

## N-[2-(3,5-디메틸-4-메톡시피리딜)알킬]옥사졸리디논 유도체의 합성 및 프로톤 펌프 효소 저해 효과

윤성화<sup>\*</sup> · 김도영 · 황성관

이주대학교 공업화학과

(Received November 23, 1996)

### Synthesis of N-(2-(3,5-dimethyl-4-methoxypyridyl)alkyl)oxazolidinone Analogues and Evaluation of their Proton Pump Enzyme Inhibitions

Sung-Hwa Yoon<sup>\*</sup>, Do-Young Kim and Sung Kwan Hwang

Department of Applied Chemistry, Ajou University, Suwon 442-749, Korea

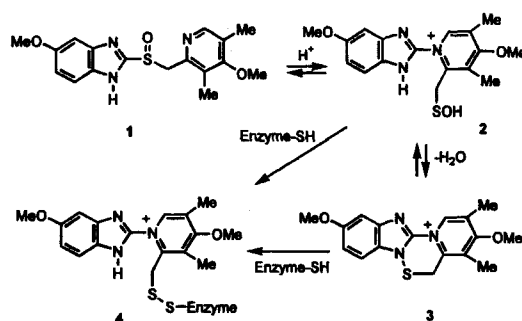
**Abstract**—Four oxazolidinone analogues(6, 7, 8, 9), which are isosters of 5, were synthesized by the reaction of 2-chloroalkyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine with the corresponding benzoxazolidinone or oxazolidinone, respectively, and were evaluated for their inhibitory activities toward proton pump enzyme under *in vitro* condition. Isosteric substitution of the benzothiazolidine moiety in 5 with benzoxazolidinone rendered the molecule relatively inactive.

**Keywords** □ benzoxazolidinone, oxazolidinone, proton pump enzyme inhibitor, isosteric substitution.

위산분비의 억제제가 위궤양을 치료하는 좋은 약리학적 방법으로 알려진 후<sup>1)</sup>, 각각 다른 약리작용을 가진 많은 약들이 개발되었으며 이들 중, 오메프라졸(1)과 같은 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 저해제는(일명 프로톤 펌프 저해제) 위벽의 프로톤펌프 효소에 선택적으로 작용하면서도 약리효과가 강하고 지속적이기 때문에 새로운 항궤양치료제로서 이용되고 있다.<sup>2)</sup> 그러나 1989년 오메프라졸이 성공적으로 시판된 후, 이 약품의 부작용<sup>3,4)</sup>, 즉 hypergastrinemia가 강조되었는데, 이는 이 약품의 작용기전에서<sup>5,9)</sup> 보이는 바와 같이, 산 조건에서 재배열되어 생성된 cyclic sulfenimide 화합물이 프로톤 펌프에 있는 SH작용기와 반응하여 강력한 공유결합 형태의 disulfide 결합을 이루면서 비가역적 효소 저해 효과를 나타내기 때문인 것으로 밝혀졌다 (Scheme I).

이러한 이유로 오메프라졸과 같은 약리기전을 가지면

서도 disulfide 결합이 다소 약한 프로톤 펌프 저해제로서, 프로톤 펌프 효소의 thiol 작용기와 반응하여 disulfide 결합을 형성할 수 있는 적당한 친핵성/친전자성 성질의 thiophile 화합물을 새로운 프로톤 펌프저해제로 개발하고자 하였으며<sup>10,11)</sup>, 본 연구팀<sup>12)</sup> 역시 새로운 thiophile moiety로서 thiazolidine group을 도입하여 치환된 N-(2-(3,5-디메틸-4-메톡시피리딜)알킬)벤조티



Scheme I.

<sup>\*</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 0331-219-2515 (팩스) 0331-214-8918

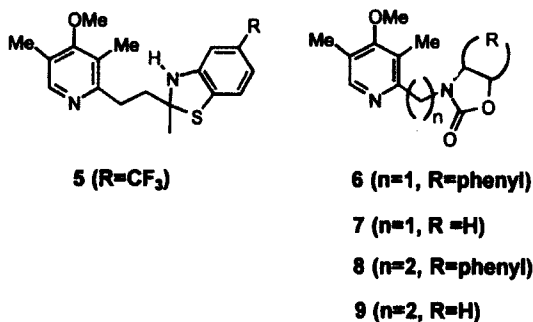


Fig. 1.

아졸리딘을 합성한 바, 이들 중 N-[2-(3,5-디메틸-4-메톡시피리딜)프로필]벤조티아졸리딘(5)이 비교적 강력한 프로톤펌프 저해 효과 (IC<sub>50</sub>=24 μM)를 나타냄을 발견하였다.

본 연구팀이 개발한 티아졸린 유도체의 약리작용기전을 이해하기 위하여, thiazolidine moiety를 bioisosteric/bioisoelectronic 성질을<sup>13)</sup> 가진 oxazolidinone moiety로 대체한 N-[2-(3,5-디메틸-4-메톡시피리딜)알킬]벤조옥사졸리딘은 유도체(6, 8) 및 N-[2-(3,5-디메틸-4-메톡시피리딜)알킬]옥사졸리딘은 유도체들(7, 9)을 새로운 구조의 프로톤 펌프 저해제로서 디자인하였다. 이러한 디자인의 배경은, oxazolidinone moiety는 입체화학적으로 thiazolidine 과 비슷한 구조를 가지고 있을 뿐만 아니라, 이온 성질 및 전하의 분배 형태에서도 thiazolidine과 비슷한 성질을 가짐으로서 thiazolidine의 bioisostere로 고려될 수 있기 때문이다. 본 연구에서는 benzoxazolidinone 및 oxazolidinone이 3,5-디메틸-4-메톡시피리딘과 methylene 및 ethylene unit로 연결된 N-[2-(3,5-디메틸-4-메톡시피리딜)알킬]벤조옥사졸리딘은 유도체와 N-[2-(3,5-디메틸-4-메톡시피리딜)알킬]옥사졸리딘은 유도체들의 합성법 및 이들의 프로톤 펌프 효소저해효과를 기술하고자 한다.

**실험방법**

**시약 및 기기** - 시약은 모두 Aldrich 사의 1급 시약을 사용하였으며, 융점 측정은 Fisher-Johns 사의 melting point apparatus를 사용하여 보정없이 측정하였다. NMR 측정은 Varian-Gemini 200(<sup>1</sup>H: 200 MHz, <sup>13</sup>C: 50 MHz) spectrometer를 사용하였으며,

<sup>1</sup>H NMR의 경우 chemical shift는 내부표준물질 tetramethylsilane을 사용하여 δ (ppm) 값으로 나타냈으며, <sup>13</sup>C NMR의 경우 사용된 용매의 흡수 피크로 보정하여 나타내었다. IR spectra는 Nicolet사의 Magma IRTM 550 spectrometer를 사용하여 얻었으며, GC-Mass spectra는 Hp 5890 series II GC와 HP 5972 AMSD를 사용하였으며, 측정 column 관으로 HO-5MS(30 m×0.25 mm×0.25 μm)를 사용하였다. 원소분석은 Perkin-Elmer Model 240 C-elementary analyzer 를 사용하였다. Column chromatography는 silicagel(Merck 230~400 mesh)를 사용하였으며, 화합물의 프로톤 펌프 효소저해 효과는 발표된 방법을 이용하였다.<sup>14)</sup>

**N-[2-(3,5-Dimethyl-4-methoxypyridyl)methyl]benzoxazolidinone(6)의 합성** - NaH(0.32 g, 8.0 mmol, 60% in mineral oil dispersion)을 5 ml의 DMF에 녹인 후, 1,3-benzoxazolidinone(0.73 g, 5.4 mmol)을 넣은 용액에 2-chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine.hydrochloride(1.0 g, 4.5 mmol)를 DMF에 녹여 부가한 다음 1시간 동안 환류반응하였다. 반응액을 식힌 후, 감압증류하여 생성된 침전물을 물에 녹인 후, methylene chloride로 추출하였다. 추출액을 소금물로 씻은 후, magnesium sulfate로 건조하고, 여과액을 감압증류하여 얻어진 화합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

수득율 : 1.10 g(81%)

mp : 52°C

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.23(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.30(3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.73(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.11(2H, t, CH<sub>2</sub>), 7.05~7.26(4H, m, Aromatic-H), 8.19(1H, s, pyridine-H)

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 10.6, 13.1, 46.6, 59.7, 109.5, 110.0, 122.1, 123.5, 124.5, 125.2, 126.0, 149.1, 151.8, 154.2, 164.1.

IR(KBr) : 1780(C=O) cm<sup>-1</sup>

GC/MS : 284(M<sup>+</sup>)

원소분석 : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(MW=284)

계산치 : C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85

분석치 : C, 67.19; H, 5.52; N, 9.80

**N-[2-(3,5-Dimethyl-4-methoxypyridyl)methyl]oxazolidinone(7)의 합성** - NaH(0.32 g, 8.0 mmol)을 5 ml DMF에 녹인 후, 1,3-oxazolidinone(0.47 g, 5.4

mmol)을 넣은 용액에 2-chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine hydrochloride(1.0 g, 4.5 mmol)를 DMF에 녹여 부가한 다음 1시간 동안 환류 반응하였다. 반응액을 식힌 후, 감압증류하여 생성된 침전물을 물에 녹인 후, methylene chloride로 추출하였다. 추출액을 소금물로 씻은 후, magnesium sulfate로 건조하고, 여과액을 감압증류하여 얻어진 화합물을 칼럼크로마토그래피로 정제하였다.

수득율 : 1.43 g(89%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.12(3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 2.13(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.47(2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 3.64(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.19(2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 4.39(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 8.05(1H, s, pyridine-H)

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 10.5, 13.1, 44.5, 47.9, 59.7, 61.8, 124.3, 125.5, 148.9, 153.2, 158.3, 164.1.

IR(KBr) : 1753(C=O)  $\text{cm}^{-1}$

GC/MS : 235( $\text{M}^+$ )

원소분석 :  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (MW = 369.5)

계산치 : C, 52.73; H, 6.64; N, 10.25

분석치 : C, 52.57; H, 6.30; N, 10.44

### 2-Cyanomethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine

(11)의 합성 - 증류수 100 ml와 메탄올 300 ml에 2-chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine hydrochloride (20.0 g, 0.090 mol)을 녹인 용액에 sodium cyanide (11.0 g, 0.23 mol)을 넣은 다음 실온에서 24 시간 교반하였다. 메탄올을 감압증류한 후, ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 물로 씻은 후, magnesium sulfate로 건조하고, 감압증류하여 황색 고체 화합물을 얻었다.

수득율 : 13.2 g(83%)

mp : 53.5°C

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.26(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.27(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.78(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 8.26(1H, s, pyridine-H)

IR(KBr) : 2251(CN)  $\text{cm}^{-1}$

### 3,5-Dimethyl-2-ethylacetato-4-methoxypyridine(12)

의 합성 - 2-Cyanomethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine(8.5 g, 0.048 mol)을 진한 염산 60 ml와 에탄올 20 ml에 녹인 용액을 환류냉각 하면서 5시간 교반하였다. 용액을 실온까지 식힌 후, 여과하고 얻어진 여과액을 감압증류하여 에탄올을 제거하였다. 증류수를 부가하여 회석한 후, 용액을 암모니아 수로 중화한

다음 ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 물로 씻은 후, magnesium sulfate로 건조하고, 감압증류하여 얻어진 액체화합물을 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다.

수득율 : 7.56 g(70%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.24(3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 2.26(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.27(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.74(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.11~4.22(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 8.17(1H, s, pyridine-H)

IR(KBr) : 1737(C=O)  $\text{cm}^{-1}$

### 3,5-Dimethyl-2-(2'-hydroxy)ethyl-4-methoxypyridine(13)의 합성

- Lithium aluminium hydride(1.9 g, 12.8 mmol)을 건조된 100 ml THF에 suspension시킨 다음  $-10^\circ\text{C}$ 까지 냉각한 후, 10 ml THF에 녹인 3,5-dimethyl-2-ethylacetato-4-methoxypyridine(5.7 g, 25.7 mmol)을 천천히 적가하였다. 반응 용액을 40분 교반한 후, 증류수 19.4 ml, 암모니아수 19.4 ml, 증류수 19.4 ml를 차례로 적가하였다. 반응액을 여과한 후, THF를 감압 증류하고 남은 물층을 chloroform을 이용하여 추출하였다. 유기층을 물로 씻은 후, magnesium sulfate로 건조하고, 감압증류하여 얻어진 액체화합물을 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다.

수득율 : 3.4 g(74%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.19(3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 2.21(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.93(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.74(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.01(2H, t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.95(1H, br., OH), 8.17(1H, s, pyridine-H)

IR(KBr) : 3360(OH)  $\text{cm}^{-1}$

### 3,5-Dimethyl-2-(2'-chloro)ethyl-4-methoxypyridine

(14)의 합성 - 3,5-Dimethyl-2-(2'-hydroxy)ethyl-4-methoxypyridine(2.7 g, 15.2 mmol)을 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 녹인 용액을 얼음물에서 식힌 후, thionyl chloride(2.2 ml, 18.3 mmol)를 질소 기체 조건하에서 적가하였다. 반응용액을 1시간 교반한 후, 감압증류하여 생성된 침전물에 5 ml의  $\text{CHCl}_3$ 과 20 ml의 물을 첨가한 다음 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 중화하였다. 중화 용액을  $\text{CHCl}_3$ 으로 추출한 다음, 물로 씻고, magnesium sulfate로 건조하였다. 여과 후, 감압증류하여 얻어진 액체 화합물을 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다.

수득율 : 1.5 g(49%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.22(3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 2.23(3H, s,

CH<sub>3</sub>), 3.19(2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.74(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.91(2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 8.18(1H, s, pyridine-H)

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 10.94(CH<sub>3</sub>), 12.94(CH<sub>3</sub>), 37.58(CH<sub>2</sub>Cl), 42.92 (Py-CH<sub>2</sub>-), 59.58(OCH<sub>3</sub>), 124.45(pyridine C<sub>4</sub>), 149.93(pyridine C<sub>3</sub> & C<sub>5</sub>), 156.01(pyridine C<sub>6</sub>), 163.03(pyridine C<sub>2</sub>)

**N-[2-(3,5-Dimethyl-4-methoxypyridyl)ethyl]benzoxazolidinone(8)의 합성** - 화합물 6의 합성 방법을 이용하여 1,3-benzoxazolidinone(0.50 g, 2.5 mmol)을 2-chloroethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine hydrochloride와 반응하여 얻어진 화합물을 ethyl acetate-hexane 용매에서 재결정하여 순수한 화합물을 얻었다.

수득율 : 0.39 g(53%)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.14(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.18(3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.04(2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.46(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.10(2H, t, CH<sub>2</sub>), 6.66~6.95(4H, m, Aromatic-H), 8.03(1H, s, pyridine-H)

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 10.5, 12.6, 32.3, 40.9, 59.2, 108.0, 109.1, 121.5, 123.1, 124.1, 124.3, 130.6, 142.0, 148.6, 153.6, 155.4, 163.4.

IR(KBr) : 1782(C=O) cm<sup>-1</sup>

원소분석 : C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(MW=298)

계산치 : C, 60.99; H, 5.72; N, 8.37

분석치 : C, 60.69; H, 5.76; N, 8.10

**N-[2-(3,5-Dimethyl-4-methoxypyridyl)ethyl]oxazolidinone(9)의 합성** - 화합물 6의 합성 방법을 이용하여 1,3-oxazolidinone(0.26 g, 3.0 mmol)을 2-chloroethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine hydrochloride 와 24시간 환류반응하여 얻어진 화합물을 컬럼크로마토그래피하여 순수한 액체화합물을 얻었다.

수득율 : 0.36 g(57%)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.14(3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.18(3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.99(2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.47~3.59(4H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.64(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.19(2H, t, CH<sub>2</sub>), 8.05(1H, s, pyridine-H)

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 10.3, 12.8, 33.0, 42.7, 44.7, 59.5, 64.8, 124.2, 124.3, 148.6, 156.3, 158.1, 163.7.

IR(KBr) : 1754(C=O) cm<sup>-1</sup>

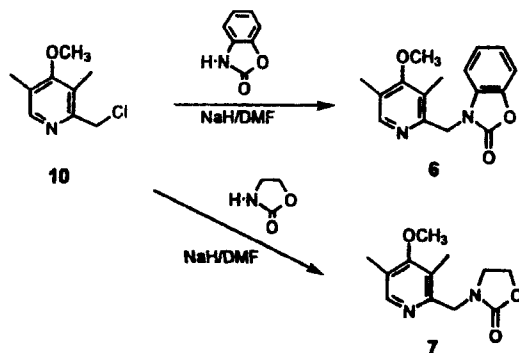
MS(EIMS) : 251.2(M<sup>+</sup>), 136.1(base)

**H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 저해효과 측정** - 저해효과 측정은 발

표된 방법을 이용하였다.<sup>14)</sup> H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase는 토끼의 위점막으로부터 Saccomani 등의 방법으로<sup>15)</sup> 분리하였으며, 효소의 단백질농도는 serum albumin을 표준물질로 하여 microbiuret 방법을<sup>16)</sup> 이용하여 측정하였다. 방법을 약술하면, 효소(약 80 μg)를 5 mM imidazole buffer(pH 7.4)와 dimethyl sulfoxide에 녹인 시료로 구성된 최종부피 0.5 ml의 medium에 녹인 후, 상온에서 25분간, 그리고 37°C에서 5분간 preincubate 하였다. 효소 반응은 0.5 ml 부피의 혼합물(4 mM MgCl<sub>2</sub>, 4 mM ATP, and 80 mM imidazole buffer, with or without 20 mM KCl)을 첨가하여 반응을 시작하고, 37°C에서 15분간 반응 후, 1 ml의 24% trichloroacetic acid를 넣어 반응을 종결하였다. 원심 분리 후 생성된 inorganic phosphate를 Taussky 등의 방법을<sup>17)</sup> 이용하여 측정하였으며, 효소활성도는 4 mM MgCl<sub>2</sub>와 20 mM KCl이 존재하는 total ATPase와 4 mM MgCl<sub>2</sub>만 존재하는 Mg-ATPase의 차이값으로 추정하였다.

### 결과 및 고찰

Oxazolidinone moiety와 pyridine moiety가 하나의 탄소체인으로 연결된 화합물 6, 7은 시판되는 2-chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine과 상응하는 1,3-benzoxazolidinone 및 1,3-oxazolidinone을 NaH/DMF 조건에서 환류반응시켜 얻었다 (Scheme II). 이들의 합성은 화합물 6의 경우 proton NMR에서 methylene peak 가 5.12 ppm에서, 화합물 7의 경우 methylene peak 가 3.47 ppm에서 나타나는 것으로 확인되었다.

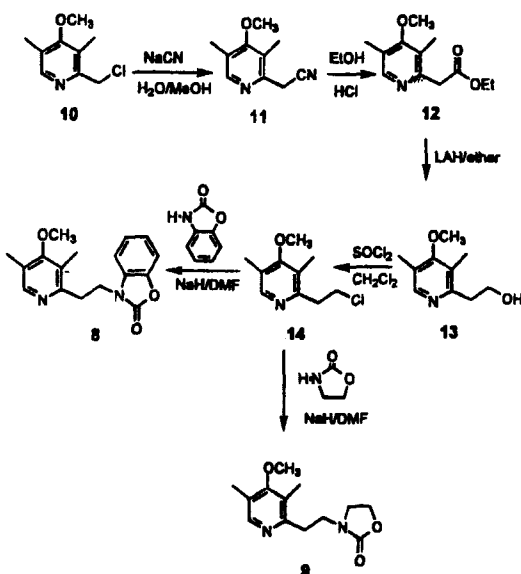


Scheme II

Oxazolidinone moiety와 pyridine moiety가 두개의 탄소체인으로 연결된 화합물 **8**, **9**를 합성하기 위하여 먼저 2-chloroethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine을 2-chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine으로부터 합성하였다 (Scheme III). 즉, 탄소체인을 하나 늘리기 위하여 먼저 화합물 **10**의 chloro 기를 NaCN 과 반응하여 cyano 기로 치환하였다. 흥미로운 것은 이 반응의 경우, 반응물질인 2-chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine을 hydrochloride salt로 바꾸어 물/메탄올 용매조건에서 반응시켰을 경우 83%의 수득율로 반응물을 얻었으나 2-chloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine을 base 형태로 DMF 용매조건에서 반응시켰을 경우 단지 47%의 수득율로 얻어졌다. 화합물 **11**의 합성 확인은 IR에서 2251  $\text{cm}^{-1}$ 에서 CN 기의 특성피크를 볼 수 있었으며, 아울러 proton NMR에서 chloromethyl 기의 methylene 기 피크 위치가 4.62 ppm에서 3.85 ppm으로 변화함으로써 부터 확인 하였다. 화합물 **12**의 합성은 화합물 **11**을 에탄올에 녹인 용액에 10% 염산을 첨가하여 얻었으며, IR에서 CN 기의 특성 피크가 사라지고 대신 1737  $\text{cm}^{-1}$ 에서 카르보닐 기의 피크가 나타났다. 화합물 **12**의 환원 반응은 저온에서(-10°C) LiAlH<sub>4</sub>를 이용하여 73%의 수득율로 화합물 **13**을 얻었으며, 화합물 **13**의 히드록시 피크는 IR에서

3360  $\text{cm}^{-1}$ 에서 확인하였다. 화합물 **14**의 합성은 화합물 **13**을 2 당량의 thionyl chloride 와 반응하여 얻었다. 이 반응의 경우, 반응 용액의 중화시 적정량의 염기를 사용하여 반응액을 중화하여야 하며, 과량의 염기를 사용할 경우 chloro 기가 hydroxy 기로 치환된 3,5-dimethyl-2-hydroxyethyl-4-methoxypyridine이나 E<sub>2</sub> 반응에 의하여 생성된 3,5-dimethyl-4-methoxy-2-vinylpyridine 화합물이 주 화합물로 얻어졌다. 화합물 **14**의 확인은 IR에서 히드록시 피크의 없어짐과 proton NMR에서 chloroethylene 피크의 down-field shift 로부터 확인 되었다. 마지막으로 2-chloroethyl-3,5-dimethyl-4-methoxypyridine을 상응하는 1,3-benzoxazolidinone 및 1,3-oxazolidinone을 NaH/DMF 조건에서 환류반응시켜 화합물 **8**과 **9**를 얻었다.

합성된 화합물 **6**, **7**, **8**, **9**의 프로톤 펌프 저해효과를 *in vitro*조건에서  $1.0 \times 10^{-4}$  M 농도조건에서 측정하였다 (Table I). Methylene unit로 연결된 화합물 **6**과 **7**은 측정 농도에서 각각 18, 35%의 효소 저해 효과를 보인 반면, ethylene unit로 연결된 화합물 **8**과 **9**는 효소 저해효과를 전혀 나타내지 않았다. 또한 aromatic ring이 있는 benzoxazolidinone 유사체(**6**과 **8**)는 oxazolidinone 유사체(**7**과 **9**)와 비교하여 낮은 저해효과를 나타내었다. 이러한 결과는 isostere의 형태인 benzothiazolidine 구조의 화합물 **5**가 같은 농도에서 84%의 효소저해 효과를 나타내는 것과 비교하면 매우 낮은 저해효과로서 화합물 **5**의 benzothiazolidine moiety에 있는 황 원자가 약리효과에 중요한 역할을 함을 알 수가 있으며, 아울러 benzothiazolidine 구조의 화합물과는 달리 benzoxazolidinone 유사체의(화합물 **8**과 **9**) aromatic ring은 oxazolidinone 유사체의 구조에서는 효소 저해 효과에 별다른 영향을 주지 않음을 볼 수 있다. 결국, benzothiazolidinone과 유사한 구조를



Scheme III

Table I—*In vitro* inhibitory effects of **6-9** on H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase

compd	% inhibition of H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase at $1.0 \times 10^{-4}$ M (IC <sub>50</sub> , μM)
<b>6</b>	18
<b>7</b>	35
<b>8</b>	inactive
<b>9</b>	2
<b>5</b>	84 (24)
Omeprazole	84 (16)

가진 benzoxazolidinone 유사체가 약리효과를 전혀 나타내지 않는다는 결과로 부터 benzothiazolidinone 와 benzoxazolidinone 유사체는 각각 다른 약리 기전을 가짐을 추론할 수 있겠다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1995년 산학협동재단의 연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사 드립니다. 또한 약리효과를 측정하는데 도움을 주신 일양약품(주) 약리독성실 실험 팀에 감사를 드립니다.

### 문헌

- 1) Prous, J. R. : The year's new drugs. *Drug News Prospect* **1**(1), 38 (1988).
- 2) General review by Andres, W., Herling, D. V. M. and Klaus, W. : Gastric  $H^+/K^+$ -ATPase inhibitors. *Progress in Medicinal Chemistry* **31**, 233 (1994).
- 3) Hakanson, R. and Sundler, F. : Proposed mechanism of introduction of gastric carcinoids: The gastric hypothesis. *Eur. J. Clin. Invest.* **20**(Suppl. 1), 65 (1990).
- 4) Creutzfeldt, W., Stockmann, F., Conon, J. M., Folsch, U. R., Bonatz, G. and Wulfrath, M. : Effect of short- and long-term feeding of omeprazole on rat gastric endocrine cells. *Digestion* **35**(suppl. 1), 84 (1986).
- 5) Figala, V., Klemm, K., Kohl, B., Kruger, U., Rainer, G., Schaefer, H., Senn-Bilfinger, J. and Sturm, E. : Acid activation of  $(H^+/K^+)$ -ATPase inhibiting 2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]-benzimidazoles : Isolation and characterization of the thiophilic 'active principle' and its reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **125**(1986).
- 6) Sturm, E., Kruger, U., Senn-Bilfinger, J., Figala, V., Klemm, K., Kohl, B., Rainer, G. and Scharfer, H. :  $(H^+/K^+)$ -ATPase inhibiting 2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazoles. 1. : Their reaction with thiols under acidic conditions. Disulfide containing 2-pyridiniobenzimidazolidines as mimics for the inhibited enzyme. *J. Org. Chem.* **52**, 4573 (1987).
- 7) Senn-Bilfinger, J., Kruger, U., Sturm, E., Figala, V., Klemm, K., Kohl, B., Rainer, G., Schaefer, H., Huttner, G. and Zsolnai, L. :  $(H^+/K^+)$ -ATPase inhibiting 2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazoles. 2. : The reaction cascade induced by treatment with acids. Formation of 5H-pyridyl[1', 2', 4,5](1,2,4)thiadiazino-(2,3a)benzimidazol-13-ium salts and their reactions with thiols. *J. Org. Chem.* **52**, 4582 (1987).
- 8) Kruger, U., Senn-Bilfinger, J., Sturm, E., Figala, V., Klemm, K., Kohl, B., Rainer, G., Schaefer, H., Blake, T. J., Darkin, D. W., Ife, R. J., Leach, C. A., Mitchell, R. C., Pepper, E. S., Salter, C. J. and Viney, N. J. :  $(H^+/K^+)$ -ATPase inhibiting 2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl] benzimidazoles. 3. : Evidence for the involvement of a sulfenic acid in their reactions. *J. Org. Chem.* **55**, 4163 (1990).
- 9) Kohl, B., Sturm, E., Senn-Bilfinger, J., Alexander Simon, W., Kruger, U., Schaefer, H., Rainer, G., Figala, V., Klemm, K., Ife, R. J. and Leach, C. A. :  $(H^+/K^+)$ -ATPase inhibiting 2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl] benzimidazoles. 4. : A novel series of dimethoxypyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of pantoprazole as a clinical candidate. *J. Med. Chem.* **35**, 1049 (1992).
- 10) Yamakawa, T., Matsukura, H., Nomura, Y., Yoshioka, M., Massaki, M., Igata, H. and Okabe, S. : Synthesis and structure-activity relationships of N-substituted 2-[(2-imidazolylsulfinyl)methyl]aniline as a new class of  $(H^+/K^+)$ -ATPase inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 1746 (1991).
- 11) Massaki, Y., Takeshi, Y., Mashamichi, M., Tsunehiro, H., Koichiro, Y., Yasushi, H., Mine, K. and Massaki, S. : 2-[(2-Aminobenzyl)sulfinyl]-1-(2-pyridyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopent(d)imidazole as a novel class of gastric  $(H^+/K^+)$ -ATPase inhibitors. *J. Med. Chem.* **39**, 596 (1996).
- 12) Yoon, S. H., Seo, S., Lee, Y. and Hwang, S. : Syntheses and biological evaluations of 2-(3,5-dimethyl-4-methoxypyridyl)benzo-thiazolidines as a novel class of gastric  $H^+/K^+$ -ATPase inhibitors. Presented in annual meeting of Korean pharmaceutical society, Iri, Korea, Abstract

- p120 (1996).
- 13) Fridmann, H. L. : Influence of isosteric replacement upon biological activity. Symposium on chemical-biological corelation. *National academy of science-national research council*, publication no 206, washington, D.C. p295 (1951).
  - 14) Okabe, S., Higaki, E., Higuchi, T., Sato, M. and Hara, K. : Biochemical and pharmacological analysis of 2-[(2-dimethylaminobenzyl)sulfinyl] benzimidazole(NC-1300). *Japan J. Pharmacol.* **40**, 239 (1986).
  - 15) Saccomani, G., Stewart, H. B., Shaw, D., Lewin, M. and Sachs, G. : Characterization of gastric mucosal membrane. IX. Fractionation and purification of H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase containing vesicles by zone centrifugation and free-flow electrophoresis technique. *Boichem. Biophys. Acta* **465**, 311 (1977).
  - 16) Itzhaki, R. F. and Gill, D. M. : A micro-biuret method for estimating proteins. *Anal. Biochem.* **9**, 401 (1964).
  - 17) Taussky, H. H. and Shorr, E. : A microcolorimetric method for the determination of phosphorous. *J. Biol. Chem.* **202**, 675 (1953).