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 메톡시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 $-NR^8R^9$ 이고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아릴이다.

청구항 2

삭제

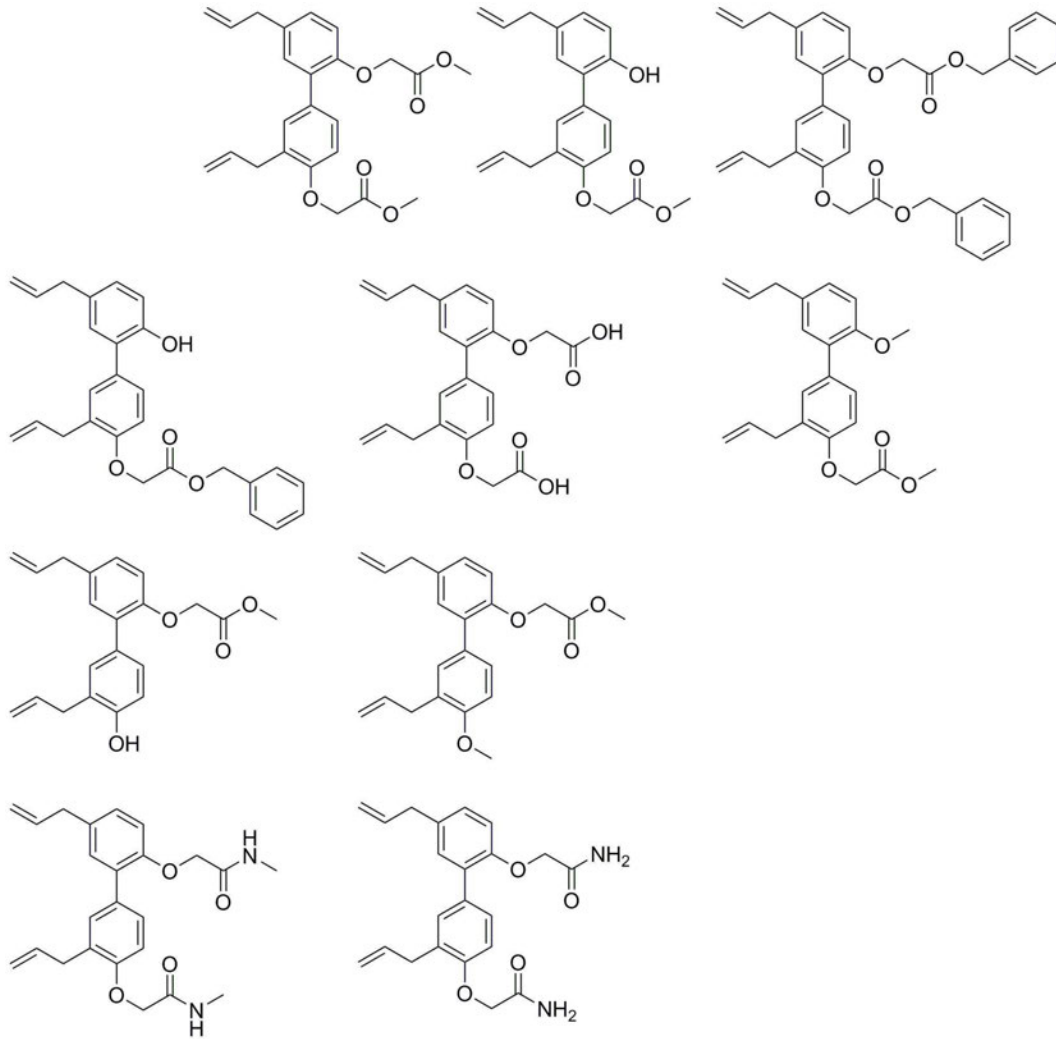
청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서,

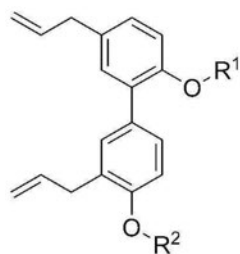
상기 0-치환된 호노키올 유도체 화합물은 하기 구조로부터 선택되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물.



청구항 5

하기 화학식 2로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머 병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R¹ 및 R² 중 하나는 -CH₂COR⁶이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 -CH₂COR⁷이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 -NR⁸R⁹이고;

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아틸이다.

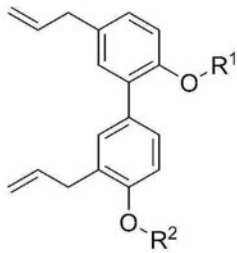
청구항 6

삭제

청구항 7

하기 화학식 2로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머 병의 개선용 건강보조식품.

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R¹ 및 R² 중 하나는 -CH₂COR⁶이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 -CH₂COR⁷이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 -NR⁸R⁹이고;

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아릴이다.

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 호노키올의 2번 또는 4번 위치의 히드록시기에 다양한 치환체가 치환된 신규한 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물을 포함하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 퇴행성 질환의 예방 또는 개선용 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 증진시

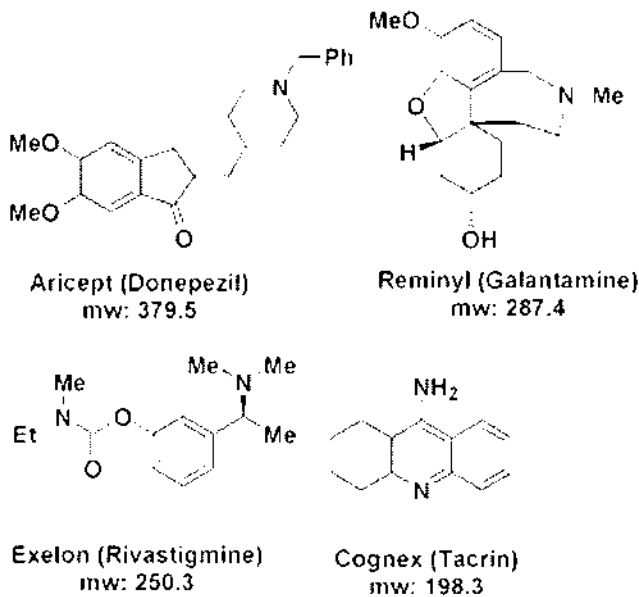
키는 방법, c)아세틸콜린의 분해를 억제하는 방법 및 d)아세틸콜린 수용체를 직접 자극해 주는 방법 등이 있다.

[0004] 그러나, 알츠하이머병(AD) 환자에게 전구체인 콜린농도를 증가시키기 위해 콜린을 직접 주입하는 방식은 별다른 효과를 얻지 못하였다.

[0005] 그로인해 간접적인 치료방법으로 신경(Neuron) 전달물질인 아세틸콜린을 가수분해하는 효소인 콜린에스터라제(ChE)를 억제하는 억제제를 이용하는 연구가 진행되어 오고 있다. 콜린에스터라제는 아세틸콜린에스터라제(AChE)와 부틸콜린에스터라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는다.

[0006] 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 발현되고, 장, 간, 신장, 심장, 폐 및 혈청에 존재한다. BChE는 에스테르기를 가진 화합물의 대사에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이 효소는 AChE와 같이 아세틸콜린을 가수분해시킬 수 있으며, AD 환자의 경우 이 효소의 농도는 반응이 일어나도 감소되지 않아 AD를 더욱 악화시킬 수 있다.

[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.



<보고된 AD 치료제 IC₅₀ 값 비교>

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

[0008] [0009] 이제까지 대부분의 연구는 선택적 아세틸콜린에스터라제(AChE) 저해제들에도 초점을 맞추어져 있었다. 수 년간 간과되어 왔지만, 부틸콜린에스터라제(BuChE)도 아세틸콜린(ACh)을 가수분해할 수 있고 알츠하이머 병 환자에게 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.

[0010] 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.

[0011] 한편, 1978년에 4-O-메틸호노키올이 처음으로 분리되었으며, 4-O-메틸호노키올은 마그놀올과 함께 항균효과가 있고, 모기유충 및 브라인슈림프(brine shrimp)에 살충 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 한국등록특허 제10-932962호 및 제10-0926466호, 한국공개특허 제2009-94916호, 한국공개특허 2008-104760호에는 후박 (Magnolia officinalis Rehd. et Wils)의 줄기 및 잎으로부터 추출한 4-O-메틸호노키올이 아밀로이드 관련성 질환의 치료, 탈모 방지 및 모발의 생장의 촉진, 피부 미백 용도로 사용될 수 있음이 개시되어 있다.

[0012] 그러나, 종래에는 4-O-메틸호노키올에 대한 연구만 보고되어 있을 뿐, 다양한 치환체로 O-치환된 호노키올 유도체 화합물 및 이의 용도에 대해서는 아직 보고된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-0932962호
- (특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-0926466호
- (특허문헌 0003) 한국공개특허 제2009-94916호
- (특허문헌 0004) 한국공개특허 2008-104760호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명자들은 알츠하이머병 치료제를 개발하기 위해 연구를 수행한 결과, 호노키올의 2번 또는 4번 위치의 히드록시기에 다양한 치환체를 치환시킨 신규 O-치환된 호노키올 유도체 화합물이 콜린에스테라아제 활성을 저해하는 효과가 있음을 확인하였으며, 또한 치환체의 종류에 따라 콜린에스테라제 중 선택적으로 아세틸콜린에스테라제(AChE) 또는 부틸콜린에스테라제(BuChE) 활성을 저해하는 효과가 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0015] 따라서, 본 발명의 목적은 콜린에스테라제(ChEs) 저해 활성을 갖는 신규한 O-치환된 호노키올 유도체 화합물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 다른 목적은 상기 O-치환된 호노키올 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

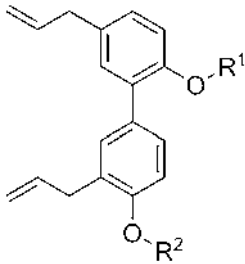
[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 O-치환된 호노키올 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 O-치환된 호노키올 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스테라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물을 제공한다:

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] 상기 화학식 1에서,

[0023] R¹ 및 R²는 서로 독립적으로 수소, C1-C7알킬, 시아노C1-C7알킬 또는 -(CH₂)_mCOR³이고;

[0024] R³는 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 -NR⁴R⁵이고;

[0025] m은 1 내지 5의 정수이고;

[0026] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아릴이고;

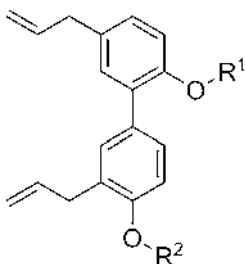
[0027] 단, R¹과 R²가 동시에 수소 또는 C1-C7알킬인 경우 및 R¹이 수소이고 R²가 C1-C7알킬인 경우는 제외된다.

[0028] 본 발명의 다른 측면은 상기 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.

[0030] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 화학식 2로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스터라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0031] [화학식 2]



[0032]

[0033] 상기 화학식 2에서,

[0034] R¹ 및 R² 중 하나는 -CH₂COR⁶이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 -CH₂COR⁷이고;

[0035] R⁶ 및 R⁷는 각각 독립적으로 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 -NR⁸R⁹이고;

[0036] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아릴이다.

발명의 효과

[0037] 본 발명의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물은 호노키올의 2번 또는 4번 위치의 히드록시기에 다양한 치환체가 치환된 신규한 구조의 화합물이다.

[0038] 본 발명의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물은 인체에 무해하고 콜린에스터라제의 활성을 저해하여 퇴행성 질환, 구체적으로 파킨슨 병, 알츠하이머병 등의 뇌신경 질환의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

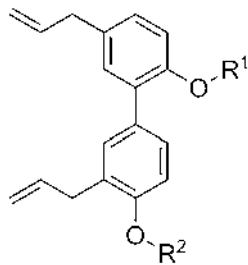
[0039] 특히, 본 발명의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물은 AChE 저해제에 의한 부작용이 적을 뿐만 아니라 알츠하이머병 환자의 뇌에서 활성이 높아 콜린에스터라제 형태 중 최근 많은 관심을 가지고 있는 BuChE만을 선택적으로 저해함과 동시에 아주 강력한 저해활성을 가지고 있으므로, 퇴행성 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물 및 인지능력 개선 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품의 유효성분으로 사용가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 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.

[0041] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물을 제공한다:

[0042] [화학식 1]



[0043]

[0044] 상기 화학식 1에서,

[0045] R¹ 및 R²는 서로 독립적으로 수소, C1-C7알킬, 시아노C1-C7알킬 또는 -(CH₂)_mCOR³이고;

[0046] R³는 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 -NR⁴R⁵이고;

[0047] m은 1 내지 5의 정수이고;

[0048] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아릴이고;

[0049] 단, R¹과 R²가 동시에 수소 또는 C1-C7알킬인 경우 및 R¹이 수소이고 R²가 C1-C7알킬인 경우는 제외된다.

[0050] 본 발명에 따른 화학식 1의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물은 호노키올의 2번 또는 4번 위치의 히드록시기에 다양한 치환체가 치환된 신규 구조의 화합물로서, 콜린에스터라제, 즉 아세틸콜린에스터라제(AChE) 또는 부틸콜린에스터라제(BuChE) 저해 활성을 가지고 있어 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 유효성분으로 유용하다.

[0051] 본 명세서에 기재된 용어 「알킬」은 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 1가의 직쇄 또는 분쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로, 이러한 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

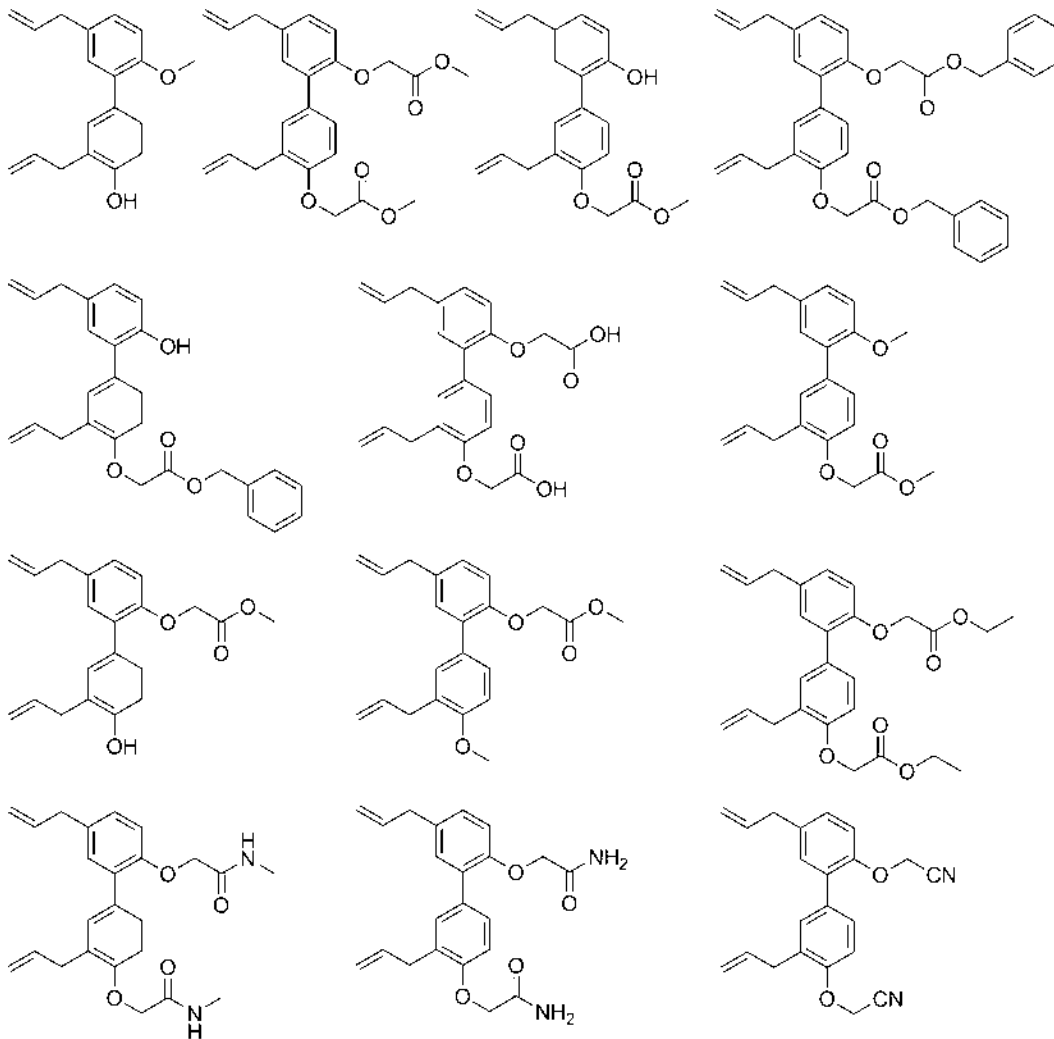
[0052] 본 명세서에 기재된 용어 「시아노알킬」은 알킬에 존재하는 하나 이상의 수소가 시아노(-CN)로 치환된 것을 의미한다.

[0053] 본 명세서에 기재된 용어 「알콕시」는 산소와 알킬이 결합된 1가의 -O-알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알콕시 원자단의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0054] 본 명세서에 기재된 용어 「아릴」은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로 페닐, 나프틸,

비페닐, 인덴닐(indenyl) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

- [0055] 본 명세서에 기재된 용어 「아릴알킬」은 1, 2 또는 3 개의 고리를 갖는 방향족 탄소환이 치환되어 있는 알킬기를 의미하는 것으로, 벤질 등이 있으며, 이에 한정되지는 않는다.
- [0056] 본 명세서에 기재된 용어 「아릴옥시」는 산소와 아릴이 결합된 1가의 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 ‘아릴’은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴옥시 라디칼의 예는 페녹시, 나프톡시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0057] 본 명세서에 기재된 용어 「아릴알킬옥시」는 아릴알킬의 알킬과 산소가 결합된 1가의 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 ‘아릴알킬’은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴알킬옥시 라디칼의 예는 벤질옥시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0058] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 R^1 은 C1-C7알킬이고 R^2 는 수소일 수 있다.
- [0059] 특히, 상기 화학식 1의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물에서 R^1 은 C1-C7알킬이고 R^2 는 수소인 경우 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 아세틸콜린에스터라제(AChE)에 대해 우수한 저해활성 특성을 가진다.
- [0060] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 중 하나는 $-CH_2COR^6$ 이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 $-CH_2COR^7$ 이고, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 $-NR^8R^9$ 이고, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아릴일 수 있다.
- [0061] 특히, 상기 화학식 1의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물에서 R^1 및 R^2 중 하나가 $-CH_2COR^6$ 이고, 나머지 하나가 수소, C1-C7알킬 또는 $-CH_2COR^7$ 이고, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 $-NR^8R^9$ 이고, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아릴인 경우 콜린에스터라제(ChE) 형태 중 선택적으로 부티릴콜린에스터라제(BuChE)에 대해 우수한 저해활성 특성을 가진다.
- [0062] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 중 하나는 $-CH_2COR^6$ 이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 $-CH_2COR^7$ 이고, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 C1-C7알콕시 또는 $-NR^8R^9$ 이고, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 C1-C7알킬일 수 있다.
- [0063] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 0-치환된 호노키올 유도체 화합물은 하기 구조로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.



[0064]

[0065]

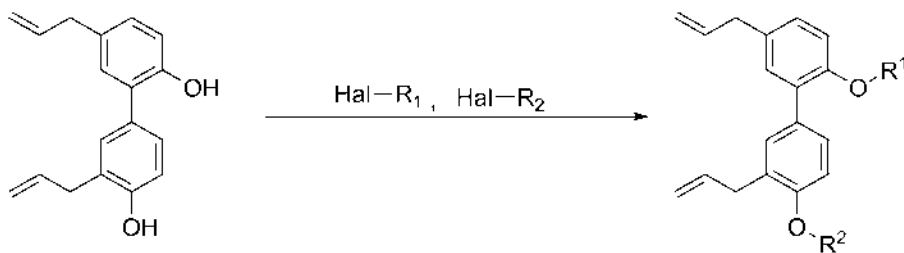
본 발명에 따른 상기 0-치환된 호노키올 유도체 화합물들은, 이후 설명하는 바와 같이, 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있으며, 하기의 제조방법들은 일부 예시에 지나지 않으며, 그 이외의 방법들도 존재할 수 있음은 물론이다.

[0066]

예를 들어, 상기 화학식 1의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물들은 하기와 같은 반응식으로 합성될 수 있다:

[0067]

[반응식 1]



[0068]

[0069]

상기 반응식 1에서, Hal은 할로겐이고, R¹ 및 R²는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.

[0070]

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

[0071]

본 발명에 따른 상기 화학식 1의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물들을 포함하는 하나의 바람직한 약학적으로 허용 가능한 형태는 약학 조성물 중의 형태를 포함하여 결정 형태이다.

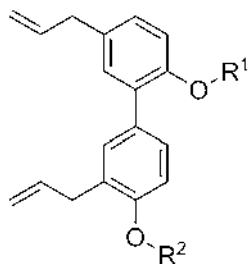
[0072]

본 발명에 따른 상기 화학식 1의 0-치환된 호노키올 유도체 화합물은 물 또는 기타 유기 용매와 함께 수화물 또는 용매화물을 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 동질 이상 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 상기와 같은 모든 형태들을 포함하고자 한다.

- [0073] 상기 본 발명에 따른 신규 0-치환된 호노키올 유도체 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 전구약물은 우수한 콜린에스테라제 억제 작용을 나타낸다.
- [0074] 본 발명의 다른 측면은 상기 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0075] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 퇴행성 질환은 구체적으로 파킨슨 병, 알츠하이머병과 같은 뇌신경질환을 포함한다.
- [0076] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 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, 아스파라긴산, 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.
- [0077] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 0-치환된 호노키올 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.
- [0078] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 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 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 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.
- [0079] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 0-치환된 호노키올 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 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0080] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.
- [0081] 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.
- [0082] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 화학식 2로 표시되는 0-치환된 호노키올 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 부티릴콜린에스테라제의 선택적 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0083] [화학식 2]



[0084]

[0085] 상기 화학식 2에서,

[0086] R¹ 및 R² 중 하나는 -CH₂COR⁶이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 -CH₂COR⁷이고;

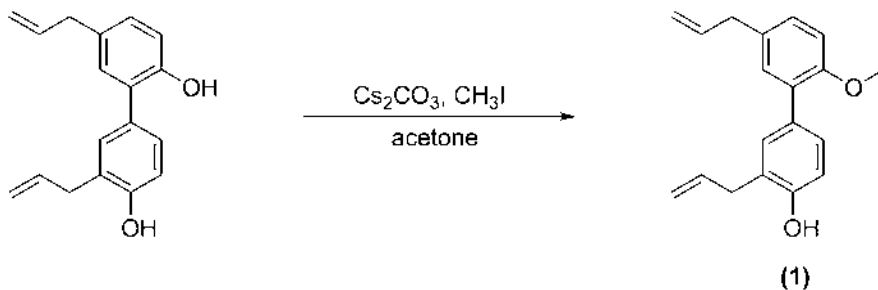
[0087] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 C1-C7알콕시, C6-C12아릴옥시, C6-C12아릴C1-C7알킬옥시, 히드록시 또는 -NR⁸R⁹이고;

[0088] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, C1-C7알킬 또는 C6-C12아틸이다.

[0089] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 R¹ 및 R² 중 하나는 -CH₂COR⁶이고, 나머지 하나는 수소, C1-C7알킬 또는 -CH₂COR⁷이고, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 C1-C7알콕시 또는 -NR⁸R⁹이고, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 C1-C7알킬일 수 있다.

[0091] 이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0092] [실시예 1] 화합물 1의 제조

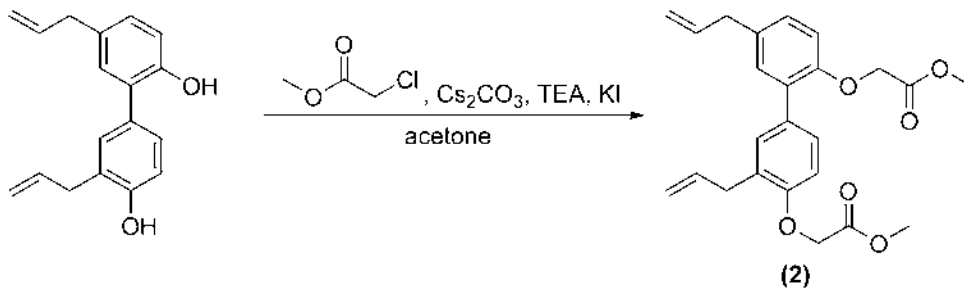


[0093]

[0094] 호노키올(honokiol) (0.5g, 1.88mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs₂CO₃ (0.92g, 2.8mmol) 및 아이오도메탄 (0.17mL, 2.8mol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 디클로로메탄(DCM)을 이용하여 워-업(work-up)한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:Ether:HEX=49:2:49 v:v:v, Rf =0.35)로 정제시켜 화합물 1를 수득하였다(노란색 액상, 34mg, 6.5% yield).

[0095] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.42(dd, J=6.4Hz, 36.8Hz, 4H), 3.78(s, 3H), 4.96(s, 1H), 5.07(m, 2H), 5.19(m, 2H), 6.02(m, 2H), 6.84(d, J=8Hz, 1H), 6.89(d, J=8Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.26(m, 1H), 7.31(dd, J=2.4Hz, 8.0Hz, 1H)

[0096] [실시예 2] 화합물 2의 제조

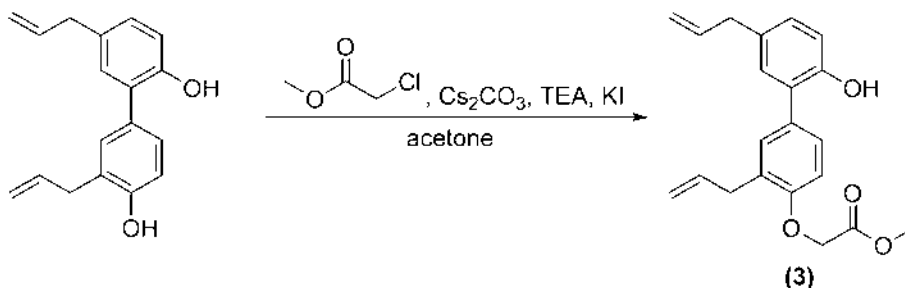


[0097]

[0098] 호노키올 (0.5g, 1.88mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs₂CO₃ (0.88mmol), TEA(0.5mL, 3.76mmol), 메틸클로로아세테이트 (1.88mmol) 및 KI (3.76mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:Ether:HEX=6:2:22 v:v:v, R_f =0.83)로 정제시켜 화합물 2를 수득하였다(흰색 액상, 210mg, 27% yield).

[0099] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.42(m, 4H), 3.75(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.54(s, 2H), 5.07(m, 4H), 6.00(m, 2H), 6.76(d, J=9.28Hz, 1H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(d, J=8.3Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.41(m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 34, 39, 52(2C), 65, 66, 111, 113, 115.5, 115.7, 128, 128.4, 128.8, 130, 131.2, 131.4, 133(2C), 136, 137, 153, 154, 169(2C); ESI-MS: m/z [M+Na]⁺ 433.2(calcd.410.46)

[0100] [실시예 3] 화합물 3의 제조

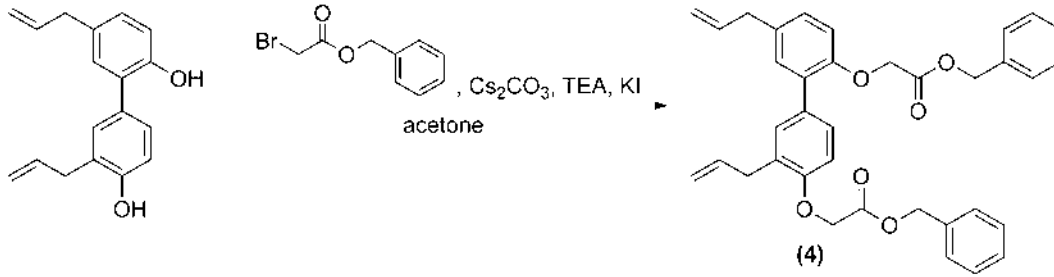


[0101]

[0102] 호노키올 (0.5g, 1.88mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs₂CO₃ (0.88mmol), TEA (0.5mL, 3.76mmol), 메틸클로로아세테이트 (1.88mmol) 및 KI (0.38g, 3.76mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:Ether:HEX=6:2:22 v:v:v, R_f =0.67)로 정제시켜 화합물 3를 수득하였다(흰색 액상, 74mg, 12% yield).

[0103] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.41(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.70(s, 2H), 5.08(m, 5H), 5.98(m, 2H), 6.80(d, J=8.1Hz, 1H), 6.88(d, J=8.2Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.04(d, J=8.2Hz, 1H), 7.24 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 34, 39, 52, 65, 111, 115.5, 115.6, 116, 127.6, 127.9, 128, 130.2, 130.4, 131, 132, 136, 137, 150, 155, 169; ESI-MS: m/z [M+Na]⁺ 361.2(calcd.338.4)

[0104] [실시예 4] 화합물 4의 제조

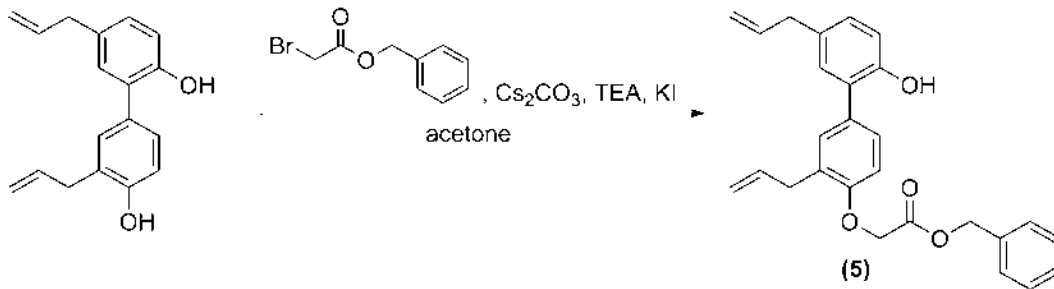


[0105]

[0106] 호노키올 (0.5g, 1.88mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs_2CO_3 (0.88mmol), TEA(0.5mL, 3.76mmol), 벤질-2-브로모아세테이트 (1.88mmol) 및 KI (3.76mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:Ether:HEX=6:2:22 v:v:v, R_f =0.7)로 정제시켜 화합물 4를 수득하였다(흰색 액상, 100mg, 9% yield).

[0107] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.35(d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.45(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.57(s, 2H), 4.68(s, 2H), 5.05(m, 4H), 5.17(s, 2H), 5.23(s, 2H), 5.97(m, 2H), 6.68(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.77(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.02(dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.3Hz, 1H), 7.11(ds, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.32(m, 12H)

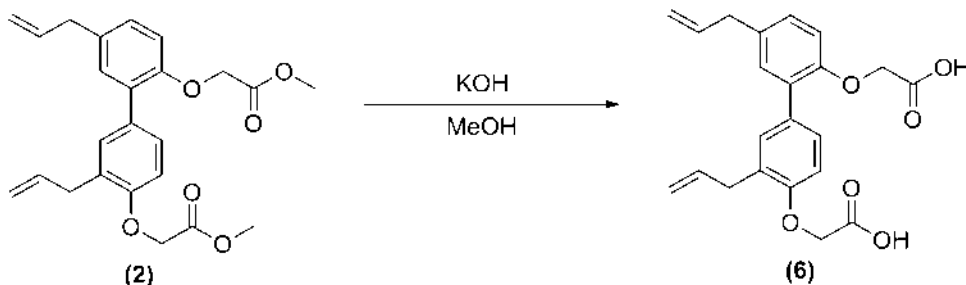
[0108] [실시예 5] 화합물 5의 제조



[0109]

[0110] 호노키올 (0.5g, 1.88mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs_2CO_3 (0.88mmol), TEA(3.76mmol), 벤질-2-브로모아세테이트 (1.88mmol) 및 KI (3.76mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:Ether:HEX=6:2:22 v:v:v, R_f =0.5)로 정제시켜 화합물 5를 수득하였다(흰색 액상, 30mg, 4% yield).

[0111] [실시예 6] 화합물 6의 제조

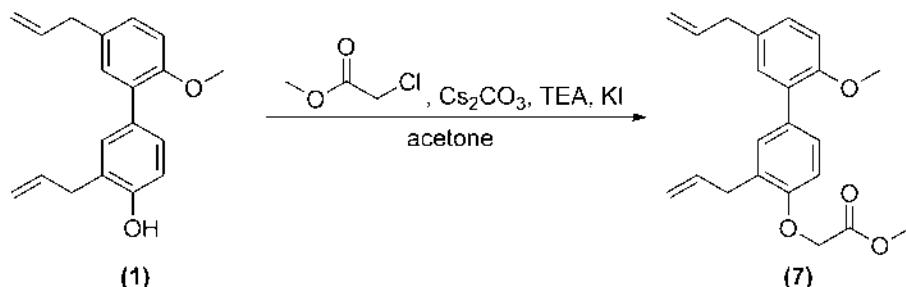


[0112]

[0113] 화합물 2 (100mg, 0.38mmol)을 MeOH에 용해시킨 후 KOH(2.2mmol)을 넣고 상온에서 밤새도록 반응시켰다. 반응 완결 확인(전개용매 EA에서 R_f 값 = 0.3)후, 약염기/DCM으로 워-킵하고 여과하여 화합물 6를 수득하였다(60mg, 75% yield).

[0114] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.28(s, 2H), 3.40(d, J=6.8Hz, 2H), 3.52(d, J=6.4Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 4.75(s, 2H), 5.12(m, 4H), 6.02(m, 2H), 6.85(d, J=9.6Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 7.17(ds, J=2Hz, 1H), 7.38(ds, J=2Hz, 1H), 7.42(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H); ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 405.2(calcd.382.41)

[0115] [실시예 7] 화합물 7의 제조

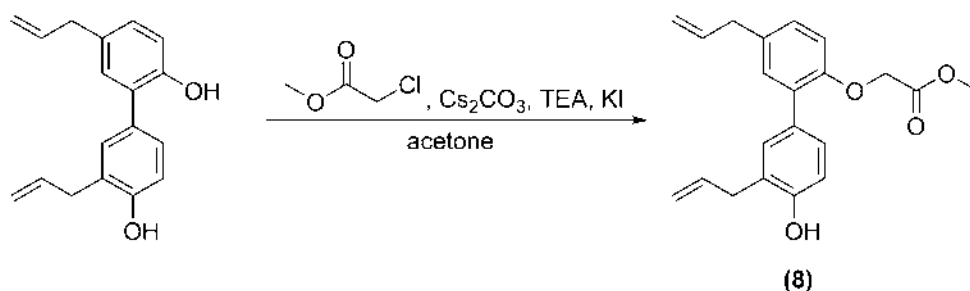


[0116]

[0117] 화합물 1 (0.2g, 0.75mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs_2CO_3 (0.88mmol), TEA (3.76mmol), 메틸클로로아세테이트 (1.88mmol) 및 KI (3.76mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA:HEX=1:9 v:v)로 정제시켜 화합물 7를 수득하였다(흰색 액상, 206mg, 89% yield).

[0118] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.36(d, J=6.4Hz, 2H), 3.50(d, J=6.8Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.68(s, 2H), 5.05(d, J=9.6Hz, 2H), 5.11(m, 2H), 6.02(m, 2H), 6.76(d, J=9.2Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.10(m, 2H), 7.32(m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 34, 39, 52, 55, 65, 111.1, 111.4, 115.5, 115.6, 128.1, 128.3, 128.8, 130, 131.4, 132, 132.3, 136, 137, 154.7, 154.9, 169.5; ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.2(calcd.352.42)

[0119] [실시예 8] 화합물 8의 제조

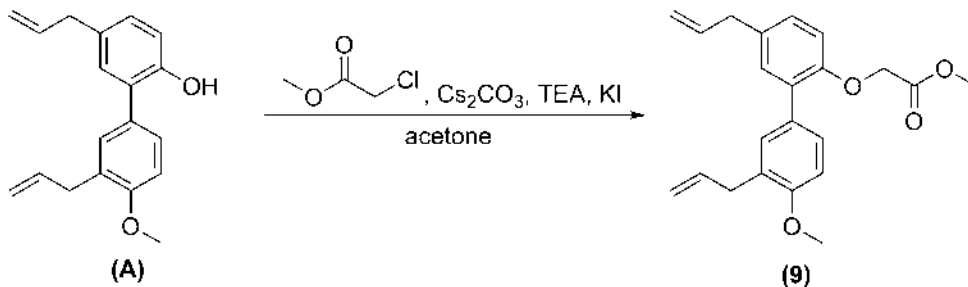


[0120]

[0121] 호노키올 (0.5g, 1.88mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs_2CO_3 (0.88mmol), TEA (3.76 mmol), 메틸클로로아세테이트 (1.88 mmol) 및 KI (3.76mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:Ether:HEX=6:2:22 v:v:v, R_f =0.52)로 정제시켜 화합물 8를 수득하였다(흰색 액상, 74 mg, 12% yield).

[0122] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.35(d, J=6.8Hz, 2H), 3.45(d, J=6.4Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 4.55(s, 2H), 5.17(m, 5H), 5.99(m, 2H), 6.79(d, J=8.4Hz, 1H), 6.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=2Hz, 10.4Hz, 1H), 7.13(ds, J=2Hz, 10.4Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.38(dd, J=2.4Hz, 8.4Hz, 1H); ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.2(calcd.338.4)

[0123] [실시예 9] 화합물 9의 제조

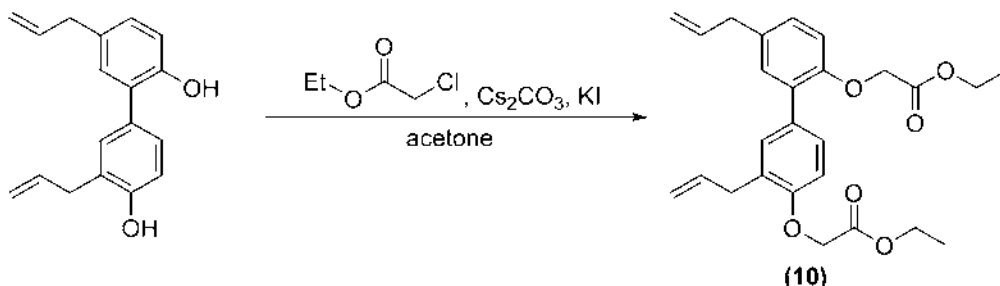


[0124]

[0125] 화합물 A (0.2g, 0.75mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs2CO3 (0.88mmol), TEA (3.76mmol), 메틸클로로아세테이트 (1.88mmol) 및 KI (3.76mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO4로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA:HEX=1:9 v:v)로 정제시켜 화합물 9를 수득하였다(흰색 액상, 206mg, 89% yield).

[0126] $^1\text{H NMR}$ (CDCl3, 400MHz) δ 3.36(d, J=6.8Hz, 2H), 3.42(d, J=6.8Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.54(s, 2H), 5.05(m, 3H), 5.11(m, 1H), 6.00(m, 2H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 6.90(d, J=2.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=2Hz, 8.4Hz, 1H), 7.14(ds, J=2.4Hz, 1H), 7.38(ds, J=2.4Hz, 1H), 7.46(dd, J=2Hz, 8.4Hz, 1H); $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl3, 100MHz) δ 34, 39, 52, 55, 66, 110, 113, 115.3, 115.7, 127, 128.1, 128.4, 130, 131, 131.1, 131.3, 133, 137, 137.5, 153, 156, 169; ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.1(calcd.352.42)

[0127] [실시예 10] 화합물 10의 제조

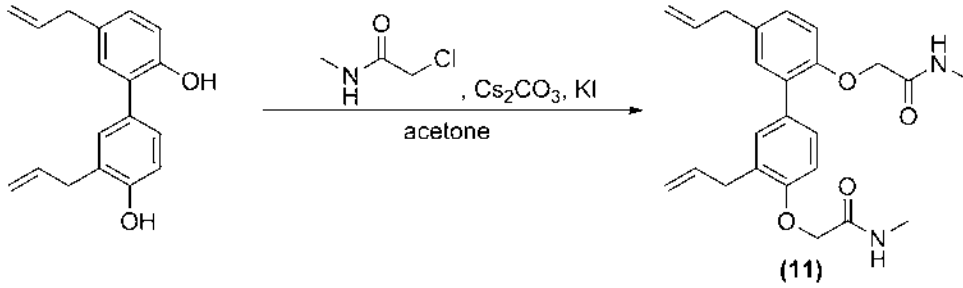


[0128]

[0129] 호노키올 (0.2g, 0.75mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs2CO3 (0.15mmol), 에틸클로로아세테이트 (1.5mmol) 및 KI (0.015mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO4로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA:HEX=1:3 v:v)로 정제시켜 화합물 10를 수득하였다(노란색 액상, 90mg, 27% yield).

[0130] $^1\text{H NMR}$ (CDCl3, 400MHz) δ 1.27(t, 3H), 1.31(t, 3H), 3.36(d, J=6.4Hz, 2H), 3.51(d, J=6.8Hz, 2H), 4.25(q, 2H), 4.25(q, 2H), 4.53(s, 2H), 4.66(s, 2H), 5.07(q, 2H), 5.07(q, 2H), 6.01(m, 1H), 6.01(m, 1H), 6.78(d, J=10.8Hz, 1H), 6.80(d, J=10.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 7.43(m, 2H)

[0131] [실시예 11] 화합물 11의 제조

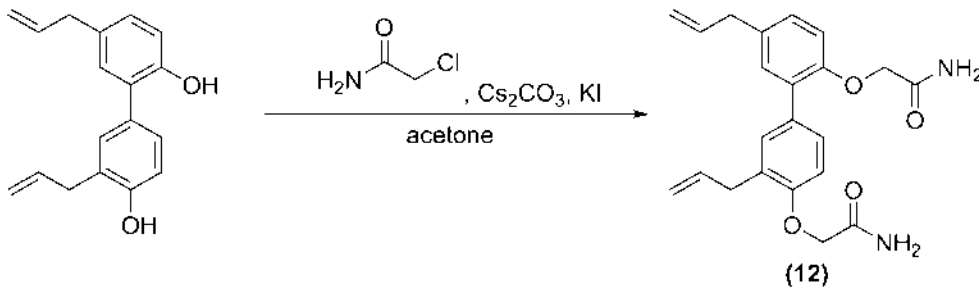


[0132]

[0133] 호노키올 (0.2g, 0.75mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs₂CO₃ (0.15mmol), 2-클로로-N-메틸아세트아미드 (1.5mmol) 및 KI (0.015mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA:HEX=2:1 v:v)로 정제시켜 화합물 11를 수득하였다(노란색 액상, 169mg, 55% yield).

[0134] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.76(ds, J=4.8Hz, 3H), 2.92(ds, J=5.2Hz, 3H), 3.38(ds, J=6.8Hz, 2H), 3.49(ds, J=6Hz, 2H), 4.44(s, 2H), 5.11(m, 4H), 6.02(m, 2H), 6.31(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.86(d, J=8.8Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.24(m, 1H), 7.35(s, 1H)

[0135] [실시예 12] 화합물 12의 제조

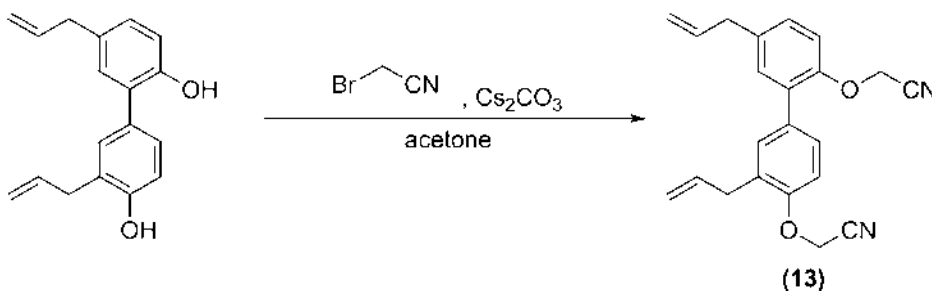


[0136]

[0137] 호노키올 (0.2g, 0.75mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs₂CO₃ (0.15mmol), 2-클로로아세트아미드 (1.5mmol) 및 KI (0.015mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워-킵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(EA:HEX=4:1 v:v)로 정제시켜 화합물 12를 수득하였다(흰색 액상, 196mg, 33% yield).

[0138] ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 3.34(ds, J=6.8Hz, 2H), 3.45(ds, J=6.8Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 4.48(s, 2H), 5.03(d, J=10Hz, 2H), 5.09(d, J=16.8Hz, 2H), 5.97(m, 2H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.37(ds, J=2.4Hz, 1H), 7.39(ds, J=2Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.45(s, 1H)

[0139] [실시예 13] 화합물 13의 제조



[0140]

[0141] 호노키올 (0.5g, 1.88mmol)을 아세톤에 용해시킨 후 Cs₂CO₃ (2.8mmol) 및 브로모아세토니트릴 (1.8mmol)를 가하고 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응이 완료되면 감압농축하여 용매를 제거하고, 물과 DCM를 이용하여 워컵한 후, 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:Ether:HEX=49:2:49 v:v:v)로 정제시켜 화합물 **13**를 수득하였다(노란색 액상, 397mg, 61% yield).

[0142] ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 3.37(ds, J=6.8Hz, 2H), 3.43(ds, J=6.4Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 4.79(s, 2H), 5.09(m, 4H), 5.96(m, 2H), 6.96(d, J=8.4Hz, 1H), 7.00(d, J=9.2Hz, 1H), 7.14(m, 2H), 7.34(m, 2H)

[0143] [실험예 1] 아세틸콜린에스테라제(AChE) 및 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 저해 시험(*In vitro* assay)

[0144] 상기 실시예에서 제조된 0-치환된 호노키올 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.

[0145] 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 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.

[0146] 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)	28.7±1.1	>710
화합물 2 (실시예 2)	>480	0.11±0.34
화합물 3 (실시예 3)	>590	6.28±1.16
화합물 8 (실시예 8)	>590	1.64±0.65
화합물 9 (실시예 9)	>570	2.48±0.60
화합물 10 (실시예 10)	>460	16.71±4.45
화합물 11 (실시예 11)	>490	2.84±0.52
화합물 12 (실시예 12)	>530	8.29±0.12
대조군	호노키올	80.46±3.47
	4-O-메틸호노키올	124.9±0.96
		21.3±1.3

[0148] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 0-치환된 호노키올 유도체 화합물들은 콜린에스테라제 (ChEs) 저해 활성을 나타내었다.

[0149] 특히, 화합물 1의 경우 호노키올의 2번 위치에 메틸기가 치환된 구조로, 아세틸콜린에스테라제(AChE)만을 선택적으로 저해함과 동시에 호노키올의 4번 위치에 메틸기가 치환된 4-O-메틸호노키올에 비해 매우 우수한 AChE 저해 활성을 나타내었다.

[0150] 또한, 화합물 2, 3 및 8 내지 12의 경우 호노키올의 2번 또는 4번 위치에 적어도 하나의 메톡시카보닐메틸기, 에톡시카보닐메틸기, 메틸아미노카보닐메틸기 또는 아미노카보닐메틸기가 치환된 구조로, 부티릴콜린에스테라제 (BuChE)만을 선택적으로 저해함과 동시에 4-O-메틸호노키올과 대비하여 현저하게 향상된 강력한 BuChE 저해활성

을 나타내었다.

[0151]

따라서, 본 발명의 O-치환된 호노키올 유도체 화합물은 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해 활성 또는 부티릴콜린 에스테라제(BuChE) 저해 활성을 가지고 있으므로, 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 퇴행성 질환의 예방 또는 개선용 건강보조식품 조성물의 유효성분으로 매우 유용하게 사용될 수 있다.