

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 417/06

(45) 공고일자 1997년01월21일
(11) 공고번호 97-000954

(21) 출원번호	특1992-0005646	(65) 공개번호	특1992-0019785
(22) 출원일자	1992년04월04일	(43) 공개일자	1992년11월20일
(30) 우선권 주장	91-71480 1991년04월04일 일본(JP) 91-281366 1991년10월28일 일본(JP)		
(71) 출원인	에자이 가부시끼가이샤 나이토오 하루오 일본국 도오쿄오도 분쿄오구 고이시가와 4쵸오메 6반 10고오		
(72) 발명자	오카모도 야스시 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 니노미야 4쵸오메 4-18 201 다가미 가쓰야 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 우메조노 2쵸오메 20-12 203 히비 시게끼 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 니노미야 2쵸오메 6-1 102 누마타 히로토시 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 나미끼 3쵸오메 18-7 비 201 고바야시 나오끼 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 아마꾸보 2쵸오메 23-5 205 시노다 마사노부 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 가스가 4쵸오메 19-13 203 가와하라 데쓰야 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 아마꾸보 2쵸오메 23-5 304 우라까미 미나부 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 도오쿄오다이 1쵸오메 6-8 오께다니 기요시 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 도오쿄오다이 1쵸오메 9-16 이노우에 다카시 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 히가시 2쵸오메 2-1 201 야마나카 다카시 일본국 이바라끼켄 쓰꾸바시 시모히로오까 725-25 야마쯔 이사오 일본국 이바라끼켄 우시꾸시 가시와다마찌 3605-669		
(74) 대리인	장용식		

심사관 : 민만호 (특허공보 제4794호)

(54) 벤조티아졸 유도체

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

벤조티아졸 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약물로서 매우 유용한 벤조티아졸에 관한 것이다. 특히 루코트리엔 및 트롬복산의생성억제작용이 유효한 질환의 예방 및 치료제로서 유용한 벤조티아졸 유도체에 관한 것이다.

최근에 루코트리엔 및 트롬복산에 대한 많은 연구가 행해져오고 있다. 이들 물질들은 염증성 질환에 관여하는 것으로 밝혀졌기 때문에 트롬복산 신세타아제 또는 5-리폭시게나아제를 억제할 수 있는 약물을 개발하려는 시도가 활발히 진행되고 있다. 프레드니솔론 등의 스테로이드성 항염제 및 인도메타신 등의 비스테로이드성 항염제가 근래에 광범위하게 사용되어 왔다. 그러나 이들 스테로이드성 약물의 심각한 부작용으로 인하여 이들 약품은 장기간의 투여에는 바람직하지 않다. 한편 비스테로

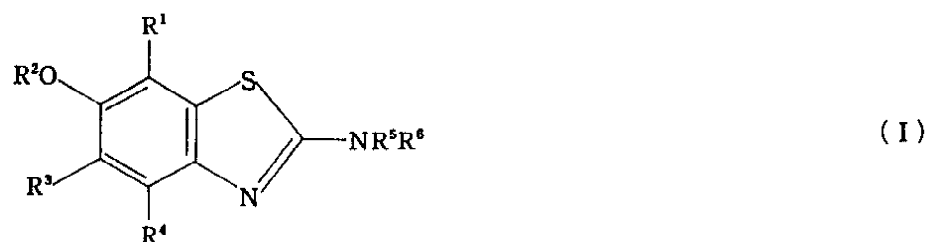
이드성 약물(예컨대 인도메타신 및 아스피린)은 조직손상을 야기하는 루코트리엔의 생성을 억제하지는 않고 점막을 보호하는 것으로 믿어지는 프로스타글란딘 E₂의 생성을 억제한다. 따라서 이들 약물의 투여에는 심각한 주의가 기울여져야 한다.

이에 염증에 관여하는 투코트리엔 및 트롬복산이 생성은 억제하지만 점막을 보호하는 프로스타글란딘 E₂의 생성은 바람직하게 억제하지 않는 약물의 개발이 시급히 요망되고 있다.

따라서 본 발명의 목적은 5-리폭시게나아제 억제작용을 통한 루코트리엔 생성억제 및 트롬복산 신생타아제의 억제를 통한 트롬복산 생성억제가 유효한 질병의 예방 및 치료에 유용한 신규 벤조티아졸 유도체 및 이것의 약제학적 허용 염을 제공하는 것이다.

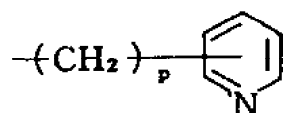
또한 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물 또는 그것의 약리학적 허용염의 생산방법을 제공하는 것이다. 나아가 본 발명의 또다른 목적은 유효성분으로서 상기 화합물 또는 그것의 약리학적 허용 염의 함유하는 약제를 제공하는 것이다.

이러한 상황하에서 본 발명자들은 신규약제를 탐색하기 시작하였으며 그결과 하기와 같은 벤조티아졸 유도체를 이용함으로 상기 목적이 달성됨을 발견하였으며 이에 본 발명을 완성하게 되었다. 본 발명의 화합물은 다음 일반식(I):

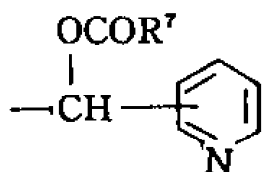


의 벤조티아졸 유도체 및 그것의 약리학적 허용염이다.

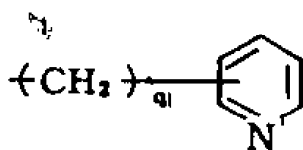
상기식에서, R¹과 R³는 같거나 다를 수 있고 각각은 수소원자, 저급알킬기, 저급알콕시기, 식 :



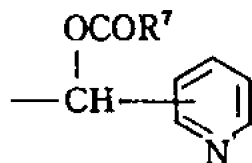
의 기(p는 1 내지 4의 정수) 또는 식 :



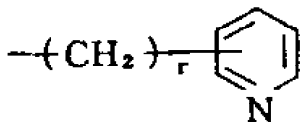
의 기(R⁷은 저급알킬기)이고; R⁴는 수소원자, 저급알킬기, 페닐기, 식:



의 기(q는 1내지 4의 정수) 또는 식:



의 기(R⁷은 저급알킬기)이고 또는 R³와 R⁴는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 벤젠고리를 형성하고; R²는 수소원자 또는 히드록실기의 보호기이고; 그리고 R⁵와 R⁶는 같거나 다를수 있고 각각은 수소원자, 저급알킬기, 식 :



의 기(r 은 1 내지 4의 정수) 또는 아실기이다.

벤조티아졸 또는 그것의 약제학적 허용염은 하기 벤조티아졸 또는 그것의 약리학적 허용염들이다 :

- 6-히드록시-5,7-디메틸-2-(3-피리딜메틸)-아미노벤조티아졸
- 6-히드록시-4,5,7-트리메틸-2-(3-피리딜메틸)-아미노벤조티아졸
- 6-히드록시-4,7-디메틸-2-(3-피리딜메틸)-아미노벤조티아졸
- 2-에틸아미노-6-히드록시-4,7-디메틸-5-(3-피리딜메틸)-벤조티아졸
- 6-히드록시-5,7-디메틸-2-메틸아미노-4-(3-피리딜메틸)-벤조티아졸
- 2-에틸아미노-6-히드록시-4,5-디메틸-7-(3-피리딜메틸)-벤조티아졸

또한 본 발명은 각각 상기 벤조티아졸 유도체 또는 그것의 약리학적 허용 염을 유효성분으로 구성되는 5-리폭시게나아제 억제제, 트롬복산 신세타아제 억제제, 루코트리엔 합성 억제제 및 트롬복산 합성 억제제를 제공한다.

또한 본 발명은 유효성분으로서 상기 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용염으로 구성되는 5-리폭시게나아제 억제작용이 유효하거나 트롬복산 신세타아제 억제기능이 유효하거나 루코트리엔 억제기능이 유효하거나 또는 트롬복산 합성억제기능이 유효한 질환 및 염증성 장질환의 예방 및 치료제를 제공한다.

본 발명은 상기 벤조티아졸 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염의 치료유효량 및 약리학적 허용 담체로 구성되는 약리학적 조성물을 제공한다.

또한 본 발명은 5-리폭시게나아제 작용이 일어나거나 트롬복산 신세타아제작용이 일어나거나 루코트리엔 합성이 일어나거나 또는 트롬복산 합성이 일어나는 질병을 치료하기 위한 약제 및 염증성 장질환의 치료를 위한 약제를 제조하기 위하여 상기 벤조티아졸 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염의 이용을 제공한다.

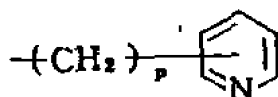
더욱이 본 발명은 5-리폭시게나아제 작용이 일어나거나 트롬복산 신세타아제작용이 일어나거나 루코트리엔 합성이 일어나거나 또는 트롬복산 합성이 일어나는 질병을 앓고 있는 환자 또는 염증성 장질환을 앓고있는 환자에 상기 벤조티아졸 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염의 약학적 유효량을 투여하는 것으로 이루어지는 질병의 치료방법을 제공한다.

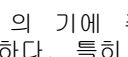
본 발명의 화합물(1)의 상기 기술에 있어서 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 의 정의에서 주어진 저급알킬기는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, sec -부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸(아민), 이소펜틸(이소아민), 네오펜틸, $tert$ -펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 1,2-디메틸프로필, n -헥실, 이소헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필 및 1-에틸-2-메틸프로필기 등의 1 내지 6탄소원자를 가지는 직쇄 또는 분지 알킬기를 의미한다. 이들 기중에서 메틸, 에틸, n -프로필 및 이소프로필기가 바람직하고 메틸기가 가장 바람직하다.

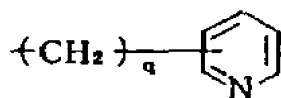
R^1 및 R^3 의 정의에서 주어진 저급알콕시기는 예컨대 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, 이소프로폭시, n -부톡시, 이소부톡시, sec -부톡시, $tert$ -부톡시, n -펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, $tert$ -펜틸옥시, 1-메톡시부톡시, 2-메톡시부톡시, 1,2-디메틸프로폭시 및 헥실옥시기 등의 1 내지 6탄소원자를 가지는 직쇄 또는 분지 알콕시기를 의미한다.

이들 기중에서 메톡시 및 에톡시기가 바람직하며 메톡시기가 특히 바람직하다.

R^5 및 R^6 의 정의에서 주어진 아실기는 특별한 제한없이 어떠한 지방족, 방향족 및 헤테로시클릭 아실기일 수 있다. 이들 아실기중에서 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 및 피발로일 등의 저급 알카노일기, 벤조일, 톨루오일 및 나프토일기 등의 아로일기 또는 프로일, 니코티노일 및 이소니코티노일기 등의 헤테로아로일기 등이 바람직하다.

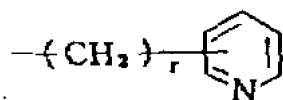



R^1 및 R^3 의 정의에서 식 의 기에 주어진 $-(CH_2)_p$ -치환기는 3-또는 4-위치에 위치하는 것이 바람직하고 p 는 1또는 2가 바람직하다. 특히 상기 치환기가 3- 위치에 위치하고 p 는 1인 것이 가장 바람직하다.



R^4 의 정의에서, 식 의 기에 주어진 $-(CH_2)_q$ -치환기는 3-또는 4- 위치에 위치

하는 것이 바람직하고 q는 1 또는 2가 바람직하다. 특히 상기 치환기는 3- 위치에 위치하는 것이 가장 바람직하고 q는 1이 바람직하다.



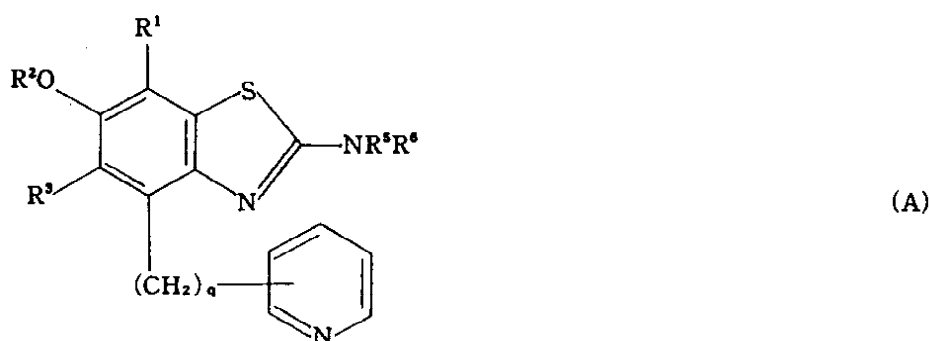
R⁵ 및 R⁶의 정의에서 식: 의 기에 주어진 -(CH₂)_r-치환기는 3-또는 4- 위치에 위치하는 것이 바람직하고 r은 1 또는 2가 바람직하다. 특히 상기 치환기는 3- 위치에 위치하는 것이 바람직하고 r은 1이 바람직하다.

R²의 정의에 주어진 히드록실기의 보호기로는 메틸 및 에틸기 등의 저급알킬기 및 아세틸, 프로피오닐, 부티로일, 피발로일, 니크티노일 및 벤조일기등의 아실기 등이다. 보호기는 분해되어 생체내에서 일부 수단에 의하여 히드록실기로부터 유도될 수 있는 한 사용될 수 있다.

본 발명에서 사용되어질 약리학적 허용염으로는 염산염, 브롬산염, 황산염, 및 인산염등의 무기산염, 아세트산염, 말레인산염, 타르타르산염, 메탄술폰산염, 벤조술폰산염 및 톨루엔술폰산염 등의 유기산염, 아르긴산염, 아스파르트산염 및 글루탐산염 등이 아미노산염 등이 있다.

더욱이 일부 화합물들은 나트륨 칼륨, 칼슘, 칼슘 및 마그네슘 등의 금속과 염을 형성한다. 또한 이들 금속염들은 본 발명에서 사용되어질 약리학적 허용 염에도 관계한다.

본 발명을 좀 더 상세하게 예시하기 위하여, 본 발명 화합물의 바람직한 예를 하기에서 실시하고자 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 한정하는 것이 아니다. 가장 바람직한 화합물의 예는 다음 일반식 (A) :

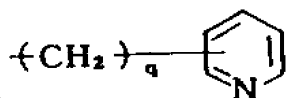



의 화합물 및 그것의 약리학적 허용 염이다.

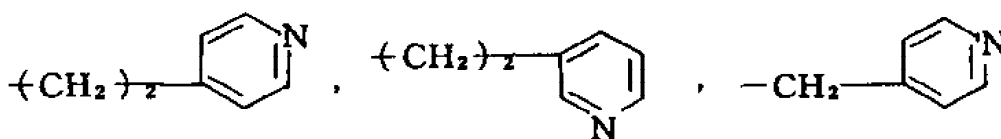
상기식에서 R¹, R², R³, R⁵, R⁶ 및 q는 상기에서 정의한 바와 같다.

R¹ 및 R³는 같거나 다를수 있고 각각은 수소원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기가 바람직하고 메틸기, 에틸기, 메톡시기 또는 에톡시기가 바람직하다.

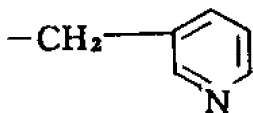
R²는 수소원자, 메톡시 또는 아세틸기이고 수소원자가 가장 바람직하다.



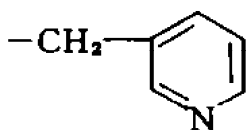
식: 로 표시되는 기에서, 직쇄부는 피리딘 고리의 4- 또는 3- 위치에 위치하는 것이 바람직하고 q는 1또는 2의 정수가 바람직하다.



즉 식:



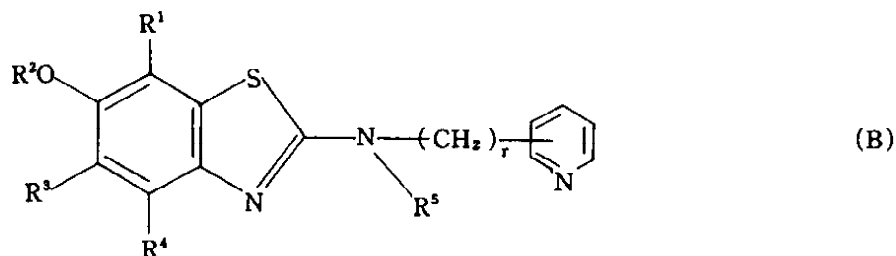
로 표시되는 기가 바람직하다.



이들 기중에서 식 로 표시되는 것이 가장 바람직하다.

R⁵ 및 R⁶은 같거나 다를수 있고 각각은 수소원자 또는 저급알킬기가 바람직하다. 수소원자, 메틸기 에틸기 및 프로필기가 바람직하다. 이들의 하나는 수소원자인 것이 바람직하다.

다음으로 가장 바람직한 화합물로는 식(B):



이들의 약리학적 허용범이다.

로 표시되는 화합물 및

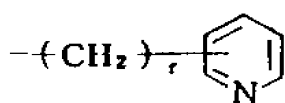
상기식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 r 은 상기에서 정의한 바와 같다.

R^1 및 R^3 은 같거나 다를 수 있고 각각은 수소원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기가 바람직하고 수소원자, 메틸기, 에틸기, 메톡시기 또는 에톡시기가 더욱 바람직하다.

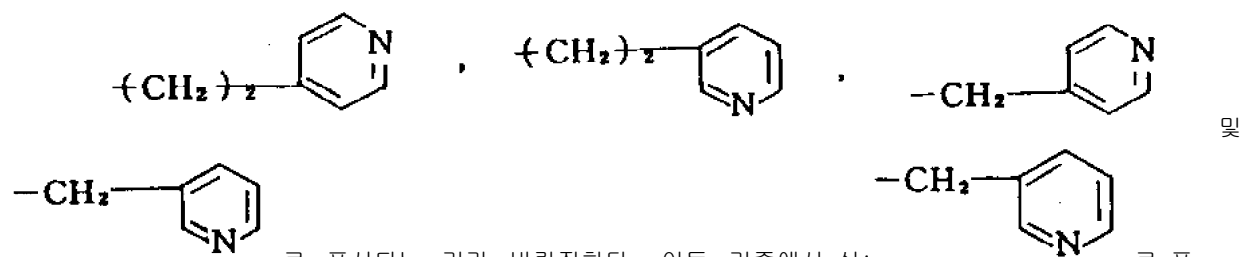
R^2 는 수소원자, 메틸기 또는 아세틸기를 나타내고 수소원자가 가장 바람직하다.

R^4 는 저급알킬기 및 메틸기를 나타내고 에틸기가 가장 바람직하다.

R^5 는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내고 수소원자가 가장 바람직하다.

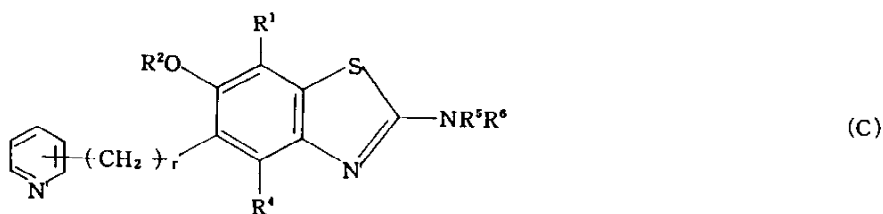


식 : 에 의해 표시되는 기에서, 직쇄부는 피리딘 고리의 4- 또는 3-위치에 위치하고 r 은 1 또는 2의 정수가 바람직하다. 즉 식:



로 표시되는 기가 바람직하다. 이들 기중에서 식: 로 표시되는 기가 가장 바람직하다.

그 다음으로 가장 바람직한 화합물로는 다음 일반식(C):



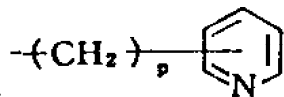
이들의 약리학적 허용범이다.

로 표시되는 화합물 및

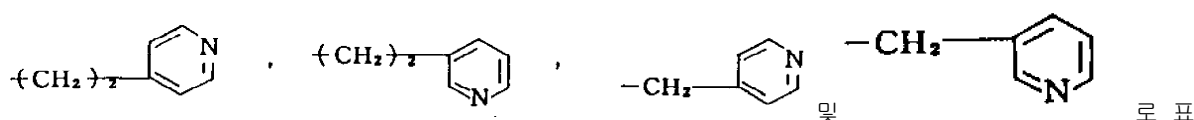
상기식에서 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 및 p 는 상기에서 정의된 바와 같다.

R^1 은 수소원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기를 나타내고 메틸기, 에틸기, 메톡시기 또는 에톡시기가 바람직하다.

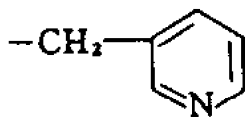
R^2 는 수소원자, 메틸기 또는 아세틸기를 나타내고 수소원자가 가장 바람직하다.



식: 로 표시되는 기에서, 직쇄부는 피리딘 고리의 4-또는 3-위치에서 위치하는 것이 바람직하고, p 는 1 또는 2의 정수가 바람직하다. 즉, 식:



로 표시되는 기가 바람직하다.



이들 기중에서 식: 로 표시되는 기가 가장 바람직하다.

R^4 는 저급알킬기를 나타내고 메틸기 에틸기가 가장 바람직하다.

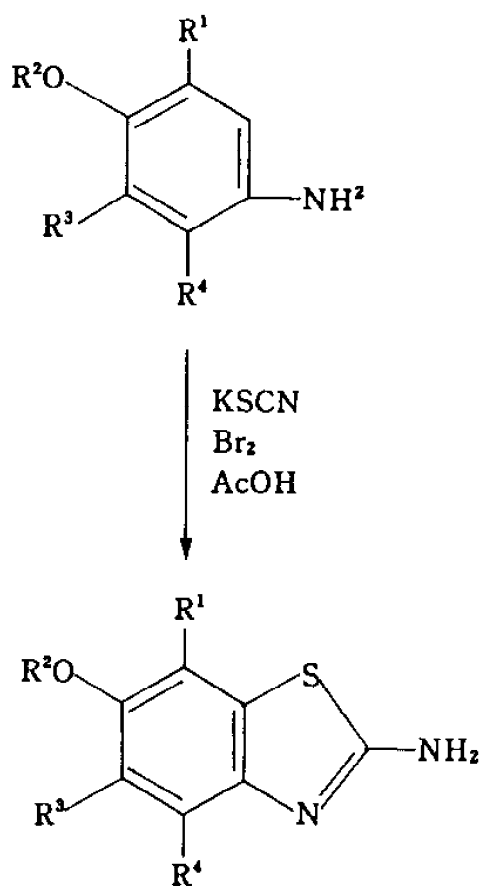
R^5 및 R^6 은 같거나 다를수 있고 각각은 수소원자 또는 저급알킬기를 나타낸다. 수소원자, 메틸기, 에틸기 및 프로필기가 바람직하다. 이들의 하나는 수소원자인 것이 더욱 바람직하다.

생산방법

본 발명의 방법은 다양한 방법에 의하여 생산될 수 있다. 이들 방법의 대표적인 예를 하기에서 기술하고자 한다.

생산방법 1

일반식(I)에서 R^5 와 R^6 둘다가 수소원자일때 본 발명의 화합물은 예컨대 다음 방법에 의하여 생산될 수 있다.

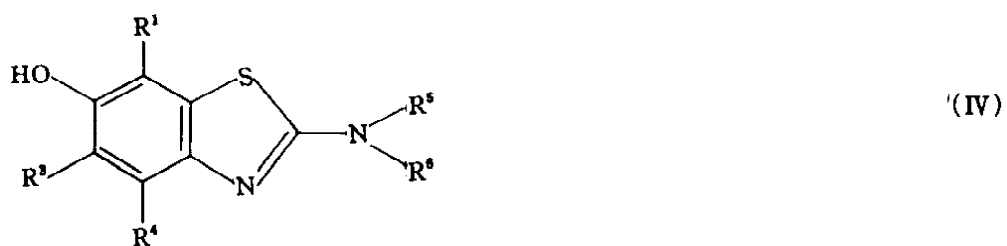


즉 일반식(II)로 표시되는 화합물을 종래의 방법에 따라 환형화하여 목적화합물의 하나인 일반식(III)로 표시되는 화합물을 얻는다.

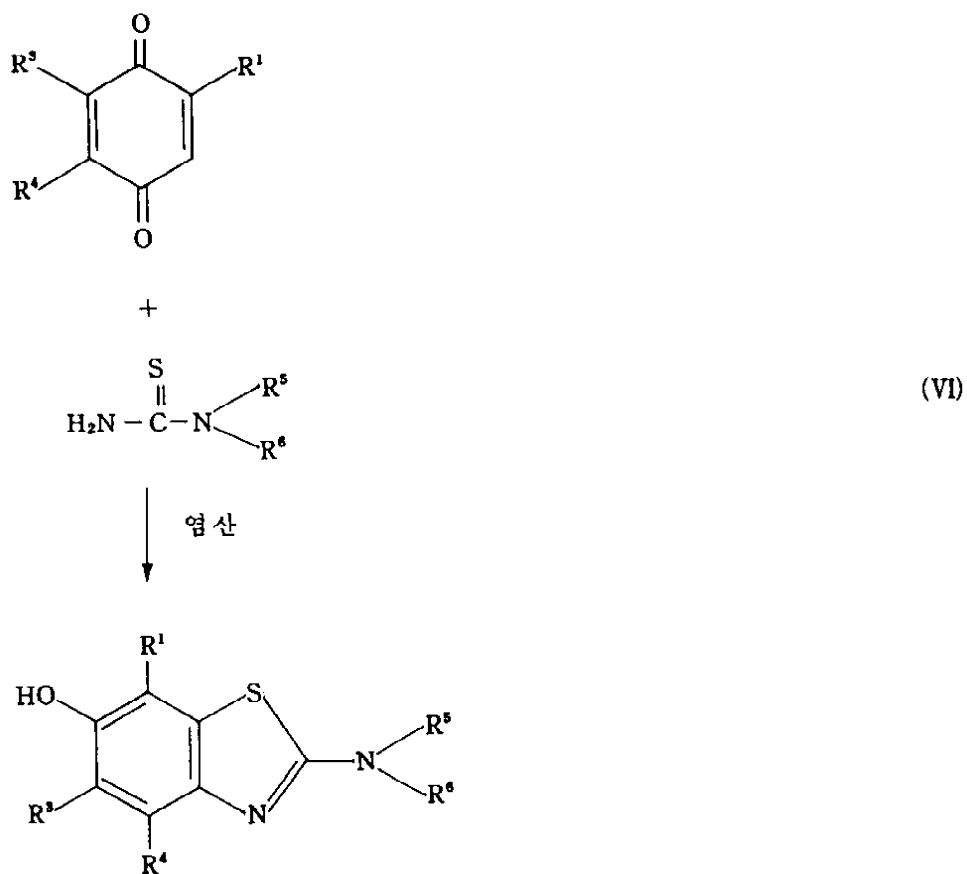
이 반응에서, 아미노기를 가지는 화합물(II)는 티오시아네이트 칼륨 및 브롬의 이용으로 환형화된다. 반응은 예컨대 Beilstein, 27(2), 334에 기술된 방법에 따라 실시될 수 있다. 아세트산 및 물의 혼합물(1:1내지 95:5)이 반응용매의 예로서 인용될 수 있다. 반응온도는 0℃내지 상온의 범위이다.

생산방법 2

일반식(I)의 목적화합물이 다음 식(IV):



로 표시될 경우, 목적화합물은 하기와 같이 환형화 방법에 의하여 생성될 수 있다.

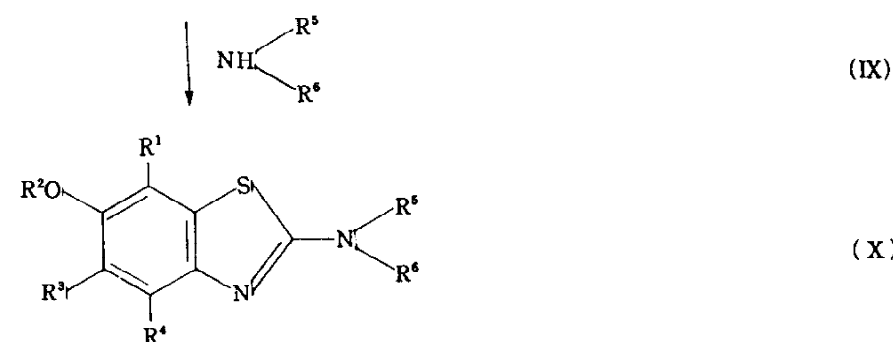
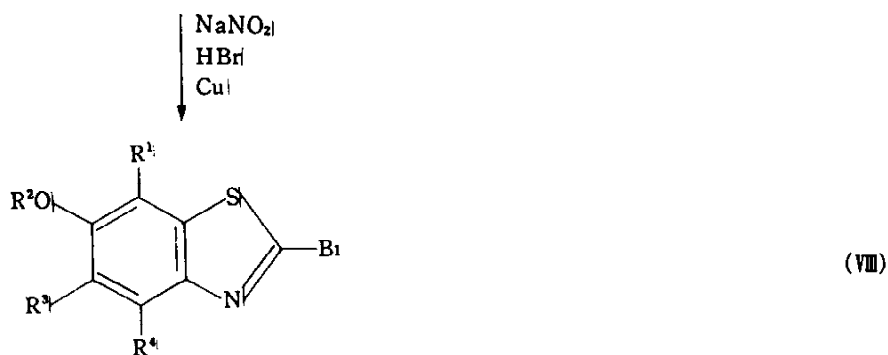
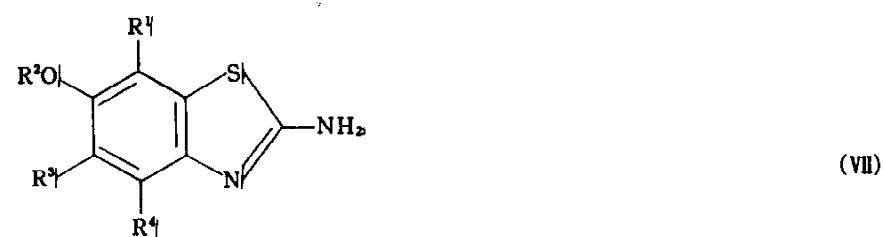


상기식에서 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 상기에서 정의된 바와 같다.

이 반응에서 1,4-벤조퀴논(V)은 j. Org. Chem., 4103(1970)에 기술된 방법에 따라 진한 염산의 존재하에 티오우레아 유도체(VI)로 축합하여 화합물(IV)을 얻는다.

이 반응에서 용매로서 메탄올 또는 에탄올이 사용가능하다. 반응온도는 0℃내지 선택용매의 환류온도범위이다.

생성방법 3(이미노브로마이드를 통하여)



상기식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 상기에서 정의된 바와 동일하다.

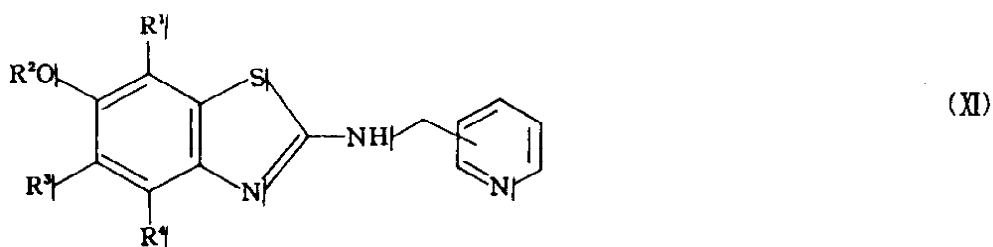
이 반응에서 아미노기를 가지는 화합물(VII)을 Organic Synthesis, Collective Volume 1, page 135에 기술된 방법에 따라 디아조화시키고 형성된 디아조늄염을 분해하여 이미노브로마이드를 얻는다.

아질산나트륨 및 브롬산을 디아조화제로 사용하는 한편 브롬산과 구리를 사용하여 디아조늄염을 분해하였다. 용매는 반응에 관여하지 않는 것인한 사용될 수 있으며 브롬산이 이용된다. 반응온도는 0℃내지 용매의 환류온도범위이다.

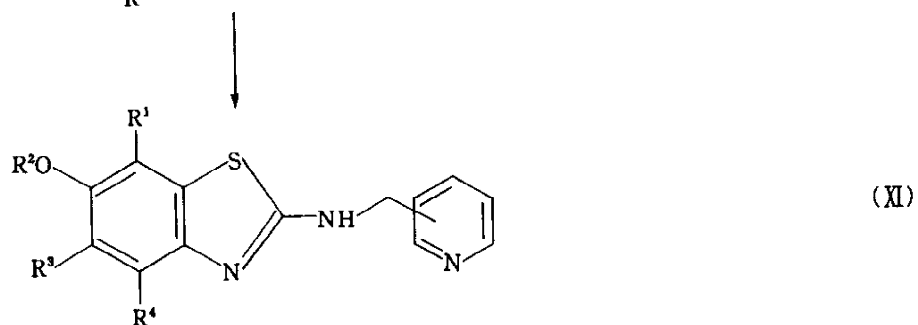
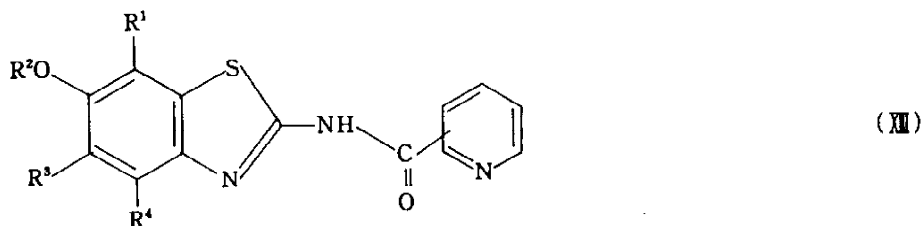
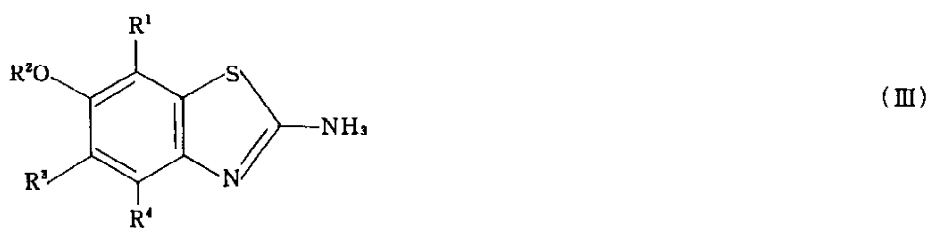
염기의 존재하에 이미노브로마이드(VIII)을 아민(IX)와 반응시키고 화합물(X)을 얻었다. 염기가 사용하며 용매는 반응에 관여하지 않는것인한 사용될수 있다. 아니면 용매를 사용하지 않고도 반응이 실행될 수도 있다. 반응온도는 상온 내지 180℃의 범위이다.

생산방법 4

일반식(I)의 표적화합물이 다음식(XI):



으로 표시되는 화합물일 때, 표적화합물은 다음 방법에 의하여 생성될 수 있다.



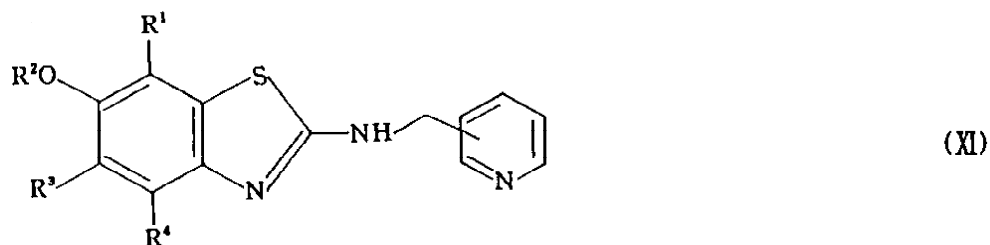
상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에서 정의된 바와 같고 X는 할로겐 원자를 나타낸다.

이 반응에서, 아미노기를 가지는 화합물 (III)을 바람직하게 염의 존재하에서 산 할로겐화물과 반응시켜 아마이드 화합물 (XII)을 얻는다. 그 다음 얻어진 아마이드 화합물 (XII)을 환원시켜 표적화합물 (XI)을 얻는다.

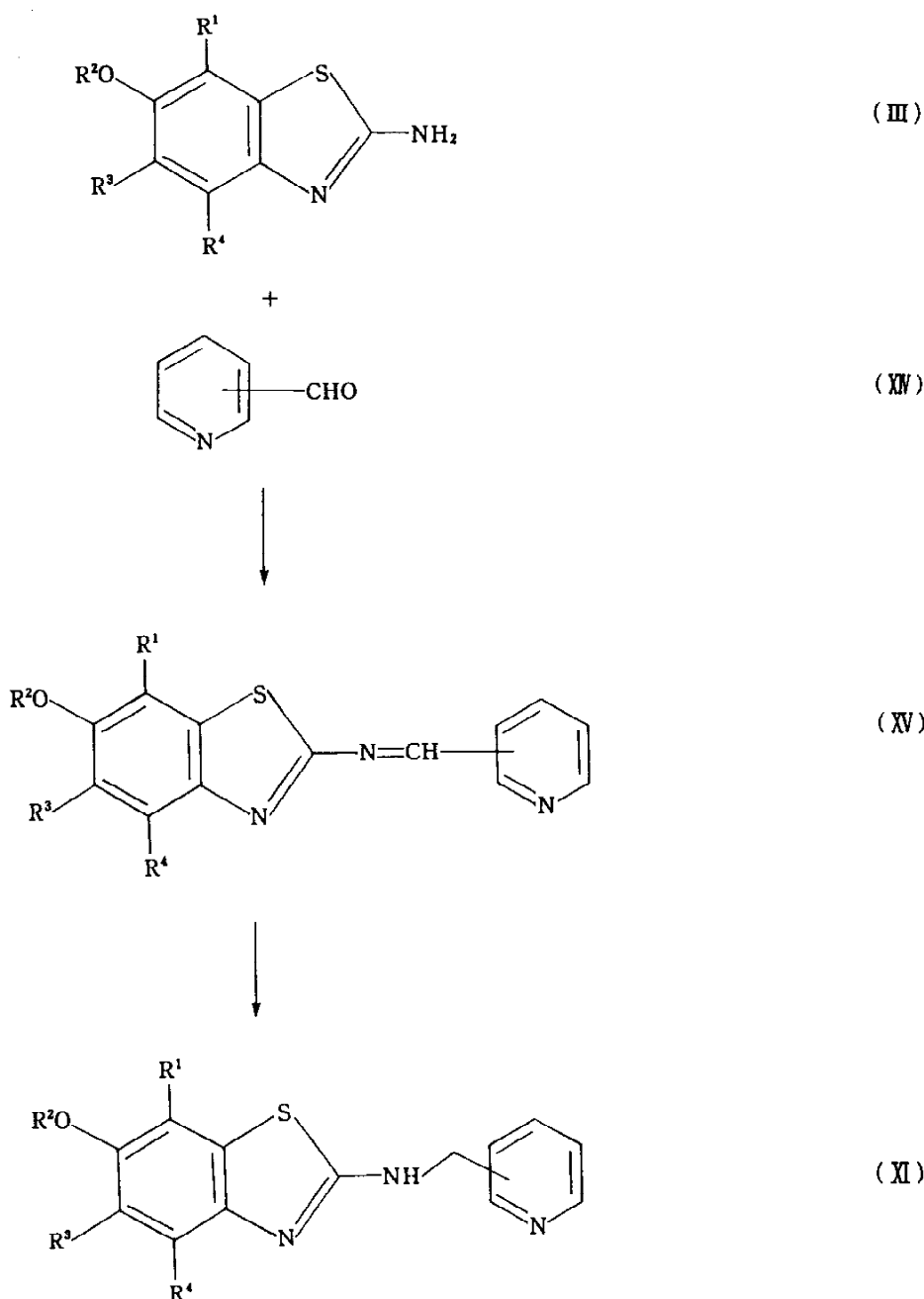
산 할로겐화물로서 산염화물 또는 산 브롬화물을 사용한다. 사용가능한 염기로는 탄산수소나트륨, 탄산칼륨 및 탄산나트륨 등의 탄산수소 또는 탄산알칼리금속, 트리에틸아민, 피리딘 및 디에틸아닐린 등의 유기염기 및 수소화나트륨등이다. 환원제의 예로서는 디보란을 들수 있다. 용매로는 반응에 관여하지 않는 것인한 적당한 것으로 선택될 수있다. 반응온도는 0℃내지 용매의 환류온도범위가 일반적이다.

생산방법 5

일반식(I)의 표적 화합물이 다음 식(XI):



으로 표시되는 것일 경우 표적화합물은 Schiff 염기에 의하여 다음 방법에 따라 생성된다.



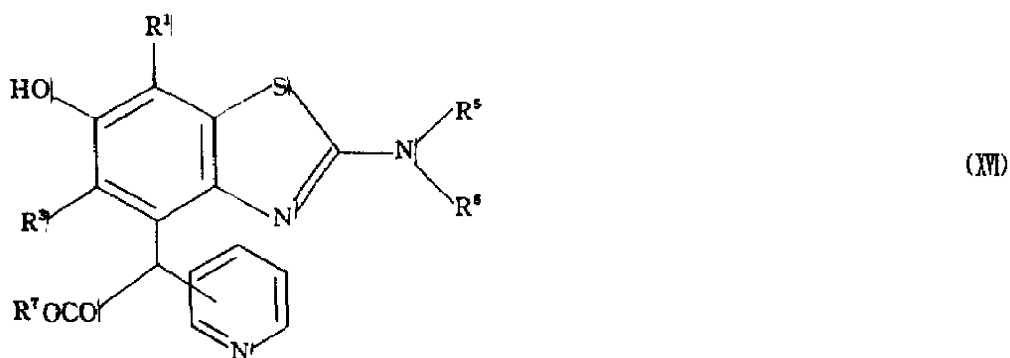
상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에서 정의된 바와 같다.

아미노기를 가지는 화합물(III)을 알데히드(XIV)와 반응시키고 한편 형성된 물을 제거하여 Schiff 염기(XV)을 얻는다. 이 단계에서, 용매는 반응에 관여하지 않는 것인한 사용될 수 있다. 바람직한 용매의 예로는 벤젠 및 톨루엔이다. 반응온도는 상온 내지 용매의 환류온도범위이다. 아세트산 암모늄을 소량 첨가하여 반응을 가속시킨다.

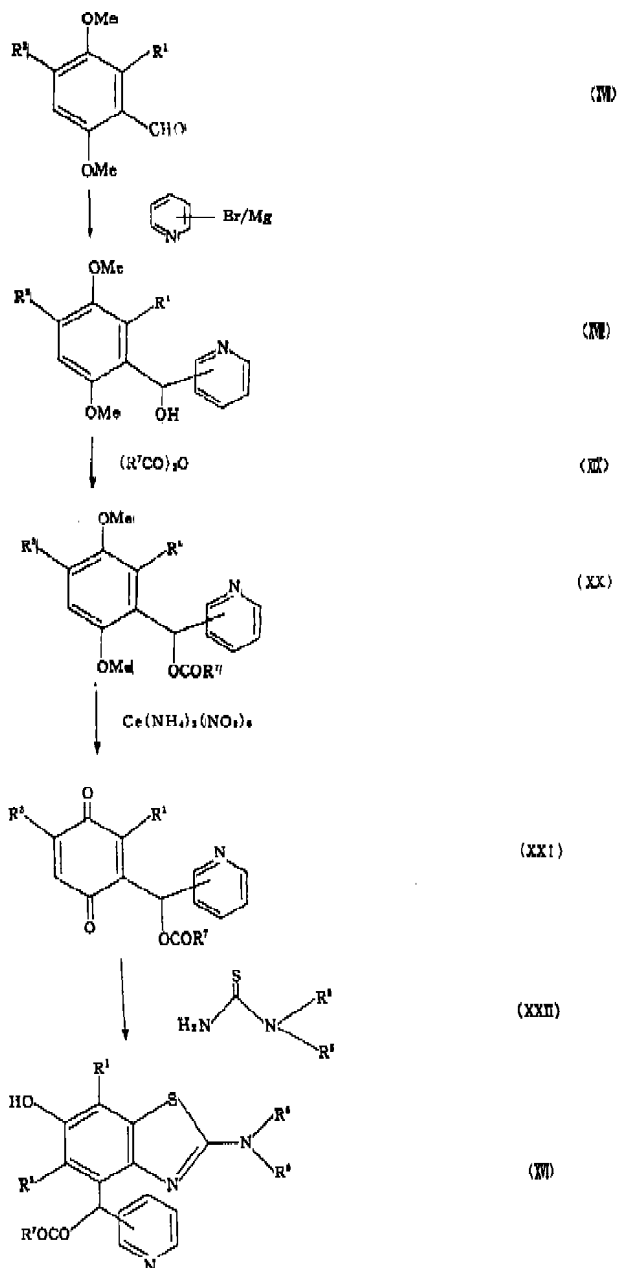
다음, 얻어진 Schiff 염기(XV)은 아민으로 환원시킨다. 환원제로서는 수소화리튬 암모늄, 수소화붕소나트륨 및 수소화시아노붕소나트륨등이다. 한편촉매 환원반응은 촉매로서 팔라듐/탄소, 산화 플래티늄 또는 라니니켈을 사용한다. 용매는 반응에 관여하지 않는것인한 반응에 사용될 수 있다. 반응온도는 0℃내지 선택 촉매의 환류온도범위이다. 바람직한 용매로는 수소화리튬 알루미늄이 사용될 때 디에틸에테르 및 테트라히드로푸란, 수소화붕소나트륨 또는 수소화시아노붕소나트륨이 사용될 때 메탄올, 에탄올 및 알코올과 물의 혼합물, 및 촉매환원이 실행될 때 에탄올, 메탄올 및 에틸 아세테이트 등이다.

생산방법 6

일반식(I)의 표적화합물이 다음식(XVI):



으로 표시되는 것일 때 표적화합물은 다음 방법에 의하여 생성될 수 있다.



상기식에서 R^1 , R^3 , R^5 , R^6 및 R^7 은 상기에서 정의한 바와 같고, Me는 메틸기를 나타낸다.

먼저 2,5-디메톡시벤즈알데히드(XVII) 및 브로모피리딘을 마그네슘의 존재하에 그리나드 반응시켜 2차 알코올(XVIII)을 얻는다.

용매로는 반응에 관여하지 않는 것인 한 사용될 수 있다. 바람직한 용매의 예로는 티트라히드로푸란

을 들 수 있다. 반응온도는 0℃ 내지 용매의 환류온도 범위이다.

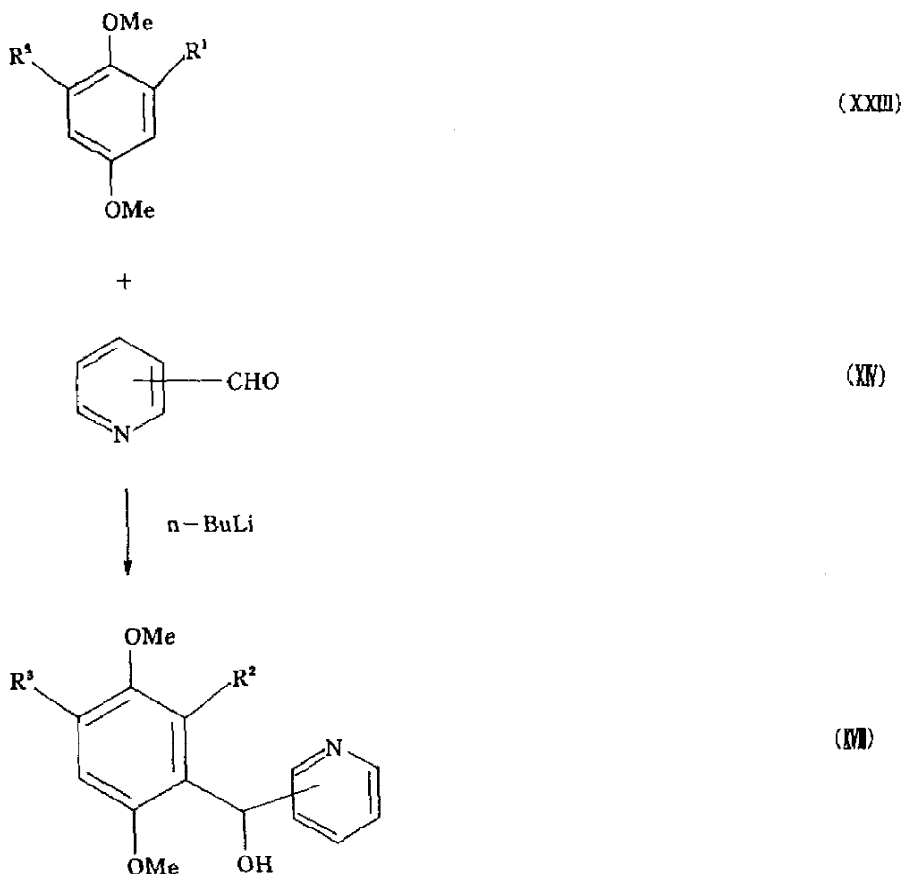
다음, 상기에서 얻어진 알코올(XVIII)을 산무수물(XIX)와 반응시켜 아실화디메틸에테르(XX)을 얻는다. 용매는 반응에 관여하지 않는 것인 한 사용될 수 있다. 바람직한 용매의 예로는 피리딘을 들 수 있다. 반응온도는 0℃ 내지 용매의 환류온도 범위이다.

그 다음 아실화 디메틸에테르(XX)는 퀴논(XXI)으로 산화된다. 반응용매의 예로는 아세트니트릴/물을 들 수 있다. 산화제의 예로서는 질산세륨암모늄을 들 수 있다. 반응온도는 0℃에서 용매의 환류온도 범위이다.

얻어진 퀴논(XXI)은 진한 염산의 존재하에서 티오우레아(XXII)와 반응시켜 표적화합물(XVI)을 얻는다. 용매의 용매의 바람직한 예로는 메탄올 및 에탄올을 들 수 있다.

2,5-디메톡시벤즈알데히드(XVII)로부터 알코올 (XVIII)을 제조하기 위하여 알데히드(XVII)을 n-부틸리튬의 존재하에 브로모피리딘과 반응시킨다. 이 반응에서 용매는 반응에 관여하지 않는 것인 한 사용될 수 있다. 예컨대 테트라히드로푸란이 사용될 수 있다. 예컨대 테트라히드로푸란이 사용될 수 있다. 반응온도는 -60℃ 내지 -10℃ 범위이다.

한편 알코올 (XVIII)는 다음 방법에 의하여 얻어진다.

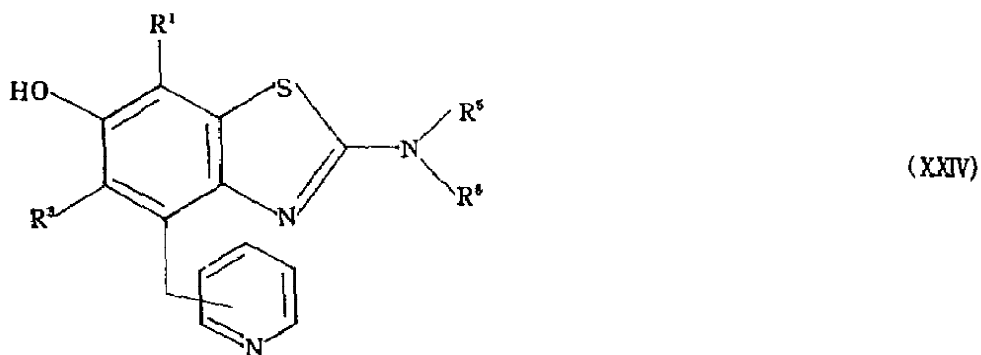


상기 식에서 R¹, R³ 및 Me는 상기에서 정의된바와 같다.

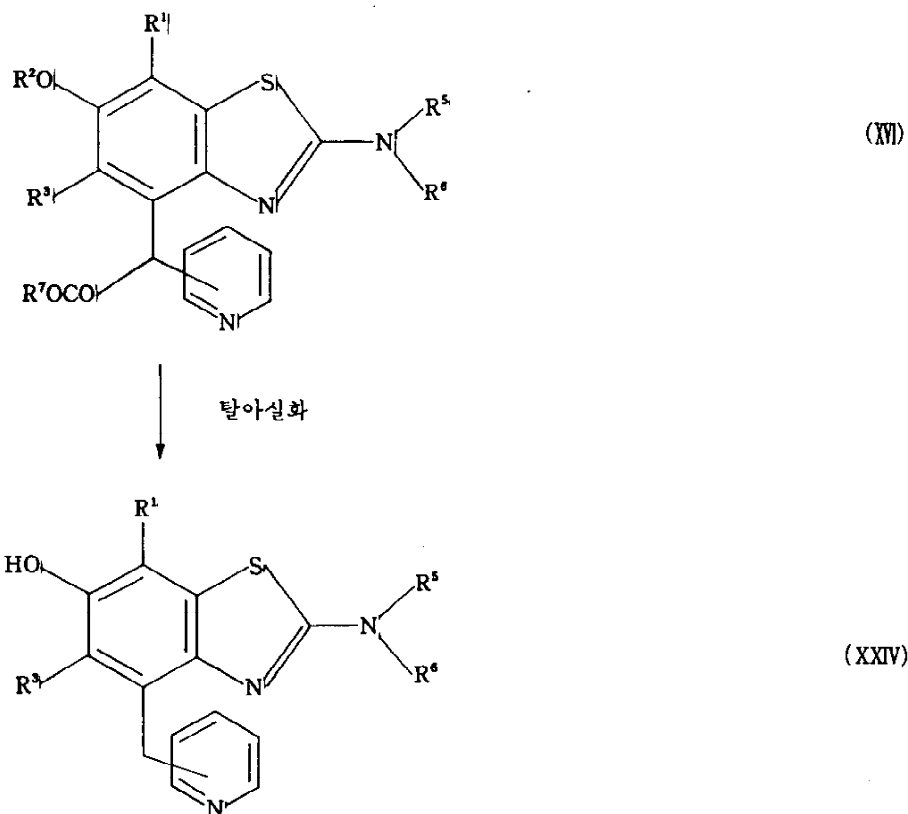
n-부틸리튬의 존재하에서, 피리딜 알데히드(XIV)는 디메틸 에테르(XXIII)와 반응하여 알코올(XVIII)을 얻는다. 반응용매로서는 예컨대 테트라메틸에틸렌디아민/ 무수에테르를 선택할 수 있다. 반응온도는 65℃ 내지 상온의 범위이다.

생산방법 7(탈아실화)

일반식(1)의 표적화합물이 다음 식(XXIV):



로 표시되는 것일 때 표적화합물은 다음 방법에 의해 제조될 수 있다.

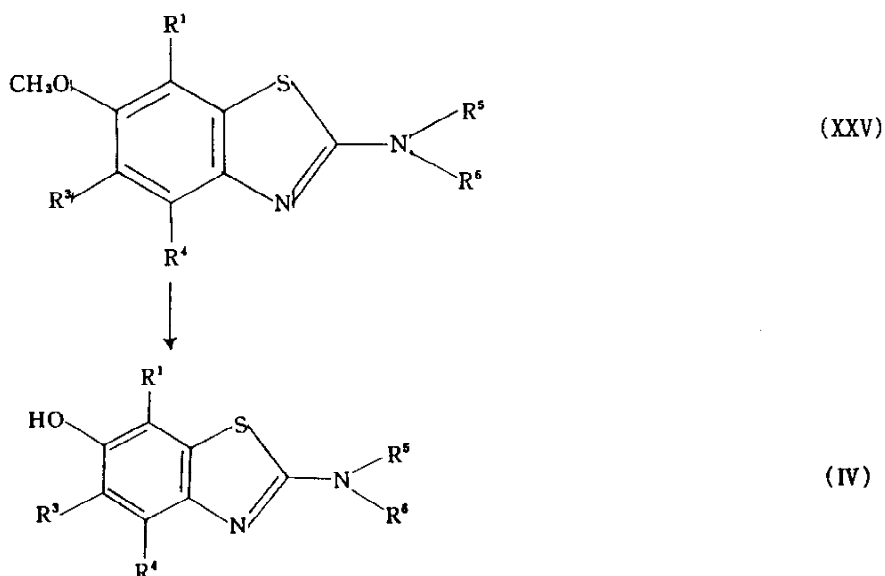


상기식에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 및 R^7 은 상기에서 정의된 바와 같다.

아실 화합물(XVI)을 탈아실화하여 탈아실화 화합물(XXIV)을 얻는다. 탈아실화제로는 아연/아세트산 및 팔라듐/ 탄소등이 있다. 반응온도는 0℃내지 용매의 환류온도범위이다.

생산방법 8(디메틸화)

일반식(1)의 R^2 가 수소원자일 때 표적화합물은 다음 방법에 의하여 제조한다.



상기식에서 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 상기에서 정의된 바와 같다. 메틸화합물(XXV)디메틸화되어 디메틸화 화합물 (VI)을 생성한다. 디메틸제의 예로는 트리브롬화 분소, 요오드트리메틸실란 및 브롬화수소/아세트산 등을 들수 있다. 용매로서는 반응에 관여하지 않는 것인 한 사용할 수 있다.

용매의 예로는 특히 염화메틸렌 클로로포름을 들수 있다. 반응온도는 0°C 내지 용매의 환류온도범위이다. 본 발명 화합물의 우수한 효과를 좀더 상세히 예시하기 위하여 다음 실험 실시예를 기술한다.

실험실시예 1

쥐 복막 삼출세포로부터 루코트리엔 B_4 (LTB $_4$), 트롬복산 B $_2$ (TxB $_2$) 및프로스타글란디 E $_2$ (PGE $_2$)의 생성억제작용

생리식염수의 글리코겐(Sigma, Oyster의 타입 II)6%(w/v) 용매 10ml을 체중 150 내지 200g의 수컷 Fisher 쥐 각각에 복막내 주사하였다. 20 내지 24시간후 복막삼출세포를 쥐로부터 모우고 세척하고 Hank's 완충염 용액(HBSS)에 45×10^6 ml 농도로 현탁하였다.

그 다음 얻어진 세포현탁액 100 μl /웰을 일정농도로 희석된 샘플약물 10 μl /웰을 함유하는 96-웰 배양 플레이트(Costar^R)에 피페팅하였다. 플레이트를 37°C 에서 5분간 배양하고 A23187(CALBIOCHEM^R)을 최종농도 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되도록 첨가하였다. 37°C 에서 10분 더 교반한후 플레이트를 얼음에 옮기고 BW755 C 용액을 최종농도 100 μM 이 되도록 첨가하였다. 이 플레이트를 15,000rpm에서 10분간 원심분리하고 상층액을 모았다. 상층액에 존재하는 LTB $_4$, TxB $_2$ 및 PGE $_2$ 을 CAYMAN 제품의 EIA 키트를 이용한 효소면역 분석법으로 측정하였다.

LTB $_4$, TxB $_2$ 및 PGE $_2$ 의 생성을 억제하는,하기 실시예에 주어진 화합물번호로 표시된 각 화합물의 작용(IC $_{50}$ 으로 표시)을 표1에 도시하였다.

[표 1]

실시에 No.	생성억제작용 IC ₅₀ (μ M)		
	LTB ₄	TxB ₂	PGE ₂
1	0.09	5.46	1-10 μ M에서 증가 100 μ M에서 억제
4	<0.1	1.95	1-1 μ M에서 증가 10 μ M에서 억제 또는 그 이상
5	<0.1	4.39	0.1-10 μ M에서 증가 100 μ M에서 억제
9	0.38	0.73	0.1-100 μ M에서 증가
10	0.10	0.09	0.1-10 μ M에서 증가
11	<0.1	0.10	0.1-10 μ M에서 증가 100 μ M에서 억제
12	<0.1	0.09	0.1-10 μ M에서 증가 100 μ M에서 억제
14	0.23	0.65	0.1-1 μ M에서 증가 100 μ M에서 억제
15	0.25	5.31	0.1-100 μ M에서 증가
17	<0.1	2.00	0.1-1 μ M에서 증가 100 μ M에서 억제
18	0.19	0.002	측정되지 않음
20	0.17	0.11	0.1-100 μ M에서 증가
21	0.17	1.28	측정되지 않음
22	0.15	0.18	측정되지 않음
23	<0.1	0.33	0.1-10 μ M에서 증가 100 μ M에서 억제

실험실시예 2

TNB(트리니트로벤젠술포산)-결장염 쥐결장에서 LTB 및 TxB 생성 및 유리의 억제작용 Morris et al.[Gastroenterology, 795-803(1989)]에 제시된 방법에 따라 쥐 TNB-결장염을 유발하였다. 즉 9주 된 수컷 F344 쥐 각각을 2일간 절식시킨후 마취시켰다. 탐침(Fuchigami Kikai-ten에서 제조, 1.2×80mm)을 쥐의 직장에 삽입하여 50% 에탄올의 TNB(Tokyo Kasei K.K. 제품) 120mg/ml 용액 0.25ml을 결장강에 주사하였다.

TNB-결장염 쥐의 결장에서 LTB 및 TxB의 생성 및 유리에 미치는 각 화합물의 효과를 TNB 주사 7일 된 쥐에서 평가하였다. 즉 각 화합물(메틸셀룰로오스의 5% 현탁액)을 체중 100g 당 0.5ml 투여량으로 쥐에 경구투여하였다. 6시간후 쥐를 깊이 마취시키고 해부하였다. 그 다음 결장조직을 적출하였다.

Dreyling et al.[Biochim.Biophys. Acta, **878**, 184-193(1986)]의 방법에 따라 37℃에서 20분간 Tyrode 용액(A23187-칼륨 이온투과 담체 5 μ g/ml을 함유하는 CALBIOCHEM)에 배양하였다. 그 다음 배지에 생성된 유리된 LTB₄ 및 TxB₂ 및 PGE₂을 방사면역분석법(RIA)로 측정하였다. 그다음 5%메틸셀룰로오스만이 투여된 대조군과 테스트군간에 생성 및 유리된 LTB₄ 및 TxB₂ 및 PGE₂(ng/결장중량 g/20분)의 양의 차이에 근거하여 억제비율을 계산하였다. 표 2에 전형적인 화합물의 결과를 도시 하였다.

[표 2]

실시에 No.	투여량 (mg/kg)	쥐 마리수	억제율(%)		
			LTB ₄	TxB ₂	PGE ₂
1	100	4	19	55	10
4	100	4	93	72	30
5	100	5	94	36	30
10	100	4	73	64	0
11	100	4	94	85	0
14	100	4	83	67	8
17	100	4	89	53	41

실험실시예 3

TNB-결장염의 치료효과

Morris et al.[Gastronterology, 96, 795-803(1989)]에 제시된 방법에 따라 쥐 TNB-결장염을 유발하였다. 즉 9주된 수컷 F344 쥐 각각을 2일간 절식시킨후 마취시켰다. 탐침(Fuchigami Kikai-ten에서 제조, 1.2×80mm)을 쥐의 직장에 삽입하고 50% 에탄올의 TNB(Tokyo Kasei K.K. 제품) 120mg/ml 용액 0.25ml을 결장강에 주사하였다.

TNB 주사 3일후 각 화합물(메틸셀룰로오스상의 5% 현탁액)을 11일간 1일 1회 경구투여하였다. TNB주사 14일후 쥐를 해부하고 결장을 적출하였다. 결장의 손상정도를 거기에 존재하는 MPO(마이엘로퍼옥시다아제)로 측정하였다. 다음식에 따라 치료효과를 계산하였다.

치료율=(5% 메틸셀룰로오스군-에탄올군)-(본발명 화합물군-에탄올군)

표 3은 그 결과를 도시한다.

[표 3]

실시에 No.	투여량(mg/kg/day)	쥐 마리수	치료율(%)
4	100	7	31
5	100	7	53
10	100	5	53
11	100	6	41
14	100	7	32
17	100	6	40
프레드니솔론	10	5	60

약리학적 실험의 상기 결과로부터 본 발명 화합물 LTBTxB의 생성 억제하며 PGE의 생성을 증진한다는 것을 알 수 있다. 그러므로 본 발명 화합물은 루코트리엔 및 트롬복산의 생성을 억제할 수 있는 약제로서 유효하다. 본 발명의 화합물은 루코트리엔에 의하여 야기되는 질병 예컨대 건선 및 습진등의 피부질환, 알레르기 비염, 천식, 뇌혈관질환, 간염, 신염, 궤양성 결장염, 일시성 결정염, 비특이성 결장염 및 Crohn 질병 등과 같은 질병의 치료 및 예방에 사용가능하다. 또한 본 발명자들은 다양한 실험 결과로부터 본 발명의 화합물이 5-리폭시게나아제를 억제하는 강력한 활성에 근거하여 루코트리엔의 생성을 억제하며 트롬복산 신세타아제를 억제하는 활성에 근거하여 트롬복산의 생성을 억제한다는 사실을 확인하였다.

실험 실시예 4

독성 테스트 4

실시예 1에서 얻어진 6-히드록시-5,7-디메틸-2-메틸아미노-4-(3-피리딜메틸)벤조티아졸을 28일간 1일 1회 200mg/kg 투여량으로 반복해서 쥐에 투여하였다. 그러나 약물의 투여에 의하여 야기되는 기형은 관찰되지 않았다.

이들 결과들은 본 발명의 화합물들이 매우 안전하며 따라서 이러한 견지에서 역시 유용하다는 사실을 제시한다.

본 발명의 화합물들이 이들 질병에 대한 예방 또는 치료제로서 투여될 경우 정제, 과립, 캡슐, 시럽 또는 흡입제로서 제형된다.

투여량은 환자의 질병, 연령, 상태에 따라 매우 다양하다.

일반적으로, 대략 0.1 내지 1,000kg/일 바람직하게는 10 내지 500mg/일의 화합물을 1일 1회 내지 수 회 성인에 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물은 종래 방법에 따라 흔히 사용되는 담체와 함께 약제로 제형된다. 경구투여를 위한 고체제제를 생산할 경우 예컨대 활성성분은 선택적으로 결합제, 붕해제, 운활제, 착색제, 또는 고정제와 함께 충전제와 혼합된 후 종래 방법에 따라 예컨대 정제, 코팅정제, 과립, 분말 또는 캡슐로 제형된다.

충전제로서는 락토오스, 옥수수전분, 수크로오스, 글루코오스, 소르비톨, 결정셀룰로오스 및 이산화규소 등이 있다. 결합제로서는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐에테르, 에틸셀룰로오스 및 이산화규소 등이 있다. 결합제로서는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐에테르, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 아라비아검, 트라가칸트, 젤라틴, 셀락, 히드로프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 시트르산 칼슘, 덱스트린 및 펙틴 등이 있다.

운활제로는 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 및 경화 식물유 등이 있다.

착색제로서는 약제학적으로 인정된 것이면 사용할 수 있다.

고정제로서 코코아파우더, 멘톨, 방향족 파우더, 박하오일, 보르네올 및 분말게피가 사용된다. 말할 필요도 없이 이들 분말 및 과립은 필요하다면 당 또는 젤라틴으로 코팅될 수 있다.

주사제로 생산될 경우에는 활성성분은 선택적으로 pH 조절제, 완충제, 안정제, 용해제와 혼합될 수 있으며 얻어진 혼합물은 종래방법에 따라 피하, 근육내 또는 정맥내 주사제로 사용될 수 있다.

실시에

이하 실시예를 통하여 본 발명을 예시하고자 하며 이들 실시예는 본 발명을 한정하는 것이 아님은 두말할 필요가 없다.

각 실시예는 본 발명 목적화합물을 생성하는 최종단계를 기술하는 한편 이들 실시예의 구체적 예에서 사용되어질 출발물질은 실시예전에 주어진 제조 실시예에서 다룬다.

각 화학구조식에서 사용된 심벌은 다음을 의미한다 :

Me: 메틸기

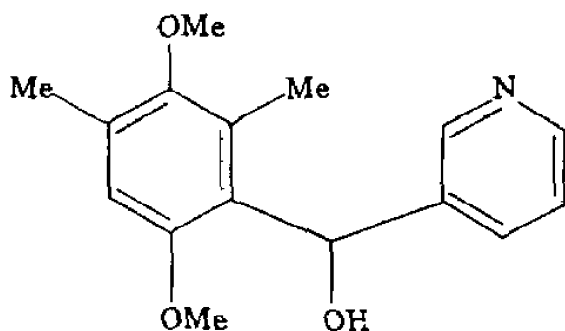
Et: 에틸기

Ac: 아세틸기, 및

Ph: 페닐기

제조실시에 1

α -(3-피리딘)-2,5-디메톡시-4,6-디메틸벤질알코올



무수테트라히드로푸란 30ml 및 마그네슘 0.31g을 함유하는 4구 플라스크를 질소가스류하에 60℃까지 가열하였다. 가열을 종결한 후 소량의 요오드와 디브로모에탄 0.18g을 플라스크에 첨가하였다.

얻어진 현탁액에 테트라히드로푸란 5ml 의 디브로모에탄 1.78g 및 브로모피리딘 50g의 용액을 천천히 환류시키면서 적가하였다.

30분간 가열하에 환류시키면서 테트라히드로푸란 3ml의 2,4-디메틸-3,6-디메톡시벤즈알데히드 0.61g 용액을 적가하였다.

반응혼합물을 얼음으로 냉각한 후 염화암모늄 포화수용액 30ml을 첨가하고 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다.

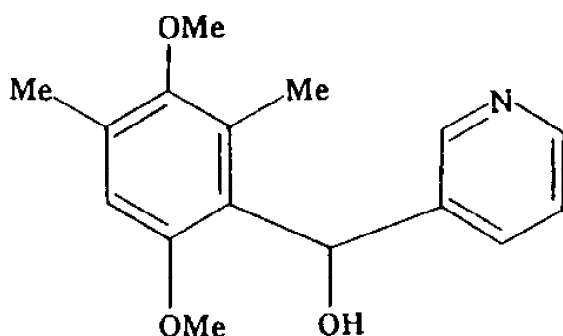
유기층을 물 및 식염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하였다.

용매를 증류 제거한후 표제화합물의 조 생성물 0.72g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.28(s, 3H), 2.31(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.68(s, 3H), 4.30(d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 6.05(d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 6.61(s, 1H), 7.21(dd, 1H, $J=4.5, 7.5\text{Hz}$), 7.61(br, d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.43(dd, 1H, $J=1.5, 5.0\text{Hz}$), 8.48(br, s, 1H).

제조실시예2

α -(3-피리딜)-2,5-디메톡시-4,6-디메틸벤질알코올



무수 에테르 100ml을 함유하는 4구-플라스크를 질소가스류하에서 -50°C 까지 냉각하였다. 헥산의 n -부틸리튬 1.6M 용액 48ml을 첨가하였다.

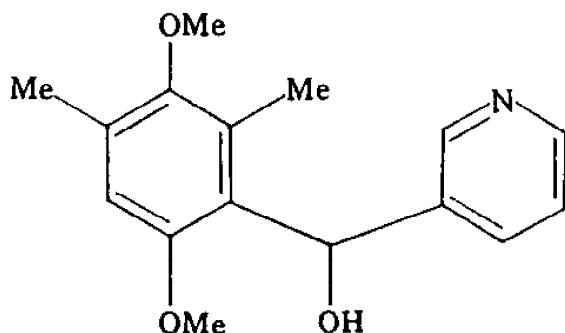
-60°C 까지 냉각한후 3-브로모 피피리딘 7.4ml을 수회로 나누어 첨가하였다.

그 다음 혼합물을 30분간 -60°C 에서 교반하고 무수 테트라히드로푸란 40ml 및 무수 에테르 100ml의 2,4-디메틸-3,6-디메톡시벤즈알데히드 9.9g 용액을 적가하였다.

첨가가 종료된 후, 냉각욕을 제거하였다. 반응 혼합물의 온도가 -10°C 에 이르렀을 때 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 식염수로 세척하고 건조한 후, 용매를 증류 제거하였다. 그 다음 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 : 헥산=1:5~5:1)로 정제하였다. 표제 화합물 14.0g을 얻었다.

제조실시예 3

α -(3-피리딜)-2,5-디메톡시-4,6-디메틸벤질알코올

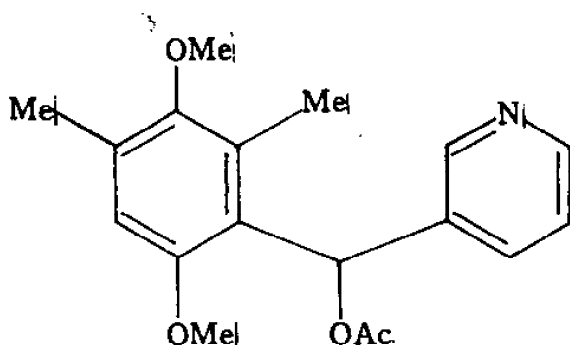


1,3-디메틸-2,5-디메톡시벤젠 3.0g 및 테트라메틸에틸렌디아민 3.1g을 무수 에테르 30ml에 용해하고 헥산의 n -부틸리튬 1.6M 용액 17ml을 상온에서 질소 분위기하에 적가하였다. 1시간 후 혼합물을 -65°C 까지 냉각하고 에테르 10ml의 니코틴 알데히드 2.9g 용액을 첨가하였다.

30분후, 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 증류 제거한후, 표제 화합물의 조생성물 6.4g을 얻었다.

제조실시예 4

α -(3-피리딜)-2,5-디메톡시-4,6-디메틸벤질아세테이트



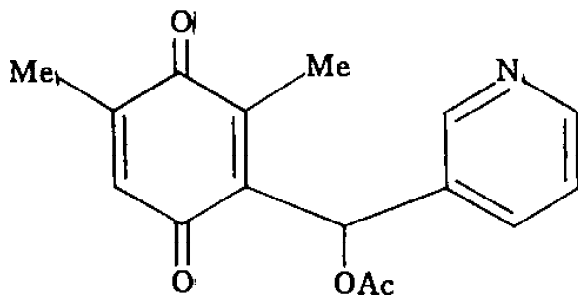
제조실시에 1, 2 및 3의 방법에서 얻어진 α -(3-피리딜)-2,5-디메톡시-4,6-디메틸벤질알코올 3.2g, 피리딘 5ml 및 무수아세트산 5ml을 함유하는 혼합물을 가열하고 80°C에서 1시간 가열하였다.

그 다음 피리딘 및 무수아세트산을 증류제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제화합물 2.9g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.17(s, 6H), 2.28(s, 3H), 3.75(s, 3H), 6.61(s, 1H), 7.22(dd, 1H, $J=4.5, 7.5\text{Hz}$), 7.50(dt, 1H, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 7.59(s, 1H), 8.45(br. s, 2H).

제조실시에 5

α -(3-피리딜)-2,5-디메톡시-4,6-메틸 아세테이트



제조실시에 4에서 얻어진 2-(3,5-디메틸-1,4-벤조퀴노닐)-(피리딜)-메틸 아세테이트 3.5g을 아세트니트릴 35ml 및 물 17ml을 함유하는 용매 혼합물에 용해하였다. 질산세륨알로늄 12.2g을 수화로 나누어 첨가하였다.

1시간동안 상온에서 교반한 후, 혼합물을 탄산수소나트륨 포화수용액으로 중화하였다. 메틸 아세테이트 100ml을 첨가하고 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 다시 수층을 메틸 아세테이트로 추출하였다.

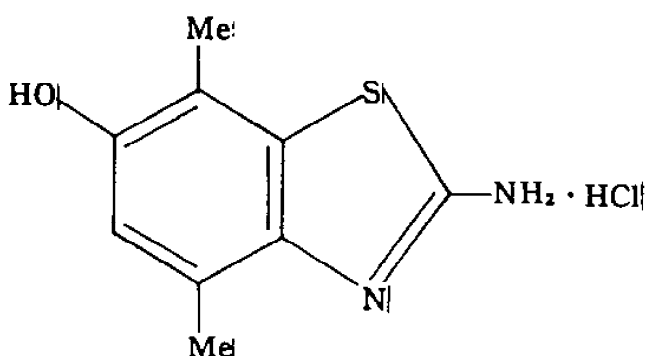
유기층을 모우고 식염수로 세척하고 황산 마그네슘에서 건조하였다.

용매를 증류·제거한 후 표제화합물 3.1g을 황색 오일 생성물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.07(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.20(s, 3H), 6.61(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.28(dd, 1H, $J=4.5, 7.5\text{Hz}$), 7.66(dt, 1H, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 8.45(dt, 1H, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.59(br. s, 1H).

제조실시에 6

2-아미노-6-히드록시-4,7-디메틸벤조티아졸 히드로클로라이드



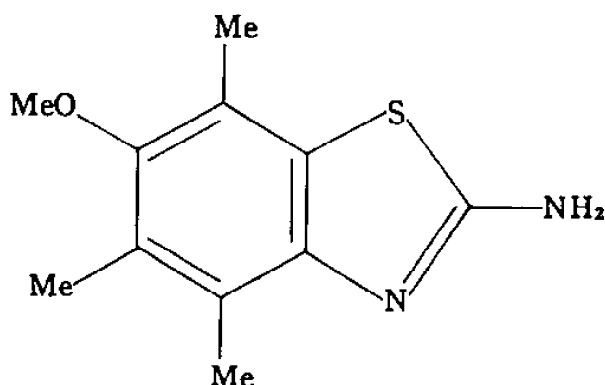
티오우레아 2.24g에 에탄올 60ml을 첨가하고 진한 염산 2.5ml을 교반하에 첨가하였다. 그 다음 에탄

물(200ml)의 p-크실로퀴논 8.0g 용액을 천천히 첨가하였다. 반응혼합물을 상온에서 24시간 교반하고 반경도로 농축하였다. 침전된 결정을 여과로 분리하고 에탄올 소량으로 세척하였다. 반전도표제화합물 6.80g을 백색결정형태로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.14(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.71(br. s, 3H), 6.73(s, 1H).

제조실시예 7

2-아미노-6-히드록시-4,7-디메틸벤조티아졸



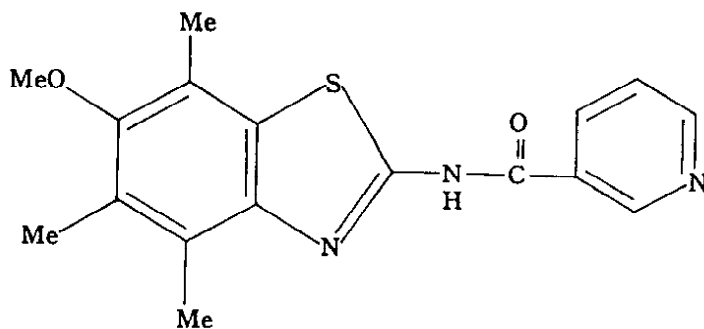
1-아미노-4-메톡시-2,3,5-트리메틸벤젠 100g을 아세트산 1000ml 및 물 50ml에 용해하였다. 티오시아네이트 칼륨 212g을 상온에서 용액에 첨가하였다.

반응혼합물을 얼음으로 냉각하고 브롬 37.5ml을 적가한 후 30분간 교반하였다. 반응혼합물을 수산화나트륨 1N 수용액으로 중화하였다. 형성된 불용성 물질을 여과로 분리하고 물로 세척하였다. 메탄올 / 테트라 히드로푸란으로부터 재결정화한 후 표제화합물 123g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) : 2.16(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.35(s, 3H), 3.59(s, 3H).

제조실시예 8

6-메톡시-4,5,7-트리메틸-2-(3-피리딘카르복시아미도)-벤조티아졸



상기 제조실시예 7에서 얻어진 2-아미노-6-메톡시-4,5,7-트리메틸벤조티아졸 2.2g 및 염화니코틴산 염화수소 2.7g을 테트라히드로푸란 50ml에 현탁하고 피리딘 3ml을 상온에서 첨가하였다. 60°C에서 2시간 혼합물을 가열교반한 후, 물을 첨가하여 반응을 종결하였다.

침전된 결정을 여과하여 분리하고 반응을 종결하였다.

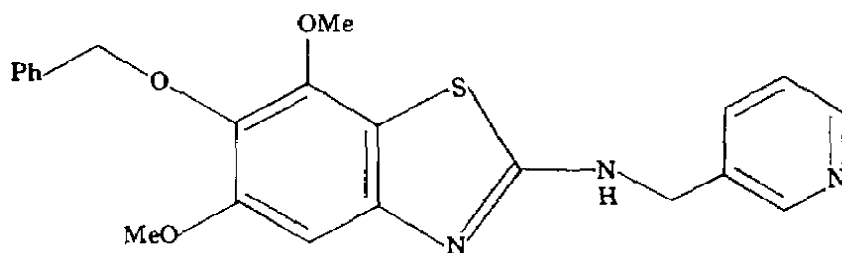
침전된 결정을 여과하여 분리하고 물로 세척하고 건조하였다.

표제 화합물 2.7g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.35(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.60(s, 3H), 3.76(s, 3H), 7.41(dd, $J=7\text{Hz}, 5\text{Hz}$, 1H), 8.32~8.52(m, 1H), 8.74(d, $J=5\text{Hz}, 1\text{Hz}$), 9.32(s, 1H).

제조실시예 9

6-벤질옥시-5,7-디메톡시-2-(3-피리딜메틸)아미노-벤조티아졸



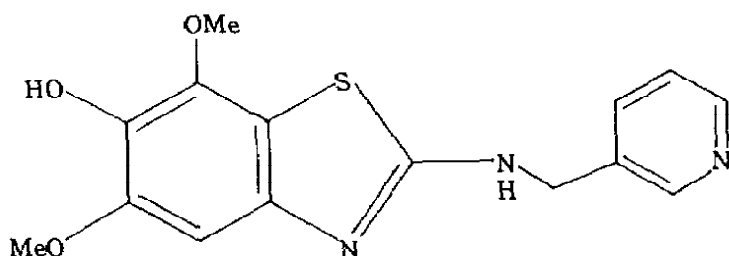
6-벤질옥시-2-브로오-5,7-디메톡시-벤조티아졸 0.38g 및 3-아미노메틸피리딘 0.32g의 혼합물을 120℃에서 4시간 가열·교반하였다.

물을 첨가한 후 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 황산마그네슘에서 건조하였다. 용매를 증류제거한 후 얻어진 조 생성물을 에테르로부터 재결정화하였다. 표제화합물 0.36g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.86(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.68(s, 2H), 5.01(s, 2H), 5.47(br. s, 1H), 6.94(s, 1H), 7.26~7.40(m, 4H), 7.49(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.76(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.56(dd, $J=1.7, 8\text{Hz}$, 1H), 8.66(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H).

실시예 1

6-히드록시-5,7-디메톡시-2-(3-피리딜메틸)아미노-벤조티아졸

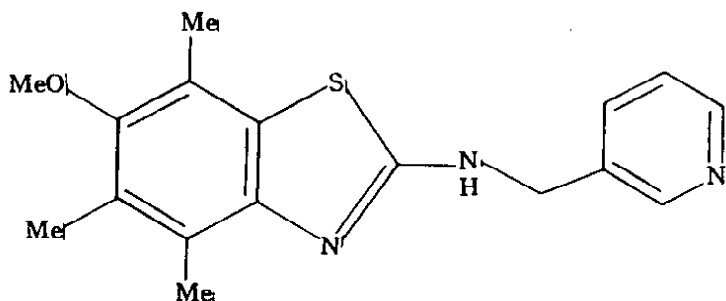


상기 제조실시예 9에서 얻어진 6-벤질옥시-5,7-디메톡시-2-(3-피리딜메틸)아미노벤조티아졸, 에탄올 10ml 및 진한 염산 5ml를 함유하는 혼합물을 2시간동안 가열 환류하였다. 그 다음 혼합물을 탄산수소나트륨 포화수용액으로 중화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 증류제거한 후 얻어진 조 생성물을 에틸 아세테이트로 결정화하였다. 표제화합물 0.18g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) : 3.77(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.56(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 6.86(s, 1H), 7.37(dd, $J=4.8, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.31(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.36(s, 1H), 8.47(dd, $J=1.7, 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.59(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H).

실시예 2

6-메톡시-4,5,7-트리메틸-2-(3-피리딜메틸)아미노-벤조티아졸



상기 제조실시예 8에서 제조된 6-메톡시-4,5,7-트리메틸-2-(3-피리딘-카르복시아미도)벤조티아졸 0.3g을 테트라히드로푸란 30ml에 현탁하였다.

그 다음 테트라히드로 푸란의 보란/THF 착염 1.0M 용액 10ml을 첨가하고 혼합물을 30분간 가열 환류하였다. 1N 염산 20ml을 첨가한 후, 혼합물을 다시 가열하고 60℃에서 15분간 더교반하였다.

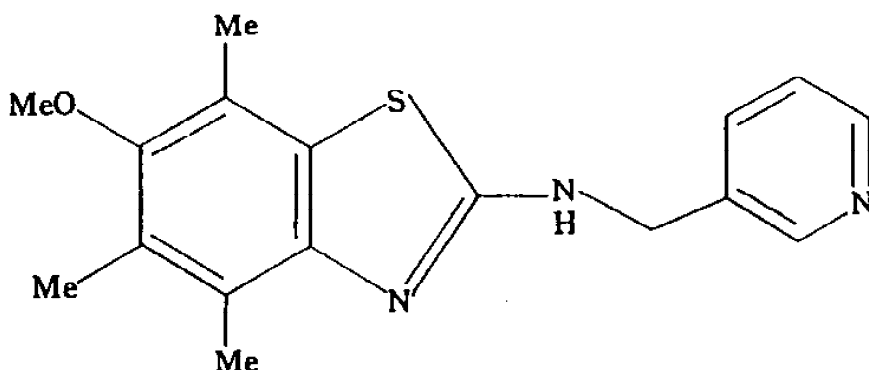
그다음 혼합물을 탄산수소나트륨 포화수용액으로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘에서 건조하였다.

용매를 증류제거한 후 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.27(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.48(s, 3H), 3.68(s, 3H), 4.65(s, 2H), 5.40(br. s, 1H), 7.29(dd, $J=4.8, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.55(dd, $J=1.7, 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.67(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H).

실시예 3

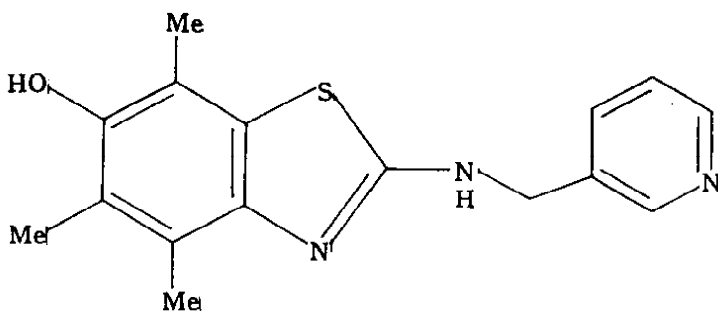
6-메톡시-4,5,7-트리메틸-2-(3-피리딜메틸)아미노-벤조티아졸



2-브로모-6-메톡시-4,5,7-트리메틸벤조티아졸 17.1g(0.06mol) 및 3-아미노-메틸 피리딘 19.4g으로부터 제조실시에 9에서 기술된 방법에 따라 표제화합물 15.9g을 얻었다.

실시예 4

6-히드록시-4,5,7-트리메틸-2-(3-피리딜메틸)아미노벤조티아졸



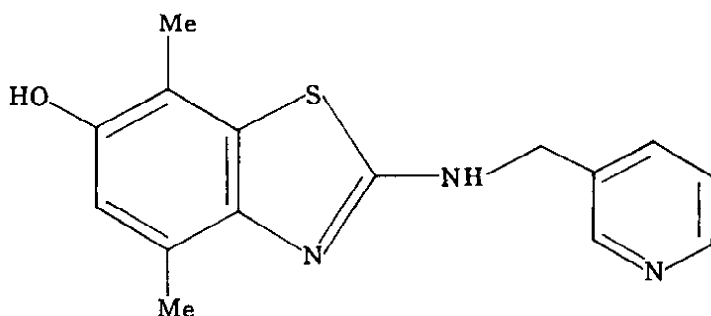
상기 실시예 2 또는 3에서 얻어진 6-메톡시-4,5,7-트리메틸-2-(3-피리딜메틸)아미노벤조티아졸 0.3g을 디클로로메탄 10ml에 용해하고 디클로로메탄의 트리브로마이드 봉소 1.0M 용액 5ml을 첨가하였다. 상온에서 30분간 교반한 후, 혼합물을 탄산수소나트륨 포화수용액으로 중화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하였다.

용매를 증류 제거한 후 얻어진 조 생성물을 에틸아세테이트로 결정화하였다. 표제화합물 0.1g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) : 2.12(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.35(s, 3H), 4.55(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 7.36(d, $J=4.8, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.90(s, 1H), 8.16(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.46(dd, $J=1.7, 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.62(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H).

실시예 5

6-히드록시-4,7-디메틸-2-(3-피리딜메틸)아미노벤조티아졸



상기 제조실시에 6에서 얻어진 2-아미노-6-히드록시-4,7-디메틸벤조티아졸 10.0g을 톨루엔 500ml에 현탁하고 아세트산 암모늄 33.4g을 첨가하였다.

그 다음 반응 혼합물을 격렬히 교반하고 약 5시간 동안 가열환류하면서 Dean-Stark 추출기로 형성된 물을 제거하였다.

얼음욕에 냉각한 후, 침전된 오렌지 결정을 여과로 분리하였다.

결정을 물로 세척하고 건조하여 조 이민 12.4g을 얻었다.

이 이민 10.7g을 에탄올 200ml에 현탁하고 얼음욕에서 교반하였다.

수소화붕소나트륨 1.33g을 수회로 나누어 첨가하였다.

혼합물을 얼음온도에 3시간 교반한 후 10% 염산을 수회 나누어 첨가하여 중화하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 식염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조하였다.

용매를 증류 제거한 후 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용매:에틸 아세테이트:헥산=1:3:4:1)로 정제하여 연황색 표제화합물 5.2g을 얻었다.

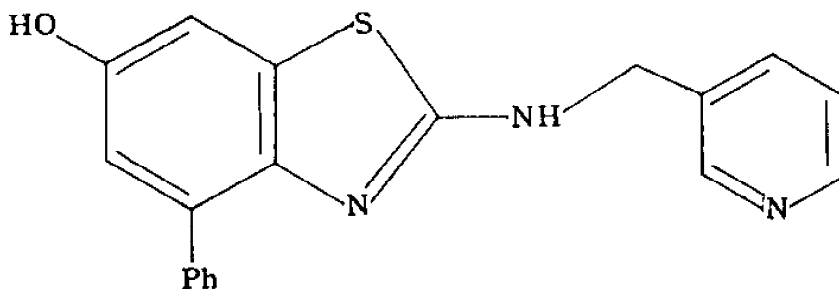
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) : 2.10(s, 3H), 2.43(s, 3H), 4.51(d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 6.55(s, 1H), 7.34(dd, 1H, $J=4.5, 7.5\text{Hz}$), 7.78(br. d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.17(t, 1H, $J=6\text{Hz}$), 8.43(d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 8.57(s, 1H), 8.90(s, 1H).

실시에 6내지 8

하기 화합물을 상기 실시에 5에 기술된 방법에 따라 얻었다.

실시에 6

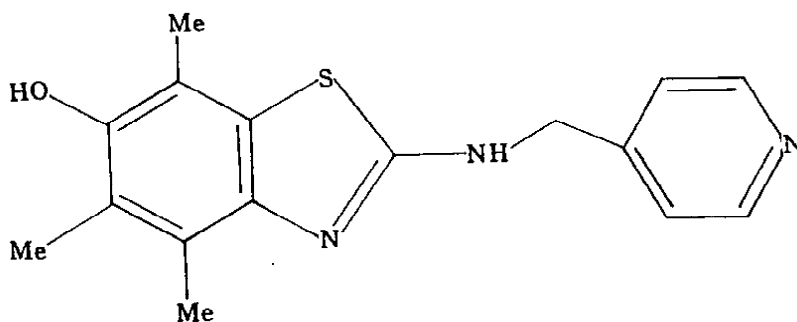
6-히드록시-4-페닐-2-(3-피리딜메틸)아미노벤조티아졸



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 4.49(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.00(s, 1H), 7.30~7.46(m, 5H), 7.64(s, 1H), 7.66(br. d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 8.47(d, 1H, $J=5\text{Hz}$), 8.54~8.60(m, 2H).

실시에 7

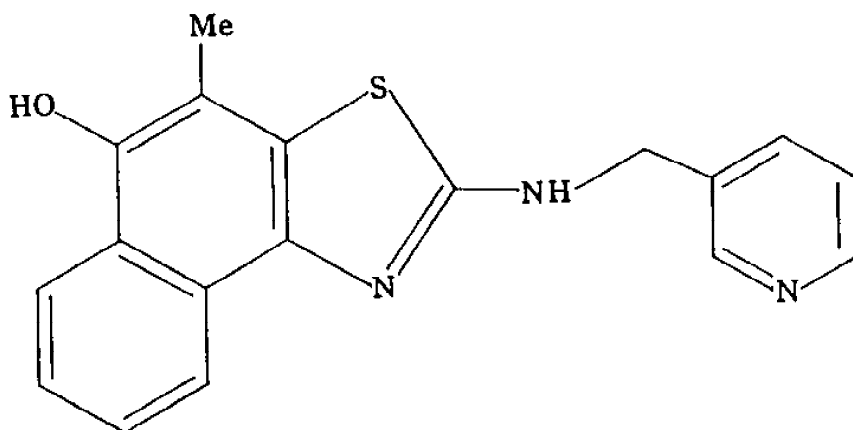
6-히드록시-4,5,7-트리메틸-2-(4-피리딜메틸)아미노벤조티아졸



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.24(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.47(s, 3H), 4.26(s, 2H), 7.36(d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 8.51(d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$).

실시에 8

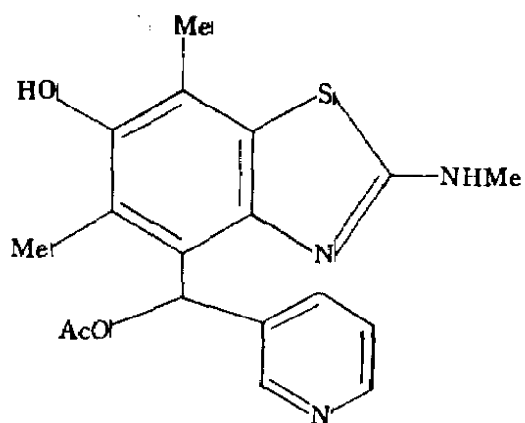
5-히드록시-4-메틸-2-(3-피리딜메틸)아미노나프토[1,2-d]티아졸



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.41(s, 3H), 4.68(d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 7.38(dd, 1H, $J=4.5, 7.5\text{Hz}$), 7.39~7.48(m, 2H), 7.87(br, d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.18(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.31(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.42(dd, 1H, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.47(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 8.71(s, 1H), 8.32(br, s, 1H)

실시예 9

{4-(6-히드록시-5,7-디메틸-2-메틸아미노)-벤조티아조일}-(3-피리딜)메틸아세테이트



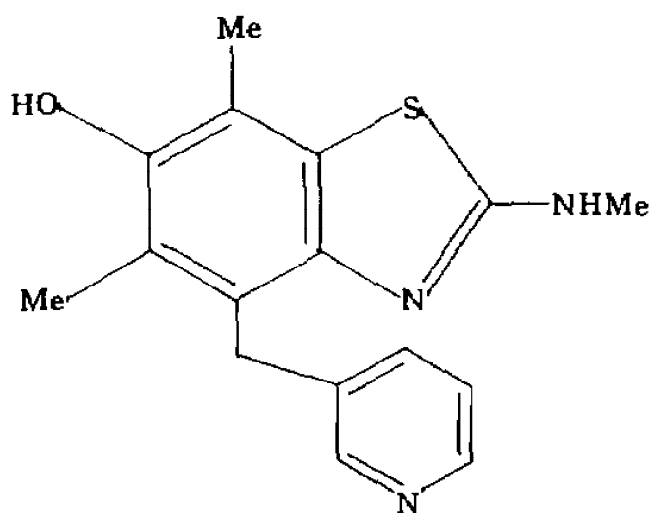
1-메틸-2-티오우레아 0.48g에 에탄올 20ml 및 진한 염산 1.4ml을 첨가하고 교반하였다. 상기 제조실시예 5에서 생산된{2-(3,5-디메틸-1,4-벤조퀴노일)}-(3-피리딜)메틸아세테이트의 에탄올(총부피:12ml)용액을 30분 동안 적가하였다. 상온에서 하룻밤 교반한 후, 침전된 결정을 여과로 분리하고 물 10ml에 용해하고 탄산수소나트륨 포화수용액으로 중화하였다.

에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층을 식염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 증류·제거한 후, 표제화합물 1.0g을 백색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.17(s, 3H), 2.20(s, 1H), 2.35(s, 3H), 7.20(dd, 1H, $J=4.5, 7.5\text{Hz}$), 7.54(br, d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.05(s, 1H), 8.45(d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 8.52(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$).

실시예 10

6-히드록시-5,7-디메틸-2-메틸아미노-4-(3-피리딜-메틸)벤조티아졸



상기 실시예 9에서 얻어진 4-(6-히드록시-5,7-디메틸-2-메틸아미노)벤조티아졸-(3-피리딜)메틸아세테이트 0.5g을 아세트산 5ml에 용해하였다.

아연 0.75g을 첨가하고 혼합물을 5시간 가열 환류하였다.

물을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 황산 마그네슘에서 건조하였다. 용매를 증류제거한 후 얻어진 조 생성물을 에탄올로부터 재결정화하였다. 표제화합물 0.26g을 얻었다.

m.p.: 236-238°C

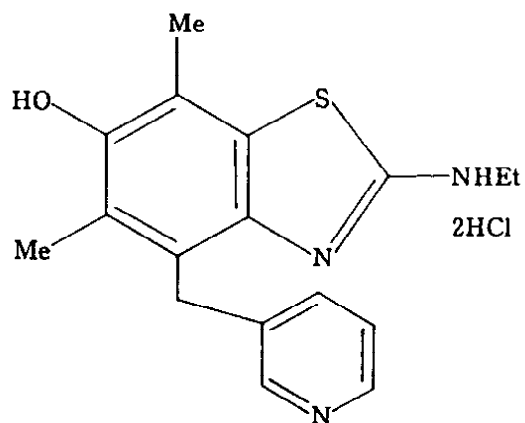
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.10(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.90(d, 3H, $J=4.5\text{Hz}$), 4.27(s, 2H), 7.22(dd, 1H, $J=4.5, 7.5\text{Hz}$), 7.50(brd, d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.63(br.s, 1H), 7.89-7.94(m, 1H), 8.30(br, d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 8.46(br.s, 1H)

실시예 11내지 23

다음 화합물을 상기 실시예 9 내지 10에 기술된 방법과 유사하게 제조하였다.

실시예 11

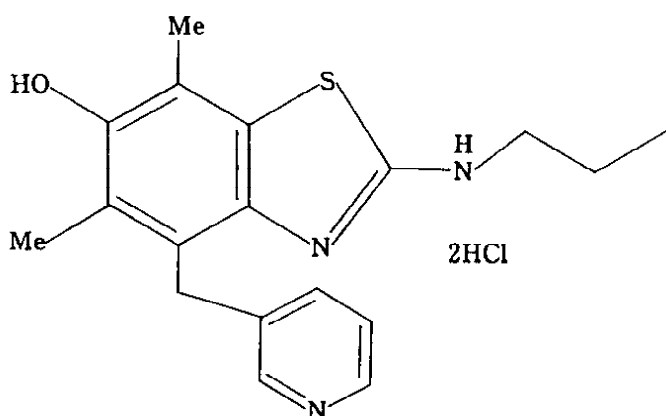
2-에틸아미노-6-히드록시-5,7-디메틸-4-(3-피리딜메틸)벤조티아졸 디히드로 클로라이드



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.23(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.14(s, 3H), 2.28(s, 3H), 3.51(dt, 2H, $J=7.0, 5.0\text{Hz}$), 4.60(s, 2H), 7.89(t, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 8.31(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 8.75(s, 1H), 8.78(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$).

실시예 12

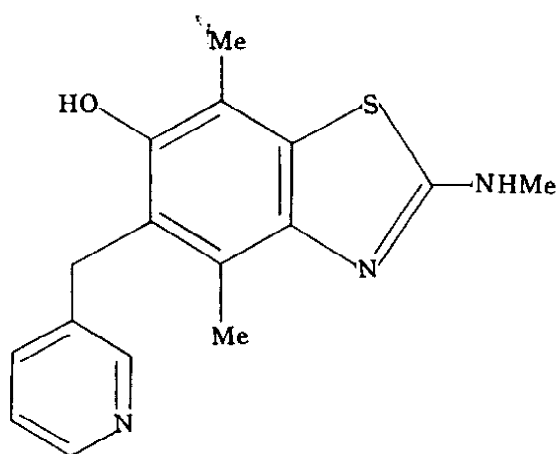
6-히드록시-5,7-디메틸-2-프로필아미노-4-(3-피리딜메틸)벤조티아졸 디히드로 클로라이드



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 0.90(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.58(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.10(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.24(s, 3H), 3.40(br. s, 2H), 4.56(s, 2H), 7.94(dd, 1H, $J=5.5, 8.0\text{Hz}$), 8.26(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.72(s, 1H), 8.74(d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$).

실시예 13

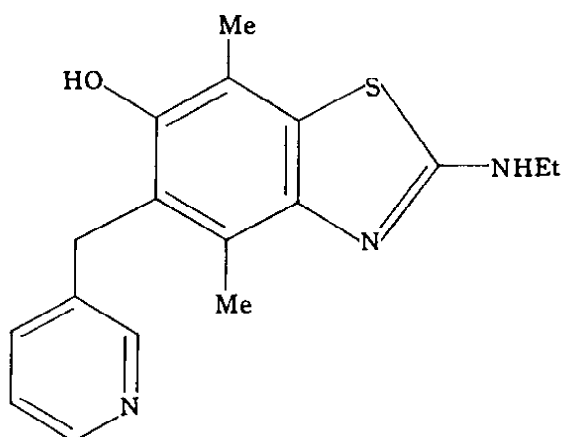
6-히드록시-4,7-디메틸-2-메틸아미노-5-(3-피리딜메틸)벤조티아졸



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.13(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.90(d, 3H, $J=4.8\text{Hz}$), 4.25(s, 2H), 7.95(dd, 1H, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$), 8.31(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.75(d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 8.93(m, 2H).

실시예 14

2-에틸아미노-6-히드록시-4,7-디메틸-5-(3-피리딜메틸)벤조티아졸

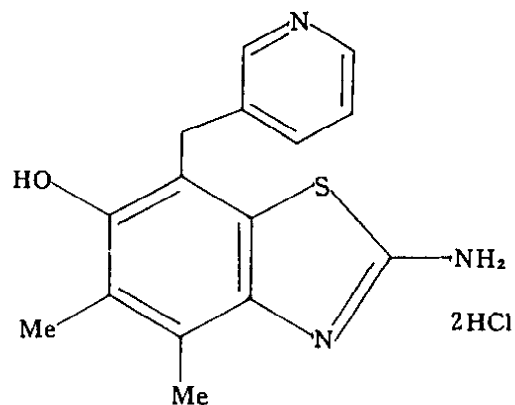


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.18(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.24(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.34(m, 2H), 4.06(s, 2H), 7.23(dd, 1H, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$), 7.44(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63(t, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.15(br. s, 1H),

8.33(dd, 1H, J=4.8, 1.5Hz), 8.41(d, 1H, J=2.2Hz)

실시예 15

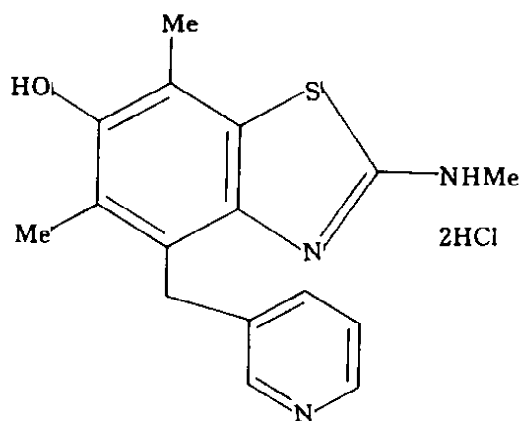
2-아미노-6-히드록시-4,5-디메틸-7-(3-피리딜메틸)-벤조티아졸 디히드로클로라이드



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.20(s, 3H), 2.39(s, 3H), 4.30(s, 2H), 7.95(dd, 1H, J=7.8, 4.8Hz), 8.28(d, 1H, J=7.8Hz), 8.75(s, 1H), 8.78(d, 1H, J=4.8Hz)

실시예 16

6-히드록시-5,7-디메틸-2-메틸아미노-4-(3-피리딜메틸)벤조티아졸 디히드로 클로라이드

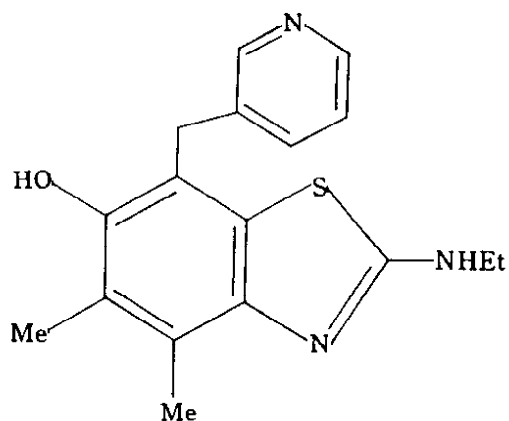


m.p.: 296-298°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.14(s, 3H), 2.26(s, 3H), 3.00(d, 3H, J=0.5Hz), 4.53(s, 2H), 7.95(t, 1H, J=7.0Hz), 8.32(d, 1H, J=7Hz), 8.77(br.s, 1H), 8.75(br.s, 1H)

실시예 17

2-에틸아미노-6-히드록시-4,7-디메틸-7-(3-피리딜메틸)벤조티아졸

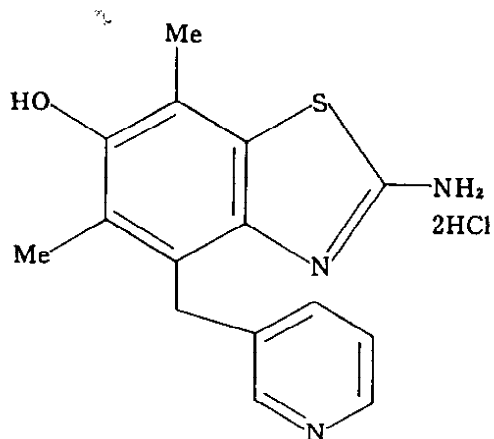


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.13(t, 3H, J=7Hz), 2.14(s, 3H), 2.35(s, 3H), 3.30(m, 2H), 3.98(s, 2H), 7.23(dd, 1H, J=7.8, 8.4Hz), 7.53(ddd, 1H, J=7.8, 4.8, 2.4Hz), 8.11(s, 1H),

8.33(d, 1H, J=4.8Hz), 8.40(d, 1H, J=2.4Hz)

실시예 18

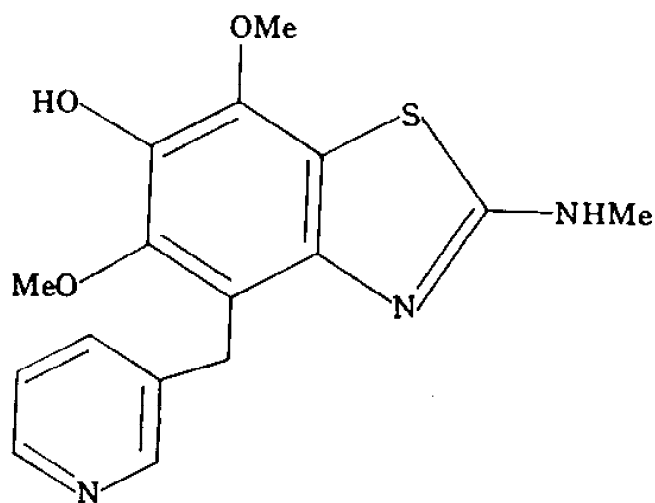
2-아미노-6-히드록시-5,7-디메틸-4-(3-피리딜메틸)-벤조티아졸 디히드로클로라이드



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.08(s, 3H), 2.25(s, 3H), 4.50(s, 2H), 7.94(dd, 1H, J=7.0, 6.0Hz), 8.20(d, 1H, J=7.0Hz), 8.71(s, 1H), 8.75(d, 1H, J=6.0Hz)

실시예 19

6-히드록시-5,7-디메틸-2-메틸아미노-4-(3-피리딜메틸)벤조티아졸

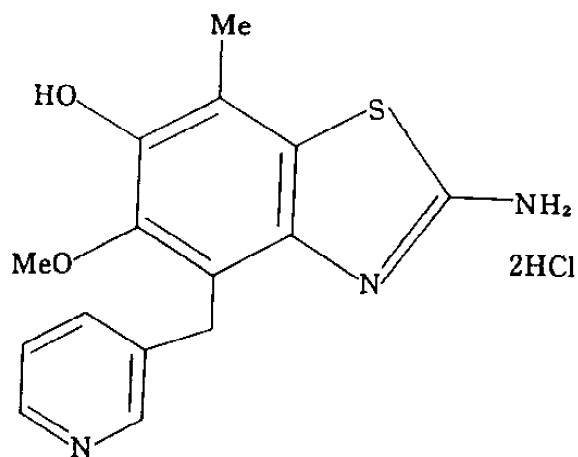


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 - CDCl_3) δ (ppm): 3.07(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.26(s, 2H), 7.13(dd, 1H, J=8.0, 4.8Hz), 8.33(ddd, 1H, J=8.0, 2.4, 1.6Hz), 8.37(dd, 1H, J=4.8, 1.6Hz), 8.64(d, 1H, J=2.4Hz)

중량스펙트럼: FAB(Pos)m/z 322(M+H) $^+$

실시예 20

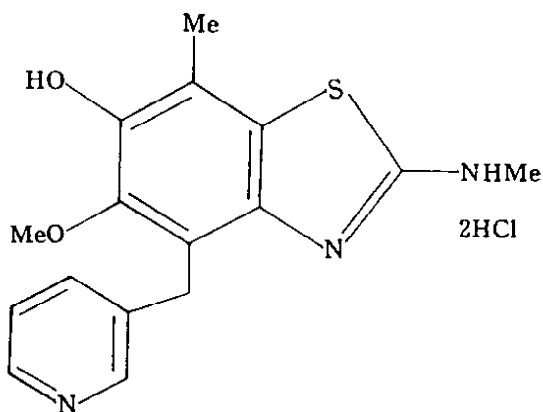
2-아미노-6-히드록시-5-메톡시-7-메틸-4-(3-피리딜메틸 벤조티아졸 디히드로 클로라이드



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.21(s, 3H), 3.65(s, 3H), 4.40(s, 2H), 7.17(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.94(dd, 1H, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$), 8.35(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.75(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 8.80(bs, 1H).

실시예 21

6-히드록시-5-메톡시-7-메틸-2-메틸아미노-4-(3-피리딜메틸)벤조티아졸 디히드로클로라이드

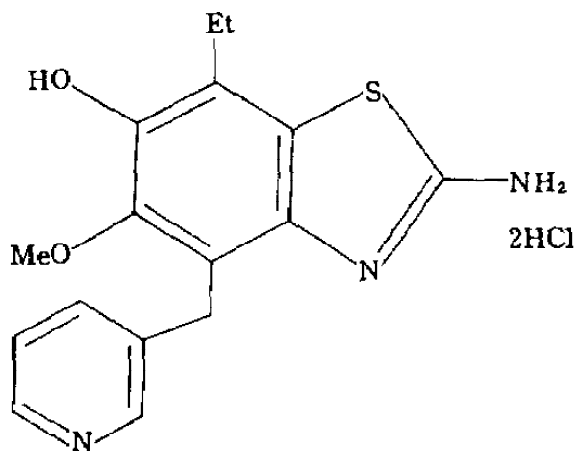


$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 2.18(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.66(s, 3H), 4.39(s, 2H), 7.94(dd, 1H, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$), 8.37(bd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 8.81(bs, 1H).

중량스펙트럼: FAB(Pos) m/z 36($\text{M}+\text{H}$) $^+$

실시예 22

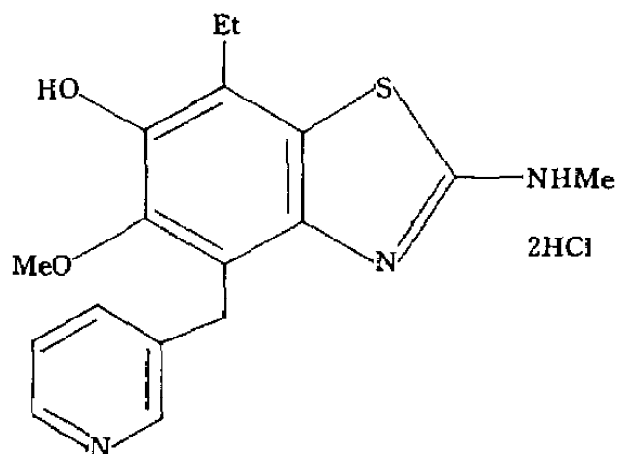
2-아미노-7-에틸-6-히드록시-5-메톡시-4-(3-피리딜메틸)벤조티아졸 디히드로클로라이드



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.11(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.62(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.64(s, 3H), 4.35(s, 2H), 7.92(dd, 1H, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$), 8.31(bd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 8.77(bs, 1H).

실시예 23

7-에틸-6-히드록시-5-2-메틸아미노-4-(3-피리딜메틸벤조티아졸 디히드로클로라이드



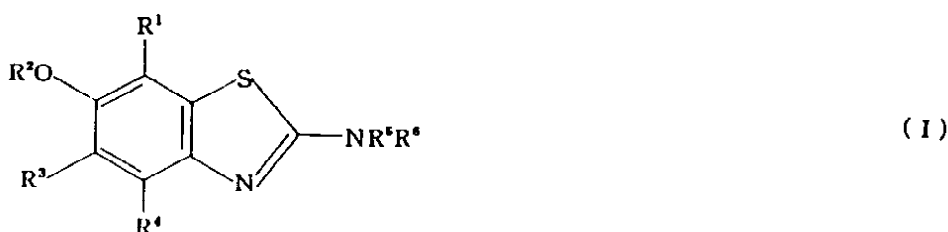
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 1.09(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.60(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.94(s, 3H), 3.66(s, 3H), 4.38(s, 2H), 7.13(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.94(dd, 1H, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$), 8.38(bd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 8.82(bs, 1H)

중량스펙트럼: FAB(Pos)m/z 330(M+H) $^+$

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(I):



으로 표시되는 벤조티아졸 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염. 상기 식에서 R^1 및 R^3 는 같거나 다를

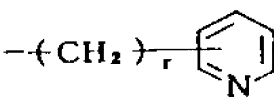
수 있고 각각은 식: 로 표시되는 기(p 는 1내지 4의 정수),

식: 로 표시되는 기(p 는 1내지 4의 정수) 또는 식: 로

표시되는 기(R^7 은 저급알킬기)를 나타내고; R^4 는 페닐기, 식: 로 표시되는 기(q

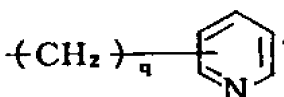
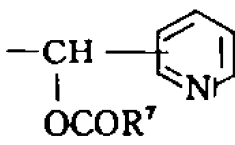
는 1'내지 4의 정수), 식: 로 표시되는 (q 는 1내지 4의 정수) 또는

식: 로 표시되는 기(R^7 은 저급알킬기)를 나타내고; 또는 R^3 와 R^4 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 벤젠 고리를 형성할 수 있고; R^2 는 히드록실기의 보호기를 나타내고; 그리고 R^5 및 R^6

중 하나는 수소원자이고 다른 하나는 저급알킬기, 식  로 표시되는 기(r 은 2

내지 4의정수), 식  로 표시되는 기(r 은 2내지 4의정수) 또는 아실기를 나타

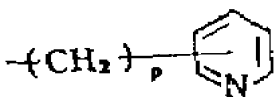
내고; 단, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중어느 하나는 반드시 식:  로 표시되는 기,

식:  로 표시되는 기 또는 식:  로 표시되는 기 중에서 선택되어야 한다.

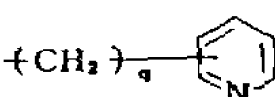
청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은식:  로 표시되는 기(p 은 2내지 4의정수)인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^3 는식:  로 표시되는 기(p 은 2내지 4의정수)인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

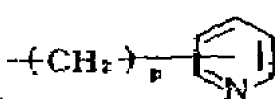
청구항 4

제1항에 있어서, R^4 는식:  로 표시되는 기(q 은 2내지 4의정수)인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

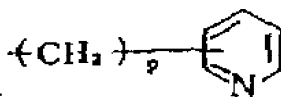
청구항 5

제1항에 있어서, R^5 및 R^6 의 하나는 수소원자이고 다른 하나는 저급알킬기인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

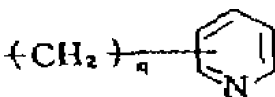
청구항 6

제1항에 있어서, R^5 는 저급알킬기이고 R^1 은 식:  로 표시되는 기(p 는 1내지 4의정수)인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^5 는 저급알킬기이고 R^3 는 식:  로 표시되는 기(p 는 1내지 4의정수)인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^5 는 저급알킬기이고, R^4 는식:  로 표시되는 기(q 은 1내지 4의정수)인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 은3-피리딜메틸기인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용

염.

청구항 10

제7항에 있어서, R^3 는 3-피리딜메틸기인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 11

제8항에 있어서, R^4 는 3-피리딜메틸기인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 12

제7항에 있어서, R^3 는 피리딜 메틸기이고 R^5 는 에틸기인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 13

제8항에 있어서, R^5 는 메틸기이고 R^4 는 3-피리딜메틸기인 것을 특징으로 하는 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염.

청구항 14

제1항의 벤조티아졸 유도체 또는 약리학적 허용 염의 치료 유효량 및 약리학적 허용 담체로 이루어지는 약학적 조성물.