

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 277/74 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0079122

(43) 공개일자

2006년07월05일

(21) 출원번호

10-2005-0134723

(22) 출원일자

2005년12월30일

(30) 우선권주장

1020040117706

2004년12월31일

대한민국(KR)

(71) 출원인

에스케이케미칼주식회사
경기 수원시 장안구 정자1동 600번지
경희대학교 산학협력단
경기 용인시 기흥읍 서천리 1
(주) 리드제넥스
대전시 대덕구 신일동 1687-2 다산관 102

(72) 발명자

이남규
경기도 수원시 장안구 천천동 333 주공아파트 123동 108호
이준원
경기도 군포시 광정동 세종아파트 638-1404
이석호
경기 수원시 영통구 영통1동 청명주공아파트 404동 904호
임광진
경기도 안산시 사동 1343 현대아파트 406동 1202호
한혜영
서울특별시 관악구 봉천1동 661-25번지 204호
김태곤
경기 수원시 장안구 정자동 SK케미칼(주)연구소
김용혁
경기 수원시 장안구 울전동 433-120번지 104호
곽의중
서울 서초구 반포4동 한신서래아파트 3-803
김상웅
대전 유성구 전민동 엑스포아파트 401-510
하주현
서울 용산구 동부이촌동 강촌아파트 105동 502호
김연경
대전 유성구 전민동 청구나래아파트 104-1101
이정규
대전 유성구 송강동 송강청솔아파트 308-1102
유충열
대전 유성구 노은동 520-1 열매아파트 811-1702
이대연
대구 수성구 매호동 매호청구 하이츠 101-1201

(74) 대리인

백남훈

이학수

심사청구 : 없음

(54) 당뇨 및 비만 치료예방에 유효한 벤조티아졸 유도체

요약

본 발명은 혈당 강하, 체중 감소를 나타내는 신규의 벤조티아졸 유도체와, 이 화합물을 유효성분으로 함유하는 당뇨 및 비만 치료예방제에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

당뇨병 치료제, 비만 치료제, 벤조티아졸

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 화합물을 세린79 잔기의 인산화 정도를 웨스턴 블롯(Western blot) 분석한 결과이다.

도 2 및 도 3은 본 발명에 따른 화합물을 세린79 잔기와 트레오닌172 잔기의 인산화 정도를 웨스턴 블롯(Western blot) 분석한 결과이다.

도 4 및 도 5는 본 발명에 따른 화합물을 db/db 마우스에 복강 투여함에 따른 혈당변화를 보여주는 그래프이다.

도 6 및 도 7은 본 발명에 따른 화합물을 db/db 마우스에 복강 투여함에 따른 체중변화를 보여주는 그래프이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 혈당 강하, 체중 감소를 나타내는 신규의 벤조티아졸 유도체와, 이 화합물을 유효성분으로 함유하는 당뇨 및 비만 치료예방제에 관한 것이다.

오늘날 가장 흔한 문화병의 하나인 당뇨병은 우리 나라에서도 발생 빈도가 점차 증가되고 있으며 그 병태의 심각성과 후유증으로 말미암아 심각한 사회문제로 대두되고 있다. 경제 발전에 따른 생활 수준의 향상으로 인하여 생활 여건이 향상되면서 운동 부족 현상을 초래하고, 전반적인 식생활의 향상으로 섭취 열량이 크게 증가하여 심각한 비만이 발생됨으로써 제2형 당뇨병이 증가하고 있다. 당뇨병이 오래 지속되면 혈당의 증가 이외에도 혈중 지질 농도가 증가하여 동맥 경화, 관상 심장 질환 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신장 및 망막 질환 등의 합병증을 유발하므로 이의 치료제의 개발이 시급한 실정이다.

당뇨병은 크게 인슐린 의존형 당뇨병(Insulin dependent diabetes mellitus, 이하, "IDDM"라 함)과 인슐린 비의존형 당뇨병(Non insulin dependent diabetes mellitus, 이하, "NIDDM"라 함)으로 대별된다. 인슐린 의존형 당뇨병(IDDM) 즉, 제1형 당뇨병은 면역학적인 원인에 의하여 췌장의 베타세포가 파괴되어 인슐린 합성이 이루어지지 않는 질환이다. 반면에 인

슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM) 즉, 제2형 당뇨병은 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성의 복합 장애라는 두 가지 원인에 발생하는 질환으로, 당뇨병의 95% 이상을 차지한다. 인슐린 분비 장애란 혈당 농도에 따라 췌장의 베타세포에서 적절한 양의 인슐린이 분비되지 않는 상황을 일컬으며, 이는 인슐린을 분비하는 베타세포의 양적인 감소나 기능적인 분배장애를 모두 포함한다. 인슐린 저항성은 분비된 인슐린이 혈류를 타고 표적장기에 도달했으나 그 표적세포에서 인슐린의 작용이 저하된 상황을 의미하는데, 일반적으로 세포막 수용체 결합 후의 신호전달 장애로 생각하며, 그 원인으로는 유전적인 소인, 비만, 육체적 활동저하 및 고혈당 또는 이상지질혈증 등을 들 수 있다. 여기서 중요한 사실은 이 두 가지의 병인이 서로 맞물려 있다는 것이다. 즉, 인슐린 저항성이 있으면 저항성을 극복하기 위해 더 많은 양의 인슐린이 분비되어야 하고, 반대로 인슐린 분비가 충분하지 않아 생긴 고혈당 자체가 다시 인슐린 저항성을 악화시킬 수 있다는 것이다. 따라서 NIDDM의 병인을 이해하기 위해 국내외적으로 인슐린 신호전달체계, 글루코스 이송 및 대사과정에 관한 연구가 방대하게 이루어지고 있으나 NIDDM의 병인이 매우 복잡하고 다양하여 정확한 병리 기전이 밝혀지지 않고 있어 그에 따른 적절한 치료 방법의 개선이 이루어지지 않고 있다.

한편, 제2형 당뇨병(NIDDM)이 비만과 관련되어 있음은 잘 알려져 있으나, 아직 정확한 상호 작용이나 연관성에 관한 기전이 정확히 밝혀지지 않았다. 하지만 비만과 그에 따른 지방산 대사장애가 대사질환의 발병과 불가분의 관계가 있을 것이라는 전제를 두고, 최근 당뇨병 병인연구의 초점이 '포도당 대사'에서 '지방산 대사' 중심으로 옮겨지고 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 고혈당 이외에 지질대사의 이상, 즉 혈중 지방산의 증가, 중성지방 증가, 고밀도 지단백 콜레스테롤 감소, 근육 내 지방의 축적, 복부 지방량 증가, 지방간의 발생 등을 흔히 발견할 수 있다. 물론 이런 지질 항상성의 장애가 당뇨병으로 인한 고혈당의 결과인지 아니면 당뇨병 발생의 원인으로 작용한 것인지는 아직 확실하지 않다. 그러나 인슐린 저항성 발생에 선행하여 인슐린 표적장기인 골격근, 심장 근육, 간조직 등에 중성지방의 비정상적인 축적이나 지방조직에서 지방산 유리 증가 등 지방산 대사장애가 선행하여 나타나고, 이런 현상이 지속될 때 인슐린 저항성이 악화되면서, 식후 또는 공복 시 고혈당이 나타나기 시작하고, 이는 다시 인슐린 저항성 및 지방산 대사장애를 더욱 악화시키게 되는 악순환을 거치게 되면서 결국 다른 대사질환들을 유발하게 된다. 이러한 병리현상은 생체밖 실험 또는 동물실험 뿐 아니라 사람을 대상으로 한 연구에서 비교적 일관되게 증명되고 있다. 하지만 무엇이 이런 지방대사 장애를 유발하는지 또는 어떤 기전에 의해서 인슐린 저항성이 초래되어 생리적 항상성을 파괴하는지에 대해서는 아직도 명확하지 않은 실정이다.

이런 상황 속에서 현재 인슐린 저항성(insulin resistance)이 NIDDM의 가장 중요한 병리 기전으로 인식되고 있으며, 이는 체내인슐린이 충분하다 해도 당을 제대로 활용하지 못하는 현상을 의미하고 있으며, 이를 치료하기 위해 다양한 혈당 강하제가 사용되고 있다. 혈당 강하제는 치료기전 및 작용 약물의 작용점에 따라 다음과 같이 분류된다 :

- 1) 설폰닐우레아계 약물은 주로 췌장의 베타세포 안에 있는 인슐린을 함유한 과립포의 이동을 촉진하여 간접적으로 인슐린을 분비시키는 약물로, 저혈당 유발 등의 심각한 부작용이 보고되고 있으나 최근에는 부작용을 최소화한 약물이 개발되기도 하였다.
- 2) 비구아나이드계 약물은 근육세포로 당을 이동시키고 간에서 당의 합성(gluconeogenesis)을 억제하는 약물로, 저혈당을 일으키지 않는 장점을 갖고 있으나 고령자와 심 혈관 질환 환자에게는 사용 시 주의가 요구되고 있다.
- 3) 알파 글루코시다아제 저해제는 소장에서 포도당을 만드는 효소 활동을 억제시켜 식후에 일시적으로 혈당이 급상승하는 것을 막아주고, 부작용이 심하지 않은 편이어서 경증 당뇨병 치료에 이용된다.
- 4) 티아졸리디온(TZD)계 약물은 최근에 개발된 것으로, 지방세포의 분화에 관계되는 피피에알 감마를 활성화하는 것으로 알려져 있다.

이러한 경구용 혈당 강하제 만으로는 혈당이 효과적으로 떨어지지 않고 이미 알려진 대부분의 약물에서 부작용이 나타나므로 보다 안전한 당뇨병 치료제 개발이 시급한 실정이다. 또한 제2형 당뇨병은 인슐린 신호 전달 체계 및 탄수화물과 지질대사 과정에서의 다양한 문제점으로 인해 발생하기 때문에 새로운 치료제 개발을 위해서는 이러한 신호전달 및 대사 과정을 전반적으로 조절하는 새로운 목표 단백질의 발굴이 절실한 실정이다.

최근 5'AMP 활성화 단백질 인산화 효소(5'AMP-activated protein kinase, 이하, "AMPK"라 함)가 탄수화물 및 지질대사 그리고 포도당 흡수를 조절하는 역할이 밝혀지면서 이의 활성물질이 제2형 당뇨병 치료제로서의 개발 가능성이 제시되고 있으며 이러한 근거는 다음과 같다.

- 1) 운동을 시킨 쥐의 근육세포에서 ATP 소모의 결과로 AMP의 양이 증가하고, 이로 인해 AMPK의 활성도가 증가하고, 그 결과 포도당 흡수가 증가하는 사실이 관찰되었다.

2) AMPK에 의해 포도당 흡수가 증가되는 기전은 인슐린 신호 전달 체계와 독립적이며, 이 사실은 인슐린 신호 전달 체계에 이상이 발견되는 대부분의 제2형 당뇨병 환자에서 새로운 치료 목표 물질이 될 수 있다는 사실을 의미한다.

3) 실제로 제2형 당뇨 환자들의 대부분이 운동을 함으로써 혈당량을 감소할 수 있으며, 당뇨 모델 동물실험 결과 운동에 의해 AMPK가 활성화되며 동시에 혈당량이 감소되는 사실도 보고되고 있다.

4) 이 뿐 아니라 AMPK는 생체 내에서 다양한 역할을 수행하는데 췌장세포에서 인슐린의 분비를 조절할 뿐만 아니라 지방세포에서 아세틸 CoA 카르복시라제(ACC)와 HMG-CoA 환원효소의 활성을 저해하여 지방생성 및 콜레스테롤 합성을 억제하여 비만의 조절에도 중요한 역할을 한다.

결론적으로, AMPK는 그 이름에서 시사하는 바와 같이 근육수축이나 운동 후 세포내의 에너지 고갈의 결과로 축적된 AMP에 의해 활성화되어 에너지 항상성 조절과 탄수화물 및 지질 대사 조절의 중추적인 역할을 하고 있다. 또한 에너지 불균형으로 인하여 초래되는 당뇨 및 비만 등 대사성 질환 치료를 위한 새로운 목표 물질로 인식되고 있다. 운동에 의한 포도당 흡수 과정에서 AMPK의 중요성은 현재 널리 인식되고 있으며, 이 기전은 인슐린 신호 전달 체계와 독립적으로 일어나고 있으며, 이 사실은 인슐린 신호 전달 체계에 이상이 발견되는 대부분의 제2형 당뇨병 환자에서 새로운 치료 목표 물질이 될 수 있다는 사실을 의미한다. 실제로 제2형 당뇨 환자들의 대부분이 운동을 함으로써 혈당량을 감소할 수 있으며 당뇨 모델 동물에서 운동에 의해 AMPK가 활성화되며 동시에 혈당량이 감소되는 사실도 보고되고 있다. 또한 현재 당뇨 치료제로서 널리 사용되는 메트포민(Metformin) 혹은 티아졸리딘디온(TZD) 계열의 약물도 그 효과가 부분적으로 AMPK를 통해 혈당을 강하시킨다는 보고가 있다. 이러한 사실을 종합적으로 볼 때 AMPK를 활성화시킬 수 있는 약물 발굴은 운동으로 인한 다양한 대사성 질환 개선 효과를 모방할 수 있는 신 개념의 치료제 개발로 이어지리라 예상된다.

그러나 AMPK의 활성제로서 제2형 당뇨병과 비만증에 선택적으로 효과가 있으면서 당뇨병 실험동물에 대하여 현저히 혈당을 감소시키는 저해물질에 대해서는 보고가 미비하다.

따라서, 본 발명은 AMPK 효소의 활성증가, 비만 및 당뇨 예방 및 치료 등에 뚜렷한 효과가 있는 신규 물질을 합성하여, 그 효과를 확인함으로써 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

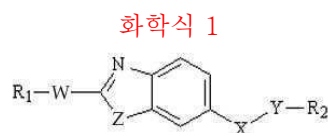
본 발명자들은 상기한 여러 문제를 해결하기 위하여 벤조티아졸 골격을 가진 여러 화합물들을 합성하여 혈당 강하 활성과 체중 감소를 측정하고 결과 탁월한 활성과 체중 감소를 나타내는 것을 확인하였다.

따라서 본 발명은 당뇨병 및 비만 치료에 필수적인 혈당 강하 효과와 체중 감소 효과가 우수한 신규의 벤조티아졸 화합물을 제공하는데 그 목적이 있다.

또한, 본 발명은 신규의 벤조티아졸 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 프로드럭을 유효성분으로 함유하는, 독성 및 부작용이 없는 당뇨병 및 비만 치료제를 제공하는데 다른 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 당뇨 및 비만 치료제로 유효한 다음 화학식 1로 표시되는 벤조티아졸 유도체, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 프로드럭을 그 특징으로 한다.



상기 화학식 1에서,

X는 CH₂ ; 또는 SO₂ 이고,

Y는 산소원자(O) ; 또는 NR_3 이고,

Z는 황원자(S) ; 산소원자(O) ; 또는 NR_3 이고,

W는 황원자(S) ; 산소원자(O) ; 또는 NR_3 이고,

R_1 은 수소원자 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 또는 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 의 사이클로알킬 치환된 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 이고,

R_2 는 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ 의 알킬기 ; $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 의 사이클로알킬기 ; $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ 의 알케닐기 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알콕시알킬기 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 히드록시알킬기 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알케닐알킬기 ; 페닐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 페닐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알케닐기 ; 벤질 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 피페리딘 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 나프탈렌 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 몰포린 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 피리딘 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 피롤리딘 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 티오펜 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 벤조디옥솔 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 히드록시아미드기로 치환된 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 의 알킬기 ; 벤즈히드릴기 ; 페닐기 ; 벤질기 ; 포스폰산으로 치환된 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 의 벤질기 ; 포스폰산의 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 의 알킬에스테르로 치환된 벤질기 ; 또는 R_2 과 R_3 가 서로 연결되어 산소원자(O) 및 NR_3 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개를 포함하는 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 의 사이클로알킬기 이고, 그리고

상기 페닐, 나프탈렌, 피리딘, 티오펜, 벤조디옥솔, 및 벤질 중에서 선택된 방향족기는 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 카보닐기, 카르복실기, $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기, $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 할로알킬기, $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알콕시기, $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ 의 알케닐기, 및 산소원자(O) 및 NR_4 중에서 선택된 헤테로원자가 0 내지 2개 치환된 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ 의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고, 그리고,

상기 피페리딘, 몰포린, 피롤리딘, 및 R_2 과 R_3 가 서로 연결되어 산소원자(O) 및 NR_3 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개를 포함하는 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 의 사이클로알킬기 중에서 선택된 기는 할로젠원자, 니트로기, 카보닐기, 카르복실기, $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기, $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 할로알킬기, $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알콕시기, $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ 의 알케닐기, 카르복시산 히드록시아미드기, 및 산소원자(O) 및 NR_4 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 2개 포함하는 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ 의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고,

R_3 은 수소원자, $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기, 또는 벤질기이고 ;

R_4 는 수소원자 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬에스테르기 ; $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 의 알킬기 ; 또는 벤질기이다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수도 있는 바, 예를 들면 염산염, 황산염, 인산염, 이인산염, 브롬화수소염 및 질산염과 같은 무기산과의 염, 또는 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 팔미테이트, 살리실레이트 및 스테아레이트와 같은 유기산과의 염을 포함한다.

본 발명의 화합물의 일부는 수성 및 유기 용매와 같은 용매로부터 결정화되거나 또는 재결정화될 수 있다. 그러한 경우, 용매화물이 형성될 수 있다. 동결건조와 같은 방법으로 제조 가능한 다양한 양의 물 함유 화합물 이외에 수화물을 비롯한 화학 양론적 용매화물도 본 발명의 범위에 속한다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 거울상 이성질체, 입체 이성질체 또는 토토머일 수도 있다. 상이한 이성질체는 통상의 방법에 의해 분리되거나 또는 분해될 수 있거나, 또는 임의의 소정 이성질체는 통상의 합성법에 의해 또는 입체특이적 또는 비대칭적 합성에 의해 수득할 수 있다.

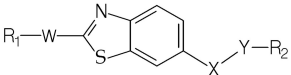
또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 방사성 유도체를 포함하며, 이들 방사성 화합물은 생체연구 분야에 유용하다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어 바람직한 화합물은 다음과 같다: 상기 W는 황원자(S)이고; 상기 X는 CH₂, 또는 SO₂이고; 상기 Y는 산소원자(O) 또는 NH이고; 상기 Z는 황원자(S)이고; 상기 R₁은 수소원자, 또는 C₁~C₈의 알킬기이고; 상기 R₂는 C₁~C₁₈의 알킬기, C₂~C₈의 알케닐기, C₁~C₈의 알콕시알킬기, C₁~C₈의 히드록시알킬기, C₁~C₈의 알케닐알킬기, 페닐 C₁~C₈의 알킬기, 페닐 C₁~C₈의 알케닐기, 벤질 C₁~C₈의 알킬기, 피페리딘 C₁~C₈의 알킬기, 나프탈렌 C₁~C₈의 알킬기, 몰포린 C₁~C₈의 알킬기, 피리딘 C₁~C₈의 알킬기, 피롤리딘 C₁~C₈의 알킬기, 티오펜 C₁~C₈의 알킬기, 벤조디옥솔 C₁~C₈의 알킬기, 페녹시피페리딘 카르복시산 C₁~C₈의 알킬에스테르기, 피페리딘 카르복시산 히드록시아미드기, 히드록시프로피온아미드기, 벤즈히드릴기, 페닐기, 또는 벤질기이고; 그리고 상기 페닐, 피페리딘, 나프탈렌, 몰포린, 피리딘, 피롤리딘, 티오펜, 벤조디옥솔, 및 벤질 중에서 선택된 방향족기는 할로겐원자, 니트로기, C₁~C₈의 알킬기, C₁~C₈의 할로알킬기, C₁~C₈의 알콕시기, 및 C₂~C₈의 알케닐기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있는 화합물의 경우이다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어 바람직한 화합물은 다음과 같다 : 상기 W는 산소원자(O)이고; 상기 X는 CH₂, 또는 SO₂이고; 상기 Y는 산소원자(O) 또는 NH이고; 상기 Z는 황원자(S)이고; 상기 R₁은 수소원자, 또는 C₁~C₈의 알킬기이고; 상기 R₂는 C₁~C₁₈의 알킬기, C₂~C₈의 알케닐기, C₁~C₈의 알콕시알킬기, C₁~C₈의 히드록시알킬기, C₁~C₈의 알케닐알킬기, 페닐 C₁~C₈의 알킬기, 페닐 C₁~C₈의 알케닐기, 벤질 C₁~C₈의 알킬기, 피페리딘 C₁~C₈의 알킬기, 나프탈렌 C₁~C₈의 알킬기, 몰포린 C₁~C₈의 알킬기, 피리딘 C₁~C₈의 알킬기, 피롤리딘 C₁~C₈의 알킬기, 티오펜 C₁~C₈의 알킬기, 벤조디옥솔 C₁~C₈의 알킬기, 페녹시피페리딘 카르복시산 C₁~C₈의 알킬에스테르기, 피페리딘 카르복시산 히드록시아미드기, 히드록시프로피온아미드기, 벤즈히드릴기, 페닐기, 또는 벤질기이고; 그리고 상기 페닐, 피페리딘, 나프탈렌, 몰포린, 피리딘, 피롤리딘, 티오펜, 벤조디옥솔, 및 벤질 중에서 선택된 방향족기는 할로겐원자, 니트로기, C₁~C₈의 알킬기, C₁~C₈의 할로알킬기, C₁~C₈의 알콕시기, 및 C₂~C₈의 알케닐기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있는 화합물의 경우이다.

본 발명에 포함되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 구체적으로 예시하면 다음 표 1과 같다 :

[표 1]

					
화합물 번호	R ₁	W	X	Y	R ₂
1	메틸	S	CH ₂	NH	페녹시-피페리딘-1-카르복시산 <i>tert</i> -부틸 에스테르
2	에틸	S	SO ₂	NH	3-클로로-4-플루오로-페닐
3	에틸	S	SO ₂	NH	2-(3-메톡시-페닐)-에틸
4	에틸	S	SO ₂	O	4-(2-니트로-비닐)-페닐
5	싸이클로헥실메틸	S	SO ₂	NH	2-페닐-에틸-포스폰산
6	부틸	S	SO ₂	NH	2-페닐-에틸-포스폰산 디에틸 에스테르
7	부틸	S	SO ₂	NH	2-페닐-에틸-포스폰산
8	헥실	S	SO ₂	NH	(R)-프로피온산
9	옥틸	S	SO ₂		피페리딘-2-카르복시산 히드록시아미드
10	헥실	S	SO ₂		피페리딘-2-카르복시산 히드록시아미드
11	싸이클로헥실메틸	S	SO ₂		피페리딘-2-카르복시산 히드록시아미드
12	헥실	S	SO ₂	NH	<i>N</i> -히드록시-프로피온아미드
13	에틸	S	SO ₂	NH	부틸

14	에틸	S	SO ₂	NH	sec-부틸
15	에틸	S	SO ₂	NH	이소부틸
16	에틸	S	SO ₂	NH	벤질
17	에틸	S	SO ₂	NH	1-페닐-에틸
18	에틸	S	SO ₂	NH	4-메틸-벤질
19	에틸	S	SO ₂	NH	2-메톡시-벤질
20	에틸	S	SO ₂	NH	3-메톡시-벤질
21	에틸	S	SO ₂	NH	4-메톡시-벤질
22	에틸	S	SO ₂	NH	3-트리플루오로메틸-벤질
23	에틸	S	SO ₂	NH	사이클로헥실
24	에틸	S	SO ₂	NH	사이클로펜틸
25	에틸	S	SO ₂	NH	펜에틸
26	에틸	S	SO ₂	NH	4-페닐-부틸
27	에틸	S	SO ₂	NH	프로필
28	에틸	S	SO ₂	NH	3-페닐-프로필
29	에틸	S	SO ₂	NH	3-이소프로폭시-프로필
30	에틸	S	SO ₂	NH	2-메톡시-에틸

31	에틸	S	SO ₂	NH	나프탈렌-1-일메틸
32	에틸	S	SO ₂	NH	3-몰포린-4-일-프로필
33	에틸	S	SO ₂	NH	이소프로필
34	에틸	S	SO ₂	NH	벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸
35	에틸	S	SO ₂	NH	2,3-디메톡시-벤질
36	에틸	S	SO ₂	NH	3,5-디메톡시-벤질
37	에틸	S	SO ₂	NH	3-플루오로-벤질
38	에틸	S	SO ₂	NH	2-플루오로-벤질
39	에틸	S	SO ₂	NH	2-(3-플루오로-페닐)-에틸
40	에틸	S	SO ₂	NH	1-메톡시메틸-프로필
41	에틸	S	SO ₂	NH	4-벤질-사이클로헥실
42	에틸	S	SO ₂	NH	2-몰포린-4-일-에틸
43	에틸	S	SO ₂	NH	알릴
44	에틸	S	SO ₂	NH	2-트리플루오로메틸-벤질
45	에틸	S	SO ₂	NH	헥사데실
46	에틸	S	SO ₂	NH	2-피페리딘-1-일-에틸
47	에틸	S	SO ₂	NH	2-피롤리딘-1-일-에틸
48	에틸	S	SO ₂	NH	2-피리딘-2-일-에틸
49	에틸	S	SO ₂	NH	2-히드록시-에틸
50	에틸	S	SO ₂	NH	3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필
51	에틸	S	SO ₂	NH	2-클로로-6-플루오로-벤질
52	에틸	S	SO ₂	NH	2-(2-히드록시-에톡시)-에틸

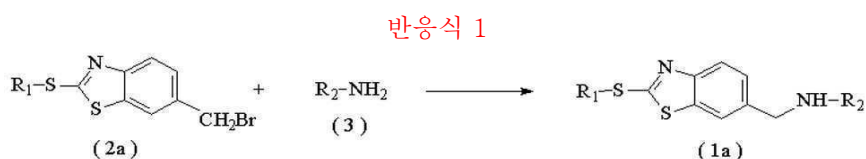
53	에틸	S	SO ₂	NH	피리딘-2-일메틸
54	에틸	S	SO ₂	NH	벤즈히드릴
55	에틸	S	SO ₂	NH	3,4-디클로로-벤질
56	에틸	S	SO ₂	NH	2,4-디클로로-벤질
57	에틸	S	SO ₂	NH	2-클로로-벤질
58	에틸	S	SO ₂	NH	4-클로로-벤질
59	에틸	S	SO ₂	NH	1-나프탈렌-1-일-에틸
60	에틸	S	SO ₂	NH	싸이클로프로필
61	에틸	S	SO ₂	NH	o-톨릴
62	에틸	S	SO ₂	NH	5-히드록시-펜틸
63	에틸	S	SO ₂	NH	페닐
64	에틸	S	SO ₂	NH	4-메톡시-페닐
65	에틸	S	SO ₂	NH	4-이소프로필-페닐
66	에틸	S	SO ₂	NH	2,4-디메틸-페닐
67	에틸	S	SO ₂	NH	2,6-디이소프로필-페닐
68	에틸	S	SO ₂	NH	4-에틸-페닐
69	에틸	S	SO ₂	NH	4-플루오로-페닐
70	에틸	S	SO ₂	NH	2-메톡시-페닐

71	에틸	S	SO ₂	NH	4-부틸-페닐
72	에틸	S	SO ₂	NH	2,4,6-트리메틸-페닐
73	에틸	S	SO ₂	NH	2-페녹시-페닐
74	에틸	S	SO ₂	NH	3-페녹시-페닐
75	에틸	S	SO ₂	NH	4-페녹시-페닐
76	에틸	S	SO ₂	NH	3-브로모-페닐
77	에틸	S	SO ₂	NH	3-히드록시-4-메톡시-페닐
78	에틸	S	SO ₂	NH	2-클로로-4-플루오로-페닐
79	에틸	S	SO ₂	NH	4-클로로-2-플루오로-페닐
80	에틸	S	SO ₂	NH	2-트리플루오로메틸-페닐
81	에틸	S	SO ₂	NH	6-브로모-피리딘-2-일
82	에틸	S	SO ₂	NH	피리딘-3-일메틸
83	에틸	S	SO ₂	NH	티오펜-2-일메틸
84	에틸	S	SO ₂	NH	2-히드록시-1-메틸-에틸
85	에틸	S	SO ₂	NH	피리딘-4-일메틸
86	에틸	S	SO ₂	NH	2-메틸-싸이클로헥실
87	에틸	S	SO ₂	NH	3-메틸-부틸
88	에틸	S	SO ₂	NH	2-(4-클로로-페닐)-에틸
89	에틸	S	SO ₂	NH	싸이클로헥실메틸
90	에틸	S	SO ₂	NH	2-(2-플루오로-페닐)-에틸
91	에틸	S	SO ₂	NH	3,4,5-트리메톡시-벤질
92	에틸	S	SO ₂	NH	2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸
93	에틸	S	SO ₂	NH	2-(2-클로로-페닐)-에틸

94	에틸	S	SO ₂	NH	2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸
95	에틸	S	SO ₂	NH	3,4-디플루오로-벤질
96	에틸	S	SO ₂	NH	2-싸이클로헥스-1-엔일-에틸
97	에틸	S	SO ₂	NH	2-(4-메톡시-페닐)-에틸
98	에틸	S	SO ₂	NH	4-트리플루오로메틸-벤질
99	에틸	S	SO ₂	NH	2,5-디플루오로-벤질
100	에틸	S	SO ₂	NH	2-p-톨릴-에틸
101	에틸	S	SO ₂	NH	1-에틸-프로필
102	에틸	S	SO ₂	NH	2-(2,5-디메톡시-페닐)-에틸
103	에틸	S	SO ₂	NH	2,4-디플루오로-벤질
104	에틸	S	SO ₂	NH	1,3-디메틸-부틸
105	에틸	S	SO ₂	NH	3,3-디페닐-프로필
106	에틸	S	SO ₂	NH	2-(3-클로로-페닐)-에틸
107	에틸	S	SO ₂	NH	2-(2-히드록시-페닐)-에틸
108	에틸	S	SO ₂	NH	부틸-메틸
109	에틸	S	SO ₂	NH	2,2-디페닐-에틸
110	에틸	S	SO ₂	NH	2-히드록시-2-페닐-에틸
111	에틸	O	SO ₂	NH	3-트리플루오로메틸-벤질
112	에틸	O	SO ₂	NH	펜에틸
113	에틸	O	SO ₂	NH	4-플루오로-페닐

한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 벤조티아졸 유도체와 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염의 제조과정을 포함한다.

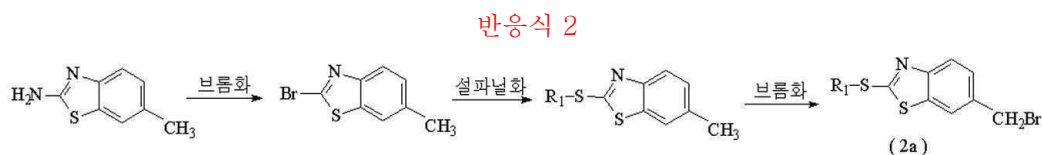
다음 반응식 1은 W=S, X=CH₂, Y=NH, 및 Z=S인 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 제조방법의 일례로서, 다음 화학식 2a로 표시되는 6-브로모메틸-2-설파닐-벤조티아졸 유도체와 다음 화학식 3으로 표시되는 아민화합물과의 치환 반응에 의하여 합성할 수 있다.



상기 반응식 1에서, R₁ 및 R₂는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 1에 따른 치환반응은 염기와 유기극성용매를 사용하는 조건에서 수행한다. 염기는 피리딘 또는 알킬아민류를 포함하는 유기염기, 또는 알칼리금속 및 토금속염을 포함하는 무기염기를 사용할 수 있다.

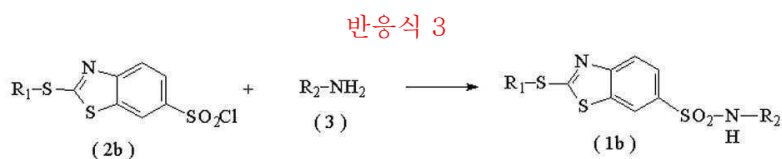
또한, 상기 반응식 1에 따른 치환반응에서 사용된 상기 화학식 2a 및 3으로 표시되는 화합물은 각각 공지화합물로서, 유기합성 분야에서는 잘 알려진 공지합성법에 의거하여 제조 사용할 수 있다. 예컨대 상기 화학식 2a로 표시되는 6-브로모메틸-2-설파닐-벤조티아졸은 다음 반응식 2의 제조방법에 의해 합성할 수 있다.



상기 반응식 2에서, R_1 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 2에 의하면, 먼저 6-메틸-벤조티아졸-2-일아민은 $tert$ -BuNO₂ 및 CuBr과 함께 환류반응하여 C-2 위치에 브롬원자가 치환된 2-브로모-6-메틸-벤조티아졸을 합성한다. 그런 다음, NaSCH₃와 함께 30 내지 70 °C 온도로 가열 반응하여 C-2 위치에 설펜닐기(R_1 -S-)로 치환된 6-메틸-2-설펜닐-벤조티아졸을 합성한다. 그런 다음, 브롬화제 예를 들면 N -브로모숙신이미드(NBS) 등을 사용한 브롬화 반응을 수행하여, 상기 화학식 2a로 표시되는 6-브로모메틸-2-설펜닐-벤조티아졸을 합성한다.

또한, 다음 반응식 3은 W=S, X=SO₂ 및 Y=NH, 및 Z=S인 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 제조방법의 일례이다.



상기 반응식 3에서, R_1 및 R_2 는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 3에 따른 치환반응은 염기와 유기극성용매를 사용하는 조건에서 수행한다. 염기는 피리딘 또는 알킬아민류를 포함하는 유기염기, 또는 알칼리금속 및 토금속염을 포함하는 무기염기를 사용할 수 있다.

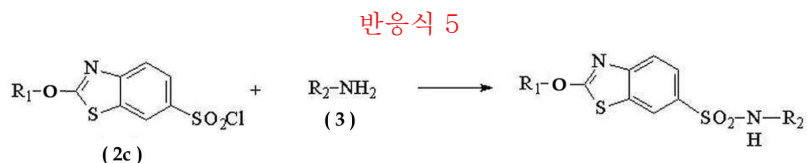
또한, 상기 반응식 3에 따른 치환반응에서 사용된 상기 화학식 2b로 표시되는 화합물은 공지화합물로서, 유기합성 분야에서는 잘 알려진 공지합성법에 의거하여 제조 사용할 수 있다. 예컨대 상기 화학식 2b로 표시되는 2-설펜닐-벤조티아졸-6-설펜닐 클로라이드는 다음 반응식 4의 제조방법에 의해 합성할 수 있다.



상기 반응식 4에서, R_1 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 4에 의하면, 먼저 벤조티아졸-2-티올과 요오드 화합물과 반응시켜 C-2 위치에 설펜닐기(R_1 -S-)로 치환된 2-설펜닐-벤조티아졸을 합성한다. 그런 다음, 클로로설펜산(ClSO₃H)과 NaCl을 첨가하고 30 내지 90 °C에서 가열 반응하여, 상기 화학식 2b로 표시되는 2-설펜닐-벤조티아졸-6-설펜닐 클로라이드를 합성한다.

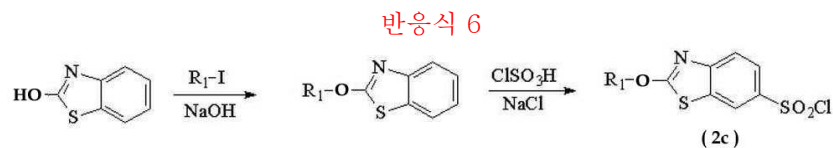
또한, 다음 반응식 5는 W=O, X=SO₂ 및 Y=NH, 및 Z=S인 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 제조방법의 일례이다.



상기 반응식 5에서, R_1 및 R_2 는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 5에 따른 치환반응은 염기와 유기극성용매를 사용하는 조건에서 수행한다. 염기는 피리딘 또는 알킬아민류를 포함하는 유기염기, 또는 알칼리금속 및 토금속염을 포함하는 무기염기를 사용할 수 있다.

또한, 상기 반응식 5에 따른 치환반응에서 사용된 상기 화학식 2c로 표시되는 화합물은 공지화합물로서, 유기합성 분야에서는 잘 알려진 공지합성법에 의거하여 제조 사용할 수 있다. 예컨대 상기 화학식 2c로 표시되는 2-에톡시-벤조티아졸-6-설폰닐 클로라이드는 다음 반응식 6의 제조방법에 의해 합성할 수 있다.



상기 반응식 6에서, R₁은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 6에 의하면, 먼저 2(3H)-벤조티아졸론과 요오드 화합물과 반응시켜 C-2 위치에 (R₁-O-)기로 치환된 2-알콕시-벤조티아졸을 합성한다. 그런 다음, 클로로설폰산(ClSO₃H)과 NaCl을 첨가하고 30 내지 90 °C에서 가열 반응하여, 상기 화학식 3b로 표시되는 2-알콕시-벤조티아졸-6-설폰닐 클로라이드를 합성한다.

이상의 제조방법으로부터 합성한 중간체 화합물 및 최종 목적 화합물은 크로마토그래피와 재결정화와 같은 통상적인 방법에 의하여 분리 및 정제될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물들은 적당한 방법, 예를 들면 경구, 구강내, 혀밑, 직장내, 질내, 비강내, 국소 또는 비경구(정맥내, 해면체내, 근육내, 피하 및 관내를 포함)의 방법으로 투여될 수 있다.

상술한 바 있는 당뇨 및 비만의 치료 또는 예방을 목적으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 경구, 구강내 또는 혀밑 투여하는 경우, 투여량은 평균 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 일반적으로 0.1 ~ 400 mg/일이다. 따라서, 일반 성인환자의 경우 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 사용하여 유효 화합물이 0.05 ~ 200 mg 함유되도록 정제 또는 캡슐로 제형화하여 하루에 한 번 또는 여러 회에 걸쳐서, 1회의 투여량 또는 여러 번의 투여량으로 복용된다.

비경구 투여를 위한 제형에 있어서는, 유효 화합물은 0.01 ~ 100 mg의 양으로 투여되는데, 실제로 의사들은 각각의 환자에 대하여 환자의 나이, 몸무게 및 환자의 특성에 따라 가장 적당한 투여량을 결정한다. 상기한 투여량은 평균적인 경우를 예시한 것으로서 개인적인 차이에 따라 그 투여량이 높거나 낮을 수 있으며, 이러한 것은 본 발명의 범주에 속하는 것이다.

사람에게 적용함에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로 투여방식과 표준 약제학적 관행(standard pharmaceutical practice)을 고려하여 선택된 약제학적 담체와 혼합되어 투여될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 전분 또는 락토오스를 함유하는 정제 형태로, 또는 단독 또는 부형제를 함유하는 캡슐 또는 포낭(ovules) 형태로, 또는 맛을 내거나 색을 띄게 하는 화학 약품을 함유하는 엘릭시르 또는 현탁제 형태로 경구, 구강내 또는 혀밑 투여될 수 있다.

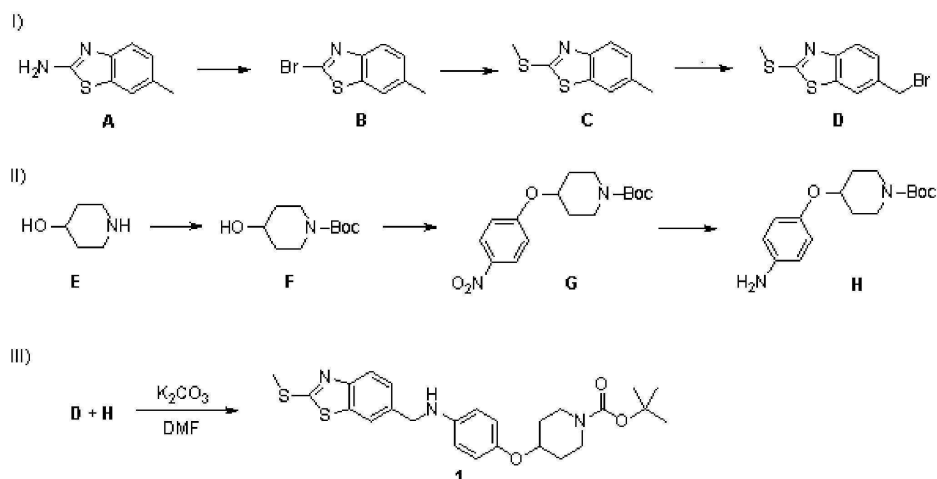
이러한 액체 제제는 현탁제(예를 들면, 메틸셀룰로오스, 위텝솔(witepsol)과 같은 반합성 글리세라이드 또는 행인유(apricot kernel oil)와 PEG-6 에스테르의 혼합물 또는 PEG-8과 카프릴릭/카프릭 글리세라이드의 혼합물과 같은 글리세라이드 혼합물)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 제조된다. 또한, 비경구적으로 예를 들면, 정맥내, 해면체내, 근육내, 피하 및 관내를 통하여 주사될 수 있다. 또한, 비경구 투여를 위해서는 상기 화합물을 무균의 수용액 형태로서 사용하는 것이 가장 바람직하며, 이때 상기 용액은 혈액과의 등장성을 갖기 위하여 다른 물질들(예를 들면 염(salt) 또는 만니톨, 글루코오스와 같은 단당류)를 함유할 수도 있다.

따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염을 유효성분으로 하고, 여기에 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 부형제가 함유되어 있는 약제학적 조성물을 포함한다.

본 발명은 의약품의 용도로서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 프로드럭을 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

이와 같은 본 발명은 다음의 실시예 및 시험예를 통하여 보다 구체적으로 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

다음의 실시예 1 내지 7은 X=CH₂ 및 Y=NH인 화합물 합성을 위한 일구현예이다.



실시예 1. 2-브로모-6-메틸-벤조티아졸 (화학식 B)의 합성

CH₃CN 150 mL에 6-메틸-벤조티아졸-2-일아민(화학식 A; 5 g, 0.03 mol)을 녹인 후 90% *tert*-BuNO₂(1.5 eq, 5.3 mL, 0.0457 mol)와 CuBr(1.2 eq, 5.24 g, 0.036 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 환류한 후 실온으로 식혔다. 1*N*-HCl을 더한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 유기용매를 감압 증류한 후 혼합물을 판크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 80%의 목적화합물(5.47 g)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85(d, *J*=6.9Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.29(d, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.49(s, 3H)

실시예 2. 6-메틸-2-메틸설파닐-벤조티아졸 (화학식 C)의 합성

THF 150 mL에 2-브로모-6-메틸-벤조티아졸(화학식 B; 3.5 g, 15.34 mmol)를 0 °C에서 녹인 후 NaSCH₃(2 eq, 2.15 g, 30.68 mmol)를 첨가하여 2시간 동안 실온에서 교반 한 후 온도를 50 °C로 올렸다. TLC로 출발물질이 완전히 사라지는 것을 확인한 후 유기용매를 감압 증류로 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가한 후 1*N*-HCl, 탄산나트륨 포화수용액, 소금 물로 씻어준 후 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 유기용매는 감압 증류로 제거한 후 혼합물을 판크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 85%의 목적화합물(2.55 g)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.25(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.79(s, 3H), 2.46(s, 3H)

실시예 3. 6-브로모메틸-2-메틸설파닐-벤조티아졸 (화학식 D)의 합성

6-메틸-2-메틸설파닐-벤조티아졸(화학식 C; 3.11 g, 15.92 mmol)을 CCl₄ 80 mL에 녹인 후 *N*-브로모숙신이미드(NBS; 1 eq, 2.84 g, 15.92 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.01 eq, 38 mg, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 7시간 환류하였다. 유기용매를 제거한 후 에틸 아세테이트를 첨가하고 물로 씻어 주었다. 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하고, 유기용매는 감압 증류로 제거한 후 혼합물을 판크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 80%의 목적화합물(3.5 g)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.82(m, 2H), 7.46(s, 1H), 4.62(s, 2H), 2.80(s, 3H)

실시예 4. 4-히드록시-피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화학식 F)의 합성

피페리딘-4-올(화학식 E; 1.0 g, 9.88 mmol)을 1,4-디옥산 30 mL에 녹이고, Boc_2O (0.9 eq, 1.9 g, 8.89 mmol)와 물 30 mL에 녹인 후, NaOH(1.1 eq, 0.40 g, 10.88 mmol)를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고 1*N*-HCl로 씻어 주었다. 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하고, 유기용매는 감압 증류로 제거한 후 혼합물을 관크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 80%의 목적화합물(1.59 g)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.82(m, 4H), 3.01(m, 2H), 2.03(m, 1H), 1.86(m, 2H), 1.45(s, 9H)

실시예 5. 4-(4-니트로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화학식 G)의 합성

THF 20 mL에 4-히드록시-피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화학식 F; 1.7 g, 8.446 mmol), 4-니트로페놀 (1.0 eq, 1.175 g, 8.446 mmol), 디에틸 아조디카르복시레이트(DEAD; 1.05 eq, 1.106 mL, 8.868 mmol)를 녹였다. PPh_3 (1.05 eq, 2.33 g, 8.868 mmol)를 THF 20 mL에 녹여 먼저 녹인 혼합물에 천천히 적하하여 실온에서 24시간 교반하였다. 유기용매를 감압 증류하고 CHCl_3 를 첨가한 후 1*N*-HCl, 소금물로 씻어주었다. 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하고, 유기용매는 감압 증류로 제거한 후 혼합물을 관크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 70%의 목적화합물(1.9 g)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.97(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.62(m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.40(m, 2H), 1.97(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.48(s, 9H)

실시예 6. 4-(4-아미노-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화학식 H)의 합성

THF 70 mL에 4-(4-니트로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화학식 G; 1.5g, 4.65 mmol)와 Pd/C (200 mg)를 넣고 실온에서 수소풍선을 이용하여 밤새 교반하였다. 출발물질이 완전히 사라지면, 셀라이트를 이용하여 Pd/C를 제거하고 유기용매도 감압증류로 제거하여 수율 97%의 목적화합물(1.31 g)을 얻었다.

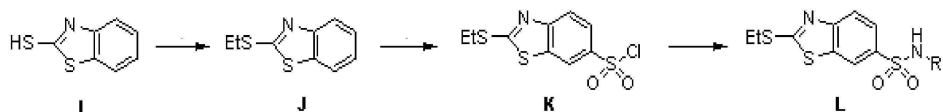
^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.76(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.63(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.28(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.51(br s, 2H), 3.29(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.47(s, 9H)

실시예 7. 4-{4-[(2-메틸설파닐)-벤조티아졸-6-일메틸]-아미노}-페녹시}-피페리딘-1- 카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화합물번호 1)의 합성

상기에서 제조한 6-브로모메틸-2-메틸설파닐-벤조티아졸(화학식 D; 0.5 g, 1.823 mmol), 4-(4-아미노-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화학식 H; 1.05 eq, 0.56 g, 1.915 mmol), K_2CO_3 (1.5eq, 0.38 g, 2.735 mmol)를 DMF 30 mL에 녹여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 종료된 후 에틸 아세테이트를 첨가하고 물(1:3)로 씻어주었다. 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하고, 유기용매는 감압증류로 제거한 후 혼합물을 관크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 70%의 목적화합물을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.84(m, 2H), 7.63(s, 1H), 6.81(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.61(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.68(m, 1H), 4.40(s, 2H), 4.26(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.28(m, 2H), 2.80(s, 3H), 1.85(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.47(s, 9H)

다음의 실시예 8 내지 10은 W=S, X= SO_2 , Y=NH 및 Z=S인 화합물 합성을 위한 일구현예이다.



실시예 8. 2-에틸설파닐-벤조티아졸 (화학식 J)의 합성

THF 300 mL에 벤조티아졸-2-티올(화학식 I, 30 g, 0.179 mmol)을 녹인 후 EtI(1.05 eq, 15 mL, 0.188 mol)와 NaOH(1.2 eq, 8.6 g, 0.215 mol)를 소량의 물에 녹인 후 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 출발물질이 사라지면 감압 증류하여 유기용매를 제거하고 물(150 mL)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 유기용매를 감압 증류한 후 분리하지 않고 수율 95%의 목적화합물(33.2 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 7.90(d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.7(d, $J=7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.4(t, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.3(t, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.39(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.51(t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H)

실시예 9. 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐 클로라이드 (화학식 K)의 합성

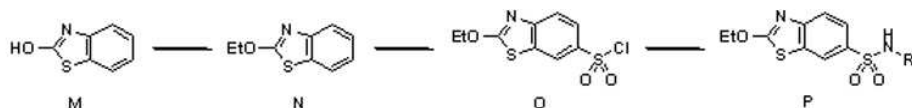
2-에틸설파닐-벤조티아졸 (화학식 J; 34.35 g, 0.176 mol)에 클로로설포산 150 mL를 서서히 가한 후 NaCl(0.9 eq, 9.25 g, 0.158 mol)를 첨가하였다. 혼합용액을 50 °C에서 5시간 교반한 후 실온으로 식혀서 얼음물에 서서히 부었다. 에틸 아세테이트로 추출한 후 메틸렌 클로라이드와 *n*-헥산으로 재결정하여 수율 90%의 목적화합물(46.5 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.4(s, 1H), 8.05(d, $J=10.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.0(d, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.42(q, $J=14.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.51(t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 3H)

실시예 10. 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐 아민유도체 (화학식 L)의 합성

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐 클로라이드(화학식 K; 7 g, 23.824 mmol)를 메틸렌 클로라이드 150 mL에 녹인 후 피리딘(2 eq, 3.85 mL, 47.65 mmol)와 아민 화합물(1.5 eq)를 넣고 실온에서 밤새 교반 하였다. 출발물질이 사라지면 감압 증류하여 유기용매를 제거하였다. 감압 증류한 혼합물을 판크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 85%의 목적화합물을 얻었다.

다음의 실시예 11 내지 13은 W=O, X=SO₂, Y=NH 및 Z=S인 화합물 합성을 위한 일구현예이다.



실시예 11. 2-에톡시-벤조티아졸 (화학식 N)의 합성

THF 60 mL에 2(3H)-벤조티아졸론(화학식 M, 5 g, 33.1 mmol)을 녹인 후 EtI(1.05 eq, 3 mL, 34.8 mmol)와 NaOH(1.2 eq, 1.6 g, 39.7 mmol)를 소량의 물에 녹인 후 첨가하고 60 °C에서 6시간 교반하였다. 출발물질이 사라지면 실온으로 식힌 후 감압 증류하여 유기용매를 제거하고 물(150 mL)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 유기용매를 감압 증류한 후 잔사를 MPLC(SiO₂, 20% EA/Hx)하여 수율 92%의 목적화합물(5.4g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 7.42(d, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.32(td, $J=7.8 \text{ Hz}$, $J=0.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.15(td, $J=7.8 \text{ Hz}$, $J=0.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.05(t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.01(q, $J=7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.34(t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H)

실시예 12. 2-에톡시-벤조티아졸-6-설포닐 클로라이드 (화학식 O)의 합성

2-에톡시-벤조티아졸 (화학식 N; 4.0 g, 22.5 mmol)에 클로로설포산 30 mL를 서서히 가한 후 NaCl(0.9 eq, 1.2 g, 20.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합용액을 60 °C에서 5시간 교반한 후 실온으로 식혀서 얼음물에 서서히 부었다. 에틸 아세테이트로 추출한 후 메틸렌 클로라이드와 *n*-헥산으로 재결정하여 수율 80%의 목적화합물(4.9 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.12(d, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.01(dd, $J=8.3 \text{ Hz}$, $J=2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.08(q, $J=7.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.38(t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H)

실시에 13. 2-에틸-벤조티아졸-6-설포닐 아민유도체 (화학식 P)의 합성

2-에톡시-벤조티아졸-6-설포닐 클로라이드(화학식 O; 300mg, 1.08 mmol)를 테트라하이드로퓨란 10 mL에 녹인 후 트리에틸아민 (2 eq, 0.3 mL, 2.16 mmol)와 아민 화합물(1.5 eq)를 넣고 실온에서 밤새 교반 하였다. 출발물질이 사라지면 감압 증류하여 유기용매를 제거하였다. 감압 증류한 혼합물을 관크로마토그래피(실리카겔; 230~400 mesh)를 이용하여 수율 90%의 목적화합물을 얻었다.

당 분야에서 종사해온 전문가라면 상기 실시예 1 내지 13에 예시된 제조방법에 의거하여 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 본 발명에서 합성한 몇몇 화합물을 예시하면 다음과 같다.

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 2)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 [2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 3)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 4-(2-니트로-비닐)-페닐 에스테르 (화합물번호 4)

[1-(2-싸이클로헥실메틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐아미노)-2-페닐-에틸]-포스폰산 (화합물번호 5)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 7.83(s, 1H), 7.74(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.59(d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.97(m, 2H), 6.85(m, 3H), 4.67(br s, 2H), 4.10(br s, 1H), 3.32(d, $J=6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.15(br s, 1H), 2.85(br s, 1H), 1.96(m, 2H), 1.76(m, 4H), 1.13-1.09(m, 7H)

[1-(2-부틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐아미노)-2-페닐-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (화합물번호 6)

[1-(2-부틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐아미노)-2-페닐-에틸]-포스폰산 (화합물번호 7)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 7.94(s, 1H), 7.78(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.00(m, 2H), 6.88(m, 3H), 6.10(br s, 2H), 4.06(m, 1H), 3.72(d, $J=6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.15(br s, 1H), 2.79(br s, 1H), 1.86(m, 2H), 1.54(m, 2H), 0.99(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H)

2-(2-헥실설파닐-벤조티아졸-6-설포닐아미노)-프로피온산 (화합물번호 8)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, 300 \text{ MHz})$ δ 12.7(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.23(d, $J=8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.95(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.81(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.38(m, 1H), 2.50(m, 5H), 1.77(m, 2H), 1.41(m, 2H), 1.30(m, 4H), 1.13(m, 3H), 0.86(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H)

1-(2-옥틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐)-피페리딘-2-카르복시산 히드록시아마이드 (화합물번호 9)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, 300 \text{ MHz})$ δ 10.65(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.93(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.36(s, 1H), 3.66(m, 1H), 3.39(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.60-1.24(m, 17H), 0.83(m, 3H)

1-(2-헥실설파닐-벤조티아졸-6-설포닐)-피페리딘-2-카르복시산 히드록시아마이드 (화합물번호 10)

1-(2-싸이클로헥실메틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐)-피페리딘-2-카르복시산 히드록시아마이드 (화합물번호 11)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, 300 \text{ MHz})$ δ 10.65(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.95(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.78(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.36(s, 1H), 3.66(m, 1H), 3.33(m, 1H), 2.08(s, 2H), 1.86-1.03(m, 19H)

2-(2-헥실설파닐-벤조티아졸-6-설포닐아미노)-N-히드록시-프로피온아마이드 (화합물번호 12)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 부틸아마이드 (화합물번호 13)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 *sec*-부틸아마이드 (화합물번호 14)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 이소부틸-아마이드 (화합물번호 15)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 벤질아마이드 (화합물번호 16)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(1-페닐-에틸)-아마이드 (화합물번호 17)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 4-메틸-벤질아마이드 (화합물번호 18)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.24(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.05(m, 4H), 4.91(m, 1H), 4.12(d, $J=6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.42(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.28(s, 3H), 1.53(t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 2-메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 19)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 3-메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 20)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.27(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.16(t, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.74(m, 3H), 4.90(m, 1H), 4.14(d, $J=6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.71(s, 3H), 3.43(q, $J=14.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.53(t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 4-메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 21)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 3-트리플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 22)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 싸이클로헥실아마이드 (화합물번호 23)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.33(s, 1H), 7.92(m, 2H), 4.68(d, $J=6.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.42(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.16(d, $J=3.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.77-1.50(m, 9H), 1.22-1.14(m, 5H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 싸이클로펜틸아마이드 (화합물번호 24)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.33(s, 1H), 7.91(m, 2H), 4.78(d, $J=6.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.61(d, $J=3.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.39(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.79-1.35(m, 11H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 펜에틸-아마이드 (화합물번호 25)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.33(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.26(m, 3H), 7.06(m, 2H), 4.52(m, 1H), 3.43(m, 2H), 3.28(m, 2H), 2.78(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.55(t, $J=7.7 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(4-페닐-부틸)-아마이드 (화합물번호 26)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.29(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.25(m, 3H), 7.10(m, 2H), 4.60(m, 1H), 4.43(m, 2H), 3.30(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.55(t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.64-1.47(m, 7H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 프로필아마이드 (화합물번호 27)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-페닐-프로필)-아마이드 (화합물번호 28)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.28(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.27(m, 3H), 7.08(m, 2H), 4.68(m, 1H), 3.43(m, 2H), 2.99(m, 2H), 2.61(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-이소프로폭시-프로필)-아마이드 (화합물번호 29)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30(s, 1H), 7.89(m, 2H), 5.47(m, 1H), 3.46(m, 5H), 3.09(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.55(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.11(d, $J=8.4$ Hz, 6H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-메톡시-에틸)-아마이드 (화합물번호 30)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(나프탈렌-1-일메틸)-아마이드 (화합물번호 31)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-몰포린-4-일-프로필)-아마이드 (화합물번호 32)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30(s, 1H), 7.87(m, 2H), 3.72(m, 4H), 3.39(m, 2H), 3.10(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.41(m, 6H), 1.65(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.55(t, $J=7.7$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 이소프로필아마이드 (화합물번호 33)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아마이드 (화합물번호 34)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23(s, 1H), 7.86(m, 2H), 6.63(m, 3H), 5.87(s, 2H), 5.06(s, 1H), 4.05(m, 2H), 3.39(m, 2H), 1.52(t, $J=7.8$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 2,3-디메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 35)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 3,5-디메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 36)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.27(s, 1H), 7.89(m, 2H), 6.30(s, 3H), 4.87(m, 1H), 4.09(d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.69(s, 6H), 3.42(m, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 3-플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 37)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.28(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.27(m, 1H), 6.95(m, 3H), 4.99(m, 1H), 4.16(d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.44(m, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 2-플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 38)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 39)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23(s, 1H), 7.90(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 6.87(m, 2H), 6.79(m, 1H), 4.63(m, 1H), 3.40(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.78(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(1-메톡시메틸-프로필)-아마이드 (화합물번호 40)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32(s, 1H), 7.91(m, 2H), 4.86(m, 1H), 3.40(m, 2H), 3.29(m, 2H), 3.14(m, 4H), 1.53(m, 5H), 0.81(t, $J=7.2$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(4-벤질-싸이클로헥실)-아마이드 (화합물번호 41)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-몰포린-4-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 42)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 알릴아마이드 (화합물번호 43)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31(s, 1H), 7.90(m, 2H), 5.71(m, 1H), 5.11(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.87(m, 1H), 3.63(m, 2H), 3.41(m, 2H), 1.52(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 2-트리플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 44)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 헥사데실아마이드 (화합물번호 45)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 46)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32(s, 1H), 7.90(m, 1H), 3.40(m, 2H), 2.98(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.34(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.17(m, 4H), 1.55-1.26(m, 9H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 47)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 48)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.46(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.07(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.32(m, 1H), 3.39(m, 4H), 2.94(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.52(t, $J=7.7$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-히드록시-에틸)-아마이드 (화합물번호 49)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필]-아마이드 (화합물번호 50)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 2-클로로-6-플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 51)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(2-히드록시-에톡시)-에틸]-아마이드 (화합물번호 52)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.01(m, 2H), 6.77(m, 1H), 5.33(m, 1H), 4.39(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.40(q, $J=14.8$ Hz, 2H), 1.51(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(피리딘-2-일메틸)-아마이드 (화합물번호 53)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 벤즈히드릴-아마이드 (화합물번호 54)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.68(m, 2H), 7.12(m, 1H), 5.65(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.39(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.42(m, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 3,4-디클로로-벤질아마이드 (화합물번호 55)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 2,4-디클로로-벤질아마이드 (화합물번호 56)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.16(s, 1H), 7.83(m, 2H), 7.23(m, 2H), 7.09(m, 1H), 5.23(m, 1H), 4.25(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.42(q, $J=14.7$ Hz, 2H), 1.53(t, $J=7.7$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2-클로로-벤질아마이드 (화합물번호 57)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 4-클로로-벤질아마이드 (화합물번호 58)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(1-나프탈렌-1-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 59)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 7.92(m, 2H), 7.72(m, 1H), 7.61(m, 3H), 7.42(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.20(m, 1H), 5.59(d, $J=6.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.34(m, 1H), 3.39(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.61(m, 3H), 1.50(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 싸이클로프로필아마이드 (화합물번호 60)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 o-톨릴아마이드 (화합물번호 61)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(5-히드록시-펜틸)-아마이드 (화합물번호 62)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 페닐아마이드 (화합물번호 63)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-메톡시-페닐)-아마이드 (화합물번호 64)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-이소프로필-페닐)-아마이드 (화합물번호 65)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2,4-디메틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 66)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 8.11(s, 1H), 7.83(d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.71(t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=7.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.89(m, 2H), 6.30(s, 1H), 3.37(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.21(m, 3H), 1.95(s, 3H), 1.50(t, $J=7.7 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2,6-디이소프로필-페닐)-아마이드 (화합물번호 67)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-에틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 68)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 8.16(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.06-6.89(m, 5H), 3.33(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.54(q, $J=14.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.49(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.16(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 69)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 8.13(s, 1H), 7.83(d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.73(m, 1H), 7.04(m, 2H), 6.95(m, 2H), 6.78(s, 1H), 3.38(q, $J=14.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.50(t, $J=7.7 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-메톡시-페닐)-아마이드 (화합물번호 70)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 8.16(s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.03(m, 2H), 6.90(m, 1H), 6.68(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.37(q, $J=14.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.48(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-부틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 71)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2,4,6-트리메틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 72)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 8.12(s, 1H), 7.85(d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.81(s, 2H), 6.00(s, 1H), 3.38(q, $J=14.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.24(s, 3H), 1.97(s, 6H), 1.52(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-페녹시-페닐)-아마이드 (화합물번호 73)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12(s, 1H), 7.74(m, 3H), 7.15-7.01(m, 6H), 6.69(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.49(m, 2H), 3.39(q, $J=14.7$ Hz, 2H), 1.52(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-페녹시-페닐)-아마이드 (화합물번호 74)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(4-페녹시-페닐)-아마이드 (화합물번호 75)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-브로모-페닐)-아마이드 (화합물번호 76)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35(s, 1H), 7.94(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.16(m, 2H), 3.50(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.61(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아마이드 (화합물번호 77)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.14(s, 1H), 7.82(m, 2H), 6.63(m, 2H), 6.50(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.36(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.48(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 78)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(4-클로로-2-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 79)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.94(s, 1H), 3.49(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.63(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-트리플루오로메틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 80)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.33(s, 1H), 7.95(m, 4H), 7.65(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.06(s, 1H), 3.50(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.63(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(6-브로모-피리딘-2-일)-아마이드 (화합물번호 81)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.25(s, 1H), 3.49(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.62(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(피리딘-3-일메틸)-아마이드 (화합물번호 82)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(티오펜-2-일메틸)-아마이드 (화합물번호 83)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.27(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.16(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.86(m, 1H), 4.38(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.43(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-히드록시-1-메틸-에틸)-아마이드 (화합물번호 84)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(피리딘-4-일메틸)-아마이드 (화합물번호 85)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.51(m, 2H), 8.29(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.18(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.45(m, 1H), 4.20(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.41(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-메틸-싸이클로헥실)-아마이드 (화합물번호 86)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.33(s, 1H), 7.92(m, 2H), 4.76(m, 1H), 3.41(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 2.78(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.53(m, 5H), 1.47-0.98(m, 5H), 0.80(m, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-메틸-부틸)-아마이드 (화합물번호 87)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31(s, 1H), 7.90(m, 2H), 4.75(m, 1H), 3.39(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 2.97(q, $J=14.7$ Hz, 2H), 1.55(m, 4H), 1.34(m, 2H), 0.81(d, $J=6.6$ Hz, 6H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 88)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 싸이클로헥실메틸-아마이드 (화합물번호 89)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30(s, 1H), 7.89(m, 2H), 4.86(m, 1H), 3.39(q, $J=14.7$ Hz, 2H), 2.78(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.74-1.41(m, 9H), 1.14(m, 3H), 0.86(m, 2H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(2-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 90)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23(s, 1H), 7.88(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.18-6.91(m, 4H), 4.80(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.42(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 3.28(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 2.82(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.53(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 3,4,5-트리메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 91)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30(s, 1H), 7.90(m, 2H), 6.36(s, 2H), 5.13(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.09(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.73(s, 6H), 3.39(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.52(t, $J=7.7$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 92)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(2-클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 93)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 94)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 3,4-디플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 95)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(2-싸이클로헥스-1-엔일-에틸)-아마이드 (화합물번호 96)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30(s, 1H), 7.88(m, 2H), 5.37(s, 1H), 4.64(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.38(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 3.02(q, $J=14.7$ Hz, 2H), 2.05(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.54(m, 7H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 97)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.91(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.78(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.96(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.76(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.61(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.39(q, $J=14.6$ Hz, 2H), 3.23(q, $J=14.7$ Hz, 2H), 2.71(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.52(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 4-트리플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 98)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 2,5-디플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 99)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(2-p-톨릴-에틸)-아마이드 (화합물번호 100)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(1-에틸-프로필)-아마이드 (화합물번호 101)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.32(s, 1H), 7.91(m, 2H), 4.55(d, $J=6.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.42(q, $J=14.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.17(m, 1H), 1.52(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.43(m, 4H), 0.76(m, 6H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 [2-(2,5-디메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 102)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 2,4-디플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 103)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(1,3-디메틸-부틸)-아마이드 (화합물번호 104)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.33(s, 1H), 7.94(m, 2H), 4.61(d, $J=6.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.38(q, $J=14.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.52(m, 5H), 1.26(m, 1H), 1.18(m, 1H), 1.03(d, $J=6.4 \text{ Hz}$, 3H), 0.78(d, $J=6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.72(d, $J=6.6 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(3,3-디페닐-프로필)-아마이드 (화합물번호 105)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 [2-(3-클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 106)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 [2-(2-히드록시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 107)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 부틸-메틸-아마이드 (화합물번호 108)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.23(s, 1H), 7.93(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.42(q, $J=14.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.03(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.75(s, 3H), 1.50(m, 5H), 1.38(m, 2H), 0.93(t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 3H)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(2,2-디페닐-에틸)-아마이드 (화합물번호 109)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(2-히드록시-2-페닐-에틸)-아마이드 (화합물번호 110)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 8.27(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.32(m, 5H), 5.03(m, 1H), 4.83(m, 1H), 3.43(q, $J=14.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.32(m, 1H), 3.11(m, 1H), 3.06(s, 1H), 1.53(t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H)

2-에톡시-벤조티아졸-6-설포산 3-디플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 111)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 7.86(d, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.78(dd, $J=8.7 \text{ Hz}$, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.31-7.55(m, 4H), 7.09(d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.92(br t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.26(d, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.04(q, $J=7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.35(t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H)

2-에톡시-벤조티아졸-6-설포산 펜에틸-아마이드 (화합물번호 112)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 7.83(d, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.75(dd, $J=8.7 \text{ Hz}$, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.08-7.37(m, 3H), 7.09(br t, $J=8.0 \text{ Hz}$, 3H), 4.37(br t, $J=6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.04(q, $J=7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.25(q, $J=6.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.79(t, $J=6.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.36(t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H)

2-에톡시-벤조티아졸-6-설폰산 (4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 113)

^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.82(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.66(dd, $J=8.7$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.01-7.17(m, 2H), 6.96(br t, $J=8.4$ Hz, 3H), 4.01(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.34(t, $J=7.2$ Hz, 3H)

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

제조예 1 : 정제의 제조

본 발명의 화합물을 이용하여 다음과 같은 조성으로 경구투여용 정제를 습식과립법 및 건식과립법을 이용하여 제조하였다.

[조성]

유효화합물 200 mg, 경질 무수규산 10 mg, 스테아린산 마그네슘 2 mg, 미세결정 셀룰로오스 50 mg, 전분 글리콜산 나트륨 25 mg, 옥수수 전분 113 mg, 무수에탄올 적량.

제조예 2 : 연고제의 제조

본 발명의 화합물을 이용하여 다음과 같은 조성으로 연고제를 제조하였다.

[조성]

유효화합물 5 g, 세틸팔미테이트 20 g, 세탄올 40 g, 스테아릴알콜 40 g, 미리스테인이소프로필 80 g, 모노스테아린산 소르비탄 20 g, 폴리스orb에이트 60 g, 파라옥시안식향산 프로필 1 g, 파라옥시안식향산 메틸 1 g, 인산 및 정제수 적량

제조예 3 : 주사제의 제조

본 발명의 화합물을 이용하여 다음과 같은 조성으로 주사제를 제조하였다.

[조성]

유효화합물 100 mg, 만니톨 180 mg, 인산일수소나트륨 25 mg, 주사용 물 2974 mg

실험예 1. 포도당 흡수도 분석

근육 세포인 C2C12 세포를 10% 송아지 혈청(bovine calf serum)이 들어있는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 세포 배양하였다. 세포의 밀도가 약 85~90% 가량 되면 1% 송아지 혈청 배양액으로 치환한 후 6일간 세포 분화를 유도시켰다. 완전히 분화된 세포를 5 mM의 포도당이 포함된 크렙스 링거 완충액(Krebs Ringer Buffer, KRB)으로 3시간 배양한 후 후보 물질을 10 μM 농도가 되게 첨가하여 30분간 방치한 후 0.2 μCi 2-테옥시글루코스를 첨가하고 20분 동안 방치하였다. KRB 완충액을 제거한 후 차가운 PBS로 세 번 세포를 세척한 후 0.5N NaOH를 사용하여 세포를 용해시키고 방사선 계측기를 이용하여 계수율(cpm)을 측정하였다.

다음 표 2로부터 확인되는 바와 같이, C2C12 세포에 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물을 처리하였을 경우 대조군에 비하여 근육 세포주에서 포도당의 흡수가 최대 6.1 배까지 증가함을 관찰할 수 있었다.

[표 2]

화합물 번호	포도당 흡수도	화합물 번호	포도당 흡수도	화합물 번호	포도당 흡수도
1	2.8	38	1.9	75	1.7
2	1.8	39	2.3	76	3.3
3	1.8	40	1.8	77	5.0
4	2.0	41	1.0	78	5.2
5	0.8	42	1.4	79	6.0
6	1.0	43	1.2	80	6.1
7	1.0	44	1.9	81	2.7
8	1.0	45	1.0	82	3.9
9	1.2	46	2.0	83	2.9
10	1.0	47	1.6	84	1.8
11	1.8	48	2.2	85	3.3
12	1.1	49	1.2	86	2.4
13	1.6	50	1.2	87	2.2
14	1.3	51	2.2	88	1.6
15	1.3	52	1.5	89	2.2
16	1.0	53	1.9	90	2.5
17	1.0	54	1.6	91	2.3
18	1.5	55	1.6	92	1.8
19	2.5	56	1.8	93	1.7
20	1.6	57	1.6	94	1.7
21	1.9	58	1.5	95	1.8
22	2.9	59	1.5	96	3.1
23	3.7	60	1.3	97	2.1
24	1.9	61	2.1	98	1.2
25	2.6	62	1.6	99	1.7
26	1.9	63	2.1	100	1.6
27	1.6	64	2.7	101	2.0
28	2.2	65	2.9	102	1.6
29	2.3	66	3.8	103	1.4
30	1.0	67	1.4	104	2.1
31	1.4	68	3.4	105	1.0
32	1.2	69	3.9	106	1.3
33	1.3	70	3.4	107	1.5
34	1.7	71	1.6	108	1.1
35	1.6	72	1.8	109	0.9
36	2.0	73	2.5	110	1.2
37	2.4	74	2.3		

실험예 2. 웨스턴 블롯(Western blot)을 이용한 AMPK 효소의 활성 측정

C2C12 세포 배양 및 분화는 상기 실험예 1과 동일한 조건에서 수행하며 후보 물질의 처리 조건도 동일하게 실행하였다 (50분 동안 10 μ M 처리). 이 후 배양액을 제거하고 세포를 PBS 용액으로 두 번 세척 한 후 lysis 완충액(50 mM 트리스 HCl, pH 7.4, 1 % NP-40, 0.25 % 소듐 데옥시콜레이트, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, 1 mM 소듐 오르쏘 바나데이트, 1 mM NaF, 1 μ g/mL 아프로티닌, 1 μ g/mL 로이팍틴, 1 μ g/mL 펙스타틴)를 사용하여 단백질 추출물을 얻었다. AMPK의 활성도는 AMPK의 기질인 아세틸 CoA 카르복시라제의 세린79 잔기의 인산화 정도와 AMPK 활성화 시 필수적으로 동반되는 alpha subunit의 트레오닌172 잔기의 인산화 정도를 웨스턴 블롯(Western blot) 분석을 통하여 간접적으로 측정하였다. 단백질의 일정한 정량을 확인하기 위해서 ERK(Extracellular signal regulated protein kinase)의 양을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 확인하였다.

다음 표 3의 결과에 있어서, 트레오닌172 잔기의 인산화 정도가 3배 이상 증가한 결과에 대해서는 "strong"으로 표기하였고, 트레오닌172 잔기의 인산화 정도가 1~3배 증가한 결과에 대해서는 "mild"로 표기하였고, 트레오닌172 잔기의 인산화 정도가 1배미만 증가한 결과에 대해서는 "weak"로 표기하였다.

[표 3]

화합물 번호	AMPK 효소 활성	화합물 번호	AMPK 효소 활성	화합물 번호	AMPK 효소 활성
1	7.8 ^a	2	4.6 ^a	3	4.5 ^a
4	strong	11	weak	13	weak
15	strong	18	strong	19	weak
20	mild	21	weak	22	strong
23	strong	24	mild	25	strong
26	strong	27	mild	28	mild
29	mild	34	weak	35	weak
36	strong	37	strong	38	strong
39	mild	40	weak	44	weak
46	weak	47	weak	48	weak
53	weak	54	mild	55	mild
56	mild	57	mild	61	mild
62	weak	63	weak	64	weak
65	mild	66	strong	68	strong
69	strong	70	strong	71	weak
72	weak	73	mild	74	weak
75	weak	76	strong	77	strong
78	strong	79	strong	80	strong
81	mild	82	weak	83	mild
84	weak	85	strong	86	strong
87	strong	88	mild	89	strong
90	strong	91	mild	92	weak
93	weak	94	weak	95	mild
96	strong	97	strong	99	mild
100	mild	101	mild	102	weak
104	mild	111	mild	112	weak
113	weak				

^a 세린79 잔기의 인산화 정도를 웨스턴 블롯(Western blot) 분석한 결과.

^{none} 세린79잔기와 트레오닌172 잔기의 인산화 정도를 웨스턴 블롯(Western blot) 분석한 결과.

상기 표 3과, 첨부된 도 1, 도 2 및 도 3으로부터 확인할 수 있듯이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 근육 세포주에 처리하면 AMPK 효소의 활성이 증가함을 관찰할 수 있었다.

실험예 3. 모델동물인 db/db 마우스에서 당뇨/비만 예방 및 치료효과.

8~9주 된 db/db 계통의 수컷 마우스(C57BL/Ks)를 실험에 사용하였다. 0.5% 카르복시메틸셀룰로로스(CMC) 용액의 음성대조군, 0.5% 카르복시메틸셀룰로로스(CMC)에 녹인 양성대조군(Rosiglitazone) 및 시험약물은 매일 오후에 경구 혹은 복강투여 하며, 혈당 측정은 꼬리정맥을 절개하여 3~4일 간격으로 오후에 일정 시간에 투여 직전에 혈당 측정기로 측정하였다. 동물의 체중과 사료 양은 매일 약물 투여직전에 측정하였다.

10일 동안 투여 및 혈당측정과 체중측정이 끝난 후, 혈액을 채취하여 혈청을 분리하여 간기능, 신장기능 및 지질검사를 위한 Biochemical parameter 등을 측정한다.

첨부도면 도 4 내지 도 7로부터 확인할 수 있듯이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 복강 투여를 통하여 실험군과 대조군의 혈당과 체중을 측정하여 분석한 결과, 대조군에 비하여 실험군이 혈당과 체중이 유의하게 감소하는 것으로 보여 당뇨 및 비만의 예방 및 치료효과를 관찰할 수 있었다.

발명의 효과

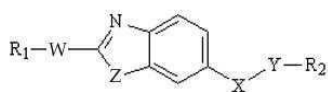
상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 혈당 저하와 체중 감소 효과가 탁월한 여러 화합물들은 당뇨병 및 비만 치료제로 유용하게 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 1로 표시되는 벤조티아졸 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X는 CH₂ ; 또는 SO₂ 이고,

Y는 산소원자(O) ; 또는 NR₃ 이고,

Z는 황원자(S) ; 산소원자(O) ; 또는 NR₃ 이고,

W는 황원자(S) ; 산소원자(O) ; 또는 NR₃ 이고,

R₁은 수소원자 ; C₁~C₈의 알킬기 ; 또는 C₃~C₆의 사이클로알킬 치환된 C₁~C₈의 알킬기 이고,

R₂는 C₁~C₁₈의 알킬기 ; C₃~C₆의 사이클로알킬기 ; C₂~C₈의 알케닐기 ; C₁~C₈의 알콕시알킬기 ; C₁~C₈의 히드록시알킬기 ; C₁~C₈의 알케닐알킬기 ; 페닐 C₁~C₈의 알킬기 ; 페닐 C₁~C₈의 알케닐기 ; 벤질 C₁~C₈의 알킬기 ; 피페리딘 C₁~C₈의 알킬기 ; 나프탈렌 C₁~C₈의 알킬기 ; 몰포린 C₁~C₈의 알킬기 ; 피리딘 C₁~C₈의 알킬기 ; 피롤리딘 C₁~C₈의 알킬기 ; 티오펜 C₁~C₈의 알킬기 ; 벤조디옥솔 C₁~C₈의 알킬기 ; 히드록시아미드기로 치환된 C₁~C₆의 알킬기 ; 벤즈히드릴기 ; 페닐기 ; 벤질기 ; 포스폰산으로 치환된 C₁~C₆의 벤질기 ; 포스폰산의 C₁~C₆의 알킬에스테르로 치환된 벤질기 ; 또는 R₂과 R₃가 서로 연결되어 산소원자(O) 및 NR₃ 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개를 포함하는 C₃~C₆의 사이클로알킬기 이고, 그리고

상기 페닐, 나프탈렌, 피리딘, 티오펜, 벤조디옥솔, 및 벤질 중에서 선택된 방향족기는 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 카보닐기, 카르복실기, C₁~C₈의 알킬기, C₁~C₈의 할로알킬기, C₁~C₈의 알콕시기, C₂~C₈의 알케닐기, 및 산소원자(O) 및 NR₄ 중에서 선택된 헤테로원자가 0 내지 2개 치환된 C₅~C₆의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고, 그리고,

상기 피페리딘, 몰포린, 피롤리딘, 및 R₂과 R₃가 서로 연결되어 산소원자(O) 및 NR₃ 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개를 포함하는 C₃~C₆의 사이클로알킬기 중에서 선택된 기는 할로젠원자, 니트로기, 카보닐기, 카르복실기, C₁~C₈의 알킬기, C₁~C₈의 할로알킬기, C₁~C₈의 알콕시기, C₂~C₈의 알케닐기, 카르복시산 히드록시아미드기, 및 산소원자(O) 및 NR₄ 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 2개 포함하는 C₅~C₆의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고,

R_3 은 수소원자, $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 또는 벤질기이고 ;

R_4 는 수소원자 ; $C_1 \sim C_8$ 의 알킬에스테르기 ; $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기 ; 또는 벤질기이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 W는 황원자(S)이고;

상기 X는 CH_2 , 또는 SO_2 이고;

상기 Y는 산소원자(O) 또는 NH이고;

상기 Z는 황원자(S)이고;

상기 R_1 은 수소원자, 또는 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기이고;

상기 R_2 는 $C_1 \sim C_{18}$ 의 알킬기, $C_2 \sim C_8$ 의 알케닐기, $C_1 \sim C_8$ 의 알콕시알킬기, $C_1 \sim C_8$ 의 히드록시알킬기, $C_1 \sim C_8$ 의 알케닐 알킬기, 페닐 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 페닐 $C_1 \sim C_8$ 의 알케닐기, 벤질 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 피페리딘 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 나프탈렌 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 몰포린 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 피리딘 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 피롤리딘 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 티오펜 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 벤조디옥솔 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 페녹시피페리딘 카르복시산 $C_1 \sim C_8$ 의 알킬에스테르기, 피페리딘 카르복시산 히드록시아미드기, 히드록시프로피온아미드기, 벤즈히드릴기, 페닐기, 또는 벤질기이고; 그리고

상기 페닐, 나프탈렌, 피리딘, 티오펜, 벤조디옥솔, 및 벤질 중에서 선택된 방향족기는 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 카보닐기, 카르복실기, $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, $C_1 \sim C_8$ 의 할로알킬기, $C_1 \sim C_8$ 의 알콕시기, $C_2 \sim C_8$ 의 알케닐기, 및 산소원자(O) 및 NR_4 중에서 선택된 헤테로원자가 0 내지 2개 치환된 $C_5 \sim C_6$ 의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고, 그리고,

상기 피페리딘, 몰포린, 피롤리딘기, 및 R_2 과 R_3 가 서로 연결되어 산소원자(O) 및 NR_3 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개를 포함하는 $C_3 \sim C_6$ 의 사이클로알킬기 중에서 선택된 기는 할로젠원자, 니트로기, 카보닐기, 카르복실기, $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, $C_1 \sim C_8$ 의 할로알킬기, $C_1 \sim C_8$ 의 알콕시기, $C_2 \sim C_8$ 의 알케닐기, 카르복시산 히드록시아미드기, 및 산소원자(O) 및 NR_4 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 2개 포함하는 $C_5 \sim C_6$ 의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고,

R_3 은 수소원자, $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기, 또는 벤질기이고 ;

R_4 는 수소원자 ; $C_1 \sim C_8$ 의 알킬에스테르기 ; $C_1 \sim C_8$ 의 알킬기 ; 또는 벤질기이다.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

상기 W는 산소원자(O)이고;

상기 X는 CH₂, 또는 SO₂이고;

상기 Y는 산소원자(O) 또는 NH이고;

상기 Z는 황원자(S)이고;

상기 R₁은 수소원자, 또는 C₁~C₈의 알킬기이고;

상기 R₂는 C₁~C₁₈의 알킬기, C₂~C₈의 알케닐기, C₁~C₈의 알콕시알킬기, C₁~C₈의 히드록시알킬기, C₁~C₈의 알케닐알킬기, 페닐 C₁~C₈의 알킬기, 페닐 C₁~C₈의 알케닐기, 벤질 C₁~C₈의 알킬기, 피페리딘 C₁~C₈의 알킬기, 나프탈렌 C₁~C₈의 알킬기, 몰포린 C₁~C₈의 알킬기, 피리딘 C₁~C₈의 알킬기, 피롤리딘 C₁~C₈의 알킬기, 티오펜 C₁~C₈의 알킬기, 벤조디옥솔 C₁~C₈의 알킬기, 페녹시피페리딘 카르복시산 C₁~C₈의 알킬에스테르기, 피페리딘 카르복시산 히드록시아미드기, 히드록시프로피온아미드기, 벤즈히드릴기, 페닐기, 또는 벤질기이고; 그리고

상기 페닐, 나프탈렌, 피리딘, 티오펜, 벤조디옥솔, 및 벤질 중에서 선택된 방향족기는 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 카보닐기, 카르복실기, C₁~C₈의 알킬기, C₁~C₈의 할로알킬기, C₁~C₈의 알콕시기, C₂~C₈의 알케닐기, 및 산소원자(O) 및 NR₄ 중에서 선택된 헤테로원자가 0 내지 2개 치환된 C₅~C₆의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고, 그리고,

상기 피페리딘, 몰포린, 피롤리딘기, 및 R₂과 R₃가 서로 연결되어 산소원자(O) 및 NR₃ 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개를 포함하는 C₃~C₆의 사이클로알킬기 중에서 선택된 기는 할로젠원자, 니트로기, 카보닐기, 카르복실기, C₁~C₈의 알킬기, C₁~C₈의 할로알킬기, C₁~C₈의 알콕시기, C₂~C₈의 알케닐기, 카르복시산 히드록시아미드기, 및 산소원자(O) 및 NR₄ 중에서 선택된 헤테로원자를 0 내지 2개 포함하는 C₅~C₆의 사이클로알콕시기 중에서 선택된 치환체가 1 내지 3개 치환될 수 있고,

R₃은 수소원자, C₁~C₈의 알킬기, 또는 벤질기이고 ;

R₄는 수소원자 ; C₁~C₈의 알킬에스테르기 ; C₁~C₈의 알킬기 ; 또는 벤질기이다.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 다음에서 선택된 것임을 특징으로 하는 화합물 :

4-{4-[(2-메틸설파닐-벤조티아졸-6-일메틸)-아미노]-페녹시}-피페리딘-1- 카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (화합물 번호 1)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 2)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 [2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 3)

2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰산 4-(2-니트로-비닐)-페닐 에스테르 (화합물번호 4)

[1-(2-싸이클로헥실메틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰아미노)-2-페닐-에틸]-포스폰산 (화합물번호 5)

[1-(2-부틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰아미노)-2-페닐-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (화합물번호 6)

[1-(2-부틸설파닐-벤조티아졸-6-설폰아미노)-2-페닐-에틸]-포스폰산 (화합물번호 7)

- 2-(2-헥실설파닐-벤조티아졸-6-설포닐아미노)-프로피온산 (화합물번호 8)
- 1-(2-옥틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐)-피페리딘-2-카르복시산 히드록시아마이드 (화합물번호 9)
- 1-(2-헥실설파닐-벤조티아졸-6-설포닐)-피페리딘-2-카르복시산 히드록시아마이드 (화합물번호 10)
- 1-(2-싸이클로헥실메틸설파닐-벤조티아졸-6-설포닐)-피페리딘-2-카르복시산 히드록시아마이드 (화합물번호 11)
- 2-(2-헥실설파닐-벤조티아졸-6-설포닐아미노)-N-히드록시-프로피온아마이드 (화합물번호 12)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 부틸아마이드 (화합물번호 13)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 *sec*-부틸아마이드 (화합물번호 14)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 이소부틸-아마이드 (화합물번호 15)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 벤질아마이드 (화합물번호 16)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(1-페닐-에틸)-아마이드 (화합물번호 17)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 4-메틸-벤질아마이드 (화합물번호 18)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 2-메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 19)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 3-메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 20)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 4-메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 21)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 3-트리플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 22)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 싸이클로헥실아마이드 (화합물번호 23)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 싸이클로펜틸아마이드 (화합물번호 24)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 펜에틸-아마이드 (화합물번호 25)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(4-페닐-부틸)-아마이드 (화합물번호 26)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 프로필아마이드 (화합물번호 27)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(3-페닐-프로필)-아마이드 (화합물번호 28)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(3-이소프로폭시-프로필)-아마이드 (화합물번호 29)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(2-메톡시-에틸)-아마이드 (화합물번호 30)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(나프탈렌-1-일메틸)-아마이드 (화합물번호 31)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(3-몰포린-4-일-프로필)-아마이드 (화합물번호 32)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산 이소프로필아마이드 (화합물번호 33)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설포산(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아마이드 (화합물번호 34)

- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2,3-디메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 35)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 3,5-디메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 36)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 3-플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 37)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2-플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 38)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 39)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(1-메톡시메틸-프로필)-아마이드 (화합물번호 40)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-벤질-싸이클로헥실)-아마이드 (화합물번호 41)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-몰포린-4-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 42)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 알릴아마이드 (화합물번호 43)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2-트리플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 44)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 헥사데실아마이드 (화합물번호 45)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 46)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 47)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 48)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-히드록시-에틸)-아마이드 (화합물번호 49)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필]-아마이드 (화합물번호 50)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2-클로로-6-플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 51)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(2-히드록시-에톡시)-에틸]-아마이드 (화합물번호 52)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(피리딘-2-일메틸)-아마이드 (화합물번호 53)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 벤즈히드릴-아마이드 (화합물번호 54)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 3,4-디클로로-벤질아마이드 (화합물번호 55)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2,4-디클로로-벤질아마이드 (화합물번호 56)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2-클로로-벤질아마이드 (화합물번호 57)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 4-클로로-벤질아마이드 (화합물번호 58)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(1-나프탈렌-1-일-에틸)-아마이드 (화합물번호 59)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 싸이클로프로필아마이드 (화합물번호 60)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 o-톨릴아마이드 (화합물번호 61)

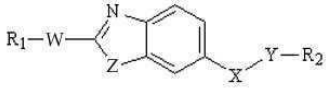
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(5-히드록시-pentyl)-아마이드 (화합물번호 62)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 페닐아마이드 (화합물번호 63)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-메톡시-페닐)-아마이드 (화합물번호 64)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-이소프로필-페닐)-아마이드 (화합물번호 65)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2,4-디메틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 66)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2,6-디이소프로필-페닐)-아마이드 (화합물번호 67)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-에틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 68)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 69)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-메톡시-페닐)-아마이드 (화합물번호 70)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-부틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 71)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2,4,6-트리메틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 72)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-페녹시-페닐)-아마이드 (화합물번호 73)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(3-페녹시-페닐)-아마이드 (화합물번호 74)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-페녹시-페닐)-아마이드 (화합물번호 75)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(3-브로모-페닐)-아마이드 (화합물번호 76)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(3-히드록시-4-메톡시-페닐)-아마이드 (화합물번호 77)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-클로로-4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 78)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(4-클로로-2-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 79)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-트리플루오로메틸-페닐)-아마이드 (화합물번호 80)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(6-브로모-피리딘-2-일)-아마이드 (화합물번호 81)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(피리딘-3-일메틸)-아마이드 (화합물번호 82)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(티오펜-2-일메틸)-아마이드 (화합물번호 83)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-히드록시-1-메틸-에틸)-아마이드 (화합물번호 84)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(피리딘-4-일메틸)-아마이드 (화합물번호 85)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-메틸-싸이클로헥실)-아마이드 (화합물번호 86)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(3-메틸-부틸)-아마이드 (화합물번호 87)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 88)

- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 싸이클로헥실메틸-아마이드 (화합물번호 89)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(2-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 90)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 3,4,5-트리메톡시-벤질아마이드 (화합물번호 91)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 92)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(2-클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 93)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 94)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 3,4-디플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 95)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-싸이클로헥스-1-엔일-에틸)-아마이드 (화합물번호 96)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 97)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 4-트리플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 98)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2,5-디플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 99)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-p-톨릴-에틸)-아마이드 (화합물번호 100)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(1-에틸-프로필)-아마이드 (화합물번호 101)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(2,5-디메톡시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 102)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 2,4-디플루오로-벤질아마이드 (화합물번호 103)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(1,3-디메틸-부틸)-아마이드 (화합물번호 104)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(3,3-디페닐-프로필)-아마이드 (화합물번호 105)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(3-클로로-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 106)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 [2-(2-히드록시-페닐)-에틸]-아마이드 (화합물번호 107)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산 부틸-메틸-아마이드 (화합물번호 108)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2,2-디페닐-에틸)-아마이드 (화합물번호 109)
- 2-에틸설파닐-벤조티아졸-6-설펜산(2-히드록시-2-페닐-에틸)-아마이드 (화합물번호 110)
- 2-에톡시-벤조티아졸-6-설펜산 3-디플루오로메틸-벤질아마이드 (화합물번호 111)
- 2-에톡시-벤조티아졸-6-설펜산 펜에틸-아마이드 (화합물번호 112)
- 2-에톡시-벤조티아졸-6-설펜산 (4-플루오로-페닐)-아마이드 (화합물번호 113).

청구항 5.

다음 화학식 1로 표시되는 벤조티아졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 프로드럭을 함유하는 것임을 특징으로 하는 당뇨 또는 비만의 예방 및 치료용 약제조성물 :

[화학식 1]

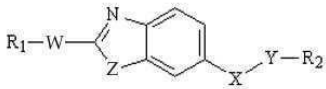


상기 화학식 1에서, W, X, Y, Z, R₁, 및 R₂는 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 6.

다음 화학식 1로 표시되는 벤조티아졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드럭을 함유하는 것임을 특징으로 하는 당뇨 치료 및 예방제 :

[화학식 1]

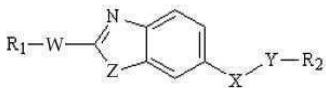


상기 화학식 1에서, W, X, Y, Z, R₁, 및 R₂는 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 7.

다음 화학식 1로 표시되는 벤조티아졸 유도체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 프로드럭을 함유하는 것임을 특징으로 하는 비만 치료 및 예방제 :

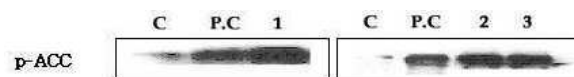
[화학식 1]



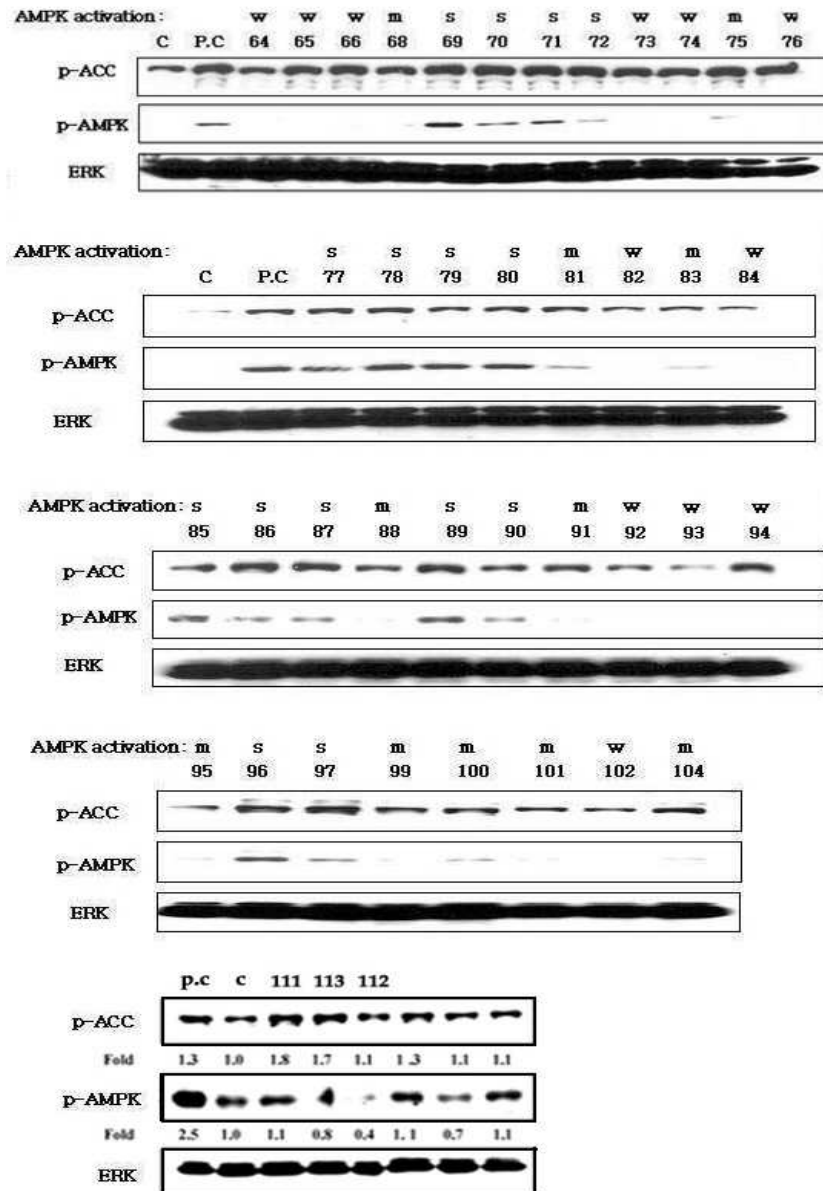
상기 화학식 1에서, W, X, Y, Z, R₁, 및 R₂는 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

도면

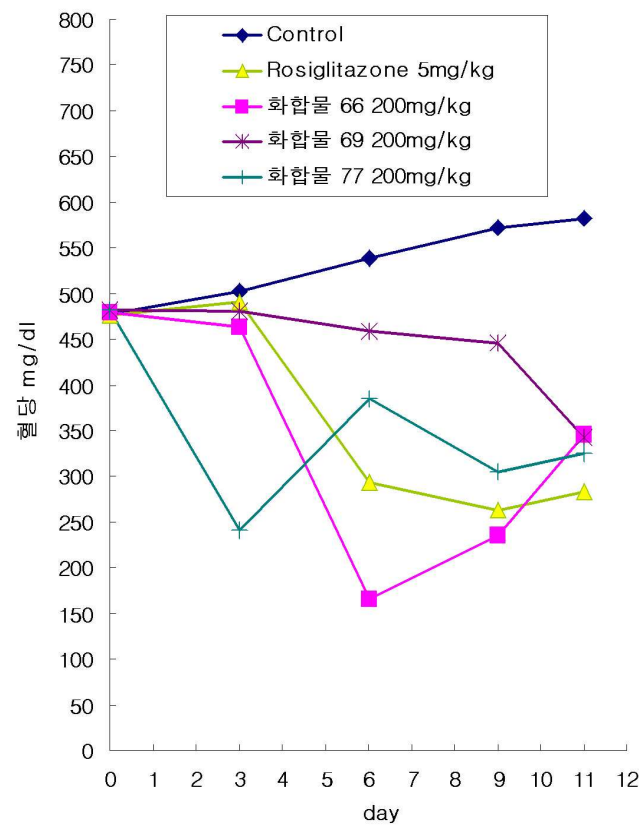
도면1



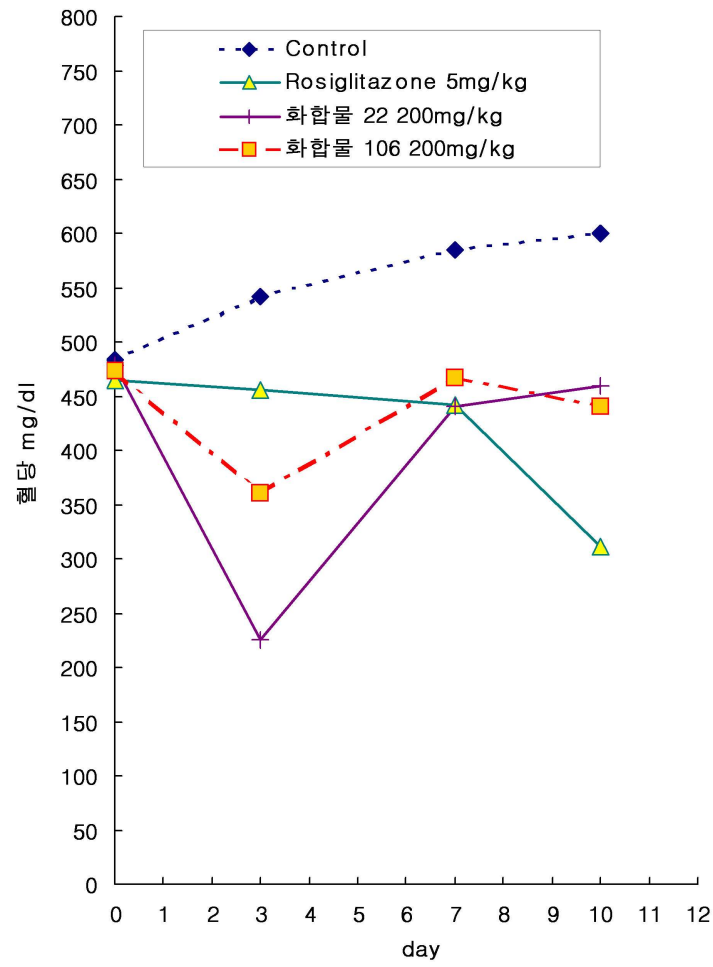
도면3



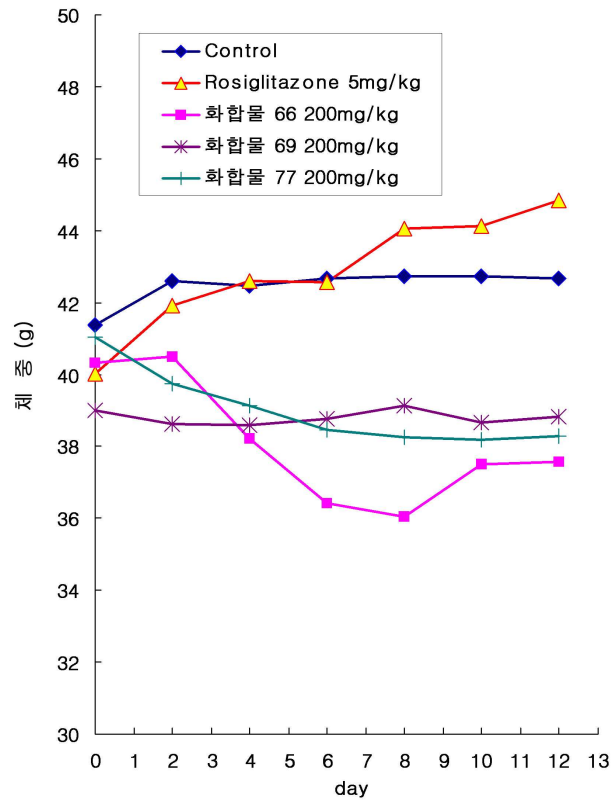
도면4



도면5



도면6



도면7

