



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0069208
(43) 공개일자 2020년06월16일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/4184</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/423</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/00</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01)
 <i>C07D 209/34</i> (2006.01) <i>C07D 235/28</i> (2006.01)
 <i>C07D 263/58</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 401/12</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/404</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-0081902
 (22) 출원일자 2019년07월08일
 심사청구일자 2019년07월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/776,204 2018년12월06일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 충남대학교산학협력단
 대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)</p> <p>(72) 발명자
 신영근
 대전광역시 유성구 대학로 99(궁동, 충남대학교
 약학대학)</p> <p>박민호
 대전광역시 중구 보문산로 114(산성동)
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 김애라</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **중추신경계 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료를 위한 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체**

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 구조를 갖는 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 중추신경계(central nervous system, CNS) 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분으로 사용된 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체가 Keap1-Nrf2-ARE 경로를 통한 Nrf2의 활성화 메커니즘 및 GLT-1/EAAT, GLAST 등과 같은 글루타메이트 수송체(transporter)의 활성화 경로를 통해 중추신경계 및 체장에서의 산화적 손상을 억제하고 글루타티온과 같은 항산화물질의 생성을 유도함으로써, 중추신경계 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 치료 효과를 극대화할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/423 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
C07D 209/34 (2013.01)
C07D 235/28 (2013.01)
C07D 263/58 (2013.01)

(72) 발명자

신석호

경기도 파주시 가온로 205, 714동 602호(와동동,
해솔마을 7단지 롯데캐슬)

변진주

세종특별자치시 남세종로 358, 207동 2403호(소담
동, 새샘마을2단지)

최장미

충청남도 부여군 은산면 충의로 668

김나혜

충청남도 천안시 동남구 안서1길 5-16

박유리

대전광역시 중구 보문산로 114(산성동)

임정현

경기도 고양시 덕양구 화중로 219

박민재

대전광역시 유성구 신성로61번안길 23, 401호

박서진

대전광역시 서구 도림6길 80(도마동)

이병일

대전광역시 유성구 대학로 39-14(봉명동, 엔터펠리
스 2차 1306호)

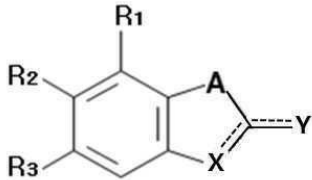
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 구조를 갖는 벤즈이미다졸 또는 벤조사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 중추신경계(central nervous system, CNS) 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서,

R₁은 수소, 할로겐 원자, 히드록실기 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆알킬이고,

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 원자, 히드록실, C₁-C₆알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆알콕시, 설포닐, 설포산, 또는 니트로이거나, R₂ 및 R₃는 함께 결합하여 아릴 고리를 형성하고,

A는 C₁-C₆알킬렌, NH, 또는 (C₁-C₆알킬)-N이고,

X는 O, N, 또는 NH이고,

Y는 O, S, -SO-(CH₂)_n-R₄, -S-(CH₂)_n-R₄, -SO₂-(CH₂)_n-R₄, 또는 -S-R₅이며,

n은 1 내지 3의 정수이고,

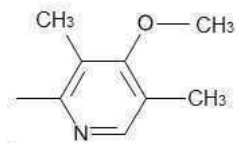
R₄는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 할로-C₁-C₆알콕시 및 C₁-C₆알콕시-C₁-C₆알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이며,

R₅는 수소 또는 C₁-C₆알킬이다.

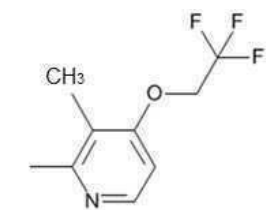
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R₄는 하기 화학식 2a 내지 2d의 피리딘 구조로부터 선택되는 약학적 조성물:

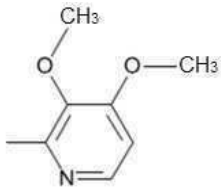
[화학식 2a]



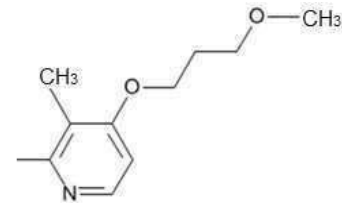
[화학식 2b]



[화학식 2c]



[화학식 2d]



상기 식에서, 피리딘 고리의 질소 원자는 옥사이드(oxide)로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 구조를 갖는 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체가 하기의 화합물들을 포함하는 약학적 조성물:

- 1) 오메프라졸(omeprazole);
- 2) 오메프라졸 설파이드(omeprazole sulfide)
- 3) 오메프라졸 설펜(omeprazole sulfone);
- 4) 오메프라졸 N-옥사이드(omeprazole N-oxide)
- 5) 5-메톡시-2-벤즈이다졸티올(5-methoxy-2-benzimidazolethiol);
- 6) 5-메톡시-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-티올(5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol);
- 7) 5-메톡시-2-(메틸티오)-1H-벤즈이미다졸(5-methoxy-2-(methylthio)-1H-benzimidazole);
- 8) 란소프라졸(lansoprazole);
- 9) 란소프라졸 설파이드(lansoprazole sulfide);
- 10) 란소프라졸 설펜(lansoprazole sulfone);
- 11) 란소프라졸 N-옥사이드(lansoprazole N-oxide);
- 12) 2-머캅토벤즈이미다졸(2-mercaptobenzimidazole);
- 13) 1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-티올(1-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol);
- 14) 판토프라졸(pantoprazole);
- 15) 판토프라졸 설파이드(pantoprazole sulfide);
- 16) 판토프라졸 설펜(pantoprazole sulfone);
- 17) 판토프라졸 N-옥사이드(pantoprazole N-oxide);
- 18) 5-디플로오로메톡시-2-머캅토벤즈이미다졸(5-difluoromethoxy-2-mercaptobenzimidazole);
- 19) 라베프라졸(rabeprazole);
- 20) 라베프라졸 설파이드(rabeprazole sulfide);
- 21) 라베프라졸 설펜(rabeprazole sulfone);

- 22) 라베프라졸 N-옥사이드(rabeprazole N-oxide);
- 23) 클로르족사존(chlorzoxazone);
- 24) 4-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-티올(4-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol);
- 25) 2-설파닐-1H-벤즈이미다졸-5-설폰산(2-sulfanyl-1H-benzimidazole-5-sulfonic acid);
- 26) 5-클로로-1,3-디히드로벤즈이미다졸-2-온(5-chloro-1,3-dihydrobenzimidazol-2-one);
- 27) 5-히드록시인돌린-2-온(5-hydroxyindolin-2-one);
- 28) 4,5,6-트리클로로-3H-a,3-벤조사졸-2-온(4,5,6-trichloro-3H-a,3-benzoxazol-2-one);
- 29) 6-메톡시벤조[d]옥사졸-2(3H)-온(6-methoxybenzo[d]oxazol-2(3H)-one);
- 30) 2-머캅토-5-니트로벤즈이미다졸(2-mercapto-5-nitrobenzimidazole);
- 31) 6-히드록시클로로족사존(6-hydroxychlorzoxazone);
- 32) 5-클로로-2-머캅토벤즈이미다졸(5-chloro-2-mercaptobenzimidazole);
- 33) 1,3-디히드로벤조[f]벤즈이미다졸-2-티온(1,3-dihydrobenzo[f]benzimidazole-2-thione); 및
- 34) 5,6-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-티올(5,6-dimethoxy-1H-benzo[d]imidazole-2-thiol).

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 CNS 질환은 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 치매, 조현병, 공황장애, 우울증, 불안 장애, 양극성 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 자폐증, 스트레스성 질환, 정신병적 장애, 신경학적 질병, 신경퇴행성 질환, 간질, 편두통, 고혈압, 체온 항상성의 장애와 기능이상, 및 수면과 일주기 리듬의 장애로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것인 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 당뇨병의 합병증은 고지혈증, 고혈압, 망막증 또는 신부전증 및 심근증으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 벤즈이미다졸 또는 벤조사졸 유도체를 포함하는 중추신경계 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 중추신경계(central nervous system, CNS) 질환은 신경계의 이상을 아우르는 질환군을 칭한다. 병인에 따라 파킨슨씨병(Parkinson's disease)과 같은 행동 장애 질환, 알츠하이머 병(Alzheimer's disease)을 비롯한 다양한 치매(Dementia), 신경계 암질환(nervous system tumors), 다발성 경화증(multiple sclerosis)을 비롯한 마엘린 손상 질환들, 프리온 질환들(prion diseases), 뇌수막염(meningitis)을 비롯한 뇌 또는 척추 감염(infections of the brain or spinal cord), 및 조현병(schizophrenia) 등이 있다. 특히, 신경퇴행성 뇌질환은 뇌, 척수 등을 구성하는 뉴런의 이상으로 인해 발생하는 질환이며, 여러 가지 요소들이 작용하는 복합적인 질병이므로 그 치료 기전의 연구도 다양하게 진행되고 있다.

[0003] 당뇨병(dibetes mellitus)은 주로 식이 습관과 연계된 비만, 대사증후군, 고혈압 등의 위험요소에 의해 발생하는 2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus)과 췌장 인슐린 생성 베타세포의 자가면역반응에 따른 세포 파괴에 의해 발생하는 1형 당뇨병(type 1 diabetes mellitus)로 구분된다. 각각의 질환의 기원과 발생시기는 다르지만 혈당 수치의 상승에 의한 말초 기관 손상이 발생할 수 있으며, 당뇨병 신장 질환(Diabetic Nephropathy), 당뇨병 망막증(Diabetic Retinopathy) 및 당뇨병 심근증(diabetic cardiomyopathy) 등 다양한 합병증을 유발할 가능성이 있다. 최근 산화-환원 항상성의 기능장애는 당뇨병 질환 및 그 합병증의 발병기전으로 작용한다는 사실이 알려져 있으며, 당뇨병 환자는 세포 내 활성 산소종과 그에 따른 DNA 손상이 증가하는 것으로 나타나면서 그

치료 기전의 연구가 활발히 진행되고 있다.

- [0004] 신경퇴행성 질환 및 당뇨병 합병증의 원인은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)에 의한 세포의 산화적 손상 또는 염증적 세포사멸과 관련될 수 있다. 특히, 뇌는 지질이 60% 이상을 구성하고 있으며, 자유 라디칼(free radical)에 의한 산화를 통해 반응성이 높은 과산화수소(hydrogen peroxide), 슈퍼옥사이드 음이온(superoxide anion), 히드록실 라디칼(hydroxyl radical) 등의 활성 산소종을 형성하여 뇌세포 사멸을 유발하게 된다. 이러한 뇌내 산화적 손상 및 염증적 세포사멸은 알츠하이머, 파킨슨씨병, 치매 등과 같은 신경퇴행성 중추신경계 질환의 진행을 가속화하게 된다.
- [0005] 췌장 베타세포의 경우 혈당 상승에 따라 인슐린 분비를 위해 다량의 산소를 소모하는 산화적 인산화 과정을 거치는데, 이에 따른 산화적 손상 및 활성산소종 생산 등의 위험 요소가 증가하게 된다. 또한, 췌장 베타세포는 다른 조직에 비해 항산화 효소인 카탈라아제(catalase), 과산화물 제거효소(SOD, superoxide dismutase), 글루타치온 퍼옥시다제(GPx, glutathione peroxidase)의 생산량이 낮으므로 당뇨병 발생시 산화적 손상 및 염증적 세포사멸로 인한 당뇨 합병증의 진행을 가속화하게 된다.
- [0006] 한편, Keap1-Nrf2 단백질 복합체에서, Nrf2(Nuclear Factor-E2-related factor 2)는 레독스 민감성(redox-sensitive) 전사인자로 활성화되었을 때 산화적 스트레스, 염증반응, 능동적 세포사멸 대하여 보호 작용을 갖는 항산화 관련 단백질의 발현을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 정상 조건에서는 Keap1(Kelch-like ECH-related protein 1)과 결합하여 Keap1-Nrf2 복합체를 형성하여 불활성 상태로 존재하나, 산화적 손상이 발생하는 경우 Keap1에서 분리된 Nrf2가 활성화되어 핵내로 이동하여 ARE(antioxidant response element)에 결합함으로써 표적 유전자인 GCL(γ -glutamylcysteine ligase), GST(glutathione-S-transferase), NQO1(NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1), 및 HO-1(heme oxygenase-1)와 같은 항산화 관련 유전자의 발현을 유도할 수 있다(참조: Kang et al., (2005), Antioxid. Redox. Signal, 7, 1664-1673; Steele et al., (2013), Redox. Biol, 1, 441-445; Chen et al., (2009), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 2933-2938; Innamorato et al.,(2008), J. Immunol. 181, 680-689; Li et al.,(2007), Toxicol Lett, 171, 87-98; Scapagnini et al., (2011), Mol. Neurobiol. 44, 192-201).
- [0007] 또한, 뇌내에서 Nrf2의 활성화는 신경퇴행성 중추신경계 질환을 치료하는 중요한 역할을 한다. 많은 CNS 질환에서 뇌 내 신경세포의 산화적 손상 및 염증을 억제하는 GSH(glutathione) 수준이 정상인에 비해 현저히 떨어져 있다는 사실이 보고된 바 있으며(참조: Hybertson et al., (2011), Mol. Aspects. Med, 32, 234-246; Raffa et al., (2011), BMC. Psychiatry, 11, 124; Gawryluk et al., (2011), Int. J. Neuropsychopharmacol. 14, 123-130), GSH 또는 이의 전구물질을 정맥 주사하거나 비강 분무하였을 때 CNS 질환이 개선되었다고 알려져 있다(참조: Mischley et al., NPJ. Parkinsons. Dis., 2, 16002; Sechi et al., (1996), Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry., 20, 1159-1170; Hauser et al., (2009), Mov. Disord., 24, 979-983). 그러나, GSH의 낮은 생체이용률과 짧은 반감기와 같은 약동학적(pharmacokinetic) 문제로 인해 GSH 자체 또는 이의 전구물질을 투여하는데 어려움이 존재한다.
- [0008] 글루탐산 수송체는 뇌 내 흥분성 신경전달물질인 글루탐산의 농도를 낮게 유지함으로써 세포외 공간(extracellular space)에서 발생가능한 흥분독성(excitotoxicity)을 저해하는 역할을 한다. 글루탐산 항상성과 관련된 글루탐산 수송체(GLT-1/EAAT, GLAST 등) 발현에 이상이 발생하는 경우 뇌 내 신경세포 손상과 신경퇴화에 의한 다양한 CNS 질환이 발생하는 것으로 보고되어 있다(참조: Kim et al., (2011), J. Cell. Physiol., 226(10), 2484-2493; Karki et al., (2015), Neurochem. Res., 40(2), 380-388.). 최근에 글루탐산 수송체 활성화 및 발현을 유도하는 물질이 뇌 내에 GSH 생성을 촉진하여 메틸수은(MeHg) 등에 의한 산화적 손상 및 신경독성을 개선하였다고 알려져 있다(참조: Fontana., (2015), J. Neurochem., 134, 982-1007; Deng et al., (2012), Oxid. Med. Cell. Longev.).
- [0009] 알츠하이머 및 치매 등의 퇴행성 뇌질환의 종래 치료제는 신경전달 물질인 아세틸콜린의 분해 효소인 아세틸콜린 에스테라제(acetylcholinesterase, AchE)의 작용을 억제하는 AchE 저해제와, 신경 내 흥분독성을 일으키고 뇌가소성을 저해하는 글루타메이트의 전달체계를 억제하는 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체 길항제로 나뉜다. 현재까지 미국 식약청(FDA)에서 승인된 약물로는 도네페질(Donepezil, Aricept), 리바스티그민(Rivastigmine, Exelon), 갈란타민(Galantamine, Reminyl), 타크린(Tacrine, Cognex) 등의 AchE 저해제와 NMDA 수용체 길항제인 메만틴(Memantine, Ebixa)이 있다.
- [0010] 상기 종래 치료제들은 감퇴된 인지 기능을 개선시키는 효과를 가지고 있으나, 그 효과가 미미하거나 일시적이며, 뉴런의 손상 발생 후 이로 인한 증상의 완화에 초점을 맞추고 있다. 예를 들면, 아밀로이드가 뇌에

축적되어 최종적으로 뇌세포의 대량괴사가 일어나는 알츠하이머의 치료제는 주로 증상을 완화하는 것이 목적인데, 개발중인 약물들도 베타-아밀로이드의 응집 저해 및 뇌세포 괴사 저해에 초점이 맞추어져 있다.

[0011] 한편, 당뇨병의 종래 치료에서는 기본적으로 혈당을 저하시키는 물질인 인슐린을 사용하면서, 당뇨병 합병증의 위해 요소인 혈압, 혈중 콜레스테롤 수치, 당화혈색소, 공복혈당 등을 종합적으로 판단하여 추가 약물을 사용하고 있다. 현재 당뇨병 치료제로는 AMPK(AMP-activated protein kinase) 활성화제인 메포민(Metformin, Glucophage), GLP1(Glucagon-like peptide-1) 억제제인 엑세나타이드(Exenatide, Byetta), SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) 억제제인 엠파글로플로진(empagliflozin, Jardiance) 등 다양한 기전의 약물들이 승인되어 있다.

[0012] 상기 종래 약물들은 혈당 수치를 개선하는 효과를 가지고 있으나, 함께 발생하는 합병증의 치료를 위해서는 추가의 약물 치료를 병행함에도 불구하고, 당뇨병 환자의 합병증 진행을 예방하거나 지연시키는 것이 어려운 상태이다.

[0013] 따라서, 다양한 새로운 기전에 근거한 신경질환 치료제 및 당뇨병과 이의 합병증에 대한 치료제 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

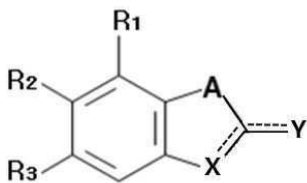
[0014] 본 발명자들은 새로운 기전에 근거한 신경성 질환 치료제를 개발하고자 예의 연구한 결과, 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체가 Keap1-Nrf2-ARE 경로를 통한 Nrf2의 활성화 메커니즘 및 GLT-1/EAAT, GLAST 등과 같은 글루타메이트 수송체(transporter)의 활성화 경로를 통해 중추신경계 및 뇌에서의 산화적 손상을 억제하고 글루타티온과 같은 항산화물질의 생성을 유도함으로써, 중추신경계 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 치료 효과를 극대화할 수 있음을 알아내고 본 발명을 완성하게 되었다.

[0015] 따라서, 본 발명의 목적은 중추신경계 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료를 위한 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하기 화학식 1의 구조를 갖는 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 중추신경계(central nervous system, CNS) 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료용 약학적 조성물이 제공된다:

[0017] [화학식 1]



[0018]

[0019] 상기 식에서,

[0020] R₁은 수소, 할로젠 원자, 히드록실기 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆알킬이고,

[0021] R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 원자, 히드록실, C₁-C₆알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆알콕시, 설폰닐, 설폰산, 또는 니트로이거나, R₂ 및 R₃는 함께 결합하여 아릴 고리를 형성하고,

[0022] A는 C₁-C₆알킬렌, NH, 또는 (C₁-C₆알킬)-N이고,

[0023] X는 O, N, 또는 NH이고,

[0024] Y는 O, S, -SO-(CH₂)_n-R₄, -S-(CH₂)_n-R₄, -SO₂-(CH₂)_n-R₄, 또는 -S-R₅이며,

[0025] n은 1 내지 3의 정수이고,

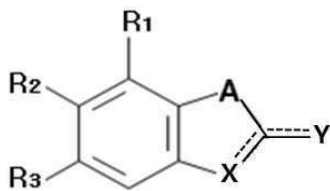
- [0026] R_4 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로- C_1 - C_6 알콕시 및 C_1 - C_6 알콕시- C_1 - C_6 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이며,
- [0027] R_5 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

발명의 효과

- [0028] 본 발명의 중추신경계 질환 및 당뇨 또는 이의 합병증의 예방 및 치료용 약학적 조성물은 유효성분으로 사용된 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체가 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체가 Keap1-Nrf2-ARE 경로를 통한 Nrf2의 활성화 메커니즘 및 GLT-1/EAAT, GLAST 등과 같은 글루타메이트 수송체(transporter)의 활성화 경로를 통해 중추신경계 및 뇌에서의 산화적 손상을 억제하고 글루타티온과 같은 항산화물질의 생성을 유도함으로써, 중추신경계 질환 및 당뇨 또는 이의 합병증의 치료 효과를 극대화할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 이하, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.
- [0030] 본 발명의 일 양태에 따른 중추신경계(central nervous system, CNS), 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료용 약학적 조성물은 유효성분으로서 화학식 1의 구조를 갖는 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다:
- [0031] [화학식 1]



- [0032]
- [0033] 상기 식에서,
- [0034] R_1 은 수소, 할로젠 원자, 히드록실기 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이고,
- [0035] R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 원자, 히드록실, C_1 - C_6 알킬기, 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알콕시, 설폰닐, 설폰산, 또는 니트로이거나, R_2 및 R_3 는 함께 결합하여 아릴 고리를 형성하고,
- [0036] A는 C_1 - C_6 알킬렌, NH, 또는 $(C_1$ - C_6 알킬)-N이고,
- [0037] X는 O, N, 또는 NH이고,
- [0038] Y는 O, S, $-SO-(CH_2)_n-R_4$, $-S-(CH_2)_n-R_4$, $-SO_2-(CH_2)_n-R_4$, 또는 $-S-R_5$ 이며,
- [0039] n은 1 내지 3의 정수이고,
- [0040] R_4 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로- C_1 - C_6 알콕시 및 C_1 - C_6 알콕시- C_1 - C_6 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 피리딘이며,
- [0041] R_5 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0043] 본 발명의 일 양태에서, R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 할로젠 원자(예컨대, F, Cl, Br, I 등)로 치환된 C_1 - C_6 알킬기, 또는 할로젠 원자(예컨대, F, Cl, Br, I 등)로 치환된 C_1 - C_6 알콕시일 수 있다.
- [0044] 본 발명의 일 양태에서, R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 F로 치환된 C_1 - C_6 알킬기, 또는 F로 치환된 C_1 - C_6 알콕시일 수

있다.

[0045] 본 발명의 또 다른 양태에서, R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 $-NO_2$, $-(NO)OH$, 또는 $-(SO_2)OH$ 일 수 있다.

[0046] 본 발명의 또 다른 양태에서 R_2 및 R_3 는 함께 결합하여 벤젠고리 또는 페닐고리를 형성할 수 있다.

[0047] 본 발명의 일 양태에서, R_4 는 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상으로 치환된 피리딘일 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 양태에서, R_4 는 C_1-C_6 알킬 및 할로- C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상으로 치환된 피리딘일 수 있다.

[0049] 본 발명의 일 양태에서, R_4 는 하나 이상의 C_1-C_6 알콕시로 치환된 피리딘일 수 있다.

[0050] 본 발명의 일 양태에서, R_4 는 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시- C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상으로 치환된 피리딘일 수 있다.

[0052] 본원에서 사용된 용어 “알킬”은 선형 또는 분지형 포화된 탄화수소 라디칼 사슬을 의미하며, 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 헥실을 들 수 있으나 이에 국한되지는 않는다.

[0053] 본원에서 사용된 용어 “아릴”은 벤젠 고리 또는 하나 이상의 임의 치환기들의 융합에 의해 형성될 수 있는 고리계를 의미한다.

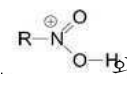
[0054] 본원에 사용된 용어 “알콕시”는 산소와 결합된 알킬기를 의미하는 것으로, 그 예로는 메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시 및 t-부톡시를 들 수 있으나, 이에 국한되지는 않는다. 상기 알콕시는 임의의 치환기로 치환될 수 있으며, 상기 치환기는 1 내지 3개의 플루오르 치환기를 갖거나 갖지 않는 C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, C_2-C_3 알키닐, 1 내지 3개의 플루오르 치환기를 갖거나 갖지 않는 C_1-2 알콕시, 설퍼닐, 설피닐, 설포닐, 옥소, 하이드록시, 머캅토, 아미노, 구아니디노, 카복시, 아미노카보닐, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클, 아미노설포닐, 설포닐아미노, 카복시아미드, 우레이도, 니트로, 시아노, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0055] 본원에서 사용된 용어 “알킬렌”은 알킬 라디칼의 임의 위치에서 1개의 수소 원자가 1개의 추가 결합 부위에 의해 대체되어 2가 부분(moiety)을 형성하는 알킬 라디칼을 의미한다.

[0056] 본원에 사용된 용어 “설포닐”은 $-S(O)_2R_a$ 기를 의미하며, 여기서 R_a 는 앞서 알킬, 히드록실 또는 아릴일 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 용어 “설포산”은 $-SO_2-OH$ 기를 의미한다.

[0058] 본원에 사용된 용어 “아미노”는 $-NH_2$ 기를 의미하며, 상기 아미노기는 알킬, 히드록실 또는 아릴로 치환될 수 있다.

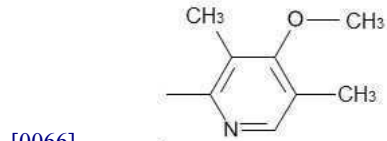
[0059] 본원에 사용된 용어 “니트로”는 $-NO_2$ 기를 의미하며, 상기 니트로기는 예컨대 와 같이 protonation 될 수 있다.

[0061] 본 발명의 일 양태에서, 화학식 1의 Y가 O 또는 S인 경우 $-X=C-$ 가 단일결합이고, $-C=Y$ 가 이중결합이고,

[0062] Y가 $-SO-(CH_2)-R_4$, $-S-(CH_2)-R_4$, $-SO_2-(CH_2)-R_4$, 또는 $-S-R_5$ 인 경우 $-X=C-$ 가 이중결합이고, $-C=Y$ 가 단일결합일 수 있다.

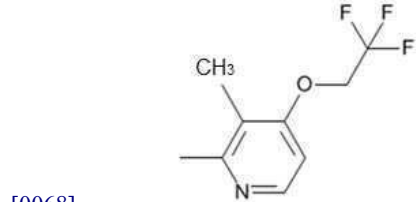
[0064] 본 발명의 일 양태에서, 상기 치환기 R₄는 화학식 2a 내지 2d의 피리딘 구조로부터 선택될 수 있다:

[0065] [화학식 2a]



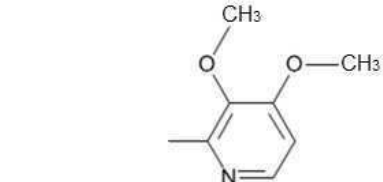
[0066]

[0067] [화학식 2b]



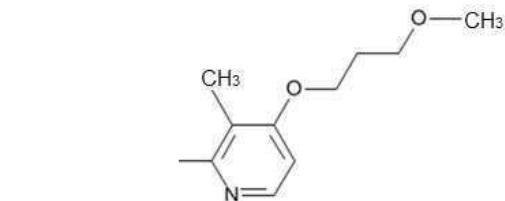
[0068]

[0069] [화학식 2c]



[0070]

[0071] [화학식 2d]



[0072]

[0073] 상기 식에서, 피리딘 고리의 질소 원자는 옥사이드(oxide)로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0074] 상기 화학식 1의 대표적인 예로는 하기의 화합물들이 포함된다:

[0075] 1) 오메프라졸(omeprazole);

[0076] 2) 오메프라졸 설파이드(omeprazole sulfide)

[0077] 3) 오메프라졸 설펜(omeprazole sulfone);

[0078] 4) 오메프라졸 N-옥사이드(omeprazole N-oxide)

[0079] 5) 5-메톡시-2-벤즈이미다졸티올(5-methoxy-2-benzimidazolethiol);

[0080] 6) 5-메톡시-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-티올(5-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol);

[0081] 7) 5-메톡시-2-(메틸티오)-1H-벤즈이미다졸(5-methoxy-2-(methylthio)-1H-benzimidazole);

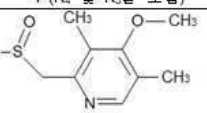
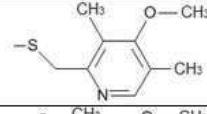
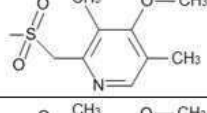
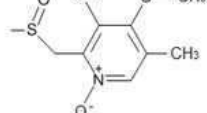
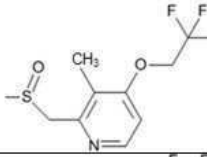
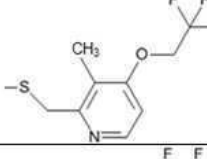
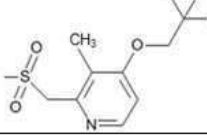
[0082] 8) 란소프라졸(lansoprazole);

[0083] 9) 란소프라졸 설파이드(lansoprazole sulfide);

[0084] 10) 란소프라졸 설펜(lansoprazole sulfone);

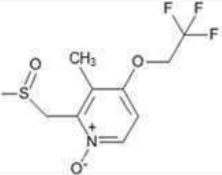
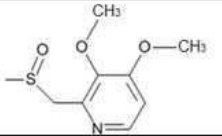
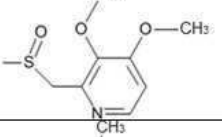
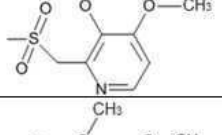
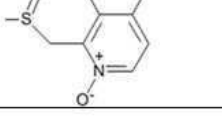
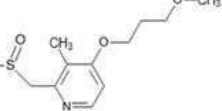
- [0085] 11) 란소프라졸 N-옥사이드(lansoprazole N-oxide);
- [0086] 12) 2-머캅토벤즈이미다졸(2-mercaptobenzimidazole);
- [0087] 13) 1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-티올(1-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol);
- [0088] 14) 판토프라졸(pantoprazole);
- [0089] 15) 판토프라졸 설파이드(pantoprazeole sulfide);
- [0090] 16) 판토프라졸 설펜(pantoprazeole sulfone);
- [0091] 17) 판토프라졸 N-옥사이드(pantoprazeole N-oxide);
- [0092] 18) 5-디플로오로메톡시-2-머캅토벤즈이미다졸(5-difluoromethoxy-2-mercaptobenzimidazole);
- [0093] 19) 라베프라졸(rabeprazole);
- [0094] 20) 라베프라졸 설파이드(rabeprazole sulfide);
- [0095] 21) 라베프라졸 설펜(rabeprazole sulfone);
- [0096] 22) 라베프라졸 N-옥사이드(rabeprazole N-oxide);
- [0097] 23) 클로르족사존(chlorzoxazone);
- [0098] 24) 4-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-티올(4-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol);
- [0099] 25) 2-설파닐-1H-벤즈이미다졸-5-설펜산(2-sulfanyl-1H-benzimidazole-5-sulfonic acid);
- [0100] 26) 5-클로로-1,3-디히드로벤즈이미다졸-2-온(5-chloro-1,3-dihydrobenzimidazol-2-one);
- [0101] 27) 5-히드록시인돌린-2-온(5-hydroxyindolin-2-one);
- [0102] 28) 4,5,6-트리클로로-3H-a,3-벤족사졸-2-온(4,5,6-trichloro-3H-a,3-benzoxazol-2-one);
- [0103] 29) 6-메톡시벤조[d]옥사졸-2(3H)-온(6-methoxybenzo[d]oxazol-2(3H)-one);
- [0104] 30) 2-머캅토-5-니트로벤즈이미다졸(2-mercapto-5-nitrobenzimidazole);
- [0105] 31) 6-히드록시클로로족사존(6-hydroxychlorzoxazone);
- [0106] 32) 5-클로로-2-머캅토벤즈이미다졸(5-chloro-2-mercaptobenzimidazole);
- [0107] 33) 1,3-디히드로벤조[f]벤즈이미다졸-2-티온(1,3-dihydrobenzo[f]benzimidazole-2-thione; 및
- [0108] 34) 5,6-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-티올(5,6-dimethoxy-1H-benzo[d]imidazole-2-thiol).
- [0109] 구체적으로, 상기 화합물 1 내지 34는 상기 화학식 1에서 하기 표 1에 나타낸 바와 같은 치환기를 갖는다.

[0110] [표 1a]

화합물	R ₁	R ₂	R ₃	A	X	Y (R ₄ 및 R ₅ 를 포함)
1 (Omeprazole)	H	H	CH ₃ -O	NH	N	
2 (Omeprazole sulfide)	H	H	CH ₃ -O	NH	N	
3 (Omeprazole sulfone)	H	H	CH ₃ -O	NH	N	
4 (Omeprazole N-oxide)	H	H	CH ₃ -O	NH	N	
5 (5-Methoxy-2-benzimidazolethiol)	H	H	CH ₃ -O	NH	N	-SH
6 (5-Methoxy-1-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol)	H	H	CH ₃ -O	N-CH ₃	N	-SH
7 (5-Methoxy-2-(methylthio)-1H-benzimidazole)	H	H	CH ₃ -O	NH	N	-S-CH ₃
8 (Lansoprazole)	H	H	H	NH	N	
9 (Lansoprazole sulfide)	H	H	H	NH	N	
10 (Lansoprazole sulfone)	H	H	H	NH	N	

[0111]

[0112] [표 1b]

11 (Lansoprazole N-oxide)	H	H	H	NH	N	
12 (2-Mercaptobenzimidazole)	H	H	H	NH	N	-SH
13 (1-Methyl-1H-benzimidazole-2-thiol)	H	H	H	N-CH ₃	N	-SH
14 (Pantoprazole)	H	H	CHF ₂ -O	NH	N	
15 (Pantoprazole sulfide)	H	H	CHF ₂ -O	NH	N	
16 (Pantoprazole sulfone)	H	H	CHF ₂ -O	NH	N	
17 (Pantoprazole N-oxide)	H	H	CHF ₂ -O	NH	N	
18 (5-Difluoromethoxy-2-mercaptobenzimidazole)	H	H	CHF ₂ -O	NH	N	-SH
19 (Rabeprazole)	H	H	H	NH	N	

[0113]

[0114] [표 1c]

20 (Rabeprazole sulfide)	H	H	H	NH	N	
21 (Rabeprazole sulfone)	H	H	H	NH	N	
22 (Rabeprazole N-oxide)	H	H	H	NH	N	
23 (Chlorozoxazone)	H	Cl	H	NH	O	=O
24 (4-Methyl-1H-benzimidazole-2-thiol)	CH ₃	H	H	NH	NH	=S
25 (2-Sulfanyl-1H-benzimidazole-5-sulfonic acid)	H	SO ₃ H	H	NH	NH	=S
26 (5-Chloro-1,3-dihydrobenzimidazol-2-one)	H	Cl	H	NH	NH	=O
27 (5-Hydroxyindolin-2-one)	H	HO	H	CH ₂	NH	=O
28 (4,5,6-Trichloro-3H-a,3-benzoxazol-2-one)	Cl	Cl	Cl	NH	O	=O
29 (6-Methoxybenzo[d]oxazol-2(3H)-one)	H	H	CH ₃ O	NH	O	=O
30 (2-Mercapto-5-nitrobenzimidazole)	H	OH-NO	H	NH	NH	=S
31 (6-Hydroxy-chlorozoxazone)	H	Cl	OH	NH	O	=O
32 (5-Chloro-2-mercaptobenzimidazole)	H	Cl	H	NH	NH	=S
33 (1,3-Dihydrobenzo[f]benzimidazole-2-thione)	H			NH	N	=S
34 (5,6-Dimethoxy-1H-benzo[d]imidazole-2-thiol)	H	CH ₃ O	CH ₃ O	NH	N	-SH

[0115]

[0116] 본 발명의 일 양태에 따른 약학적 조성물에서 유효성분으로 사용된 화학식 1의 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체는 Keap1-Nrf2-ARE 경로를 통한 Nrf2의 활성화 메커니즘 및 GLT-1/EAAT, GLAST 등과 같은 글루타메이트 수송체(transporter)의 활성화 경로를 통해 중추신경계의 산화적 손상을 방지할 수 있다.

[0117] 본 발명의 약학적 조성물에 유효성분으로 사용된 화학식 1의 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체는 경구투여(oral administration), 복강투여(intraperitoneal administration), 정맥투여(intravenous administration) 등에 의한 간단한 처치를 통해, 중추신경계에서의 산화적 손상을 억제하고, 글루타치온 등의 항산화 물질의 생성을 유도함으로써 GSH 수준을 증가시킬 수 있으며, 이는 Nrf2 경로의 활성화 및 글루타메이트 수송체 경로의 활성화를 통한 항산화 메커니즘과 연관될 수 있다

[0118] 따라서, 상기 화학식 1의 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체는 Keap1-Nrf2-ARE 경로를 통한 Nrf2의 활성화 메커니즘 및 GLT-1/EAAT, GLAST 등과 같은 글루타메이트 수송체의 활성화 메커니즘을 통해 뇌내 GSH의 농도를 상승시켜 신경세포의 손상을 방지함으로써 중추신경계 질환의 치료 기능을 극대화할 수 있으며, 이를 유효성분으로 포함하는 본 발명의 약학적 조성물은 다양한 CNS 질환들, 예컨대 우울증, 불안 장애, 양극성 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 자폐증, 스트레스성 질환, 정신병적 장애, 예컨대 정신분열증, 신경학적 질병, 예컨대 파킨슨병, 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 간질, 편두통, 고혈압, 체온 항상성의 장애 및 기능이상, 수면 및 일주기 리듬의 장애, 및 심혈관 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0119] 또한, 본 발명의 약학적 조성물에 유효성분으로 사용된 화학식 1의 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체는 Keap1-Nrf2-ARE 경로를 통한 Nrf2의 활성화 메커니즘 및 GLT-1/EAAT, GLAST 등과 같은 글루타메이트 수송체

(transporter)의 활성화 경로를 통해, 중추신경계 뿐만 아니라 체장에서도 산화적 손상을 억제하여 GSH의 생성을 유도하고, 추가로 인슐린의 감응성을 높일 수 있어, 당뇨병 및 이의 합병증의 치료에도 효과적이다.

- [0120] 상기 당뇨병의 합병증으로는 신경성 질환, 고지혈증, 고혈압, 망막증, 신부전증 및 심근증을 포함하나, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [0122] 본 발명은 화학식 1의 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 라세미체, 또는 입체이성질체를 모두 포함한다.
- [0123] 본 발명의 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다.
- [0124] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1로 표시되는 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체를 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시켜서 건조하거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.
- [0125] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [0126] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구적으로(예를 들면, 복용 또는 흡입) 또는 비경구적으로(예를 들면, 주사, 침착, 이식, 좌약) 투여될 수 있으며, 주사는 예를 들면, 정맥주사, 피하주사, 근육내주사 또는 복강내주사일 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 투여 경로에 따라, 정제, 캡슐제, 과립제, 파인 서브틸레(fine subtile), 분제, 설하 정제, 좌약, 연고, 주사제, 유탁액제, 현탁액제, 시럽제, 분무제 등으로 제형화될 수 있다. 상기 여러 가지 형태의 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 각 제형에 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용되는 담체(carrier)를 사용하는 공지기술에 의해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체의 예로는 부형제, 결합제, 붕해제(disintegrating agent), 유회제, 방부제, 향산화제, 등장제(isotonic agent), 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 기재(base), 분산제, 습윤제, 현탁화제, 안정제, 착색제 등을 포함한다.
- [0127] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약제의 형태에 따라 다르지만, 화학식 1의 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 조성물의 총 중량을 기준으로 1 내지 90 중량%로 포함할 수 있다.
- [0128] 본 발명의 약학적 조성물의 구체적인 투여량은 치료되는 사람을 포함한 포유동물의 종류, 체중, 성별, 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 다를 수 있다. 바람직하게는, 경구투여의 경우에는 하루에 체중 1kg당 활성성분 0.01 내지 50mg이 투여되고, 비경구투여의 경우에는 하루에 체중 1kg당 활성성분 0.01 내지 10mg이 투여된다.
- [0129] 상기 총 일일 투여량은 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 한번에 또는 수회로 나누어 투여될 수 있다.
- [0130] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [0132] **실시예 1: A549-ARE 루시페라제 검정(luciferase assay)을 이용한 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체의 Nrf2 활성 측정 방법**
- [0133] Nrf2의 활성 검정은 문헌[Ilse M. Beck et al., (2013), European Journal of Pharmacology 715. 1-9]의 보고된 방법에 따라 변형시켜 수행하였다.

[0134] 구체적으로, A549-ARE 세포주를 96-웰(well) 플레이트(plate)에 분주한 후, 하기 표 1의 각 화합물 10 μ M을 DMSO(dimethyl sulfoxide)에 용해시킨 용액으로 처리하였다. 한편, 표 1에 기재된 화합물 1 및 13은 시그마-알드리히(Sigma-aldrich, US); 화합물 2, 5, 8, 9, 12, 15, 18-20, 23, 25, 30 및 32는 도쿄 케미칼 인더스트리(Tokyo Chemical Industry, JP); 화합물 3은 랩시커(Labseeker, CN); 화합물 4는 보크 사이언스(BOC Science, US); 화합물 6 및 7은 챔브리지(Chembridge, US) 화합물 10, 11, 16, 17, 21 및 22는 토론토 리서치 케미칼스(Toronto Research Chemicals, CA); 화합물 14는 셀렉캠(Selleckchem, US); 화합물 24, 26, 27 및 31은 비엘디팜(BLD Pharm, CN); 화합물 28 및 33은 맥쿨(Mcule, US); 화합물 29는 챔셔틀(Chemshuttle, US) 및 화합물 34는 알린다(Alinda, RU)로부터 입수하였다.

[0135] 이후, 상기 96-웰 플레이트에 30 μ l의 루시페라제 용리 완충액(luciferase lysis buffer, 90.8 mM K₂HPO₄, 9.2mM KH₂PO₄, 0.1% Triton X-100)를 처리한 후, 30분 이상 인큐베이션하여 세포 용리(cell lysis)를 진행하였다. 인큐베이션이 완료된 세포 용리액(cell lysate)을 다른 96-웰 플레이트(white plate)에 옮긴 후, 100 μ l의 루시페라제 완충 혼합액(luciferase buffer mixture, 20mM Tricine, 1.07 mM [(MgCO₃)₄ Mg(OH)₂ · 5H₂O], 2.67mM [MgSO₄ · 7H₂O], 0.1mM EDTA, 33.3 mM DTT, 270 μ M coenzyme A [CoA], 500 μ M D-luciferin, 530 μ M ATP)을 각각의 웰에 대하여 처리하고, 바로 ELISA 분석을 진행하여 Nrf2의 활성능을 확인하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0136] [표 2a]

화합물	화합구조	Nrf2 활성능
1 (Omeprazole)		+
2 (Omeprazole sulfide)		+
3 (Omeprazole sulfone)		+
4 (Omeprazole N-oxide)		+
5 (5-Methoxy-2-benzimidazolethiol)		++
6 (5-Methoxy-1-methyl-1H-benzimidazole-2-thiol)		++
7 (5-Methoxy-2-(methylthio)-1H-benzimidazole)		+
8 (Lansoprazole)		++++
9 (Lansoprazole sulfide)		+++

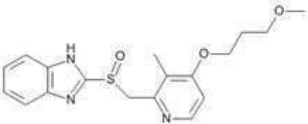
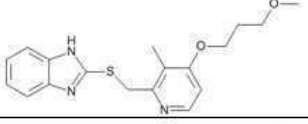
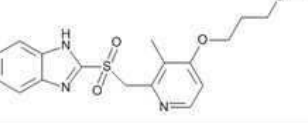
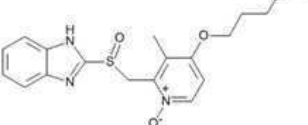
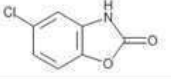
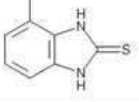
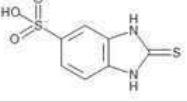
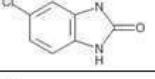
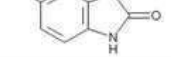
[0137]

[0138] [표 2b]

10 (Lansoprazole sulfone)		+
11 (Lansoprazole N-oxide)		+++
12 (2-Mercaptobenzimidazole)		+
13 (1-Methyl-1H-benzimidazole-2-thiol)		+
14 (Pantoprazole)		+++
15 (Pantoprazole sulfide)		+
16 (Pantoprazole sulfone)		+
17 (Pantoprazole N-oxide)		+++
18 (5-Difluoromethoxy-2-mercaptobenzimidazole)		+

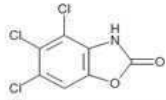
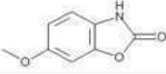
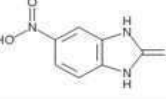
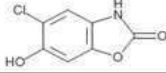
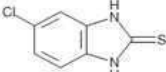
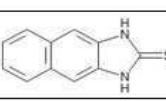
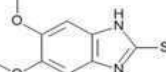
[0139]

[0140] [표 2c]

19 (Rabeprazole)		++++
20 (Rabeprazole sulfide)		++++
21 (Rabeprazole sulfone)		+
22 (Rabeprazole N-oxide)		+++
23 (Chlorozoxazone)		++
24 (4-Methyl-1H-benzimidazole-2-thiol)		+
25 (2-Sulfany-1H-benzimidazole-5-sulfonic acid)		+
26 (5-Chloro-1,3-dihydrobenzimidazol-2-one)		+
27 (5-Hydroxyindolin-2-one)		+

[0141]

[0142] [표 2d]

28 (4,5,6-Trichloro-3H-a,3-benzoxazol-2-one)		+
29 (6-Methoxybenzo[d]oxazol-2(3H)-one)		++
30 (2-Mercapto-5-nitrobenzimidazole)		+
31 (6-Hydroxychloroxazone)		+
32 (5-Chloro-2-mercaptobenzimidazole)		+++
33 (1,3-Dihydrobenzo[f]benzimidazole-2-thione)		+
34 (5,6-Dimethoxy-1H-benzo[d]imidazole-2-thiol)		+
< 루시퍼라제 검정을 이용한 DMSO 대비 화합물의 Nrf2 활성능(%)> 0~30% + 30~70% ++ 70~100% +++ > 100% ++++		

[0143]

[0144] 상기 표 2로부터 볼 수 있는 바와 같이, 화학식 1의 화합물 1 내지 34는 루시퍼라제 검정을 통해 측정된 결과 Keap1-Nrf2-ARE 경로에서 Nrf2 활성을 나타내며, 이는 상기 벤즈이미다졸 또는 벤족사졸 유도체가 Keap1-Nrf2-ARE 경로에서 Nrf2 활성화 메커니즘을 통해 중추신경계 및 체장에서의 산화적 손상을 억제하고 글루타티온과 같은 항산화물질의 생성을 유도함으로써 중추신경계 질환, 당뇨병 및 이의 합병증의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.