



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년09월02일

(11) 등록번호 10-1548927

(24) 등록일자 2015년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/4436 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-0119580
 (22) 출원일자 2013년10월08일
 심사청구일자 2013년10월08일
 (65) 공개번호 10-2015-0041278
 (43) 공개일자 2015년04월16일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020100099411 A

(73) 특허권자
 한밭대학교 산학협력단
 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 (72) 발명자
 박정호
 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 이승환
 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **신규한 리포익산 / 4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물 및 그의 용도**

(57) 요약

본 발명은 항산화제인 리포익산과 4-아미노벤질피페리딘 유도체를 컨쥬게이트시킨 신규 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물 및 이를 함유하는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물은 아세틸콜린에스터라제(AChE; acetylcholinesterase) 및 부티릴콜린에스터라제(BuChE; butyrylcholinesterase)의 콜린에스터라제(ChE; cholinesterase)에 대한 저해 활성을 나타내어 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다.

본 발명의 약제학적 조성물은 콜린에스터라제(ChE)의 활성을 저해하는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물을 유효성분으로 함유하여 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

(72) 발명자

김범철

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

김재관

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2013020853

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업

연구과제명 천연항산화제 유도체를 이용한 콜린에스터분해효소 저해제 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한밭대학교

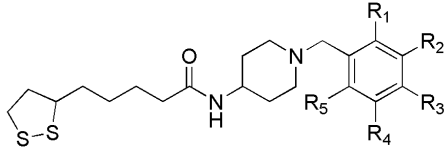
연구기간 2012.05.01 ~ 2015.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 내지 R₅는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, (C1-C10)알킬 또는 (C1-C10)알콕시이거나, 인접한 치환체와 -O-(CH₂)_m-O-로 연결되어 고리를 형성할 수 있고, m은 1 내지 3의 정수이다.

청구항 2

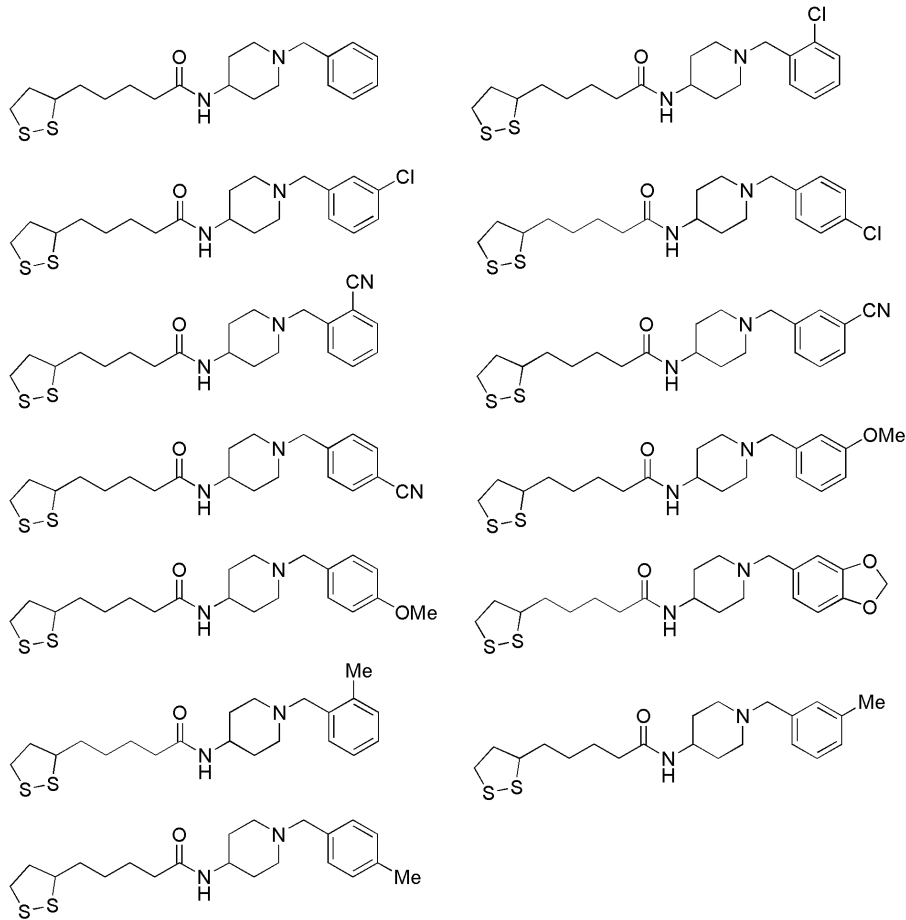
제 1항에 있어서,

상기 R₁ 내지 R₅는 각각 독립적으로 수소, 클로로, 브로모, 아이오도, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 또는 펜톡시이거나, 인접한 치환체와 -O-CH₂-O-로 연결되어 고리를 형성할 수 있는 것을 특징으로 하는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물.



청구항 4

제 1항 내지 제 3항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항 내지 제 3항에서 선택되는 어느 한 항에 따른 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병의 개선용 건강보조식품.

명세서

기술분야

본 발명은 항산화제인 리포익산과 4-아미노벤질피페리딘 유도체를 컨쥬게이트시킨 신규 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물 및 이를 함유하는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물 및 건강보조식품 조성물에 관한 것이다.

[0001]

[0002] 본 발명에 따른 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물은 아세틸콜린에스터라제(AChE; acetylcholinesterase) 및 부틸콜린에스터라제(BuChE; butyrylcholinesterase)의 콜린에스터라제(ChE; cholinesterase)에 대한 저해 활성을 나타내어 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료에 있어 효과적인 물질이다.

[0003] 본 발명의 약제학적 조성물은 콜린에스터라제(ChE)의 활성을 저해하는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물을 유효성분으로 함유하여 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조 식품으로도 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.

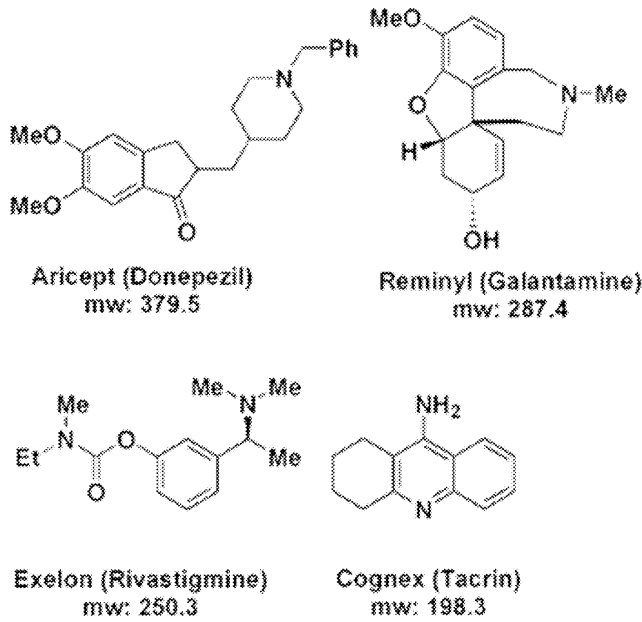
[0005] 알츠하이머병(AD)를 근본적으로 치료하기 위해서는 AD 환자의 뇌에서 발견되는 주 병변들의 제거와 인지학습기능의 손상을 예방하거나 억제할 수 있는 물질을 개발하여야 한다. 인지기능을 개선을 위해 시냅스 간격에 콜린성신경계를 보충하기 위한 방법으로는 a)아세틸콜린의 합성을 증진시키는 방법, b)아세틸콜린의 유리를 증진시키는 방법, c)아세틸콜린의 분해를 억제하는 방법 및 d)아세틸콜린 수용체를 직접 자극해 주는 방법 등이 있다.

[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 부틸콜린에스터라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는다.

[0008] 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.

[0009] 이전에는 아세틸콜린에스터라제 억제제에 관한 합성이나 개발이 주가 되어 왔지만 최근 연구에서는 AD 뇌에서 부틸콜린에스터라제가 증가된다고 알려져 있어 치료제 개발에 높은 관심을 모으고 있다. 현재 각국에서 사용되고 있는 알츠하이머병(AD) 치료제는 이러한 아세틸콜린 분해효소(AChE) 억제제가 대부분이며 타크린[tacrine, 품명: 코그넥스(cognex)], 그리고 도네페질(donepezil, 상품명: 아리셉트(aricept)) 또는 리바스티그민(Rivastigmine, 상품명: 엑셀론(exelon)), 보다 최근에는 갈란타민(Galanthamine, 상품명: 레미닐(reminyl))으로서 출시되었으며 알츠하이머 환자의 인지 기능이 어느 정도 개선되었다. 이들 화합물은 여전히 일부 바람직하지 못한 부작용들, 예를 들어 떨림증, 현기증, 구토증, 간독성 등을 나타낸다.

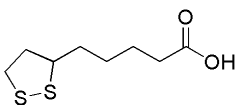


<보고된 AD 치료제 IC₅₀ 값 비교>

	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

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.

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:



리포익산은 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.

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 혈

관성 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 리포익산과 4-아미노벤질피페리딘 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
- (특허문헌 0004) KR 10-2010-0099411

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 본 발명자들은 알츠하이머병 치료제를 개발하기 위해 연구를 수행한 결과, 항산화제인 리포익산과 4-아미노벤질피페리딘 유도체를 컨쥬게이트시킨 신규 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물이 콜린에스테라아제 활성을 저해하는 효과가 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0019] 따라서, 본 발명의 목적은 콜린에스테라제(ChEs) 저해 활성을 갖는 신규한 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 다른 목적은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

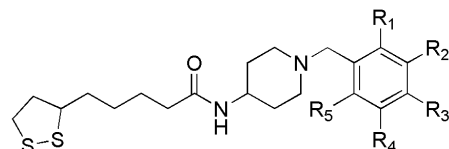
[0021] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 콜린에스테라제의 저해 활성을 위한 조성물을 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물을 제공한다:

[0024] [화학식 1]



[0025] [0026] 상기 화학식 1에서,

[0027] R₁ 내지 R₅는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, (C₁-C₁₀)알킬 또는 (C₁-C₁₀)알콕시이거나, 인접한 치환체와 -O-(CH₂)_m-O-로 연결되어 고리를 형성할 수 있고, m은 1 내지 3의 정수이다.

[0028] 본 발명의 다른 측면은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 콜린에스터라제의 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0030] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식품을 제공한다.

발명의 효과

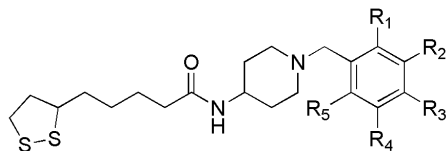
[0031] 본 발명의 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물은 인체에 무해하고 콜린에스터라제의 활성을 저해하여 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 및 치료에 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환을 개선시키거나 학습능력 및 기억력을 개선시키는 건강보조식품으로도 활용 가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 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.

[0033] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물을 제공한다:

[0034] [화학식 1]



[0035] [0036] 상기 화학식 1에서,

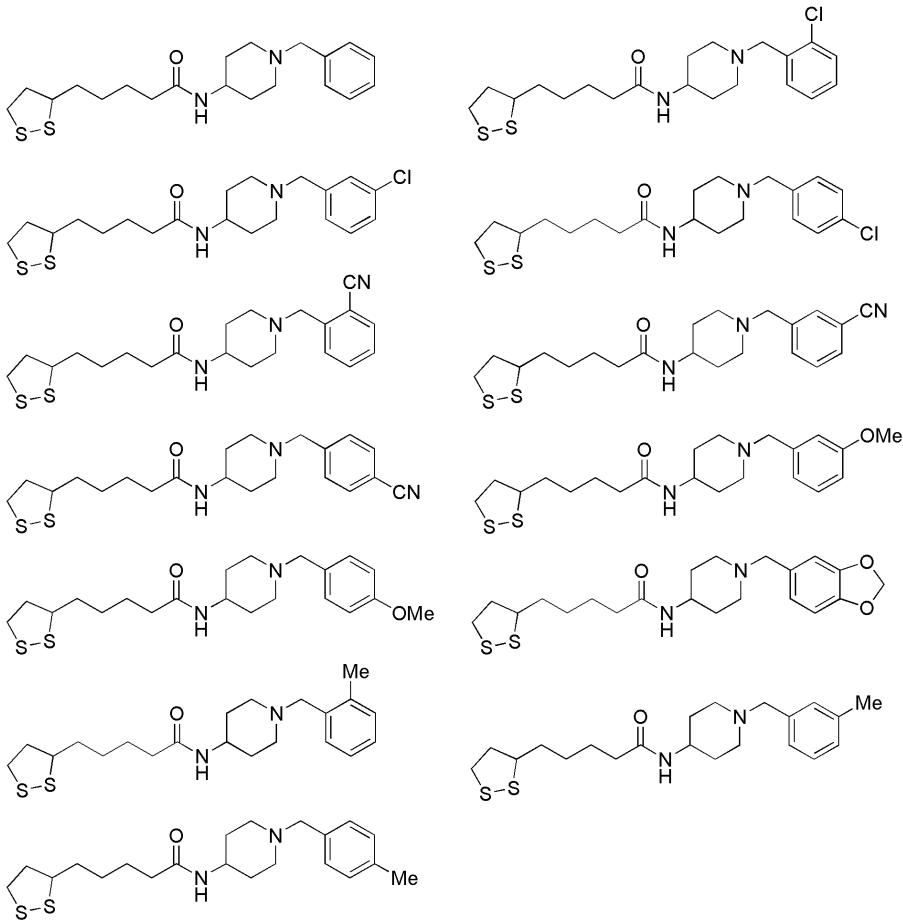
[0037] R₁ 내지 R₅는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, (C₁-C₁₀)알킬 또는 (C₁-C₁₀)알콕시이거나, 인접한 치환체와 -O-(CH₂)_m-O-로 연결되어 고리를 형성할 수 있고, m은 1 내지 3의 정수이다.

[0038] 본 발명에 따른 화학식 1의 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트(conjugated) 화합물은 신규한 화합물로서, 아세틸콜린에스터라제(AChE)와 부틸콜린에스터라제(BuChE)의 두 가지 형태를 갖는 콜린에스터라제 저해 활성을 가지고 있어 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물의 유효성분으로 유용하다.

[0039] 용어 "알킬"은 불포화가 없이 탄소 및 수소로 구성된 부분을 의미한다. 알킬은 직쇄(선형) 또는 분지쇄(가지형)일 수 있다. 예시적인 알킬에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 헥실, t-부틸, sec-부틸 등이 포함되며 이에 한정되지 않는다.

[0040] 본 발명의 일 구현예에서 상기 R₁ 내지 R₅는 각각 독립적으로 수소, 클로로, 브로모, 아이오도, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 또는 펜톡시이거나, 인접한 치환체와 -O-CH₂-O-로 연결되어 고리를 형성할 수 있다.

[0041] 본 발명의 일 구현예에서 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물은 하기 화합물로부터 선택될 수 있다:



[0042]

[0043]

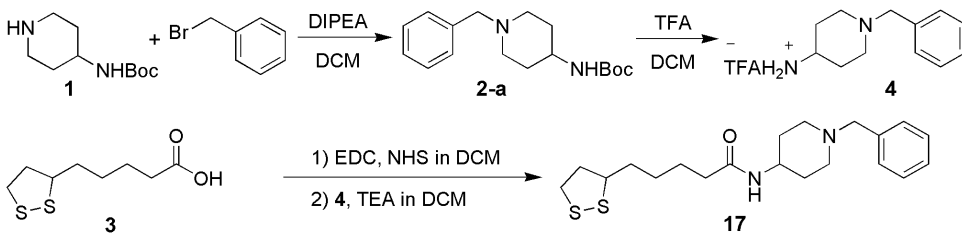
본 발명에 따른 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물 화합물들은, 이후 설명하는 바와 같이, 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있으며, 하기의 제조 방법들은 일부 예시에 지나지 않으며, 그 이외의 방법들도 존재할 수 있음은 물론이다.

[0044]

예를 들어, 상기 화학식 1의 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물들은 하기와 같은 반응식으로 합성될 수 있다:

[0045]

[반응식 1]



[0046]

[0047]

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

[0048]

상기 화학식 1의 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물들을 포함하는 하나의 바람직한 약학적으로 허용 가능한 형태는 약학 조성물 중의 형태를 포함하여 결정 형태이다. 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 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 동질이상 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 상기와 같은 모든 형태들을 포함하고자 한다.

[0049] 상기 본 발명에 따른 신규 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨주게이트 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 전구약물은 우수한 콜린에스테라제 억제 작용을 나타낸다.

[0050] 본 발명의 다른 측면은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨주게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0051] 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, 아스파라긴산, 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.

[0052] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨주게이트 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 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0053] 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 엷센스, 딸기 엷센스, 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.

[0054] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨주게이트 화합물의 인체에 대한 투여용량은 총 1일 용량 범위는 0.1 내지 1000 mg/kg/일이나, 이는 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강 상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수 회로 분할 투여할 수도 있다.

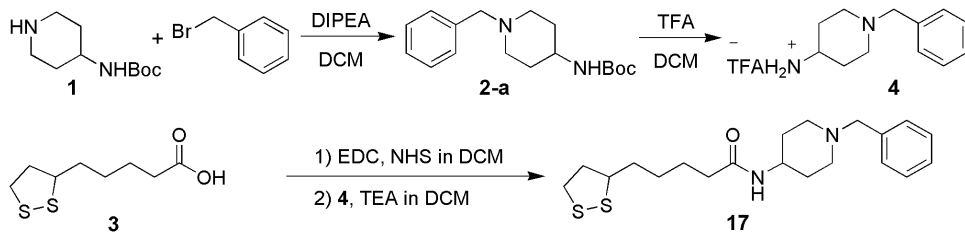
[0055] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨주게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 콜린에스테라제의 저해 활성을 위한 조성물을 제공한다.

[0056] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨주게이트 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 인지능력 개선 또는 알츠하이머병 또는 퇴행성 질환의 개선용 건강보조식 품을 제공한다.

[0057] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코 랫, 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.

[0058] 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.

[0059] [실시예 1] N-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 17)의 합성



[0060]

[0061]

화합물 2-a의 합성

[0062]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 DCM (dichloromethane, 50ml)에 용해시킨 후 벤질 브로마이드 (0.36ml, 3mmol)을 넣고 DIPEA (N,N-diisopropylethylamine, 2.18ml, 12.5mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-a를 얻었다(400mg, 55%).

[0063]

화합물 4의 합성

[0064]

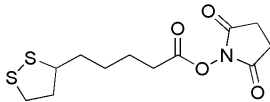
화합물 2-a (400mg, 1.91mmol)을 DCM (40ml)에 용해시킨 후 TFA (trifluoroacetic acid, 0.73ml, 9.55mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 4를 얻었다(540mg, 100%).

[0065]

화합물 17의 합성

[0066]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포

익산-NHS()를 얻었다(8.52g, 58%).

[0067]

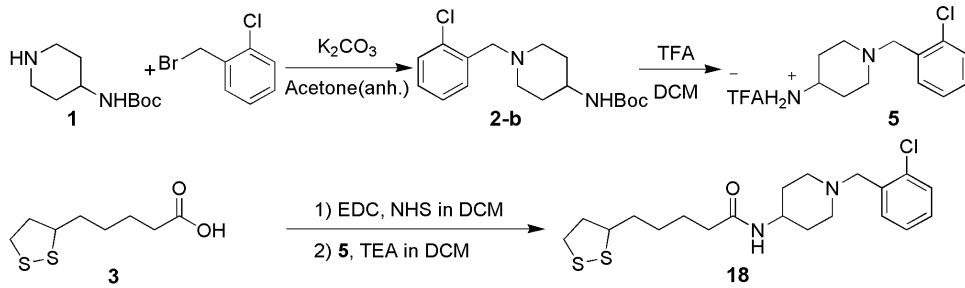
상기 얻어진 리포익산-NHS (100mg, 0.33mmol)를 DCM (10ml)에 용해시킨 후 화합물 4 (110mg, 0.39mmol)을 넣는다. TEA (triethylamine, 0.23ml, 1.65mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 아이보리색 고체의 화합물 17을 얻었다(100mg, 80%).

[0068]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.85(m, 3H), 2.04(t, J=10 Hz, 2H), 2.1(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.41(m, 1H), 2.75(d, J=12.4 Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.44(s, 2H), 3.51(m, 1H), 3.75(m, 1H), 5.28(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.18-7.28(Ar, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.4, 52.2(2C), 56.3, 62.9, 126.9, 128.1(2C), 129(2C), 138.2, 171.8; ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 379.2 (calcd 378.59).

[0069]

[실시예 2] N-(1-(2-클로로벤질)피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-(2-chlorobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 18)의 합성



[0070]

[0071]

화합물 2-b의 합성

[0072]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 DCM (50ml)에 용해시킨 후 2-클로로벤질 브로마이드 (0.37ml, 2.74mmol)을 넣고 K₂CO₃ (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-b를 얻었다(791mg, 97%).

[0073]

화합물 5의 합성

[0074]

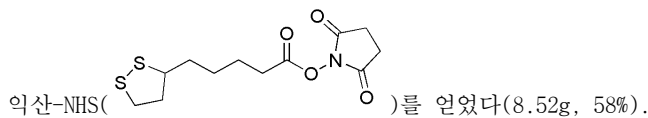
화합물 2-b (791mg, 2.43mmol)을 DCM (70ml)에 용해시킨 후 TFA (1.9ml, 24.34mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 5를 얻었다(783mg, 100%).

[0075]

화합물 18의 합성

[0076]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0077]

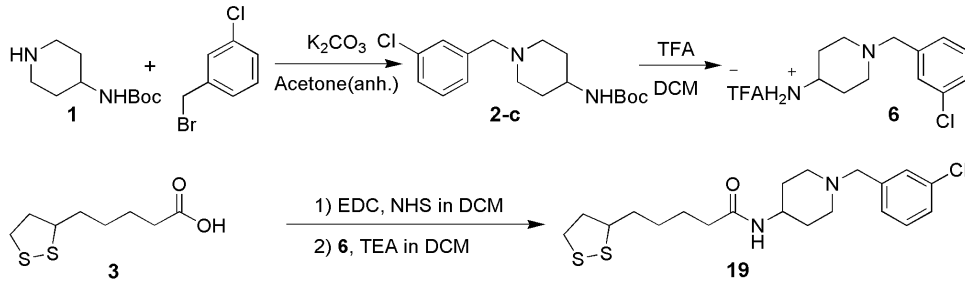
상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 5 (275mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 18을 얻었다(246mg, 90%).

[0078]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.86(m, 3H), 2.11(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.18(dt, J=11.2 Hz, J=2 Hz, 2H), 2.41(m, 1H), 2.77(d, J=11.2 Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.51(m, 1H), 3.54(s, 2H), 3.77(m, 1H), 5.28(d, J=8 Hz, 1H), 7.12(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.17(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.28(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38(d, J=7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.3(2C), 34.5, 36.6, 38.4, 40.1, 46.3, 52.2(2C), 56.3, 59.2, 126.5, 128, 129.3, 130.4, 134.2, 136.1, 171.8; ESI-MS : m/z [M]⁺ 413.2 (calcd 413.04).

[0079]

[실시예 3] N-(1-(3-클로로벤질)피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-(3-chlorobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 19)의 합성



[0080]

[0081]

화합물 2-c의 합성

[0082]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 3-클로로벤질 브로마이드 (0.35ml, 2.74mmol)을 넣고 K_2CO_3 (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-c를 얻었다(753mg, 93%).

[0083]

화합물 6의 합성

[0084]

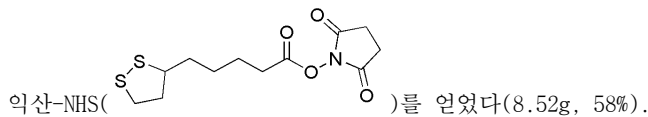
화합물 2-c (753mg, 2.31mmol)을 DCM (70ml)에 용해시킨 후 TFA (1.8ml, 23.17mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 6를 얻었다(745mg, 100%).

[0085]

화합물 19의 합성

[0086]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0087]

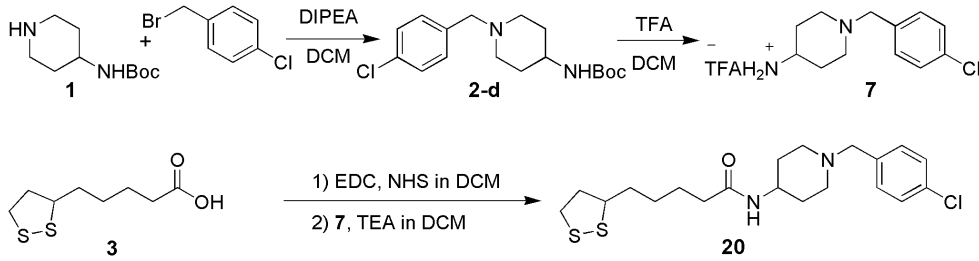
상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 6 (275mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 19를 얻었다(244mg, 90%).

[0088]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.85(m, 3H), 2.05(t, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.11(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.42(m, 1H), 2.73(d, $J=12$ Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.4(s, 2H), 3.51(m, 1H), 3.75(m, 1H), 5.3(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13-7.18(Ar, 3H), 7.28(s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.3, 52.2(2C), 56.3, 62.3, 126.9, 127.1, 128.8, 129.4, 134.1, 140.7, 171.8; ESI-MS : m/z [M] $^+$ 413.2 (calcd 413.04).

[0089]

[실시예 4] N-(1-(4-클로로벤질)피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 20)의 합성



[0090]

[0091]

화합물 2-d의 합성

[0092]

화합물 1 (200mg, 0.998mmol)을 DCM (20ml)에 용해시킨 후 4-클로로벤질 브로마이드 (185mg, 0.898mmol)을 넣고 DIPEA (0.26ml, 1.497mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (MC:MeOH=25:1)로 정제하여 분홍색 고체의 화합물 2-d를 얻었다(112mg, 84%).

[0093]

화합물 7의 합성

[0094]

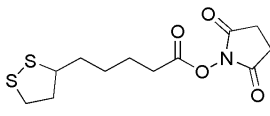
화합물 2-d (271mg, 0.834mmol)을 DCM (25ml)에 용해시킨 후 TFA (0.64ml, 8.34mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 분홍색 고체의 화합물 7를 얻었다(268mg, 100%).

[0095]

화합물 20의 합성

[0096]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포

익산-NHS()를 얻었다(8.52g, 58%).

[0097]

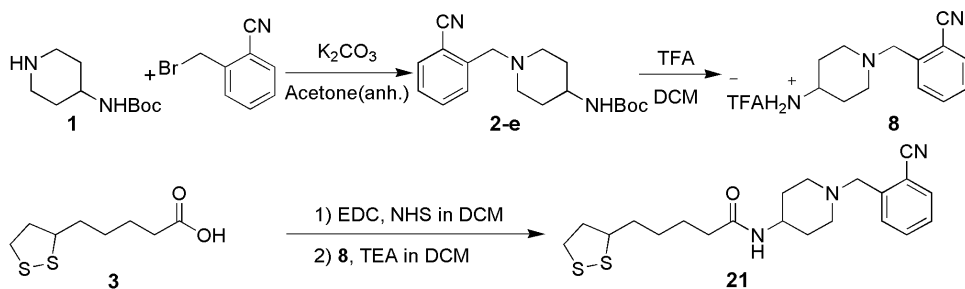
상기 얻어진 리포익산-NHS (50 mg, 0.164mmol)를 DCM (5ml)에 용해시킨 후 화합물 7 (53mg, 0.164mmol)을 넣는다. TEA (0.11ml, 0.82mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 아이보리색 고체의 화합물 20을 얻었다(51mg, 76%).

[0098]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46(m, 4H), 1.72(m, 4H), 1.92(m, 3H), 2.12(t, J=10.8 Hz, 2H), 2.17(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.49(m, 1H), 2.78(d, J=10.8 Hz, 2H), 3.18(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.58(m, 1H), 3.82(m, 1H), 5.28(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.23-7.29(Ar, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.3, 52.2(2C), 56.3, 62.1, 128.3(2C), 130.2(2C), 132.6, 136.9, 171.8; ESI-MS : m/z [M]⁺ 413.2 (calcd 413.04).

[0099]

[실시예 5] N-(1-(2-시아노벤질)피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-(2-cyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 21)의 합성



[0100]

[0101]

화합물 2-e의 합성

[0102]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 2-(브로모메틸)벤조나이트릴 (538mg, 2.74mmol)을 넣고 K₂CO₃ (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-e를 얻었다(707mg, 90%).

[0103]

화합물 8의 합성

[0104]

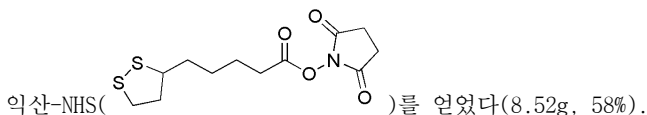
화합물 2-e (707mg, 2.24mmol)을 DCM (70ml)에 용해시킨 후 TFA (1.72ml, 22.43mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 8를 얻었다(700mg, 100%).

[0105]

화합물 21의 합성

[0106]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0107]

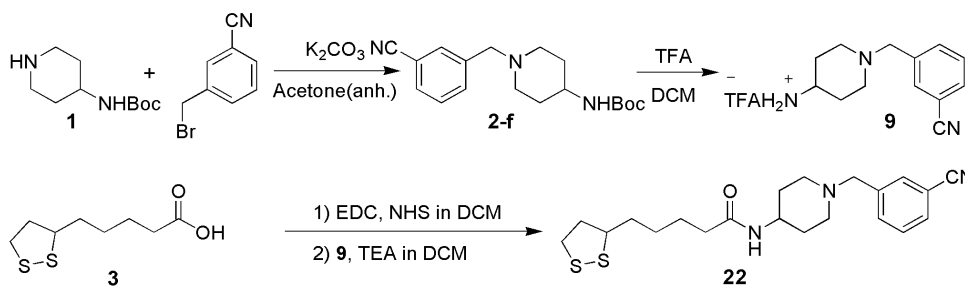
상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 8 (267mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 19를 얻었다(221mg, 83%).

[0108]

1.41(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.83(m, 3H), 2.1(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.2(dt, *J*=11.2 Hz, *J*=2.4 Hz, 2H), 2.41(m, 1H), 2.75(d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.62(s, 2H), 3.77(m, 1H), 5.29(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.29(dt, *J*=7.2 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.45(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.49(dt, *J*=7.2 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.59(dd, *J*=7.6 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.1(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.2, 52(2C), 56.3, 60.4, 112.9, 117.7, 127.4, 129.8, 132.4, 132.9, 142.7, 171.9; ESI-MS : *m/z* [M+H]⁺ 404.2 (calcd 403.6).

[0109]

[실시예 6] N-(1-(3-시아노벤질)피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-(3-cyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 22)의 합성



[0110]

[0111]

화합물 2-f의 합성

[0112]

화합물 1 (500mg, 2.49mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 3-(브로모메틸)벤조나이트릴 (538mg, 2.74mmol)을 넣고 K_2CO_3 (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-f를 얻었다(698mg, 89%).

[0113]

화합물 9의 합성

[0114]

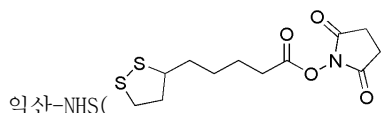
화합물 2-f (698mg, 2.21mmol)을 DCM (70ml)에 용해시킨 후 TFA (1.7ml, 22.14mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 9를 얻었다(691mg, 100%).

[0115]

화합물 22의 합성

[0116]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포익산-NHS(



)를 얻었다(8.52g, 58%).

[0117]

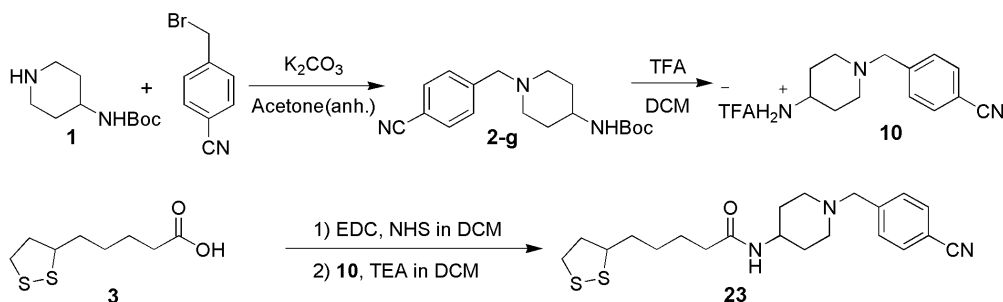
상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 9 (267mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 22을 얻었다(161mg, 61%).

[0118]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.82(m, 3H), 2.06(t, $J=12$ Hz, 2H), 2.12(dt, $J=7.2$ Hz, $J=2$ Hz, 2H), 2.41(m, 1H), 2.71(d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.44(s, 2H), 3.51(m, 1H), 3.75(m, 1H), 5.35(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35(t, $J=8$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=8$ Hz, 2H), 7.6(s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.3, 52.3(2C), 56.3, 61.9, 112.3, 118.9, 128.9, 130.6, 132.2, 133.1, 140.3, 171.9; ESI-MS : m/z $[M+H]^+$ 404.1 (calcd 403.6).

[0119]

[실시예 7] N-(1-(4-시아노벤질)피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-(4-cyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 23)의 합성



[0120]

[0121] 화합물 2-g의 합성

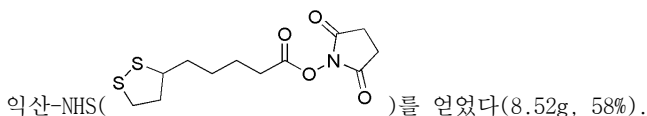
[0122] 화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 4-(브로모메틸)벤조나이트릴 (507mg, 2.74mmol)을 넣고 K_2CO_3 (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-g를 얻었다(736mg, 94%).

[0123] 화합물 10의 합성

[0124] 화합물 2-g (736mg, 2.33mmol)을 DCM (70ml)에 용해시킨 후 TFA (1.8ml, 23.35mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 10를 얻었다(729mg, 100%).

[0125] 화합물 23의 합성

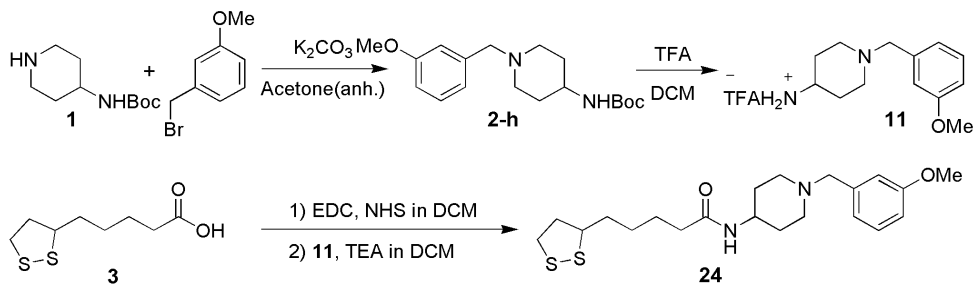
[0126] 알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0127] 상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 10 (267mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 23을 얻었다(210mg, 79%).

[0128] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.85(m, 3H), 2.07(t, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.1(t, $J=6.8$ Hz, 2, 2H), 2.41(m, 1H), 2.71(d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.08(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.49(m, 1H), 3.74(m, 1H), 5.33(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54(d, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.3, 52.3(2C), 56.3, 62.3, 110.7, 118.9, 129.3(2C), 132(2C), 144.4, 171.9; ESI-MS : m/z $[M+H]^+$ 404.1 (calcd 403.6).

[0129] [실시예 8] 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(1-(3-메톡시벤질)피페리딘-4-일)펜탄아미드 (5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(1-(3-methoxybenzyl)piperidin-4-yl)pentanamide; 화합물 24)의 합성



[0130]

[0131]

화합물 2-h의 합성

[0132]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 3-메톡시벤질 브로마이드 (0.4ml, 2.74mmol)을 넣고 K₂CO₃ (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-h를 얻었다(513mg, 64%).

[0133]

화합물 11의 합성

[0134]

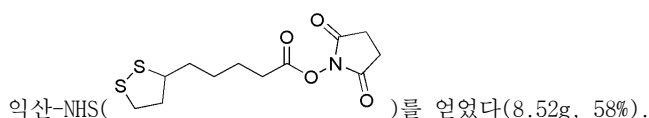
화합물 2-h (513mg, 1.6mmol)을 DCM (50ml)에 용해시킨 후 TFA (1.23ml, 16mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 11를 얻었다(507mg, 100%).

[0135]

화합물 24의 합성

[0136]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0137]

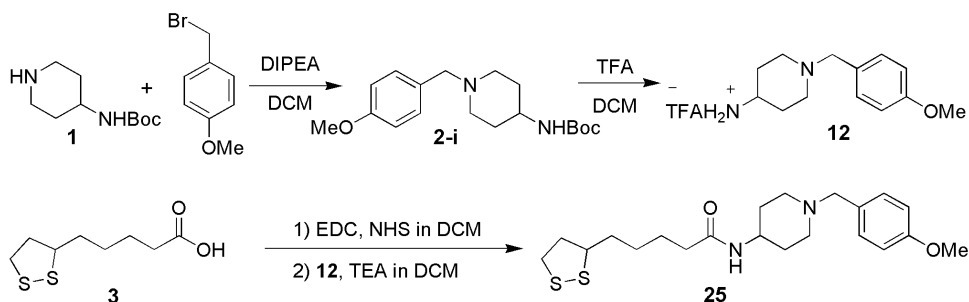
상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 11 (271mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 24을 얻었다(210mg, 78%).

[0138]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43(m, 4H), 1.67(m, 4H), 1.91(m, 3H), 2.11(t, J=12 Hz, 2H), 2.2(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.44(m, 1H), 2.8(d, J=11.6 Hz, 2H), 3.14(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.56(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.8(s, 3H), 5.33(d, J=8 Hz, 1H), 6.79(d, J=8.0 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 6.87~6.89(3H), 7.22(t, J=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.3(2C), 34.5, 36.6, 38.4, 40.1, 46.4, 52.2(2C), 55.1, 56.3, 62.9, 112.3, 114.5, 121.3, 129.1, 140, 159.5, 171.8; ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 409.2 (calcd 408.62).

[0139]

[실시예 9] 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(1-(4-메톡시벤질)피페리딘-4-일)펜탄아미드 (5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(1-(4-methoxybenzyl)piperidin-4-yl)pentanamide; 화합물 25)의 합성



[0140]

[0141] 화합물 2-i의 합성

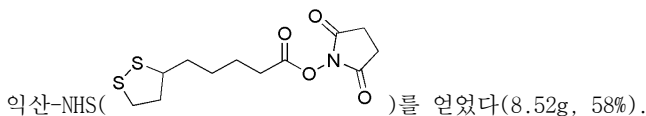
[0142] 화합물 1 (200mg, 0.998mmol)을 DCM (20ml)에 용해시킨 후 4-메톡시벤질 브로마이드 (0.41ml, 3mmol)을 넣고 DIPEA (2.18ml, 12.5mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-i를 얻었다(800mg, 100%).

[0143] 화합물 12의 합성

[0144] 화합물 2-i (500mg, 1.64mmol)을 DCM (50ml)에 용해시킨 후 TFA (0.63ml, 8.21mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 노란색 고체의 화합물 12를 얻었다(520mg, 100%).

[0145] 화합물 25의 합성

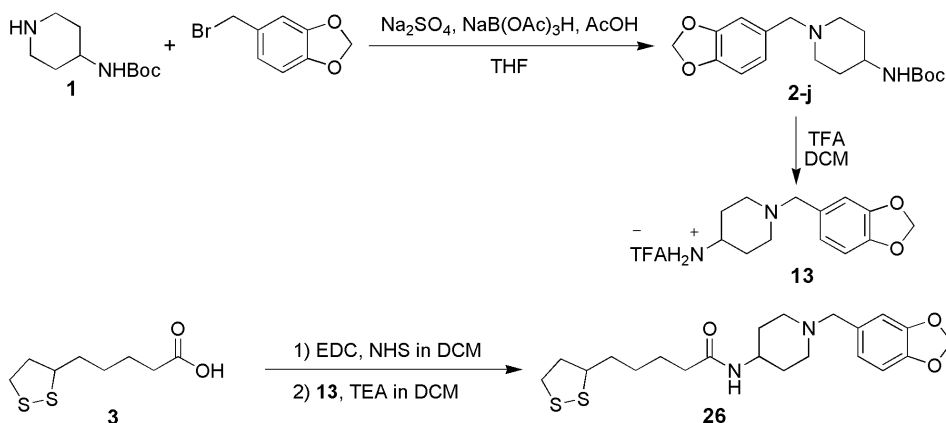
[0146] 알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0147] 상기 얻어진 리포익산-NHS (69 mg, 0.226mmol)를 DCM (7ml)에 용해시킨 후 화합물 12 (79mg, 0.249mmol)을 넣는다. TEA (0.16ml, 1.13mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 25을 얻었다(72mg, 78%).

[0148] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.4(m, 4H), 1.61(m, 4H), 1.83(m, 3H), 2.04(t, J=11.2 Hz, 2H), 2.09(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.4(m, 1H), 2.74(d, J=12 Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.38(s, 2H), 3.5(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.74(m, 1H), 5.32(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.79(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.18(d, J=8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.4, 52(2C), 55.1, 56.3, 62.3, 113.5(2C), 130.0, 130.2(2C), 158.6, 171.8; ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 409.3 (calcd 408.62).

[0149] [실시에 10] N-(1-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)피페리딘-4-일)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미드 (N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperidin-4-yl)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamide; 화합물 26)의 합성



[0150]

[0151]

[0152]

화합물 2-j의 합성

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 THF (tetrahydrofuran, 25ml)에 용해시킨 후 Na₂SO₄ (7.09g, 50mmol)과 피페로랄 (piperonal, 375mg, 2.5mmol)을 첨가하고, AcOH (0.2ml)을 적가 후 상온에서 20분동안 교반시켰다. NaB(OAc)₃H (1.059g, 5mmol)를 가한 다음 16시간동안 상온에서 교반하고, 이어서 MeOH (5ml)을 첨가한 후 24시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 DCM에 용해시킨 후 1N NaOH를 넣고 2회 추출하였다. 얻어진 유기층을 브린(brine)으로 세척한 후 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과하였다. 여과액을 감압농축한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Mc:MeOH=15:1)로 purified 하여 로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-j를 얻었다(290mg, 35%).

[0153]

화합물 13의 합성

[0154]

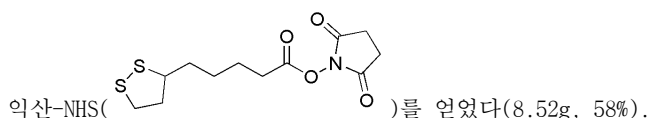
화합물 2-j (290mg, 0.867mmol)을 DCM (30ml)에 용해시킨 후 TFA (0.7ml, 8.671mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 13를 얻었다(287mg, 100%).

[0155]

화합물 26의 합성

[0156]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0157]

상기 얻어진 리포익산-NHS (100 mg, 0.329mmol)를 DCM (10ml)에 용해시킨 후 화합물 13 (130mg, 0.394mmol)을 넣는다. TEA (0.23ml, 1.674mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 26을 얻었다(112mg, 81%).

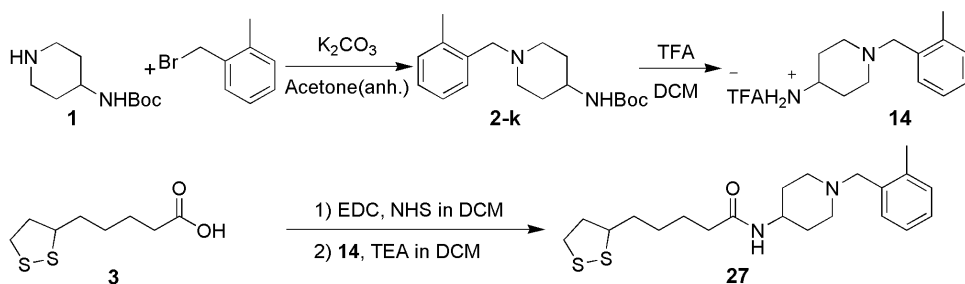
[0158]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.85(m, 3H), 2.04(t, J=10 Hz, 2H), 2.08(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.41(m, 1H), 2.74(d, J=11.6 Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.35(s, 2H), 3.52(m, 1H), 3.75(m, 1H), 5.24(d, J=6.8 Hz, 1H), 5.89(s, 2H), 6.68(s, 2H), 6.79(s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.4, 52.0(2C), 56.3, 62.6, 100.8, 107.7, 109.2, 122, 132.2, 146.4, 147.5, 171.9; ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 423.2 (calcd 422.6).

[0159]

[실시예 11] 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(1-(2-메틸벤질)피페리딘-4-일)펜탄아미드 (5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-

(1-(2-methylbenzyl)piperidin-4-yl)pentanamide ; 화합물 27)의 합성



[0160]

[0161]

화합물 2-k의 합성

[0162]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 2-메틸벤질 브로마이드 (0.37ml, 2.74mmol)을 넣고 K₂CO₃ (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-k를 얻었다(715mg, 94%).

[0163]

화합물 14의 합성

[0164]

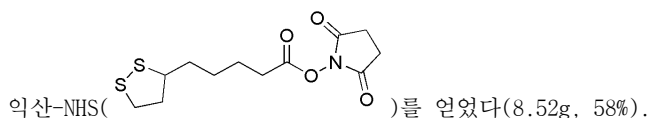
화합물 2-k (715mg, 2.34mmol)을 DCM (70ml)에 용해시킨 후 TFA (1.8ml, 23.48mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 14를 얻었다(707mg, 100%).

[0165]

화합물 27의 합성

[0166]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0167]

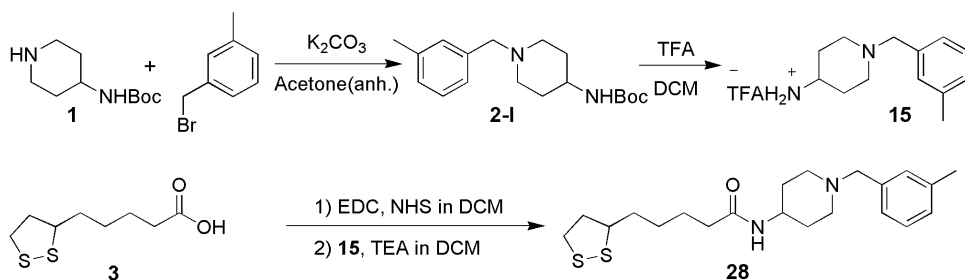
상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 14 (258mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 27을 얻었다(216mg, 84%).

[0168]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39(m, 4H), 1.64(m, 4H), 1.86(m, 3H), 2.11(t, J=10.4 Hz, 2H), 2.18(t, J=6.8 Hz, 2, 2H), 2.3(s, 3H), 2.41(m, 1H), 2.73(d, J=12 Hz, 2H), 3.09(m, 2H), 3.38(s, 2H), 3.52(m, 1H), 3.76(m, 1H), 5.31(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.07-7.20(Ar, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 19.1, 25.3, 28.7, 32.4(2C), 34.5, 36.6, 38.4, 40.1, 46.5, 52.3(2C), 56.3, 60.7, 125.4, 126.9, 129.6, 130.1, 136.6, 137.3, 171.8; ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 393.2 (calcd 392.62).

[0169]

[실시예 12] 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(1-(3-메틸벤질)피페리딘-4-일)펜탄아미드 (5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(1-(3-methylbenzyl)piperidin-4-yl)pentanamide; 화합물 28)의 합성



[0170]

[0171]

화합물 2-1의 합성

[0172]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 3-메틸벤질 브로마이드 (0.46ml, 2.74mmol)을 넣고 K₂CO₃ (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-1을 얻었다(453mg, 60%).

[0173]

화합물 15의 합성

[0174]

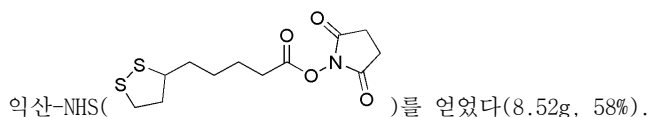
화합물 2-1 (453mg, 1.48mmol)을 DCM (45ml)에 용해시킨 후 TFA (1.14ml, 14.88mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 15를 얻었다(448mg, 100%).

[0175]

화합물 28의 합성

[0176]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포



[0177]

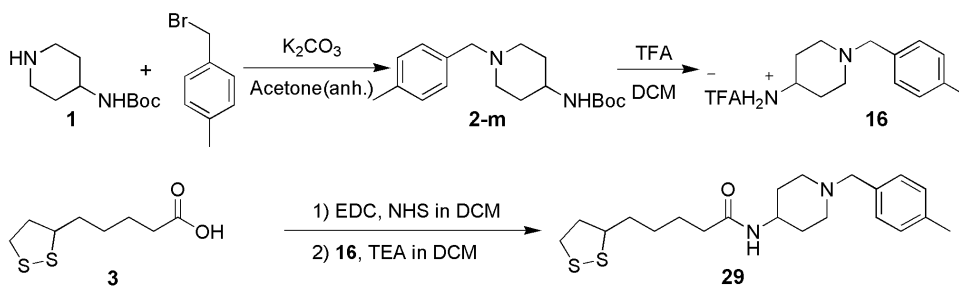
상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 15 (258mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 28을 얻었다(215mg, 83%).

[0178]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41(m, 4H), 1.63(m, 4H), 1.84(m, 3H), 2.05(t, J=11.6 Hz, 2H), 2.14(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 2.39(m, 1H), 2.75(d, J=11.6 Hz, 2H), 3.11(m, 2H), 3.4(s, 2H), 3.51(m, 1H), 3.74(m, 1H), 5.3(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.14(t, J=7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.4, 52.2(2C), 56.3, 63, 126.1, 127.7, 128, 129.7, 137.7, 138.1, 171.8; ESI-MS : m/z [M+H]⁺ 393.2 (calcd 392.62).

[0179]

[실시예 13] 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(1-(4-메틸벤질)피페리딘-4-일)펜탄아미드 (5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(1-(4-methylbenzyl)piperidin-4-yl)pentanamide; 화합물 29)의 합성



[0180]

[0181]

화합물 2-m의 합성

[0182]

화합물 1 (500mg, 2.5mmol)을 아세톤 (20ml)에 용해시킨 후 4-메틸벤질 브로마이드 (508mg, 2.746mmol)을 넣고 K₂CO₃ (517mg, 3.74mmol)을 넣고 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=1:1)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 2-m를 얻었다(616mg, 81%).

[0183]

화합물 16의 합성

[0184]

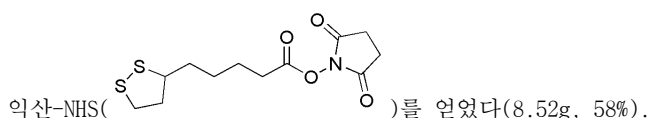
화합물 2-m (616mg, 2.02mmol)을 DCM (60ml)에 용해시킨 후 TFA (1.56ml, 22.23mmol)를 넣고 상온에서 3시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 감압농축하고, 톨루엔을 가한 후 2회 더 감압농축하였다. 농축물을 디에틸에테르 (10ml)에 현탁교반시킨 후 여과하여 흰색 고체의 화합물 16를 얻었다(609mg, 100%).

[0185]

화합물 29의 합성

[0186]

알파-리포익산 (10g, 48.5mmol)를 DCM (250ml)에 용해시킨 후 EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, 13.9g, 72.7mmol)을 천천히 소분하여 투입하고 30분동안 상온에서 교반시켰다. NHS (N-Hydroxysuccinimide, 8.36g, 72.7mmol)를 투입 후 3시간동안 상온에서 교반시켰다. 반응완료 후 물 (200ml)을 천천히 적가한 뒤 DCM (50ml x 3회)으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(DCM:EA=4:1)로 정제하여 리포익산-NHS(



[0187]

상기 얻어진 리포익산-NHS (200mg, 0.65mmol)를 DCM (20ml)에 용해시킨 후 화합물 16 (258mg, 0.85mmol)을 넣는다. TEA (0.5ml, 3.29mmol)를 넣은 후 상온에서 5시간동안 교반시켰다. 반응완료 후 물을 넣고 DCM으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압농축시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피(MC:MeOH=15:1)로 정제하여 노란색 고체의 화합물 29을 얻었다(203mg, 79%).

[0188]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44(m, 4H), 1.64(m, 4H), 1.86(m, 3H), 2.05(t, J=11.6 Hz, 2H), 2.11(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 2.42(m, 1H), 2.74(d, J=12 Hz, 2H), 3.11(m, 2H), 3.4(s, 2H), 3.51(m, 1H), 3.75(m, 1H), 5.29(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.13(d, J=8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21, 25.3, 28.7, 32.2(2C), 34.5, 36.5, 38.4, 40.1, 46.5, 52.1(2C), 56.3, 62.7, 128.8(2C), 129(2C), 135.1, 136.5, 171.8; ESI-MS:m/z [M+H]⁺ 393.2 (calcd 392.62).

[0189]

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

[0190]

상기 실시예에서 제조된 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 퀴뉴게이트 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.

[0191] 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 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.

[0192] 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.

[0193] 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 리포익산/4-아미노 벤질 피페리딘 컨쥬게이트 화합물들은 갈란타민 대조화합물과 동등 이상의 콜린에스테라제(ChEs) 억제 활성을 나타내었다.

표 1

[0194]

실시 화합물	AChE 저해 IC ₅₀ (μM)	BuChE 저해 IC ₅₀ (μM)
화합물 17 (실시예 1)	1.75±0.30	5.61±1.25
화합물 18 (실시예 2)	>450	13.02±0.96
화합물 19 (실시예 3)	>450	17.31±0.61
화합물 20 (실시예 4)	137.3±0.90	21.80±1.20
화합물 21 (실시예 5)	193.35±39.74	51.67±0.57
화합물 22 (실시예 6)	115.84±0.28	66.07±0.28
화합물 23 (실시예 7)	>450	69.18±0.84
화합물 24 (실시예 8)	>450	5.95±1.34
화합물 25 (실시예 9)	26.10±0.61	34.2±1.80
화합물 26 (실시예 10)	67.13±0.36	37.30±0.94
화합물 27 (실시예 11)	18.94±0.55	21.73±0.30
화합물 28 (실시예 12)	11.66±0.56	13.14±0.45
화합물 29 (실시예 13)	62.46±2.36	27.47±0.69
대조군 (측정값) Galantamine	1.7±0.9	9.4±2.5