

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51). Int. Cl.

C07D 417/14 (2006.01)
C07D 277/66 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0024814
(43) 공개일자 2006년03월17일

(21) 출원번호 10-2005-7024694

(22) 출원일자 2005년12월23일
번역문 제출일자 2005년12월23일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2004/001578
국제출원일자 2004년06월24일

(87) 국제공개번호 WO 2005/000843
국제공개일자 2005년01월06일

(30) 우선권주장 03/07648 2003년06월25일 프랑스(FR)

(71) 출원인 소시에떼 드 꽁세이으 드 르세르세 에 따블리까시옹 시앙띠피끄 (에스.세.에르.아.에스.)
프랑스 파리 에프-75016 뒤 독뜨르 블랑쉬 42

(72) 발명자 갈세라 꽁뚜르, 마리-오딜르
프랑스 에프-91070 봉두풀 알레 자뮈 양뮈델 2
라베른, 올리버
프랑스 에프-91120 팔레조 알레 드 라 부페 드 렁스 9

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 5 위치 또는 6 위치에 치환기를 갖는 벤조티아졸-4,7-디온 및 벤즈옥사졸-4,7-디온 및 이들의 제조 방법

요약

본 발명은 그 자체로 임의 치환되는 아미노 기로 5 위치 또는 6 위치에서 일치환된 벤조티아졸-4,7-디온 및 벤즈옥사졸-4,7-디온의 유도체의 선택적인 제조 방법에 관한 것이다. 상기 유도체는 Cdc25 포스포타제의 억제제이고, 암 치료용 의약을 제조하는 데 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 제법에 사용되는 유용한 합성 중간체를 개시한다. 본 발명은 또한 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온 및 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온의 벤조티아졸-4,7-디온의 유도체에 관한 것이다.

색인어

벤조티아졸-4,7-디온 및 벤즈옥사졸-4,7-디온의 유도체, Cdc25 포스포타제의 억제제

명세서

본 발명은 벤조티아졸-4,7-디온 및 벤조옥사졸-4,7-디온의 5 위치 또는 6 위치에서 치환된, Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 및(또는) CD45 포스파타제를 억제하는 특정 유도체에 관한 것이고, 또한 본 발명은 이러한 유도체의 제조 방법 및 그러한 방법의 실시에 유용한 합성 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

유사분열 또는 감수분열 동안에 세포 주기의 여러 단계 사이의 전환을 제어하는 것은, 효소 활성이 인산화 상태에 따라 달라지는 효소 단백질 군에 의한 것이다. 이러한 인산화 상태는 크게 2가지 부류의 효소인 키나제와 포스파타제에 의해 제어된다.

따라서, 세포 주기의 상이한 단계를 동시화(synchronization)하는 것은, 모든 생물계 (미생물, 효모, 척추동물, 식물)의 각 주기에 세포 구조가 재정립되도록 한다. 키나제 중에서도, 사이클린-의존성 키나제 (CDK)는 세포 주기를 이와 같이 제어하는데 있어서 중요한 역할을 수행한다. 여러가지 이들 CDK의 효소 활성은 반대 작용을 하는 2가지 다른 효소 족에 의해 제어된다 [Jesus and Ozon, Prog. Cell Cycle Res. (1995), 1, 215-228]. 첫번째 족은 CDK의 특정 아미노산을 인산화 시켜서 해당 CDK를 실활시키는 Wee1 및 Mik1 등과 같은 키나제를 포함한다 [Den Haese et al., Mol. Biol. Cell (1995), 6, 371-385]. 두번째 족은 CDK의 티로신 잔기와 트레오닌 잔기를 탈인산화시켜서 해당 CDK를 활성화시키는 Cdc25 등과 같은 포스파타제를 포함한다 [Gould et al., Science (1990), 250, 1573-1576].

포스파타제는 세린/트레오닌 포스파타제 (PPase), 티로신 포스파타제 (PTPase) 및 이중 특이성의 포스파타제 (DSPase)의 3개 군으로 분류된다. 이들 포스파타제는 수많은 세포 기능을 조절하는데 있어서 중요한 역할을 수행한다.

인간 Cdc25 포스파타제와 관련하여서는 3가지 유전자 (Cdc25-A, Cdc25-B 및 Cdc25-C)가 Cdc25 단백질을 코딩한다. 또한, Cdc25B 유전자의 차별적 스플라이싱(alternative splicing)으로 인한 변이체가 확인된 바 있다 (예를 들어, 문헌 [Baldin et al., Oncogene (1997), 14, 2485-2495] 참조).

종양발생에 있어서 Cdc25 포스파타제가 수행하는 역할은 현재 더욱 잘 알려져 있으며 이들 포스파타제의 작용 메카니즘은 특히 문헌 [Galaktionov et al., Science (1995), 269, 1575-1577], [Galaktionov et al., Nature (1996), 382, 511-517] 및 [Mailand et al., Science (2000), 288, 1425-1429]에 예시되어 있다.

특히, 여러가지 형태의 Cdc25의 과발현이 현재 수많은 종류의 인간 종양에서 보고되어 있다:

- 유방암: 문헌 [Cangi et al., Resumé 2984, AACR meeting San Francisco, 2000] 참조;
- 림프종: 문헌 [Hernandez et al., Int. J. Cancer (2000), 89, 148-152] 및 [Hernandez et al., Cancer Res. (1998), 58, 1762-1767] 참조;
- 두경부암: 문헌 [Gasparotto et al., Cancer Res. (1997), 57, 2366-2368] 참조;
- 췌장암: 문헌 [Junchao Guo et al., Oncogene (2004), 23, 71-81] 참조.

또한, 이. 사우스빌(E. Sausville)의 연구진은 60가지 패널에서 Cdc25-B의 발현 수준과 CDK 억제제에 대한 이들의 감수성 사이에 반대되는 상관관계가 있음을 보고하여, Cdc25의 존재가 특정 항종양제, 더욱 특히 CDK 억제제에 대한 내성을 유발할 수 있음을 시사하였다 [Hose et al., Proceedings of AACR, Abstract 3571, San Francisco, 2000],

따라서, 제약 산업은 특히 항암제로 사용하기 위해서 현재 다른 표적 중에서도 Cdc25 포스파타제를 억제할 수 있는 화합물을 연구하고 있다.

또한, Cdc25 포스파타제는 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환에 있어서도 소정의 역할을 수행하여 (문헌 [Zhou et al., Cell Mol. Life Sci. (1999), 56(9-10), 788-806], [Ding et al., Am. J. Pathol. (2000), 157(6), 1983-90], [Vincent et al., Neuroscience (2001), 105(3), 639-50] 참조), 이들 포스파타제에 대한 억제 활성을 보유하는 화합물을 사용하여 이러한 질환까지 치료할 수 있음을 알 수 있다.

본 발명이 목적으로 하는 또 다른 문제점은, 장기 이식에 대한 거부반응을 예방하거나 치료하기 위한 의약 또는 자가면역 질환까지도 치료할 수 있는 의약에 대한 연구이다. 이들 장애/질환에서는 림프구 및 단핵구/대식세포의 부적절한 활성화가 관련되어 있다. 현재 공지된 면역억제 의약은 부작용이 있으며, 이것은 조혈 세포에서 염증을 개시하고 유지하는 신호전달 경로를 특이적으로 표적화하는 생성물에 의해 감소되거나 변형될 수 있다.

CD45 포스파타제는 src 족의 티로신 키나제의 인산화 및 활성을 조절함으로써 T 림프구상의 수용체로부터의 신호 전달에 있어서 중대한 역할을 수행하는데, 이의 음성 조절 부위인 p56^{lck} 및 p59^{fyn}는 탈인산화시킬 수 있다.

따라서, CD45 포스파타제는 면역 질환의 치료에 있어서의 잠재적 표적이다. 사실상, 항-CD45 항체에 의한 CD45 포스파타제의 차단은 T 림프구의 시험관내 활성화를 억제한다 [Ptickett and Hart, Immunology (1990), 69, 250-256]. 유사하게, CD45를 발현하지 않는 트랜스제닉 마우스 (CD45 놀아웃(knock-out) 마우스)의 T 림프구는 항원에 의한 자극에 대응하지 않는다 [Trowbridge and Thomas, Annu. Rev. Immunol. (1994), 12, 85-116].

또한, CD45는 Lyn과 관련된 서브유닛을 탈인산화시킬 수 있어서 칼슘 유동과 비만세포의 활성화를 촉발한다. 문헌 [Hamaguchi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett, (2000), 10, 2657-2660]은 특별한 CD45 억제제 ($IC_{50} = 280 \text{ nM}$)가 랜트의 복강 비만세포로부터의 히스타민 방출을 저해하고 마우스를 과민증 쇼크로부터 보호한다는 것을 보여주었다.

따라서, CD45 포스파타제 억제제의 발견에 따른 잇점은, 특히 다음과 같은 면에 관심이 있는 경우에 명백한 것으로 여겨진다:

- 일반적인 면역억제 효과의 달성, 특히:

- 자가면역 질환 [Zong et al., J. Mol. Med, (1998), 76(8), 572-580], 예를 들어 다발성 경화증 또는 자가면역 뇌염 [Yacyshyn et al., Dig. Dis. Sci. (1996), 41(12), 2493-8] 및 당뇨병 [Shimada et al., J. Autoimmun. (1996), 9(2), 263-269]의 치료 및

- 이식 거부반응의 치료;

- 일반적인 염증의 치료, 특히

- 관절염 [Pelegrin et al., Clin. Exp. Immunol. (2001), 125(3), 470-477], 류마티스 관절염, 류마티스성 질환, 결막염 [Iwamoto et al., Graefes Arch. Clin. Ophthalmol, (1999), 237(5), 407-414] 및 소양성 질환의 치료 및

- 소화성 염증 질환, 예를 들어 크론병 [Yacyshyn et al., Dig. Dis. Sci. (1996), 41(12), 2493-2498], 출혈성 직장결장염 및 간염 [Volpes et al., Hepatology (1991), 13(5), 826-829]의 치료, 및

- 알러지의 치료 [Pawlik et al., Tohoku J. Exp. Med. (1997), 182(1), 1-8].

본 발명은 이하에서 정의할 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III에 상응하는 벤조티아졸-4,7-디온 및 벤조옥사졸-4,7-디온의 유도체인 신규한 Cdc25 포스파타제 억제제 (특히 Cdc25-C 포스파타제 억제제) 및(또는) CD45 포스파타제 억제제를 제공한다. 이와 같이, 이들 화합물을 의약, 특히 하기하는 질환/장애의 치료용 의약으로 사용될 수 있다:

- 종양성 증식만의 억제 또는 종양 증식 억제와 다른 치료의 병행,

- 정상 세포 증식만의 억제 또는 정상 세포 증식 억제와 다른 치료의 병행,

- 신경퇴행성 질환, 예를 들어 알츠하이머병,

- 자연적인 탈모증의 예방,

- 외인성 물질에 의해 유발된 탈모증의 예방,

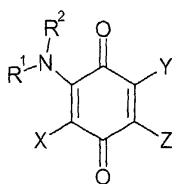
- 방사선에 의해 유발된 탈모증의 예방,
- 정상 세포의 자연적인 세포자멸(apoptosis) 또는 유도된 세포자멸의 예방,
- 생식세포분열 및 수정의 예방,
- 난모세포의 성숙 예방,
- CDK 억제제에 대해 보고된 용도에 상응하는 모든 질환/모든 장애, 특히 비-종양성 증식 질환 (예를 들어 혈관신생, 건선 또는 재발협착증), 종양성 증식 질환, 기생충감염 (원충류의 증식), 바이러스 감염, 신경퇴행성 질환, 근장애,
- 비타민 K 및 그의 유도체의 임상적 사용에 상응하는 모든 질환/모든 장애,
- 자가면역 질환, 예를 들어 다발성 경화증 및 류마티스 관절염, 및
- 당뇨병.

추가로, 본 발명의 화합물은 Cdc25 포스파타제 억제 성질로 인하여 미생물, 특히 효모의 증식을 억제하는데 사용될 수도 있다. 이들 화합물의 잇점 중 하나는, 건강한 세포에 대한 독성이 낮다는 점에 있다.

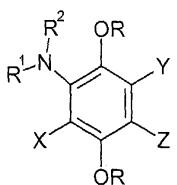
벤조티아졸-4,7-디온 및 벤조옥사졸-4,7-디온의 수많은 특정 유도체가 이미 공지되어 있다.

특히, 특히 GB 1 534 275는 제초제에 관한 것으로서, 이것의 활성 성분은 하기 화학식 A1 또는 화학식 A2 중 하나에 상응하는 화합물이다:

<화학식 A1>



<화학식 A2>



상기 식 중,

R¹은 특히 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 시클로알킬 라디칼을 나타내고,

R²는 특히 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 시클로알킬 라디칼을 나타내고,

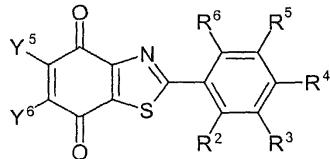
X는 특히 할로겐 원자 또는 알콕시 라디칼을 나타내고,

Y 및 Z는 특히 이들과 부착된 탄소 원자들과 함께 알킬 라디칼에 의해 임의 치환되는 티아졸 고리를 나타낼 수 있으며,

R은 특히 알킬 라디칼을 나타낸다.

추가로, 특히 출원 PCT WO 99/32115는 하기 화학식 A3의 화합물에 관해 기재하고 있다:

<화학식 A3>



상기 식 중,

치환기 R² 내지 R⁶은 수소 원자, 전자 공여 치환기, 전자 끄는 치환기 및 전자 조정(electron-modulating) 치환기로 이루어진 군으로부터 선택되며,

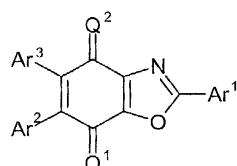
Y⁵ 및 Y⁶은 특히 수소 원자, 전자 공여 치환기, 전자 끄는 치환기 및 전자 조정 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

특히 출원 PCT WO 99/32115에서, 용어 "전자 공여 치환기"는 전자 밀도를 제공하는 경향이 있는 관능기를 지칭하며, 치환기 알킬, 알케닐 및 알키닐이 언급되어 있다. 상기 특허 출원서 전반에 걸쳐서, "전자 끄는 치환기"는 전자 밀도를 끌어당기는 경향이 있는 관능기를 지칭하며, 치환기 시아노, 아실, 카르보닐, 플루오로, 니트로, 술포닐 및 트리할로메틸이 언급되어 있다. 마지막으로, 상기 특허 출원서에서 "전자 조정 치환기"는 전자 밀도를 조정하는 경향이 있는 관능기로 정의되며, 이것은 전자를 끌어당길 수도 있고 제공할 수도 있어서 방향족 친전자성 치환 반응에서 양이온성 중간체를 안정화시킬 수 있으며, 이러한 관능기의 예로는 아미노 치환기 (예를 들어 -NH₂, 알킬아미노 또는 디알킬아미노), 히드록시, 알콕시 또는 아릴, 헤테로시클릭 치환기, 할로겐 원자 등이 언급되어 있다.

화학식 A3의 화합물은 리아노딘 수용체의 조정자로서 제시되어 있으며, 살충제 또는 치료제, 예를 들어 울혈성 심부전, 편두통, 고혈압, 파킨슨병 또는 알츠하이머병의 치료용 치료제 또는 유산 등의 예방용 치료제로 사용될 수 있다.

마지막으로, 하기 화학식 A4의 벤조옥사졸-4,7-디온의 유도체가 광수용체 감광층의 활성 성분으로 기재되어 있다:

<화학식 A4>



상기 식 중,

Ar¹은 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타내고,

각각의 Ar² 및 Ar³은 수소 원자 또는 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타내며,

각각의 Q¹ 및 Q²는 특히 O를 나타낸다.

특히 출원 PCT/FR02/04544 (WO 03/055868로 공개됨)에서, 출원인은 하기 화학식 I에 상응하는 화합물 및 이들의 제약 상 허용되는 염을 Cdc25 포스파타제 억제제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 억제제 및(또는) CD45 포스파타제 억제제로서 기재하였다. 따라서, 이 화합물은 Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 및(또는) CD45 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 사용될 수 있다:



상기 식 중,

R^1 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 시클로알킬, $-(\text{CH}_2)-\text{X}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)-\text{Z}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 라디칼 또는 $-\text{CHR}^{35}\text{R}^{36}$ 라디칼을 나타내고 {여기서, R^{35} 및 R^{36} 은 이들과 부착된 탄소 원자와 함께 인다닐 또는 테트랄리닐 라디칼을 형성하거나, 또는 R^{35} 및 R^{36} 은 또한 이들과 부착된 탄소 원자와 함께, 0, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5 내지 7원의 포화 헤�테로사이클을 형성하며, 상기 헤�테로사이클의 질소 원자는 알킬 라디칼 및 벤질 라디칼로부터 선택되는 라디칼에 의해 임의 치환되고,

X 는 결합을 나타내거나 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

Y 는 3 내지 7원의 고리로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 융합 고리를 함유한 탄소-함유 포화 시클릭 고리계를 나타내거나, 또는 Y 는 0, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤�테로원자를 함유하고 N 또는 CH 원에 의해 X 라디칼에 부착되어 있으며 또한 $-\text{CHR}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^8-$, $-\text{O}-$ 및 $-\text{S}-$ 로부터 독립적으로 선택되는 2 내지 6개의 추가 고리원을 함유한 포화 헤�테로사이클을 나타내거나 (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^8 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄), 또는 Y 는 또한 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO_2NHR^9 라디칼 및 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내고 (R^9 는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

Z 는 결합을 나타내거나 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

R^5 및 R^6 은 수소 원자, 알킬, 아르알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나 (여기서, n 은 1 내지 6의 정수를 나타냄),

또는 R^5 는 알콕시카르보닐, 할로알콕시카르보닐 또는 아르알콕시카르보닐 라디칼을 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내거나,

또는 R^5 및 R^6 은 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 및 $-\text{NR}^{14}-$ 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^{14} 는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R^{14} 는 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄)},

W가 O를 나타내는 경우에는 R¹은 또한 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 아릴 라디칼을 추가로 나타낼 수도 있고,

R²는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나;

또는 R¹ 및 R²는 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한 4 내지 8원의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR¹⁵R¹⁶- , -O-, -S- 및 -NR¹⁷- 라디칼로부터 독립적으로 선택되고 (여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R¹⁷은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄);

R³은 수소 원자를 나타내거나 또는 할로겐 원자 또는 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 알킬티오 라디칼을 나타내고;

R⁴는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시아노, 아미노, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ 또는 -CH₂-NR²¹R²² 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴는 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴는 또한 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 라디칼을 함께 형성하는 2개의 치환기를 보유한 폐닐 라디칼을 나타내거나 {여기서, R¹⁸은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고,

R¹⁹는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 라디칼 또는 아르알킬 라디칼을 나타내고, 이때의 아릴기는 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO₂NHR²³ 라디칼 및 NR²⁴R²⁵ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되고 (여기서, R²³은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R²⁴ 및 R²⁵은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

R²⁰은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내거나,

또는 R¹⁹ 및 R²⁰은 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR²⁶R²⁷- , -O-, -S- 및 -NR²⁸- 라디칼로부터 독립적으로 선택되고 (여기서, R²⁶ 및 R²⁷은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R²⁸은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R²⁸은 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄),

R²¹은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 라디칼 또는 아르알킬 라디칼을 나타내고, 이때의 아릴기는 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO₂NHR²⁹ 라디칼 및 NR³⁰R³¹ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되고 (여기서, R²⁹은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R³⁰ 및 R³¹은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

R²²는 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내거나,

또는 R²¹ 및 R²²는 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR³²R³³- , -O-, -S- 및 -NR³⁴- 라디칼로부터 독립적으로 선택되고

(여기서, R³² 및 R³³은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R³⁴는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R³⁴는 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 페닐 라디칼을 나타냄),

R³⁷ 및 R³⁸은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R³⁷ 및 R³⁸은 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR³⁹R⁴⁰-, -O-, -S- 및 -NR⁴¹- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R³⁹ 및 R⁴⁰은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R⁴¹은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타냄});

W는 O 또는 S를 나타낸다.

달리 명시하지 않는다면, 알킬은 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자 (특히 1 내지 6개의 탄소 원자)를 함유한 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 의미한다. 달리 명시하지 않는다면, 시클로알킬은 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유한 시클로알킬 라디칼을 의미한다. 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴은 1개 이상의 방향족 고리를 포함한 1 내지 3개의 융합 고리를 갖는 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 고리계를 의미하며, 여기서의 고리계는 그를 구성하는 고리 중 1개 이상이 헤�테로원자 (O, N 또는 S)를 포함하는 경우에 헤�테로시클릭이라 언급되는 것이며, 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 아릴 라디칼이 별다른 명시없이 치환되었다고 언급된 경우에는 상기 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 아릴 라디칼이 수소 원자와는 다른 라디칼, 달리 명시하지 않는다면 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 선택되는 라디칼에 의해 1 내지 3회, 바람직하게는 1 또는 2회 치환된 것임을 의미하며, 추가로, 달리 명시하지 않는다면, 아릴은 오로지 카르보시클릭 아릴만을 의미한다. 할로알킬은 알킬 라디칼의 수소 원자 중 1개 이상 (임의로는 모든 수소 원자)이 할로겐 원자로 대체된 것을 의미한다.

시클로알킬알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 아르알킬 라디칼 각각은 알킬, 시클로알킬 및 아릴 라디칼이 전술한 의미를 갖는 시클로알킬알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 아르알킬 라디칼을 의미한다.

라디칼이 1 내지 3회 임의 치환되었다고 하는 경우에는, 1 또는 2회 임의 치환되는 것이 바람직하고, 1회 임의 치환되는 것이 더욱 바람직하다.

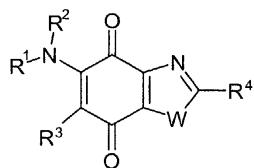
1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬은, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸, 웬틸, 네오펜틸, 이소펜틸, 헥실, 이소헥실 라디칼을 의미한다. 할로알킬은, 특히 트리플루오로메틸 라디칼을 의미한다. 할로알콕시는, 특히 트리플루오로메톡시 라디칼을 의미한다. 카르보시클릭 아릴은, 특히 페닐 및 나프틸 라디칼을 의미한다. 아르알킬은, 특히 페닐알킬 라디칼, 특히 벤질 라디칼을 의미한다. 3 내지 7원 고리로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 융합 고리를 함유한 탄소-함유 포화 시클릭 고리계는, 특히 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 및 아다만틸 라디칼을 의미한다. 헤�테로시클릭 또는 헤�테로아릴 아릴은, 특히 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 피리딜 라디칼을 의미한다. 마지막으로, 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.

제약상 허용되는 염은, 특히 무기산의 부가염, 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 슬레이트, 포스페이트, 디포스페이트 및 니트레이트 또는 유기산의 부가염, 예를 들어 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 락테이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 파모에이트 및 스테아레이트를 의미한다. 또한, 염기로부터 형성된 염, 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이 본 발명에 사용될 수 있는 경우에는 이들 염 또한 본 발명의 범위에 포함된다. 제약상 허용되는 염의 다른 예는, 문헌 ["Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217]을 참조할 수 있다.

특정 경우에는, 본 발명에 따른 화합물이 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 2가지의 가능한 거울상이성질체 형태, 즉 "R" 및 "S" 배위를 가질 수 있다. 본 발명은 상기한 2가지 거울상이성질체 형태, 및 "RS" 라세미 혼합물을 등을 비롯한 이들 형태의 모든 조합을 포함한다. 편의상, 구조식이 특별한 배위를 표시하고 있지 않은 경우에는 상기한 2가지 거울상이성질체 형태 및 이들의 혼합물을 대표하는 것으로 이해해야 한다.

화학식 I의 화합물의 4가지 변형체가 구별될 수 있다.

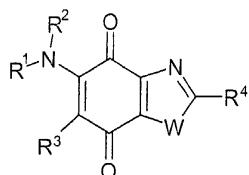
- 제1 변형에 따라, 화학식 I의 화합물은 또한 하기 화학식 I₁에 상응한다:

<화학식 I₁>

상기 식 중,

W는 S를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 I에서와 동일한 의미를 가짐.

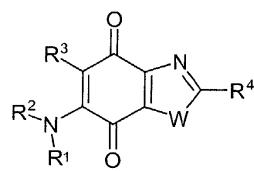
- 제2 변형에 따라, 화학식 I의 화합물은 또한 하기 화학식 I₂에 상응한다:

<화학식 I₂>

상기 식 중,

W는 O를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 I에서와 동일한 의미를 가짐.

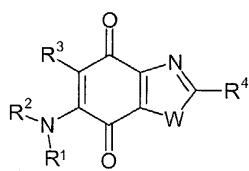
- 제3 변형에 따라, 화학식 I의 화합물은 또한 하기 화학식 I₃에 상응한다:

<화학식 I₃>

상기 식 중,

W는 S를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 I에서와 동일한 의미를 가짐.

- 제4 변형에 따라, 화학식 I의 화합물은 또한 하기 화학식 I₄에 상응한다:

<화학식 I₄>

상기 식 중,

W는 O를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 I에서와 동일한 의미를 가짐.

따라서, 화학식 I₁ 또는 화학식 I₂의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 및(또는) CD45 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 사용될 수 있다. 유사하게, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 및(또는) CD45 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 사용될 수 있다.

Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 사용되는 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물은 다음과 같은 특징 중 하나 이상을 포함하는 것이 바람직하다:

- R¹이 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, -(CH₂)_n-X-Y, -(CH₂)_n-Z-NR⁵R⁶ 또는 -CHR³⁵R³⁶ 라디칼을 나타내거나,
- R²가 수소 원자를 나타내거나 또는 메틸, 에틸 또는 벤질 라디칼을 나타내거나,
- R¹ 및 R²가 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자(바람직하게는 2개의 헤테로원자)를 포함한 4 내지 8원(바람직하게는 5 내지 7원, 특히 6원)의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CH₂-,-O- 및 -NR¹⁷- 라디칼 {바람직하게는 -CH₂- 및 -NR¹⁷- 라디칼 (이때의 R¹⁷은 메틸 또는 벤질 라디칼을 나타냄)}로부터 독립적으로 선택되거나,
- R³이 수소 원자를 나타내거나 또는 할로겐 원자 또는 알킬, 알콕시 또는 알킬티오 라디칼을 나타내거나,
- R⁴가 알킬, -CH₂-COOR¹⁸ 또는 -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ 또는 -CH₂-NR²¹R²² 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 또한 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회(특히 1 내지 3회) 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타낸다.

일반적으로, Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 사용하기 위해서는 W가 황 원자를 나타내는 화학식 I의 화합물이 바람직하다. Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 억제용 의약의 제조에 사용하기 위한 또다른 유용한 별법의 화합물은 W가 산소 원자를 나타내는 화학식 I의 화합물이다.

추가로, X 라디칼은 바람직하게는 결합을 나타내거나 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 알킬렌 라디칼을 나타낸다. 또한, 바람직하게는 Y 라디칼은 3 내지 7원의 고리로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 융합 고리를 함유한 탄소-함유 포화 시클릭 고리계를 나타내거나, 또는 Y는 임의 치환되는(바람직하게는 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, SO₂NHR⁹ 또는 NR¹⁰R¹¹ 라디칼로부터 선택되는 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의 치환되거나, 더욱 바람직하게는 할로겐 원자 및 알킬, 알콕시, SO₂NHR⁹ 또는 NR¹⁰R¹¹ 라디칼로부터 선택되는 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의 치환됨) 카르보시클릭 아릴 라디칼을 나타내거나, 또는 Y는 또한 임의 치환되는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내고, 상기 헤�테로시클릭 아릴 라디칼은 바람직하게는 5원 아릴 라디칼로부터 선택되고(특히 이미다졸릴, 티에닐 또는 피리디닐 라디칼로부터 선택됨), 바람직하게는 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, SO₂NHR⁹ 또는 NR¹⁰R¹¹ 라디칼로부터 선택되는 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의 치환되며, 더욱 바람직하게는 할로겐 원자 및 알킬, 알콕시, SO₂NHR⁹ 또는 NR¹⁰R¹¹ 라디칼로부터 선택되는 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의 치환된다(R⁹는 바람직하게는 수소 원자를 나타내고, R¹⁰ 및 R¹¹은 바람직하게는 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 라디칼을 나타냄). Z 라디칼은 바람직하게는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 알킬렌 라디칼, 특히 -(CH₂)_p- 라디칼 (이때의 p는 1 내지 3의 정수를 나타내며, 바람직하게는 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 1임)을 나타낸다. 바람직하게는 R⁵ 및 R⁶은 또한 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R⁶은 또한 이들과 부착된 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를

포함한 4 내지 7원의 헤테로사이클을 형성하며, 여기서의 상기 헤�테로사이클은 바람직하게는 1 내지 3개의 알킬 라디칼(바람직하게는 1 내지 3개의 메틸 라디칼)에 의해 임의 치환되는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐 라디칼 중 하나이고, 훨씬 더욱 바람직하게는 여기서의 R⁵ 및 R⁶은 알킬 또는 알콕시카르보닐 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나(특히 R⁵ 및 R⁶은 각각 메틸 라디칼 또는 tert-부톡시카르보닐임), 또는 R⁵ 및 R⁶은 이들과 부착된 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 여기서의 상기 헤�테로사이클은 바람직하게는 1 내지 3개의 알킬 라디칼(바람직하게는 1 내지 3개의 메틸 라디칼)에 의해 임의 치환되는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐 라디칼 중 하나이다. R¹⁸은 바람직하게는 수소 원자를 나타내거나 또는 메틸 또는 에틸 라디칼을 나타낸다.

추가로, R⁷, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R²⁶, R²⁷, R³⁹ 및 R⁴⁰ 라디칼은 바람직하게는 수소 원자 및 메틸 라디칼로부터 독립적으로 선택되고, R⁸, R¹⁴, R¹⁷, R²⁸ 및 R⁴¹ 라디칼은 바람직하게는 수소 원자 및 메틸 또는 벤질 라디칼로부터 독립적으로 선택된다.

추가로, R¹⁹ 및 R²⁰과 관련하여서는, R¹⁹가 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 라디칼 또는 벤질 라디칼을 나타내고 R²⁰이 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내는 경우 및 R¹⁹ 및 R²⁰이 이들과 부착된 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 여기서의 상기 헤�테로사이클이 바람직하게는 1 내지 3개의 알킬 라디칼(바람직하게는 1 내지 3개의 메틸 라디칼)에 의해 임의 치환되는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐 라디칼 중 하나인 경우가 바람직할 것이다.

추가로, R²¹ 및 R²²과 관련하여서는, R²¹이 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 라디칼 또는 벤질 라디칼을 나타내고 R²²이 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내는 경우 및 R²¹ 및 R²²이 이들과 부착된 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 여기서의 상기 헤�테로사이클이 바람직하게는 임의 치환되는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐 라디칼 중 하나인 경우가 바람직할 것이다. R³², R³³ 및 R³⁴ 라디칼과 관련하여서는, R³² 및 R³³이 수소 원자 및 알킬 라디칼, 바람직하게는 수소 원자 및 메틸 라디칼로부터 독립적으로 선택되고(R³² 및 R³³은 둘다 훨씬 더욱 바람직하게는 수소 원자를 나타냄) R³⁴가 수소 원자이나 또는 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼 또는 알킬 라디칼을 나타내는 경우가 바람직하다(R³⁴는 훨씬 더욱 바람직하게는 수소 원자이나 또는 메틸 또는 폐닐 라디칼임).

추가로, R³⁵ 및 R³⁶과 관련하여서는, R³⁵ 및 R³⁶이 이들과 부착된 탄소 원자와 함께 인다닐 라디칼을 형성하거나, 또는 R³⁵ 및 R³⁶이 이들과 부착된 탄소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5 내지 7원의 포화 헤�테로사이클을 형성하며, 상기 헤�테로사이클의 질소 원자가 알킬 라디칼 및 벤질 라디칼로부터 선택되는 라디칼에 의해 임의 치환되는 경우가 바람직할 것이다.

추가로, R³⁷ 및 R³⁸과 관련하여서는, R³⁷ 및 R³⁸이 독립적으로 알킬 라디칼로부터 선택되는 라디칼을 나타내는 경우가 바람직할 것이다.

마지막으로, R⁴가 1 내지 4회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내는 경우에는, 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼 및 2,3,4,5-테트라플루오로페닐 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는(특히 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 치환됨) 카르보시클릭 및 헤�테로시클릭 아릴 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, R⁴가 1 내지 4회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 아릴 라디칼인 경우에 R⁴가 할로겐 원자, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼, 3,4,5-트리 할로페닐 라디칼 및 2,3,4,5-테트라플루오로페닐 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 또는 2회 임의 치환되는(특히 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 또는 2회 치환됨) 카르보시클릭 및 헤�테로시클릭 아릴 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택된다.

더욱 바람직하게는, Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 사용되는 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물은 다음과 같은 특징 중 하나 이상을 포함한다:

- R¹이 알킬, 시클로알킬 또는 -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 라디칼을 나타내거나,
- R²가 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내거나,
- R³이 수소 원자를 나타내거나 또는 할로겐 원자 또는 메톡시 라디칼을 나타내거나,
- R⁴가 알킬, -CH₂-NR²¹R²² 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 (특히 1 내지 3회) 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타낸다.

또한, 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용되는 화학식 I, 화학식 I', 화학식 I'', 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물은 다음과 같은 특징 중 하나 이상을 포함한다:

- R¹이 -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 라디칼을 나타내거나,
- R²가 수소 원자를 나타내거나,
- R³이 수소 원자 또는 할로겐 원자 (상기 할로겐 원자는 바람직하게는 염소 또는 브롬 원자임)를 나타내거나,
- R⁴가 알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 또한 1 내지 4개 (바람직하게는 1 내지 3개)의 할로겐 원자 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼에 의해 임의 치환되는 폐닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐 라디칼을 나타낸다.

훨씬 더욱 특히 바람직한 방식에서, Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 사용되는 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물은 다음과 같은 특징 중 하나 이상을 포함한다:

- R³이 수소 원자 또는 염소 원자를 나타내거나 (더욱 바람직하게는 수소 원자를 나타냄),
- R⁴가 알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 또한 1 내지 4개 (바람직하게는 1 내지 3개)의 할로겐 원자에 의해 임의 치환되는 폐닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐 라디칼을 나타낸다 (특히 R⁴는 알킬 라디칼을 나타내고, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한 알킬 라디칼을 나타내며, 더욱 바람직하게는 또한 메틸 또는 에틸 라디칼을 나타냄).

본 발명의 특별한 변형에 따르면, W는 O를 나타낸다. 이러한 특별한 경우에서는, R¹이 아릴 라디칼, 특히 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타내는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, W가 O를 나타내는 경우에는 언제나 R¹이 할로겐 원자 (상기 할로겐 원자는 바람직하게는 불소 원자임)에 의해 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타내는 것이 바람직하다.

본 발명의 특별한 측면에 따라, R⁴는 폐닐 라디칼을 나타내거나, 또는 할로겐 원자, 트리플루오로메틸 라디칼 및 트리플루오로메톡시 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택되는 (바람직하게는 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택됨) 치환기에 의해 1 내지 4회 (바람직하게는 1 내지 3회) 임의 치환되는 5 또는 6원의 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타낸다. 특히, 임의 치환되는 5 또는 6원의 상기 헤�테로시클릭 아릴은 임의 치환되는 피리딘, 티오펜, 푸란 또는 피롤 고리이다.

또 다른 특별한 측면에 따라, W가 S를 나타내고, R³이 수소 원자를 나타내고, 치환기 -NR¹R² (R¹ 및 R²에 대하여 앞서 언급한 바람직한 선호도가 적용될 수 있음)가 벤조티아졸디온 고리의 5 위치에 부착되어 있으며, R⁴가 알킬, 시클로알킬알킬, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ 및 -CH²-NR²¹R²² 라디칼로부터 선택 (본 발명의 이러한 특별한 측면에 따를 때, R⁴는 바람직하게는 알킬 또는 시클로알킬알킬이며, 더욱 바람직하게는 알킬임)된 화학식 I의 화합물이 Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 억제용 의약의 제조에 사용된다.

바람직하게는, 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 하기 하는 질환/하기하는 장애로부터 선택되는 질환의 치료용 의약의 제조에 사용된다: 종양성 증식 질환, 특히 암, 비-종양성 증식 질환, 신경퇴행성 질환, 기생충 질환, 바이러스 감염, 자연적인 탈모증, 외인성 물질에 의해 유발된 탈모증, 방사선에 의해 유발된 탈모증, 자가면역 질환, 이식 거부반응, 염증성 질환 및 알러지.

매우 특히, 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 암, 특히 유방암, 림프종, 두경부암, 폐암, 결장암, 전립선암 및 췌장암의 치료용 의약의 제조에 사용될 수 있다.

특별한 변형에 따라, 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 자연적인 탈모증, 외인성 물질에 의해 유발된 탈모증 또는 방사선에 의해 유발된 탈모증의 치료용 의약의 제조에 사용될 수 있다.

본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 및 이들의 염에 관한 것이다:



상기 식 중,

R¹은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 시클로알킬, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 라디칼 또는 -CHR³⁵R³⁶ 라디칼을 나타내고{여기서, R³⁵ 및 R³⁶은 이들과 부착된 탄소 원자와 함께 인다닐 또는 테트랄리닐 라디칼을 형성하거나, 또는 R³⁵ 및 R³⁶은 또한 이들과 부착된 탄소 원자와 함께, 0, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5 내지 7원의 포화 헤테로사이클을 형성하며, 상기 헤�테로사이클의 질소 원자는 알킬 라디칼 및 벤질 라디칼로부터 선택되는 라디칼에 의해 임의 치환되고,

X는 결합을 나타내거나 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

Y는 3 내지 7원의 고리로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 융합 고리를 함유한 탄소-함유 포화 시클릭 고리계를 나타내거나, 또는 Y는 0, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 N 또는 CH 원에 의해 X 라디칼에 부착되어 있으며 또한 -CHR⁷-، -CO-， -NR⁸-， -O- 및 -S-로부터 독립적으로 선택되는 2 내지 6개의 추가 고리원을 함유하는 포화 헤테로사이클을 나타내거나 (여기서, R⁷은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R⁸은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄), 또는 Y는 또한 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO₂NHR⁹ 라디칼 및 NR¹⁰R¹¹ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내고 (R⁹는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

Z는 결합을 나타내거나 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

R⁵ 및 R⁶은 수소 원자, 알킬, 아르알킬 또는 -(CH₂)_n-OH 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나 (여기서, n은 1 내지 6의 정수를 나타냄),

또는 R⁵는 알콕시카르보닐, 할로알콕시카르보닐 또는 아르알콕시카르보닐 라디칼을 나타내고, R⁶은 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내거나,

또는 R⁵ 및 R⁶은 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR¹²R¹³-,-O-, -S- 및 -NR¹⁴- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (R¹² 및 R¹³은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R¹⁴는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R¹⁴는 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄),

W가 O를 나타내는 경우에는 R¹은 또한 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 아릴 라디칼을 추가로 나타낼 수도 있고,

R²는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나;

또는 R¹ 및 R²는 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한 4 내지 8원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR¹⁵R¹⁶-,-O-, -S- 및 -NR¹⁷- 라디칼로부터 독립적으로 선택되고 (여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R¹⁷은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄);

R³은 수소 원자를 나타내거나 또는 할로겐 원자 또는 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 알킬티오 라디칼을 나타내고;

R⁴는 -CH₂-Ar 라디칼을 나타내거나 (여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 NR⁴¹R⁴³ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 (특히 1 내지 3회) 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타내고,

R⁴² 및 R⁴³은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁴² 및 R⁴³은 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR⁴⁴R⁴⁵-,-O-, -S- 및 -NR⁴⁶- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R⁴⁴ 및 R⁴⁵은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R⁴⁶은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타냄).

이들 화합물은 Cdc25 포스파타제 억제제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 및(또는) CD45 포스파타제 억제제로서 사용될 수 있다.

또한, 본 발명은 의약으로서의 상기 화학식 II의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염에 관한 것이기도 하다. 추가로, 본 발명은 화학식 II의 화합물 중 하나 또는 이의 제약상 허용되는 염을 활성 성분으로서 포함하고 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

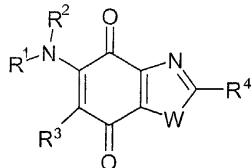
또한, 본 발명은 Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 및(또는) CD45 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 있어서 상기 화학식 II의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이기도 하다. 바람직하게는, 상기 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 하기하는 질환/하기하는 장애로부터 선택되는 질환의 치료용 의약의 제조에 사용된다: 종양성 증식 질환, 특히 암, 비-종양성 증식 질환, 신경퇴행성 질환, 기생충 질환, 바이러스 감염, 자연적인 탈모증, 외인성 물질에 의해 유발된 탈모증, 방사선에 의해 유발된 탈모증, 자가면역 질환, 이식 거부반응, 염증성 질환 및 알러지. 매우 특히, 상기 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 암, 특히 유방암, 림프종, 두경부암, 폐암, 결장암, 전립선암 및 췌장암의 치료용 의약의 제조에 사용될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 R¹, R², R³ 및 W의 정의에 대하여 앞서 언급한 바람직한 선호도가 필요에 따라 변경되어 화학식 II의 화합물의 R¹, R², R³ 및 W의 정의에 적용될 수 있다.

특히, 화학식 II의 화합물의 4가지 변형체가 구별될 수 있다.

- 제1 변형에 따라, 화학식 II의 화합물은 또한 하기 화학식 II₁에 상응한다:

<화학식 II₁>

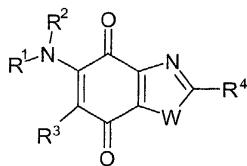


상기 식 중,

W는 S를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 II에서와 동일한 의미를 가짐.

- 제2 변형에 따라, 화학식 II의 화합물은 또한 하기 화학식 II₂에 상응한다:

<화학식 II₂>

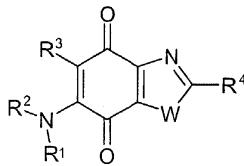


상기 식 중,

W는 O를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 II에서와 동일한 의미를 가짐.

- 제3 변형에 따라, 화학식 II의 화합물은 또한 하기 화학식 II₃에 상응한다:

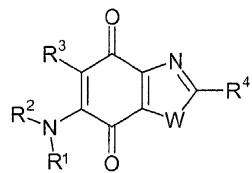
<화학식 II₃>



상기 식 중,

W는 S를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 II에서와 동일한 의미를 가짐.

- 제4 변형에 따라, 화학식 II의 화합물은 또한 하기 화학식 II₄에 상응한다:

<화학식 II₄>

상기 식 중,

W는 O를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 II에서와 동일한 의미를 가짐.

추가로, R⁴와 관련하여, R⁴는 화학식 II의 화합물의 가능한 변형 중 하나에 따라 -CH₂-Ar 라디칼을 나타낸다. 이러한 경우에는, R⁴가 -CH₂-Ar 라디칼 (여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타냄)인 것이 바람직할 것이다. 더욱 바람직하게는, R⁴가 -CH₂-Ar 라디칼 (여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬 또는 할로알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타냄)을 나타낸다. 또한, 더욱 바람직하게는, R⁴가 -CH₂-Ar 라디칼 {여기서, Ar은 할로겐 원자 (바람직하게는 염소 및 불소 원자로부터 선택되는 할로겐 원자)에 의해 1 내지 4회 (특히 1 내지 3회, 더욱 특히 1 또는 2회) 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타냄}을 나타낸다.

화학식 II의 화합물의 또 다른 변형에 따라, R⁴는 비페닐 라디칼, 특히 4-페닐-페닐 라디칼을 나타낸다.

본 발명에 따라, 하기하는 화학식 II의 화합물 및 이들의 염이 바람직하다:

- 2-(1,1'-비페닐-4-일)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-벤질-C-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,6-디클로로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(1-나프틸메틸)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온.

하기 화학식 III의 화합물을 정의하자면, R¹, R², R³ 및 W는 화학식 I에서 정의한 바와 같고, R⁴는 화학식 I 또는 화학식 II에서 정의한 바와 같다:

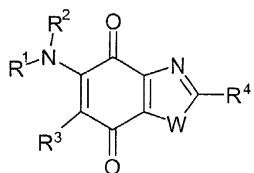


화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 R¹, R², R³ 및 W의 정의에 대하여 앞서 언급한 바와 같이 선호도가 필요에 따라 변경되어 화학식 III의 화합물의 R¹, R², R³ 및 W의 정의에 적용될 수 있다.

특히, 화학식 III의 화합물의 4가지 변형체가 구별될 수 있다.

- 제1 변형에 따라, 화학식 III의 화합물은 또한 하기 화학식 III₁에 상응한다:

<화학식 III₁>

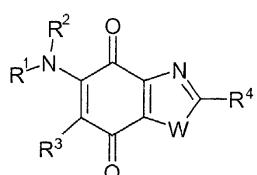


상기 식 중,

W는 S를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 III에서와 동일한 의미를 가짐.

- 제2 변형에 따라, 화학식 III의 화합물은 또한 하기 화학식 III₂에 상응한다:

<화학식 III₂>

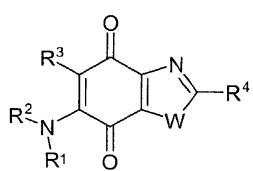


상기 식 중,

W는 O를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 III에서와 동일한 의미를 가짐.

- 제3 변형에 따라, 화학식 III의 화합물은 또한 하기 화학식 III₃에 상응한다:

<화학식 III₃>

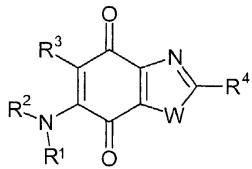


상기 식 중,

W는 S를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 III에서와 동일한 의미를 가짐.

- 제4 변형에 따라, 화학식 III의 화합물은 또한 하기 화학식 III₄에 상응한다:

<화학식 III₄>



상기 식 중,

W는 O를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 화학식 III에서와 동일한 의미를 가짐.

특히, 다음과 같은 특징 중 하나 이상을 포함하는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물이 바람직하다:

- R¹이 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, -(CH₂)_n-X-Y, -(CH₂)_n-Z-NR⁵R⁶ 또는 -CHR³⁵R³⁶ 라디칼을 나타내거나,
- R²가 수소 원자를 나타내거나 또는 메틸, 에틸 또는 벤질 라디칼을 나타내거나,
- R¹ 및 R²가 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자(바람직하게는 2개의 헤테로원자)를 포함한 4 내지 8원(바람직하게는 5 내지 7원, 특히 6원)의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CH₂- , -O- 및 -NR¹⁷- 라디칼 {바람직하게는 -CH₂- 및 -NR¹⁷- 라디칼 (이 때의 R¹⁷은 메틸 또는 벤질 라디칼을 나타냄)}로부터 독립적으로 선택되거나,
- R³이 수소 원자를 나타내거나 또는 할로겐 원자 또는 알킬, 알콕시 또는 알킬티오 라디칼을 나타내거나,
- R⁴가 알킬, -(CH₂)_n-COOR¹⁸ 또는 -(CH₂)_n-CO-NR¹⁹R²⁰ 또는 -(CH₂)_n-NR²¹R²² 라디칼을 나타내거나, 또는 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회(특히 1 내지 3회) 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 또한 -CH₂-Ar 라디칼(여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타냄)을 나타낸다.

다음과 같은 특징 중 하나 이상을 포함하는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물이 더 옥 특히 바람직하다:

- R¹이 -(CH₂)_n-Z-NR⁵R⁶ 라디칼을 나타내거나,
- R²가 수소 원자를 나타내거나,
- R³이 수소 원자 또는 할로겐 원자(상기 할로겐 원자는 바람직하게는 염소 또는 브롬 원자임)를 나타내거나,
- R⁴가 알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 또한 1 내지 4개(바람직하게는 1 내지 3개)의 할로겐 원자 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼에 의해 임의 치환되는 폐닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 또한 -CH₂-Ar 라디칼(여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회(바람직하게는 1 내지 3회) 임의 치환되는 폐닐 또는 나프틸 라디칼을 나타냄)을 나타낸다.

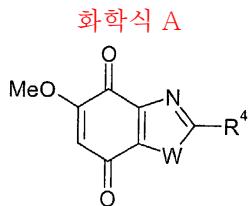
다음과 같은 특징 중 하나 이상을 포함하는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물이 매우 특히 바람직하다:

● R^3 이 수소 원자 또는 염소 원자를 나타내거나 (더욱 바람직하게는 수소 원자를 나타냄),

● R^4 가 알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R^4 가 또한 라디칼의 방향족 부분상에서 1 내지 4개 (바람직하게는 1 내지 3개)의 할로겐 원자에 의해 임의 치환되는 폐닐, 피리딜, 티에닐, 푸라닐, 벤질 또는 나프틸메틸 라디칼을 나타낸다.

유리하게는, 화학식 III, 화학식 III_1 , 화학식 III_2 , 화학식 III_3 또는 화학식 III_4 의 화합물 (특히 화학식 I, 화학식 I_1 , 화학식 I_2 , 화학식 I_3 또는 화학식 I_4 의 화합물, 또는 화학식 II, 화학식 II_1 , 화학식 II_2 , 화학식 II_3 또는 화학식 II_4 의 화합물)은 선택적인 제조 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 방법은 벤조티아졸-4,7-디온 또는 벤조옥사졸-4,7-디온 핵의 5 위치 또는 6 위치에서의 치환을 가능케 하여, 화학식 III_3 의 화합물에는 상응하지 않는 화학식 III_1 의 화합물을 수득할 수 있거나 (또는 그 반대), 또는 화학식 III_4 의 화합물에는 상응하지 않는 화학식 III_2 의 화합물을 수득할 수도 있다 (또는 그 반대).

따라서, 우선적으로 본 발명은 앞서 정의한 바와 같으며 R^3 은 수소 원자를 나타내는 화학식 III_1 또는 화학식 III_2 의 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 하기 화학식 A의 화합물을 양성자성 용매 중에서 바람직하게는 20°C 내지 용매의 비등점 사이의 온도에서 화학식 R^1R^2NH 의 아민과 반응시킨다는 점을 특징으로 한다:



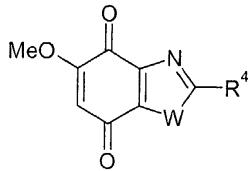
상기 식 중,

W는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고,

R^4 는 화학식 III_1 또는 화학식 III_2 에서와 동일한 의미를 갖는다.

특히, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같으며 R^3 은 수소 원자를 나타내는 화학식 I_1 또는 화학식 I_2 의 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 하기 화학식 A의 화합물을 양성자성 용매 중에서 바람직하게는 20°C 내지 용매의 비등점 사이의 온도에서 화학식 R^1R^2NH 의 아민과 반응시킨다는 점을 특징으로 한다:

<화학식 A>



상기 식 중,

W는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고,

R^4 는 화학식 I_1 또는 화학식 I_2 에서와 동일한 의미를 갖는다.

바람직하게는, 상술한 방법에서의 양성자성 용매는 에탄올 및 메탄올로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 우선적으로 앞서 정의한 바와 같으며 R³은 수소 원자를 나타내는 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 하기 화학식 K의 화합물을 양성자성 용매 중에서 바람직하게는 20°C 내지 용매의 비등점 사이의 온도에서 화학식 R¹R²NH의 아민과 반응시킨다는 점을 특징으로 한다:



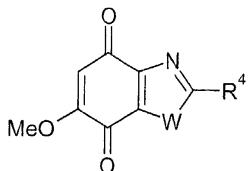
상기 식 중,

W는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고,

R⁴는 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄에서와 동일한 의미를 갖는다.

특히, 본 발명은 앞서 정의한 바와 같으며 R³은 수소 원자를 나타내는 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 하기 화학식 K의 화합물을 양성자성 용매 중에서 바람직하게는 20°C 내지 용매의 비등점 사이의 온도에서 화학식 R¹R²NH의 아민과 반응시킨다는 점을 특징으로 한다:

<화학식 K>



상기 식 중,

W는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고,

R⁴는 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄에서와 동일한 의미를 갖는다.

바람직하게는, 상술한 방법에서의 양성자성 용매는 에탄올 및 메탄올로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 신규한 생성물로서 W 및 R⁴가 앞서 나타낸 의미를 갖는 화학식 A의 화합물 및 그의 염에 관한 것이기도 하지만, W가 황 원자를 나타내는 경우에는 R⁴가 메틸은 아님을 이해해야 한다.

따라서, 본 발명은 특히 신규한 생성물로서 W가 산소 원자를 나타내는 화학식 A의 화합물 (이하, 화학식 A'의 화합물) 및 그의 염에 관한 것이다.

유사하게, 본 발명은 W가 황 원자를 나타내고, R⁴는 앞서 나타낸 의미를 갖지만 메틸을 나타내지는 않는 화학식 A의 화합물 (이하, 화학식 A''의 화합물) 및 그의 염에 관한 것이다. 바람직하게는, 화학식 A''의 화합물 또는 그의 염에서 R⁴는 앞서 나타낸 의미를 갖지만 알킬을 나타내지는 않는다.

또한, 본 발명은 신규한 생성물로서 W 및 R⁴가 앞서 나타낸 의미를 갖는 화학식 K의 화합물 및 그의 염에 관한 것이기도 하지만, W가 황 원자를 나타내는 경우에는 R⁴가 폐닐기는 아님(단, 치환된 폐닐기일 수는 있음)을 이해해야 한다.

따라서, 본 발명은 특히 신규한 생성물로서 W가 산소 원자를 나타내는 화학식 K의 화합물(이하, 화학식 K'의 화합물) 및 그의 염에 관한 것이다.

유사하게, 본 발명은 W가 황 원자를 나타내고, R⁴는 앞서 나타낸 의미를 갖지만 폐닐기는 아닌(단, 치환된 폐닐기일 수는 있음) 화학식 K의 화합물(이하, 화학식 K''의 화합물) 및 그의 염에 관한 것이다. 바람직하게는, 화학식 K''의 화합물 또는 그의 염에서 R⁴는 1개 이상의 할로겐 원자에 의해 치환되는 폐닐기를 나타내거나 또는 R⁴는 또한 알킬 라디칼을 나타낸다.

또한, 본 발명은 하기하는 화합물로부터 선택되는 화학식 III의 화합물 및 이들의 염에 관한 것이다:

- 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(4-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(1-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(1,1'-비페닐-4-일)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(4-부틸페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,

- 2-(2,3-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-벤질-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,3-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,6-디클로로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(1-나프ти메틸)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,

- 2-(3-클로로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-에틸페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-헥실-1,3-벤조티아졸-4,7-디온.

또한, 특히 본 발명은 하기하는 화학식 III의 화합물 및 이들의 염에 관한 것이기도 하다:

- 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(4-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온.

상술한 화학식 III의 화합물 및 그의 염 중에서도, 하기하는 화합물 및 그의 염이 바람직하다:

- 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-((2-피롤리딘-1-일에틸)아미노)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,

- 2-(4-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프탈)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,3-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,3-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,6-디클로로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-클로로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,

- 2-(4-플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-((2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-에틸페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온.

상술한 화학식 III의 화합물 및 그의 염 중에서도, 하기하는 화합물 및 그의 염이 특히 바람직하다:

- 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(4-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,3-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,3-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2,6-디클로로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(2-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,

- 2-(3-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온,
- 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온.

상술한 화학식 III의 화합물 및 그의 염 중에서도, 하기하는 화합물 및 그의 염이 더욱 특히 바람직하다:

- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온,
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온.

또한, 본 발명은 의약으로서의 상기 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염에 관한 것이기도 하다. 추가로, 본 발명은 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 중 하나 또는 이의 제약상 허용되는 염을 활성 성분으로서 포함하고 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 Cdc25 포스파타제, 특히 Cdc25-C 포스파타제 및(또는) CD45 포스파타제의 억제용 의약의 제조에 있어서 상기 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이기도 하다. 바람직하게는, 상기 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 하기하는 질환/하기하는 장애로부터 선택되는 질환의 치료용 의약의 제조에 사용된다: 종양성 증식 질환, 특히 암, 비-종양성 증식 질환, 신경퇴행성 질환, 기생충 질환, 바이러스 감염, 자연적인 탈모증, 외인성 물질에 의해 유발된 탈모증, 방사선에 의해 유발된 탈모증, 자가면역 질환, 이식 거부반응, 염증성 질환 및 알러지. 매우 특히, 상기 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 암, 특히 유방암, 림프종, 두경부암, 폐암, 결장암, 전립선암 및 췌장암의 치료용 의약의 제조에 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물, 또는 화학식 II, 화학식 II₁, 화학식 II₂, 화학식 II₃ 또는 화학식 II₄의 화합물, 또는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물)은 종양성 증식 질환, 특히 암, 비-종양성 증식 질환, 신경퇴행성 질환, 기생충 질환, 바이러스 감염, 자연적인 탈모증, 외인성 물질에 의해 유발된 탈모증, 방사선에 의해 유발된 탈모증, 자가면역 질환, 이식 거부반응, 염증성 질환 및 알러지의 치료 방법에 사용될 수도 있으며, 상기 방법은 치료 유효 투여량의 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물, 또는 화학식 II, 화학식 II₁, 화학식 II₂, 화학식 II₃ 또는 화학식 II₄의 화합물, 또는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물을 종양성 증식 질환, 특히 암, 비-종양성 증식 질환, 신경퇴행성 질환, 기생충 질환, 바이러스 감염, 자연적인 탈모증, 외인성 물질에 의해 유발된 탈모증, 방사선에 의해 유발된 탈모증, 자가면역 질환, 이식 거부반응, 염증성 질환 및 알러지의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 화합물 (즉, 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물, 또는 화학식 II, 화학식 II₁, 화학식 II₂, 화학식 II₃ 또는 화학식 II₄의 화합물, 또는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물)을 함유하는 제약 조성물은 고체 형태, 예를 들어 산제, 과립제, 정제, 젤라틴 캡슐제, 리포좀제 또는 좌제의 형태로 제공될 수 있다. 적절한 고체 지지체의 예로는 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐파리딘 및 왁스 등을 들 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물, 또는 화학식 II, 화학식 II₁, 화학식 II₂, 화학식 II₃ 또는 화학식 II₄의 화합물, 또는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화

합물)을 함유하는 제약 조성물은 액체 형태, 예를 들어 용액제, 에멀젼제, 혼탁액제 또는 시럽제의 형태로 제공될 수 있다. 적절한 액체 지지체의 예로는 물, 물 중의 비율을 변화시킨 유기 용매, 예를 들어 글리세롤 또는 글리콜 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

본 발명에 따른 의약의 투여는 국소, 경구, 또는 근육내 주사 등에 의한 비경구 경로로 수행될 수 있다.

화학식 I, 화학식 I₁, 화학식 I₂, 화학식 I₃ 또는 화학식 I₄의 화합물, 또는 화학식 II, 화학식 II₁, 화학식 II₂, 화학식 II₃ 또는 화학식 II₄의 화합물, 또는 화학식 III, 화학식 III₁, 화학식 III₂, 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물의 투여량은 사용되는 활성 화합물의 유형에 따라 0.1 mg 내지 10 g 사이이다.

본 발명에 따른 의약, 제약 조성물 및 용도에 있어서, 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물에 대한 바람직한 선호도가 필요에 따라 변경되어 적용될 수 있음을 물론이다.

화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물은 후술하는 방법으로 제조될 수 있다.

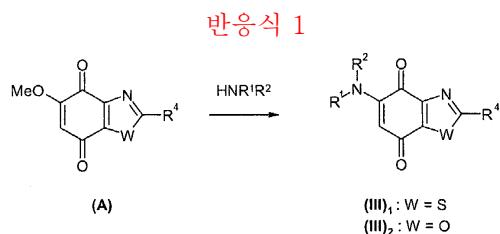
화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 제조

후술하는 제조 방법은 예시하기 위한 것이며, 당업자는 이러한 방법에 시약 및 반응 조건과 기술 둘다와 관련하여 유용하다고 여겨지는 변형을 가할 수 있다.

본 발명에 따라, 후술하는 방법을 이용하여 화학식 III₃의 화합물에는 상응하지 않는 화학식 III₁의 화합물을 수득할 수 있거나 (또는 그 반대), 또는 화학식 III₄의 화합물에는 상응하지 않는 화학식 III₂의 화합물을 수득할 수도 있다 (또는 그 반대). 이 방법을 필요에 따라 변경시켜 이용하면, 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 위치선택적으로 수득할 수 있음이 명백하다. 따라서, 화학식 III의 화합물을 수득하는 방법만을 후술한다.

A) 화학식 III₁ 또는 화학식 III₂의 화합물의 위치이성질체의 제조 방법

일반적으로, R³이 H를 나타내는 화학식 III₁ 또는 화학식 III₂의 화합물은 하기 반응식 1에 예시한 방법에 따라 제조할 수 있다:



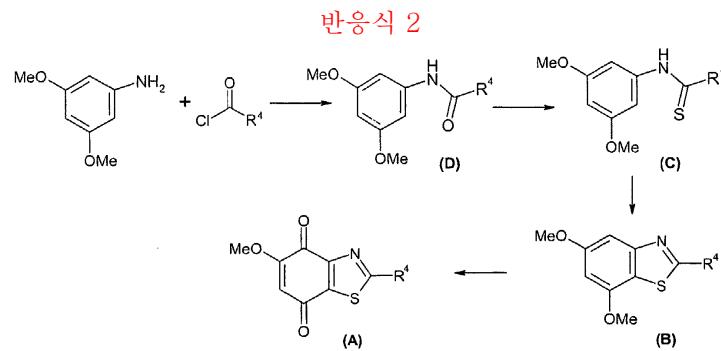
상기한 방법에 따라, 화학식 A의 화합물을 메탄올 또는 에탄올 등과 같은 양성자성 용매 중에서 바람직하게는 25°C 내지 용매의 비등점 사이의 온도에서 화학식 R¹R²NH의 아민으로 처리하면, W, R¹, R² 및 R⁴가 상기 정의한 바와 같고 R³이 H를 나타내는 화학식 III₁ 또는 화학식 III₂의 화합물이 수득된다 [Yasuyuki Kita et al., J. Org. Chem. (1996), 61, 223-227].

또한, 벤조티아졸디온 또는 벤즈옥사졸디온 핵의 6 위치를 치환시키고자 하는 경우 (R³ ≠ H인 화학식 III₁ 또는 화학식 III₂의 화합물)에는, 당업자에게 공지된 조건을 이용한 추가의 치환을 수행하는 것으로 충분하다.

i) W가 황 원자를 나타내는 경우

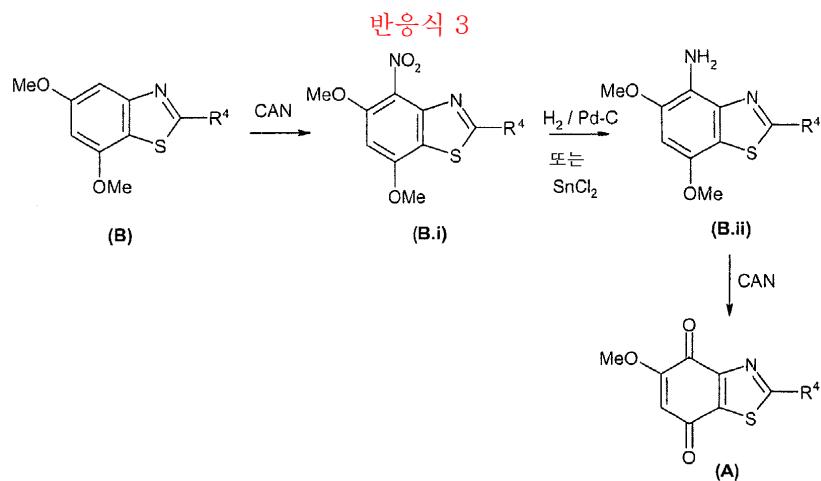
화학식 A의 중간체의 제조

W가 황 원자를 나타내는 경우, 화학식 A의 중간체는 하기 반응식 2의 방법에 따라 제조할 수 있다:



R^4 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 A의 화합물은 화학식 B의 화합물을 예를 들어 주위 온도에서의 격렬한 교반하에 아세트산 중의 산화크롬 (VI)으로 처리하여 산화적 탈메틸화시키거나 [J. M. de L. Vanderlei et al., Tetrahedron: Asymmetry (1997), 8 (16), 2781–2785], 또는 인몰리브덴산 및 포름산 존재하의 50% 과산화수소 용액으로 처리하거나 [A. S. Chida et al., Synth Commun (2001), 5, 657–660], 또는 H_2O/THF 혼합물 중의 디클로로디시아노퀴논 (DDQ)으로 처리하거나 [K. Narayanan, Heterocycles (1991), 10, 2005–2014], 또는 동물량의 아세토니트릴/물 또는 에틸 아세테이트/물 혼합물 중의 질산세륨암모늄으로 처리하여 수득할 수 있다.

화학식 B.i의 니트로화된 화합물은, 화학식 B의 화합물을 질산세륨암모늄 (CAN)으로 처리하여 수득할 수 있다. 화학식 A의 화합물은, 이후에 탄소상 팔라듐의 존재하에서의 수소의 작용 또는 염화주석의 작용에 의해 니트로기를 환원시켜 화학식 B.ii의 중간체를 수득한 후에 이것을 질산세륨암모늄의 작용을 통해 산화시켜 화학식 A의 퀴논을 최종적으로 생성함으로써 수득할 수 있다 (이하의 반응식 3 참조, [K. Mohri et al., Chem Pharm Bull, (1998), 12, 1872–1877]):



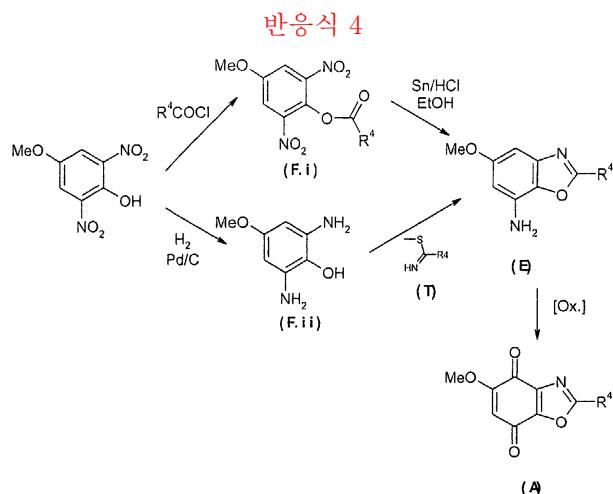
화학식 B의 중간체의 제조

R^4 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 B의 화합물은 3,5-디메톡시아닐린으로부터 3 단계로 수득할 수 있으며 [M. A. Lyon et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, (1999), 437–442], 3,5-디메톡시아닐린을 당업자에게 공지된 표준 방법에 따라 상응하는 산 염화물의 작용을 통해 아미드 (D)로 전환시킨다. 이어서, 화학식 D의 아미드를 바람직하게는 80°C 내지 및 환류 온도 사이의 온도에서 소정의 시간 동안, 바람직하게는 2시간 내지 18시간 동안 건조 톨루엔 중의 로슨(Lawesson's) 시약으로 처리하거나, 또는 바람직하게는 85°C 내지 환류 온도 사이의 온도에서 DME 중의 오황화칼륨으로 처리하여 화학식 C의 티오아미드로 전환시킨다. 이어서, 화학식 C의 티오아미드를 제이콥슨(Jacobson)의 방법 [P. Jacobson, Chem. Ber. (1886), 19, 1067]에 따라 소다의 존재하에서 수성 매질 중의 폐리시안화칼륨으로 처리하여 화학식 B의 화합물을 생성한다.

ii) W가 산소 원자를 나타내는 경우

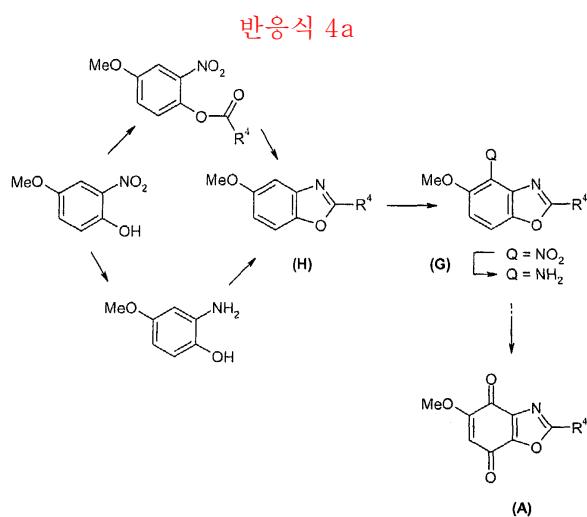
화학식 A의 중간체의 제조

W가 산소 원자를 나타내는 경우, 화학식 A의 중간체는 하기 반응식 4의 방법에 따라 제조할 수 있다:



R^4 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 A의 화합물은 4-메톡시-2,6-디니트로페놀로부터 3 단계로 수득할 수 있으며 (특히, 문헌 [P. Cotelle and J.-P. Catteau, Synth. Commun., 26, (1996), 4105-4112]), 4-메톡시-2,6-디니트로페놀을 일단 에스테르화시켜서 당업자에게 공지된 통상의 방법에 따라 화학식 F.i의 중간체를 생성하고, 이것을 탈수 조건하에서의 환원제 작용 (예를 들어 에탄올 중의 염화주석 및 염화수소, 문헌 [Y.A.M. Marghlan et al., Pakistan J. Sci. Ind. Res., 23, (1980), 166-168]에 기재되어 있는 바와 같음)에 노출시켜서, 화학식 E의 7-아미노-5-메톡시-벤즈옥사졸 유도체를 생성할 수 있다. 별법으로, 4-메톡시-2,6-디니트로페놀을 예를 들어 탄소상 팔라듐의 존재하에 수소의 작용으로 환원시킬 수 있으며, 이후에는 중간체 F.ii를 단리하지 않은 채로 이것을 에탄올 등과 같은 양성자성 용매 중에서 25°C 내지 용매의 비등점 사이의 온도에서 화학식 T의 티오이미데이트와 축합시켜 (특히, 문헌 [S. Rostamizadeh et al., J. Chem Res, Synop, 6, (2001), 227-228]에 기재된 방법에 따름), 화학식 E의 7-아미노-5-메톡시-벤즈옥사졸 유도체를 생성할 수 있다. 화학식 T의 티오이미데이트는 시판되는 것을 사용하거나 당업자에게 공지된 방법으로 제조한다. 이어서, 화학식 E의 화합물의 7-아미노기를 산화시켜서 전술한 방법에 따라 화학식 A의 화합물을 생성한다.

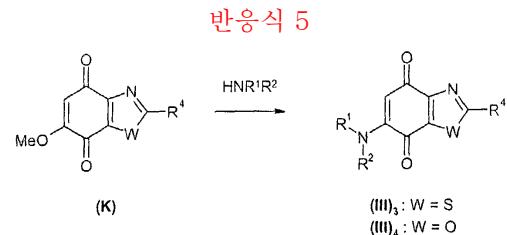
또한, W가 산소 원자를 나타내는 화학식 A의 중간체의 제조 방법 역시 하기 반응식 4a에 기재한 방법에 따라 파악할 수 있다:



반응식 4a에서 제시된 별법의 합성법에 따라, 4-메톡시-2-니트로페놀 (시판품)을 반응식 4의 탈수 에스테르화/환원시키거나 또는 전술한 바와 같이 환원시킨 후에 축합시켜서 화학식 H의 5-메톡시-벤즈옥사졸 유도체로 전환시킨다. 이어서, 앞서 상술한 방법 (반응식 3 참조)에 따라 화학식 H의 중간체를 니트로화시키고 상응하는 아민으로 환원시킨 후에, 전술한 바와 같이 화학식 A의 퀴논으로 산화시킨다.

B) 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물의 위치이성질체의 제조 방법

일반적으로, R³이 H를 나타내는 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물은 하기 반응식 5에 예시한 방법에 따라 제조할 수 있다:



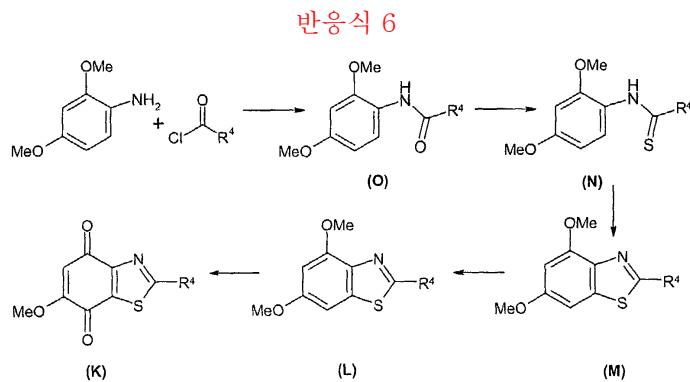
상기한 방법에 따라, 화학식 K의 화합물을 메탄올 또는 에탄올 등과 같은 양성자성 용매 중에서 바람직하게는 25°C 내지 용매의 비등점 사이의 온도에서 화학식 R¹R²NH의 아민으로 처리하면, W, R¹, R² 및 R⁴가 상기 정의한 바와 같고 R³이 H를 나타내는 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물이 수득된다 [Yasuyuki Kita et al., J. Org. Chem. (1996), 61, 223-227].

또한, 벤조티아졸디온 또는 벤즈옥사졸디온 핵의 6 위치를 치환시키고자 하는 경우 (R³ ≠ H인 화학식 III₃ 또는 화학식 III₄의 화합물)에는, 당업자에게 공지된 조건을 이용한 추가의 치환을 수행하는 것으로 충분하다.

i) W가 황 원자를 나타내는 경우

화학식 K의 중간체의 제조

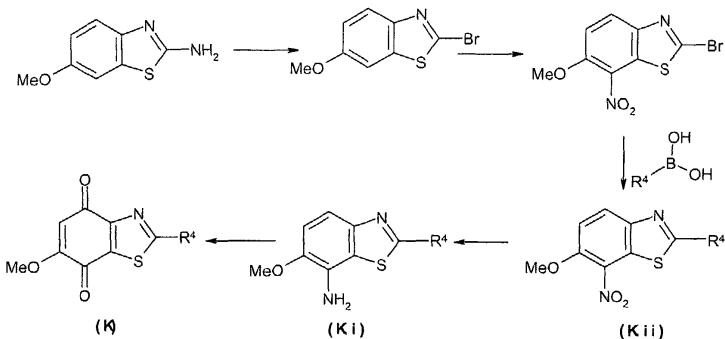
W가 황 원자를 나타내는 경우, 화학식 K의 중간체는 하기 반응식 6의 방법에 따라 제조할 수 있다:



R⁴가 상기 정의한 바와 같은 화학식 K의 화합물은, 화학식 A의 중간체의 제조에 관하여 기술한 것과 유사한 방법 (반응식 2 및 반응식 3 참조)에 따라 출발 생성물을 2,4-디메톡시아닐린 (시판품)으로 하여 수득할 수 있다.

또한, W가 황 원자를 나타내는 화학식 K의 중간체의 제조 방법 역시 하기 반응식 6a에 기재한 방법에 따라 파악할 수 있다:

반응식 6a



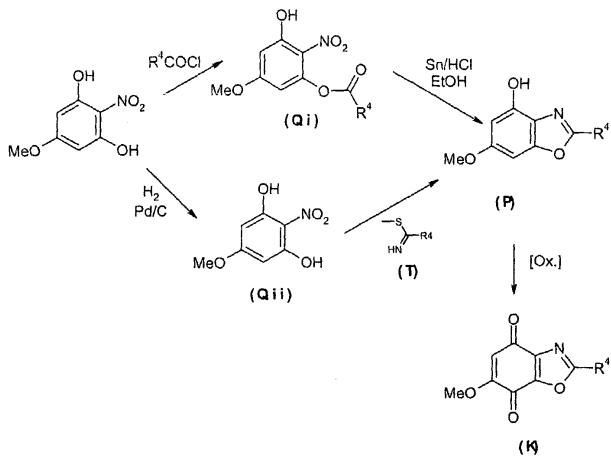
반응식 6a에서 제시된 별법의 합성법에 따라, 6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민(시판품)을 당업자에게 공지된 샌드마이어 방법에 따라 2-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸로 전환시키고, 이 자체를 당업자에게 공지된 방법에 따라 니트로화시켜서 2-브로모-6-메톡시-7-니트로-1,3-벤조티아졸을 수득한다. 이어서, 당업자에게 공지된 스즈끼 방법에 따른 보론산과의 축합으로 화학식 K.ii의 중간체를 수득한다. 화학식 K의 중간체는, 탄소상 팔라듐의 존재하에서의 수소의 작용 또는 염화주석의 작용에 의해 니트로기를 환원시켜 화학식 K.i의 중간체를 수득한 후에 이것을 인산수소나트륨 용액의 존재하에서 아세톤 중의 프레미 염의 작용으로 산화시켜 화학식 K의 퀴논을 수득한다 [G. R. Allen Jr et al., J Med Chem (1967), 10, 23].

ii) W가 산소 원자를 나타내는 경우

화학식 K의 중간체의 제조

W가 산소 원자를 나타내는 경우, 화학식 K의 중간체는 하기 반응식 7의 방법에 따라 제조할 수 있다:

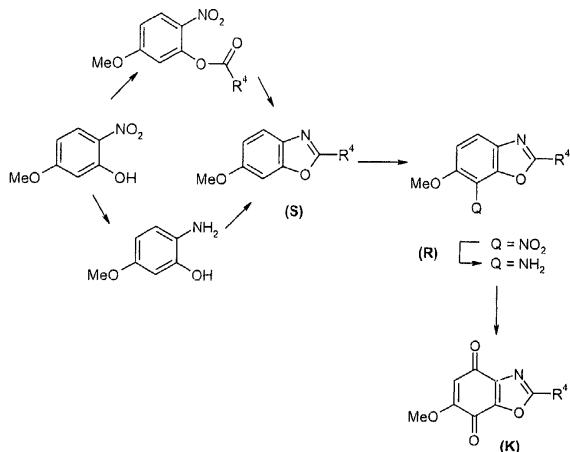
반응식 7



반응식 7의 방법은 반응식 4의 방법과 유사하지만, 여기서의 출발 생성물은 5-메톡시-2-니트로-레조르시놀 (특히 문헌 [J.F. Grove et al. J. Chem. Soc. (1956), 1956-1963]에 기재되어 있음)이다.

별법으로, 하기 반응식 8의 방법을 이용할 수도 있다:

반응식 8



상기한 방법에 따라, 5-메톡시-2-나트로페놀(시판품)을 반응식 4에 제시된 것과 같이 탈수 에스테르화/환원시키거나 또는 전술한 바와 같이 환원시킨 후에 축합시켜서 화학식 S의 6-메톡시-벤즈옥사졸 유도체로 전환시킨다. 이어서, 반응식 3의 방법에 따라 화학식 S의 중간체를 니트로화시키고 화학식 R의 상응하는 아민으로 환원시킨 후에, 전술한 바와 같이 화학식 K의 퀴논으로 산화시킨다.

본 명세서에서 언급한 온도와 관련하여, 용어 "대략 XX°C"는 해당 온도가 온도 XX°C의 ±10°C인 범위, 바람직하게는 온도 XX°C의 ±5°C인 범위에 상응함을 의미한다.

달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용한 모든 기술적 용어 및 학술적 용어는 본 발명이 속한 당업계의 당업자가 통상적으로 이해하고 있는 것과 동일한 의미를 갖는다. 유사하게, 본원에서 언급한 모든 간행물, 특히 출원서, 모든 특허 문헌 및 모든 기타 참조문헌은 참고로 도입된다.

하기하는 실시예는 상기한 절차를 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아님을 명심해야 한다.

실시예

체류 시간(r.t.) 및 분자 피크(MH⁺) 측정에 사용되는 방법

화합물을, 액체 크로마토그래피(LC)로 측정한 체류 시간(r.t.) (분 단위로 표시), 및 전기분무원이 장착된 단일 사극자 질량 분광계(마이크로매스(Micromass), 플랫폼(Platform) 모델)를 이용하여 50% 벨리에서의 해상도를 0.8 Da로 하여 질량 분광측정법으로 측정한 분자 피크(MH⁺)에 의해 특성화하였다.

하기 실시예 1 내지 7에서, 결과물에 대한 용출 조건은 하기와 같다: 아세토니트릴-물-트리플루오로아세트산 50-950-0.2 혼합물(A)에서 아세토니트릴-물 950-50 혼합물(B)로 8.5분에 걸쳐 선형 구배 용출한 후, 순수 혼합물(B)로 10.5분 동안 용출함. 하기 실시예 8 내지 60에서, 결과물에 대한 용출 조건은 하기와 같다: 아세토니트릴-물-트리플루오로아세트산 50-950-0.2 혼합물(A)로 1분 동안 용출하고, 이어서 혼합물(A)에서 아세토니트릴-물 950-50 혼합물(B)로 7.5분에 걸쳐 선형 구배 용출한 후, 순수 혼합물(B)로 2분 동안 용출함.

실시예 1: 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

1.1) N-(3,5-디메톡시페닐)-2,6-디플루오로벤즈아미드:

트리에틸아민 5.5 ml (39.2 mmol; 1.2 당량) 및 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 4.5 ml (35.9 mmol; 1.1 당량)을 무수 톨루엔 100 ml 중의 3,5-디메톡시아닐린 5 g (32.6 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 매질을 70°C에서 1시간 30분 동안 교반하며 유지하고, 이어서 주위 온도로 회복시킨 후, 물 50 ml로 3회 세척하였다. 생성된 유기상을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 목적한 생성물을 백색 분말 형태로 수득하였고 (8.75 g; 수율 97%), 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

MS-LC: MH⁺ = 294.11; r.t. = 9.93 분

1.2) N-(3,5-디메톡시페닐)-2,6-디플루오로벤젠카르보티오아미드:

로슨 시약 20.3 g (50 mmol; 1.5 당량)을 무수 툴루엔 150 ml 중의 N-(3,5-디메톡시페닐)-2,6-디플루오로벤즈아미드 9.8 g (33.4 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 매질을 120°C에서 8시간 동안 교반하며 유지하고, 이어서 주위 온도로 회복시킨 후, 물 75 ml로 3회 세척하였다. 생성된 유기상을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 디클로로메탄/메탄올 98/2), 목적한 생성물을 녹색 오일 형태로 수득하였다 (10 g; 수율 96%).

MS-LC: MH⁺ = 310.06; r.t. = 10.53분

1.3) 2-(2,6-디플루오로페닐)-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸:

바로 제조한 20% 페리시안화칼륨 수용액 170 ml (103 mmol; 3 당량)를 1.5 M 소다액 150 ml 중에 용해된 N-(3,5-디메톡시페닐)-2,6-디플루오로벤zen카르보티오아미드 10.3 g (33.3 mmol)에 첨가하였다. 반응 매질을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하며 유지한 후, 생성된 베이지색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다 (6.8 g; 수율 66%). 모액을 디클로로메탄 75 ml로 3회 추출한 후, 유기상을 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 감압하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 실리카 컬럼상에서 정제하여 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄: 1/3), 목적한 생성물 2 g을 추가로 수득하였다 (전체 수율 86%). 용점: 136-138°C.

NMR ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.65 (m, 1H, arom. H); 7.36-7.31 (m, 3H, arom. H); 6.75 (m, 1H, arom. H); 3.96 (s, 3H, CH₃); 3.87 (s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH⁺ = 308.12; r.t. = 11.48 분

1.4) 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

1.4.1) 2-(2,6-디플루오로페닐)-5,7-디메톡시-4-니트로-1,3-벤조티아졸:

물 40 ml 중의 질산세륨암모늄 16 g (29.3 mmol; 3 당량) 용액을 에틸 아세테이트 75 ml 중의 2-(2,6-디플루오로페닐)-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸 3 g (9.76 mmol) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하며 유지하고, 이어서 물 20 ml로 3회 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하였다 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄 3/7). 두 분획이 분리되었다:

2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온 0.3 g을 황색 분말 형태로 수득하였다 (수율 10%).

MS-LC: MH⁺ = 308.08; r.t. = 10 분

2-(2,6-디플루오로페닐)-5,7-디메톡시-4-니트로-1,3-벤조티아졸 (수율 45%) 1.5 g을 오렌지색 분말 형태로 수득하였다.

NMR ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.72 (m, 1H, arom. H); 7.38 (m, 2H, arom. H); 7.11 (m, 1H, arom. H); 4.12 (s, 3H, CH₃); 4.07 (s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH⁺ = 353.05; r.t. = 11.30 분

1.4.2) 2-(2,6-디플루오로페닐)-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-4-아민:

진한 염산 15 ml 중에 용해된 중간체 1.4.1 230 mg (0.65 mmol)을 물 5 ml 중의 이수화 염화주석 0.5 g (2.2 mmol; 3.4 당량)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하며 유지하고, 이어서 주위 온도로 회복시킨 다음, 아이스에 부은 후, 5 M 소다액으로 중화시켰다. 이어서 생성물을 디클로로메탄 15 ml로 3회 세척하고, 유기상을 합하고, 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 이어서 감압하에 농축시킨 후, 목적한 생성물을 황색 오일 형태로 수득하였다. 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

NMR ^1H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.67 (m, 1H, arom. H); 7.34 (m, 2H, arom. H); 6.92 (s, 1H, arom. H); 3.91 (s, 3H, CH₃); 3.90 (s, 3H, CH₃).
MS-LC: MH⁺ = 323.10; r.t. = 9.86 분

1.4.3) 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

물 8 ml 중의 질산세륨암모늄 (2.23 mmol, 2.1 당량) 1.22 g 용액을 에틸 아세테이트 25 ml 중의 2-(2,6-디플루오로페닐)-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸-4-아민 343 mg (1.06 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 30분 동안 격렬히 교반하며 유지하고, 이어서 유기상을 분리하여 물 20 ml로 3회 세척한 후, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄 3/7), 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온 280 mg (수율 86%)을 황색 분말 형태로 수득하였다.

NMR ^1H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.72 (m, 1H, arom. H); 7.39 (m, 2H, arom. H); 6.32 (s, 1H, CH); 3.88 (s, 3H, CH₃).
MS-LC: MH⁺ = 308.05; r.t. = 9.99 분

1.5) 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

N,N-디메틸에틸렌디아민 104 ml (0.95 mmol; 1.5 당량)를 무수 에탄올 20 ml 중의 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온 195 mg 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 실리카 컬럼상에서 정제하였다 (용출액: 디클로로메탄 중의 5% 메탄올). 목적한 화합물 130 mg (수율 57%)을 적색 분말 형태로 수득하였다.

NMR ^1H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.72 (m, 1H, arom. H); 7.52 (m, 1H, NH); 7.38 (m, 2H, arom. H); 5.60 (s, 1H, CH); 3.28 (m, 2H, CH₂); 2.53 (m, 2H, CH₂); 2.20 (s, 6H, 2CH₃).
MS-LC: MH⁺ = 364.14; r.t. = 7.85 분

실시예 2 내지 7의 화합물은, 제1 단계에서 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드를 적절한 아실 클로라이드로 대체하고, 실시예 3, 5 및 7에서는 최종 단계에서 N,N-디메틸에틸렌디아민을 N-(2-아미노에틸)파롤리딘으로 대체하여 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 2: 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

2.1) 2,5-디클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)티오펜-3-카르복사미드:

NMR ^1H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 10.20 (s, 1H, NH); 7.47 (s, 1H, arom. H); 6.95 (s, 1H, arom. H); 6.27 (s, 1H, arom. H); 3.72 (s, 6H, 2CH₃).
MS-LC: MH⁺ = 332.01; r.t. = 11.08 분

2.2) 2,5-디클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)티오펜-3-카르보티오아미드:

NMR ^1H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 11.96 (s, 1H, NH); 7.30 (s, 1H, arom. H); 7.25 (s, 1H, arom. H); 6.44 (s, 1H, arom. H); 3.74 (s, 6H, 2CH₃).
MS-LC: MH⁺ = 348.00; r.t. = 11.55 분

2.3) 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸:

NMR ^1H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.72 (s, 1H, arom. H); 7.22 (s, 1H, arom. H); 6.73 (s, 1H, arom. H); 3.96 (s, 3H, CH₃); 3.86 (s, 3H, CH₃).
MS-LC: MH⁺ = 345.94; r.t. = 12.77 분

2.4) 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.75 (s, 1H, arom. H); 6.31 (s, 1H, CH); 3.88 (s, 3H, CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 345.98$; r.t. = 11.52 분

2.5) 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.72 (s, 1H, arom. H); 7.51 (m, 1H, NH); 5.58 (s, 1H, CH); 3.36 (m, 2H, CH_2); 2.54 (m, 2H, CH_2); 2.20 (s, 6H, 2CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 402.06$; r.t. = 8.42 분

실시예 3: 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

MS-LC: $\text{MH}^+ = 427.97$; r.t. = 8.70 분

실시예 4: 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

4.1) N-(3,5-디메톡시페닐)-4-플루오로벤즈아미드:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 10.15 (s, 1H, NH); 8.01 (m, 2H, arom. H); 7.36 (m, 2H, arom. H); 7.05 (m, 2H, arom. H); 6.26 (s, 1H, arom. H); 3.73 (s, 6H, 2CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 276.17$; r.t. = 10.07 분

4.2) N-(3,5-디메톡시페닐)-4-플루오로벤젠카르보티오아미드:

MS-LC: $\text{MH}^+ = 292.17$; r.t. = 10.72 분

4.3) 2-(4-플루오로페닐)-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 8.11 (m, 2H, arom. H); 7.40 (m, 2H, arom. H); 7.22 (s, 1H, arom. H); 6.69 (s, 1H, arom. H); 3.95 (s, 3H, CH_3); 3.86 (s, 3H, CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 290.07$; r.t. = 11.93 분

4.4) 2-(4-플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 8.15 (m, 2H, arom. H); 7.42 (m, 2H, arom. H); 6.28 (s, 1H, CH); 3.87 (s, 3H, CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 290.14$; r.t. = 11.95 분

4.5) 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 8.11 (m, 2H, arom. H); 7.48 (m, 1H, NH); 7.41 (m, 2H, arom. H); 5.57 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH_2); 2.55 (m, 2H, CH_2); 2.22 (s, 6H, 2CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 346.18$; r.t. = 8.01 분

실시예 5: 2-(4-플루오로페닐)-5-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 8.12 (m, 2H, arom. H); 7.58 (m, 1H, NH); 7.41 (m, 2H, arom. H); 5.55 (s, 1H, CH); 3.41 (m, 2H, CH_2); 2.69 (m, 2H, CH_2); 2.51 (m, 2H, CH_2); 2.44 (m, 2H, CH_2); 1.70 (m, 4H, 2CH_2).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 372.19$; r.t. = 8.12 분

실시예 6: 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

6.1) 2-클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)-6-플루오로벤즈아미드:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 10.69 (s, 1H, NH); 7.53 (m, 1H, arom. H); 7.43 (m, 1H, arom. H); 7.37 (m, 1H, arom. H); 6.93 (m, 2H, arom. H); 6.29 (s, 1H, arom. H); 3.72 (s, 6H, 2CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 310.15$; r.t. = 10.11 분

6.2) 2-클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)-6-플루오로벤젠카르보티오아미드:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.41 (m, 2H, arom. H); 7.27 (m, 3H, arom. H); 6.46 (s, 1H, arom. H); 3.75 (s, 6H, 2CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 326.09$; r.t. = 10.73 분

6.3) 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5,7-디메톡시-1,3-벤조티아졸:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.66 (m, 1H, arom. H); 7.56 (m, 1H, arom. H); 7.47 (m, 1H, arom. H); 7.30 (s, 1H, arom. H); 6.77 (s, 1H, arom. H); 3.96 (s, 3H, CH_3); 3.88 (s, 3H, CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 324.03$; r.t. = 11.60 분

6.4) 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.69 (m, 1H, arom. H); 7.61 (m, 1H, arom. H); 7.52 (m, 1H, arom. H); 6.32 (s, 1H, CH); 3.88 (s, 3H, CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 324.03$; r.t. = 9.23 분

6.5) 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.67 (s, 1H, arogn. H); 7.59 (m, 1H, arom. H); 7.55 (m, 1H, NH); 7.49 (m, 1H, arom. H); 5.61 (s, 1H, CH); 3.36 (m, 2H, CH_2); 2.54 (m, 2H, CH_2); 2.19 (s, 6H, 2CH_3).

MS-LC: $\text{MH}^+ = 380.10$; r.t. = 7.88 분

실시예 7: 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

MS-LC: $\text{MH}^+ = 406.10$; r.t. = 8.01 분

실시예 8: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

8.1) N-(2,4-디메톡시페닐)-4-플루오로벤즈아미드:

프로토콜은 실시예 1.1에 기재한 것과 동일하되, 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드를 4-플루오로벤조일 클로라이드로, 3,5-디메톡시아닐린을 2,4-디메톡시아닐린으로 대체하였다.

MS-LC: $\text{MH}^+ = 276.14$; r.t. = 10.11 분

8.2) N-(2,4-디메톡시페닐)-4-플루오로벤젠카르보티오아미드:

NaHCO_3 11 g (131 mmol; 4 당량)을 1,2-디메톡시에탄 350 ml 중에 용해된 N-(2,4-디메톡시페닐)-4-플루오로벤즈아미드 9 g (32.7 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 오황화인(P_2S_5) 29 g (65.2 mmol; 2 당량)을 반응 매질에 일부분씩 첨가하고, 이를 85°C에서 4시간 동안 아르곤 불활성 분위기하에 교반하며 유지하였다. 이어서, 포화된 NaHCO_3 용액 250 ml를 매질에 첨가한 후, 생성물을 에틸 아세테이트 200 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 포화된 NaCl 용액 200 ml로 2회 세척한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발 제거하고, 잔류물을 실리카 컬럼상에서 정제하여 (용출액: 에틸 아세테이트/헵坦 1:4 혼합물) 목적한 생성물 4.65 g (수율 49%)을 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 292.11; r.t. = 10.70분

8.3) 2-(4-플루오로페닐)-4,6-디메톡시-1,3-벤조티아졸:

프로토콜은 실시예 1의 단계 1.3에 기재한 것과 동일하되, N-(3,5-디메톡시페닐)-2,6-디플루오로벤젠카르보티오아미드를 N-(2,4-디메톡시페닐)-4-플루오로벤젠카르보티오아미드로 대체하였다.

MS-LC: MH⁺ = 290.12; r.t. = 11.51분

8.4) 2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

바로 제조한 0.65 M 질산세륨암모늄 용액 63 ml를 에틸 아세테이트 100 ml 중의 2-(4-플루오로페닐)-4,6-디메톡시-1,3-벤조티아졸 3.8 g (13.1 mmol) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하며 유지한 후, 수성상을 분리하고, 에틸 아세테이트 75 ml로 3회 세척하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발 제거하였다. 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄 1:3 혼합물) 목적한 생성물 0.6 g (수율 16%)을 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 290.05; r.t. = 10.30분

8.5) 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

프로토콜은 실시예 1의 단계 1.5에 기재한 것과 동일하되, 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온을 2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온으로 대체하였다. 목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다.

융점: 246-247°C.

NMR ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 8.14-8.18 (m, 2H, arom. H); 7.40-7.45 (m, 2H, arom. H); 7.30 (t, 1H, NH); 5.50 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH₂); 2.50 (m, 2H, CH₂); 2.20 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺ = 346.14; r.t. = 8.21분

실시예 9 내지 12의 화합물은, 제1 단계에서 4-플루오로벤조일 클로라이드를 적절한 아실 클로라이드로 대체하여 실시예 8에 기재한 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 9: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(1-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 갈색 분말 형태로 수득하였다. 융점: 172-173°C.

MS-LC: MH⁺ = 378.14; r.t. = 8.52분

실시예 10: 2-(1,1'-비페닐-4-일)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 융점: 194-195°C.

MS-LC: MH⁺ = 404.13; r.t. = 9.07분

실시예 11: 2-(4-부틸페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 갈색 분말 형태로 수득하였다. 융점: 126-127°C.

MS-LC: MH⁺ = 384.19; r.t. = 9.35분

실시예 12: 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 380.06; r.t. = 7.89 분

실시예 13: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

13.1) 2-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민:

6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 20 g (111 mmol)을 아세토니트릴 400 ml 중에 용해시킨 후, tert-부틸 니트라이트 13.2 ml (111 mmol; 1 당량) 및 CuBr₂ 29 g (130 mmol; 1.2 당량)을 반응 매질에 첨가하고, 이어서 80°C에서 2시간 동안 교반하며 유지하였다. 용매를 감압하에 증발 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 250 ml에서 수거하고, 물 200 ml로 2회 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하여, 2-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 24 g (수율 89%)을 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

MS-LC: MH⁺ = 243.98; r.t. = 10.89 분

13.2) 2-브로모-6-메톡시-7-나트로-1,3-벤조티아졸:

2-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민 24 g (100 mmol)을 0°C에서 황산 30 ml 중에 용해시킨 후, 질산 30 ml (밀도 1.41)를 적가하였다. 0°C에서 30분 동안, 이어서 주위 온도에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 35% 소다액 (13.5 M)으로 중화시킨 후, 생성물을 디클로로메탄 100 ml로 3회 추출하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하고, 이로부터 수득된 고형물을 디클로로메탄에서 수거하고, 여과하고, 디클로로메탄/헵탄 1:1 혼합물로 세척하였다. 모액을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하였다 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄 1:1 혼합물). 2-브로모-6-메톡시-7-나트로-1,3-벤조티아졸 9.9 g (수율 35%)을 오렌지색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 288.75; r.t. = 10.70 분

13.3) 6-메톡시-2-(2-나프틸)-7-나트로-1,3-벤조티아졸:

2-나프틸렌 보론산 0.716 g (4.16 mmol; 1.1 당량), 및 물 15 ml 중의 탄산나트륨 1.2 g (11.35 mmol; 3 당량) 용액을 1,2-디메톡시에탄 30 ml 중의 2-브로모-6-메톡시-7-나트로-1,3-벤조티아졸 1.09 g (3.78 mmol) 및 팔라듐 테트라카이스-트리페닐포스핀 131 mg (0.114 mmol; 0.03 당량)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85.5°C에서 18시간 동안 교반하며 유지하고, 이어서 감압하에 농축시킨 후, 에틸 아세테이트 100 ml를 매질에 첨가하고, 이어서 포화된 염화나트륨 수용액 75 ml로 2회 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하고, 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하였다 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄 1:2 혼합물). 6-메톡시-2-(2-나프틸)-7-나트로-1,3-벤조티아졸 1.06 g (수율 83%)을 베이지색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 337.14; r.t. = 12.54 분

13.4) 6-메톡시-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-7-아민:

6-메톡시-2-(2-나프틸)-7-나트로-1,3-벤조티아졸 1.06 g (3.15 mmol)을 메탄올 50 ml 및 아세트산 5 ml의 혼탁액 중에 넣었다. 탄소상 팔라듐 105 mg (10%)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 2.5 bar의 수소하에 24시간 동안 교반하며 유지하였다. 촉매를 여과한 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 6-메톡시-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-7-아민 0.51 g (수율 53%)을 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

MS-LC: MH⁺ = 307.14; r.t. = 11.57 분

13.5) 6-메톡시-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

0.3 M 인산수소나트륨 용액 45 ml 중에 용해된 프레미(Fremy)염 0.8 g (3 mmol; 1.8 당량)을 아세톤 20 ml 중의 6-메톡시-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-7-아민 0.51 g (1.67 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하며 유지한 후, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 디클로로메탄 50 ml로 3회 세척하고, 수성상을 포화된 염화

나트륨 수용액 50 ml로 세척하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 6-메톡시-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온 0.5 g (수율 93%)을 수득하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

MS-LC: $MH^+ = 322.08$; r.t. = 11.26 분

13.6) 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

프로토콜은 실시예 1의 단계 1.5에 기재한 것과 동일하되, 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온을 6-메톡시-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온으로 대체하였다. 목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 167-168°C.

NMR 1H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8.76 (s, 1H, arom. H); 8.09-8.16 (m, 3H, arom. H); 8.00-8.03 (m, 1H, arom. H); 7.61-7.68 (m, 2H, arom. H); 7.30 (t, 1H, NH); 5.52 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH₂); 2.50 (m, 2H, CH₂); 2.20 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: $MH^+ = 378.19$; r.t. = 8.34 분

실시예 14의 화합물은, 제3 단계에서 2-나프탈렌 보론산을 2,5-디플루오로페닐보론산으로 대체하여 실시예 13에 기재된 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 14: 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: $MH^+ = 364.18$; r.t. = 8.03 분

실시예 15: 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

15.1) 2,5-디플루오로벤젠카르보티오아미드:

2,5-디플루오로벤조니트릴 10 g (71.9 mmol) 및 티오아세트아미드 16.2 g (215.7 mmol; 3 당량)을 10% 염산 함유 디메틸포름아미드 80 ml 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 100°C에서 48시간 동안 교반하며 유지하였다. 주위 온도로 회복시킨 후, 반응 혼합물을 아이스상에 끊고, 불용성 물질을 여과 제거하였다. 모액을 에틸 아세테이트 80 ml로 3회 세척하고, 유기상을 물 50 ml로 2회 세척하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄 1:2 혼합물), 2,5-디플루오로벤젠카르보티오아미드 10.8 g (수율 87%)을 수득하였다.

MS-LC: $MH^+ = 174.04$; r.t. = 8.94 분

15.2) 메틸 2,5-디플루오로벤젠카르보이미도티오에이트 히드로요오다이드:

메틸 요오다이드 5.9 ml (94.2 mmol; 1.5 당량)을 아세톤 70 ml 중의 2,5-디플루오로벤젠카르보티오아미드 10.8 g (62 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하며 유지한 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 에틸 에테르로부터의 결정화 후, 메틸 2,5-디플루오로벤젠 카르보이미도티오에이트 히드로요오다이드를 베이지색 분말 형태로 수득하였다 (18.4 g; 수율 93%)

MS-LC: $MH^+ = 188.03$; r.t. = 7.27 분

15.3) 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-7-아민:

4-메톡시-2,6-디니트로페놀 (문헌 [P. Cotelle and J.-P. Catteau, Synth. Commun., 26, (1996), 4105-4112]에 기재된 방법에 따라 수득함) 7.1 g (33.3 mmol)을 에탄올 100 ml 중에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 710 mg (10%)을 반응 혼합물에 첨가한 후, 수소 분위기하에 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 아르곤 스트림을 이용하여 수소를 방출시키고, 에탄올 60 ml 중의 메틸 2,5-디플루오로벤젠 카르보이미도티오에이트 히드로요오다이드 7 g (22.2 mmol; 0.67 당량) 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 반응물을 25°C에서 24시간 동안 교반하며 유지한 후, 팔라듐을 여과 제거하고, 용매를 감압하

에 증발시키고, 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하였다 (용출액: 에틸 아세테이트/헵탄 1:2 혼합물). 이로부터 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-7-아민 3.2 g (수율 52%)을 베이지색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 277.17; r.t. = 10.07분

15.4) 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

아세토니트릴/물 4/1 혼합물 130 ml 중에 용해된 비스(트리플루오로아세토시)요오도벤젠 7 g (16.2 mmol; 2.2 당량)을 -5°C에서 아세토니트릴/물 4:1 혼합물 75 ml 중의 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-7-아민 2.04 g (7.38 mmol) 용액에 적가하였다. -5°C에서 1시간 동안 교반한 후, 물 50 ml를 반응 매질에 첨가하고, 형성된 생성물을 디클로로메탄 300 ml로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 이어서, 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 디클로로메탄/메탄올 98:2 혼합물), 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온 200 mg (수율 10%)을 황색 분말 형태로 수득하였다

MS-LC: MH⁺ = 292.07; r.t. = 9.98분

15.5) 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

프로토콜은 실시예 1.5에 기재한 것과 동일하되, 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온을 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온으로 대체하였다. 목적한 화합물을 흑색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 181-182°C.

NMR ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.87-7.91 (m, 1H, arom. H); 7.56-7.60 (m, 3H, NH, arom. H); 5.43 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH₂); 2.50 (m, 2H, CH₂); 2.18 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺ = 348.24; r.t. = 7.80분

실시예 16 내지 23의 화합물은, 제3 단계에서 메틸 2,5-디플루오로벤젠카르보이미도티오에이트 히드로요오다이드를 적합한 메틸 카르보이미도티오에이트로 대체하여 실시예 15에 기재된 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 16: 2-(2-브로모페닐)-5-{(2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 153-154°C.

MS-LC: MH⁺ = 390.02; r.t. = 7.93분

실시예 17: 2-(3-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 187-188°C.

MS-LC: MH⁺ = 390.06; r.t. = 8.03분

실시예 18: 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 181-182°C.

MS-LC: MH⁺ = 330.18; r.t. = 7.20분

실시예 19: 2-(3,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 187-188°C.

MS-LC: MH⁺ = 348.14; r.t. = 7.86분

실시예 20: 2-(2,3-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 178-179°C.

MS-LC: MH⁺ = 348.30; r.t. = 7.84분

실시예 21: 5-{[2-(디메틸 아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 흑색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 200-201°C.

MS-LC: MH⁺ = 266.27; r.t. = 8.10분

실시예 22: 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 169-170°C.

MS-LC: MH⁺ = 340.23; r.t. = 8.20분

실시예 23: 2-벤질-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 135-136°C.

MS-LC: MH⁺ = 326.22; r.t. = 7.82분

실시예 24 내지 26의 화합물은, 제3 단계에서 메틸 2,5-디플루오로벤젠카르브이미도티오에이트 히드로요오다이드를 적합한 메틸 카르브이미도티오에이트로 대체하고, 최종 단계에서 N,N-디메틸에틸렌디아민을 N-(2-아미노에틸)피롤리딘으로 대체하여 실시예 15에 기재한 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 24: 2-(3-브로모페닐)-5-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 흑색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 169-170°C.

MS-LC: MH⁺ = 416.05; r.t. = 8.61분

실시예 25: 2-(3,5-디플루오로페닐)-5-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 182-183°C.

MS-LC: MH⁺ = 374.12; r.t. = 8.03분

실시예 26: 5-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노}-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 흑색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 193-194°C.

MS-LC: MH⁺ = 392.27; r.t. = 8.21분

실시예 27: 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

27.1) 2-아미노-5-메톡시벤젠-1,3-디올:

5-메톡시-2-니트로벤젠-1,3-디올 (문헌 [J. F. Grove et al., J. Chem. Soc. (1956), 1956-1963]에 기재된 프로토콜에 따라 수득함) 3.36 g (18.1 mmol)을 에탄올 50 ml 중에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 336 mg (10%)을 반응 혼합물에 첨가한 후, 수소 분위기하에 20시간 동안 교반하였다. 팔라듐을 여과 제거하고, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 2-아미노-5-메톡시벤젠-1,3-디올을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

27.2) 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4-올:

에탄올 20 ml 중의 메틸 2,5-디플루오로벤젠 카르브이미도티오에이트 히드로요오다이드 2.8 g (9.02 mmol; 1 당량) 용액을 에탄올 80 ml 중의 2-아미노-5-메톡시벤젠-1,3-디올 1.4 g (9.02 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 78°C에서 5시간 동안 교반하여 유지한 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 디클로로메탄/메탄올 98:2 혼합물), 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4-올 860 mg (수율 34%)을 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 278.15; r.t. = 10.49 분

27.3) 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

아세토니트릴/물 4:1 혼합물 75 ml 중의 비스(트리플루오로아세톡시)요오도벤젠 2.9 g (6.81 mmol; 2.2 당량)을 -5°C에서 아세토니트릴/물 4:1 혼합물 30 ml 중의 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-7-아민 0.86 g (3.10 mmol)에 적가하였다. -5°C에서 30분 동안 교반한 후, 물 70 ml를 반응 매질에 첨가하고, 형성된 생성물을 디클로로메탄 100 ml로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 이어서, 잔류물을 실리카 컬럼상의 크로마토그래피로 정제하여 (용출액: 디클로로메탄/메탄올 99:1 혼합물), 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온 475 mg (수율 53%)을 황색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 292.10; r.t. = 9.97 분

27.4) 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

프로토콜은 실시예 1의 단계 1.5에 기재한 것과 동일하되, 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-메톡시-1,3-벤조티아졸-4,7-디온을 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온으로 대체하였다. 목적한 화합물을 흑색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 162-163°C.

NMR ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.91-7.95 (m, 1H, arom. H); 7.58-7.62 (m, 2H, arom. H); 7.38 (t, 1H, NH); 5.40 (s, 1H, CH); 3.23 (m, 2H, CH₂); 2.49 (m, 2H, CH₂); 2.18 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺ = 348.26; r.t. = 7.80 분

실시예 28 내지 44의 화합물은, 제3 단계에서 메틸 2,5-디플루오로벤젠카르브이미도티오에이트 히드로요오다이드를 적합한 메틸 카르브이미도티오에이트로 대체하여 실시예 27에 기재한 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 28: 2-(2-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 핑크색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 147-148°C.

MS-LC: MH⁺ = 390.12; r.t. = 7.94 분

실시예 29: 2-(3-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 174-175°C.

MS-LC: MH⁺ = 390.21; r.t. = 8.10 분

실시예 30: 2-(3-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 174-175°C.

MS-LC: MH⁺ = 346.21; r.t. = 8.20 분

실시예 31: 2-(4-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 181-182°C.

MS-LC: MH⁺ = 390.13; r.t. = 8.37분

실시예 32: 2-(3,5-디브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 206-207°C.

MS-LC: MH⁺ = 468.03; r.t. = 8.74분

실시예 33: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 169-170°C.

MS-LC: MH⁺ = 330.26; r.t. = 7.79분

실시예 34: 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 176-177°C.

MS-LC: MH⁺ = 348.19; r.t. = 7.91분

실시예 35: 2-(2,3-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 178-179°C.

MS-LC: MH⁺ = 348.25; r.t. = 7.84분

실시예 36: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 188-189°C.

MS-LC: MH⁺ = 366.17; r.t. = 8.06분

실시예 37: 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 165-166°C.

MS-LC: MH⁺ = 404.13; r.t. = 8.67분

실시예 38: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 151-152°C.

MS-LC: MH⁺ = 340.20; r.t. = 8.19분

실시예 39: 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 163-164°C.

MS-LC: MH⁺ = 424.12; r.t. = 8.36분

실시예 40: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 갈색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 402.26; r.t. = 7.78분

실시예 41: 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 흑색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 181-182°C.

MS-LC: MH⁺ = 372.27; r.t. = 7.70분

실시예 42: 2-(2,6-디클로로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 172-173°C.

MS-LC: MH⁺ = 394.08; r.t. = 8.19분

실시예 43: 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 178-179°C.

MS-LC: MH⁺ = 378.17; r.t. = 8.21분

실시예 44: 6-{(2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(1-나프틸메틸)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 153-154°C.

MS-LC: MH⁺ = 376.24; r.t. = 8.42분

실시예 45 내지 59의 화합물은, 제3 단계에서 메틸 2,5-디플루오로벤젠카르브이미도티오에이트 히드로요오다이드를 적합한 메틸 카르브이미도티오에이트로, 최종 단계에서 N,N-디메틸에틸렌디아민을 N-(2-아미노에틸)피롤리딘으로 대체하여 실시예 27에 기재한 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 45: 2-(2-브로모페닐)-6-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 123-124°C.

MS-LC: MH⁺ = 416.13; r.t. = 8.04분

실시예 46: 2-(3-브로모페닐)-6-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 163-164°C.

MS-LC: MH⁺ = 416.22; r.t. = 8.21분

실시예 47: 2-(3-클로로페닐)-6-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 161-162°C.

MS-LC: MH⁺ = 372.14; r.t. = 8.27분

실시예 48: 2-(4-브로모페닐)-6-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 165-166°C.

MS-LC: MH⁺ = 416.16; r.t. = 8.50분

실시예 49:-2-(3,5-디브로모페닐)-6-{(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 202-203°C.

MS-LC: MH⁺ = 494.04; r.t. = 8.90분

실시예 50: 2-(4-플루오로페닐)-6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 170-171°C.

MS-LC: MH⁺ = 356.24; r.t. = 7.92분

실시예 51: 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 163-164°C.

MS-LC: MH⁺ = 374.20; r.t. = 8.02분

실시예 52: 6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 흑색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 171-172°C.

MS-LC: MH⁺ = 392.17; r.t. = 8.20분

실시예 53: 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 171-172°C.

MS-LC: MH⁺ = 430.14; r.t. = 8.78분

실시예 54: 2-(4-에틸페닐)-6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 176-177°C.

MS-LC: MH⁺ = 266.24; r.t. = 8.36분

실시예 55: 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 153-154°C.

MS-LC: MH⁺ = 450.14; r.t. = 8.49분

실시예 56: 6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 갈색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 428.27; r.t. = 7.90분

실시예 57: 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 198.5-199.5°C.

MS-LC: MH⁺ = 398.26; r.t. = 7.93분

실시예 58: 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-[(2-페롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 173-174°C.

MS-LC: MH⁺ = 404.16; r.t. = 8.33분

실시예 59: 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 갈색 분말 형태로 수득하였다. 용점: 171-172°C.

MS-LC: MH⁺ = 382.15; r.t. = 7.95분

실시예 60의 화합물은, 제3 단계에서 2-나프탈렌 보론산을 n-헥실보론산으로 대체하여 실시예 13에 기재된 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 60: 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-헥실-1,3-벤조티아졸-4,7-디온:

목적한 화합물을 적색 분말 형태로 수득하였다.

MS-LC: MH⁺ = 336.17; r.t. = 8.29분

본 발명의 화합물의 약리 연구

시험 프로토콜

i) 정제된 Cdc25C 재조합 효소의 포스파타제 활성 측정

475 nm에서 반응 생성물의 형광을 측정하여 3-O-메틸플루오레신-포스페이트(OMFP)에서 3-O-메틸플루오레신(OMF)으로 탈인산화시키는 MBP-Cdc25C 단백질의 포스파타제 활성을 평가하였다. 이 시험으로 인해 Cdc25 재조합 효소의 억제제 확인이 가능하였다. 용합 단백질 MBP-Cdc25C의 제법은 PCT 특허 출원 WO 01/44467에 기재되어 있다.

384-웰 플레이트 포맷에서의 최종 부피를 50 μl로 하여 반응을 수행하였다. MBP-Cdc25C 단백질(상기한 바와 같이 제조함)을 용출 완충액(20 mM Tris-HCl(pH 7.4); 250 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 mM 디티오프레이톨(DTT); 10 mM 밀토스) 중에 저장하였다. 이것을 반응 완충액(50 mM Tris-HCl(pH 8.2); 50 mM NaCl; 1 mM DTT; 20% 글리세롤) 중에 60 μM의 농도로 희석하였다. 효소를 첨가하지 않은 완충액으로 배경 노이즈의 측정을 수행하였다. 생성물을 40 μM에서 출발하여 농도를 감소시키며 시험하였다. OMFP 용액(100% DMSO 중의 12.5 mM 원액으로부터 임시로 제조함(시그마(Sigma) #M2629))을 최종 농도 500 μM로 첨가하여 반응을 개시하였다. 일회용 384-웰 플레이트 중에서 30°C에서 4시간 후, OD 475 nm에서 측정한 형광을 빅터(Victor)² 플레이트 판독기(EGG-월락(Wallac))를 이용하여 판독하였다. 3개 독립 실험으로부터 효소 반응의 50% 억제 농도치를 계산하였다.

ii) CD45 효소의 티로신 포스파타제 활성 측정:

CD45에 의한 웨브 펩티드 pp60^{c-src}의 탈인산화에 기초하여 CD45의 티로신 포스파타제 활성을 측정하였다. 효모 발현 시스템에 발현된 정제된 인간 CD45 효소의 세포질 도메인(아미노산 584 내지 1281개, 분자량 = 95 kDa)만을 측정에 사용하였다. 기질은 pp60^{c-src}의 네가티브 조절 도메인의 서열에 따른 합성 웨브 펩티드였다. 방출된 포스페이트를 말라카이트 그린계시약으로 측정하였다.

384-웰 플레이트 포맷에서 최종 부피를 20 μl로 하여 반응을 수행하였다. 기질 pp60^{c-src}(P-301, 미국 펜실바니아주 폴리마우쓰 미팅 소재의 바이오몰(BIOMOL))을 반응 완충액(50 mM Hepes(pH 7.2); 1 mM EDTA; 1 mM 디티오프레이톨(DTT); 0.05% NP-40 계면활성제) 중에 925 μM의 농도로 희석하였다. 최종 기질 농도는 185 μM이었다. 후보 생성물을 160 μM에서 출발하여 일정 범위에서 농도를 감소시키며 시험하였다. 반응 완충액 중에 희석된 15 U/μl(1 U = 1 pmol/분)의 CD45(SE-135, 미국 펜실바니아주 폴리마우쓰 미팅 소재의 바이오몰)을 첨가하여 반응을 개시하였다. 최종 효소 농도는 1.75 U/μl이었다. 30°C에서 1시간 동안 인큐베이션 후, 바이오몰 그린 시약(AK-111, 미국 펜실바니아주 폴리마우쓰 미팅 소재의 바이오몰)을 50 μl/웰의 부피로 첨가하였다. 20 내지 30분 후 색이 발색되면, 빅터² 플레이트 판독기(EGG 월락)를 이용하여 620 nm에서의 흡광도를 판독하였다. 3개 독립 실험으로부터 효소 반응의 50% 억제 농도치를 계산하였다.

iii) 항증식 활성의 특성화:

예를 들어, Mia-Paca2 및 DU145의 2개의 인간 세포주에 대한 상기한 실시예의 화합물에 의한 치료 효과를 연구하였다. 세포주 DU145 (인간 전립선암 세포) 및 Mia-PaCa2 (인간 췌장암 세포)를 ATCC (American Tissue Culture Collection, 미국 매릴랜드주 록빌 소재)로부터 입수하였다. 세포를 가열에 의해 불활성화된 10% 소 태아 혈청 (프랑스 세르지-뽕뜨와즈 소재의 갑코(Gibco)-Brl), 50,000 유닛/1의 페니실린 및 50 mg/1의 스트렙토마이신 (프랑스 세르지-뽕뜨와즈 소재의 갑코-Brl, 10378-057) 및 2 mM 글루타민 (프랑스 세르지-뽕뜨와즈 소재의 갑코-Brl)으로 보충진 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium, 프랑스 세르지-뽕뜨와즈 소재의 갑코-Brl) 80 μ l 중에 넣고, 제0일에 96-웰 플레이트상에서 시딩하였다. 각각의 시험 화합물의 농도를 10 μ M까지 증가시키면서 세포를 96시간 동안 제1일에 처치하였다. 이 기간 종료시, 포르마잔의 형성을 유도하는 생세포내의 미토콘드리아 디히드로게나제에 의한 테트라졸륨염 WST1 (프랑스 메이란 소재의 베링거 만하임(Boehringer Mannheim))의 절단을 기초로 한 비색 시험에 의해 세포 증식을 정량적으로 평가하였다. 이들 시험을 시험 농도 당 8회 측정을 2쌍으로 수행하였다. 각각의 시험 화합물에 대해, S자형 곡선의 선형 부분에 포함된 값을 선형 회귀 분석에 포함시켜, 이를 이용하여 억제 농도 IC₅₀를 추정하는데 이용하였다. 생성물을 디메틸су폭시드 (DMSO) 중에 10⁻² M로 용해시키고, 최종적으로 배양물 중 0.1% DMSO로 사용하였다.

시험 결과

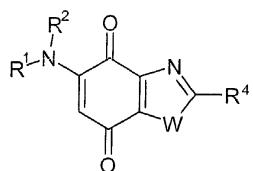
- a) 정제된 Cdc25-C 재조합 효소의 포스파타제 활성에 대한 실시예 1 내지 60의 화합물의 IC₅₀이 10 μ M 이하였다.
- b) Mia-Paca2 라인의 세포 증식에 대한 실시예 1 내지 60의 화합물의 IC₅₀이 10 μ M 이하였다.
- c) DU-145 라인의 세포 증식에 대한 실시예 1 내지 60의 화합물의 IC₅₀이 10 μ M 이하였다.

(57) 청구의 범위

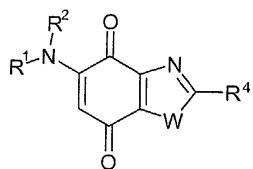
청구항 1.

하기 화학식 A의 화합물을 양성자성 용매 중에서 화학식 R¹R²NH의 아민과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 III₁의 화합물 또는 하기 화학식 III₂의 화합물의 제조 방법.

<화학식 III₁>



<화학식 III₂>



상기 식 중,

W는 화학식 III₁에서는 황 원자 및 화학식 III₂에서는 산소 원자를 나타내고;

R^1 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 시클로알킬, $-(CH_2)-X-Y$, $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 라디칼 또는 $-CHR^{35}R^{36}$ 라디칼을 나타내고 {여기서, R^{35} 및 R^{36} 은 이들과 부착된 탄소 원자와 함께 인다닐 또는 테트랄리닐 라디칼을 형성하거나, 또는 R^{35} 및 R^{36} 은 또한 이들과 부착된 탄소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5 내지 7원의 포화 헤�테로사이클을 형성하며, 상기 헤�테로사이클의 질소 원자는 알킬 라디칼 및 벤질 라디칼로부터 선택되는 라디칼에 의해 임의 치환되고,

X는 결합을 나타내거나, 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

Y는 3 내지 7원의 고리로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 융합 고리를 함유한 탄소-함유 포화 시클릭 고리계를 나타내거나, 또는 Y는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤�테로원자를 함유하고 N 또는 CH 원에 의해 X 라디칼에 부착되어 있으며 또한 $-CHR^7-$, $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ 및 $-S-$ 로부터 독립적으로 선택되는 2 내지 6개의 추가 고리원을 함유한 포화 헤�테로사이클을 나타내거나(여기서, R^7 은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^8 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄), 또는 Y는 또한 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 페닐 라디칼, SO_2NHR^9 라디칼 및 $NR^{10}R^{11}$ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내고(여기서, R^9 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 페닐 라디칼을 나타내고, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

Z는 결합을 나타내거나 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

R^5 및 R^6 은 수소 원자, 알킬, 아르알킬 또는 $-(CH_2)_n-OH$ 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나(여기서, n은 1 내지 6의 정수를 나타냄),

또는 R^5 는 알콕시카르보닐, 할로알콕시카르보닐 또는 아르알콕시카르보닐 라디칼을 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내거나,

또는 R^5 및 R^6 은 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 $-CR^{12}R^{13}-$, $-O-$, $-S-$ 및 $-NR^{14}-$ 라디칼로부터 독립적으로 선택됨(여기서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^{14} 는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R^{14} 는 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 페닐 라디칼을 나타냄)},

W가 O를 나타내는 경우에는 R^1 은 또한 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 아릴 라디칼을 추가로 나타낼 수도 있고,

R^2 는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나;

또는 R^1 및 R^2 는 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한 4 내지 8원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 $-CR^{15}R^{16}-$, $-O-$, $-S-$ 및 $-NR^{17}-$ 라디칼로부터 독립적으로 선택되고(여기서, R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^{17} 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄);

R^4 는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시아노, 아미노, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ 또는 $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 라디칼을 나타내거나, 또는 R^4 는 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 $NR^{37}R^{38}$ 라디칼로부터 독립적으

로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴는 또한 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 라디칼을 함께 형성하는 2개의 치환기를 보유한 폐닐 라디칼을 나타내거나 {여기서, R¹⁸은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고,

R¹⁹는 수소 원자, 알킬 라디칼 또는 아르알킬 라디칼을 나타내고, 이때의 아릴 기는 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO₂NHR²³ 라디칼 및 NR²⁴R²⁵ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되고 (여기서, R²³은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R²⁴ 및 R²⁵는 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

R²⁰은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내거나,

또는 R¹⁹ 및 R²⁰은 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR²⁶R²⁷-,-O-, -S- 및 -NR²⁸- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R²⁶ 및 R²⁷은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R²⁸은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R²⁸은 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄),

R²¹은 수소 원자, 알킬 라디칼 또는 아르알킬 라디칼을 나타내고, 이때의 아릴 기는 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO₂NHR²⁹ 라디칼 및 NR³⁰R³¹ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되고 (여기서, R²⁹은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R³⁰ 및 R³¹은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

R²²는 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내거나,

또는 R²¹ 및 R²²는 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR³²R³³-,-O-, -S- 및 -NR³⁴-라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R³² 및 R³³은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R³⁴는 수소 원자, 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R³⁴는 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄),

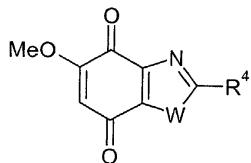
R³⁷ 및 R³⁸은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R³⁷ 및 R³⁸은 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR³⁹R⁴⁰-,-O-, -S- 및 -NR⁴¹- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R³⁹ 및 R⁴⁰은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R⁴¹은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타냄)},

또는 R⁴는 또한 -CH₂-Ar 라디칼을 나타내거나 {여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 NR⁴¹R⁴³ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 (특히 1 내지 3회) 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타내고,

R⁴² 및 R⁴³은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁴² 및 R⁴³은 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR⁴⁴R⁴⁵-,-O-, -S- 및 -NR⁴⁶- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R⁴⁴ 및 R⁴⁵는 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R⁴⁶은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타냄)},

또는 R⁴는 비페닐 라디칼을 나타내고;

<화학식 A>



상기 식 중, W는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고, R⁴는 화학식 III₁ 또는 III₂에서와 동일한 의미를 갖는다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 III₁ 또는 III₂의 화합물에서

R¹이 -(CH₂)_n-Z-NR⁵R⁶ 라디칼을 나타내고;

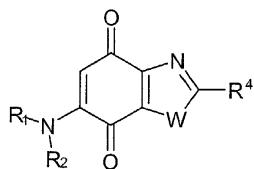
R²가 수소 원자를 나타내고;

R⁴가 1 내지 4개 (바람직하게는 1 내지 3개)의 할로겐 원자 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼에 의해 임의 치환되는 알킬 라디칼 또는 또한 폐닐, 퍼리딜, 티에닐 또는 푸라닐 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 -CH₂-Ar 라디칼 (여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 (및 바람직하게는 1 내지 3회) 임의 치환되는 폐닐 또는 나프틸 라디칼을 나타냄)을 나타내는 것을 특징으로 하는 방법.

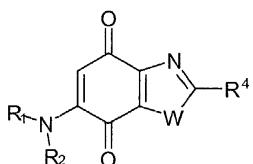
청구항 3.

하기 화학식 K의 화합물을 양성자성 용매 중에서 화학식 R¹R²NH의 아민과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 III₃의 화합물 또는 하기 화학식 III₄의 화합물의 제조 방법.

<화학식 III₃>



<화학식 III₄>



상기 식 중,

W는 화학식 III₃에서는 황 원자 및 화학식 III₄에서는 산소 원자를 나타내고;

R¹은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬, 알콕시알킬, 알킬티오알킬, 시클로알킬, -(CH₂)_n-X-Y, -(CH₂)_n-Z-NR⁵R⁶ 라디칼 또는 -CHR³⁵R³⁶ 라디칼을 나타내고 {여기서, R³⁵ 및 R³⁶은 이들과 부착된 탄소 원자와 함께 인다닐 또는 테트랄리닐라디칼을 형성하거나, 또는 R³⁵ 및 R³⁶은 또한 이들과 부착된 탄소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5 내지 7원의 포화 헤�테로사이클을 형성하며, 상기 헤�테로사이클의 질소 원자는 알킬 라디칼 및 벤질 라디칼로부터 선택되는 라디칼에 의해 임의 치환되고,

X는 결합을 나타내거나, 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

Y는 3 내지 7원의 고리로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 융합 고리를 함유한 탄소-함유 포화 시클릭 고리계를 나타내거나, 또는 Y는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤�테로원자를 함유하고 N 또는 CH 원에 의해 X 라디칼에 부착되어 있으며 또한 -CHR⁷-، -CO-， -NR⁸-， -O- 및 -S-로부터 독립적으로 선택되는 2 내지 6개의 추가 고리원을 함유한 포화 헤�테로사이클을 나타내거나 (여기서, R⁷은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R⁸은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄), 또는 Y는 또한 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO₂NHR⁹ 라디칼 및 NR¹⁰R¹¹ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내고 (여기서, R⁹는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

Z는 결합을 나타내거나 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한 선형 또는 분지형 알킬렌 라디칼을 나타내고,

R⁵ 및 R⁶은 수소 원자, 알킬, 아르알킬 또는 -(CH₂)_n-OH 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나 (여기서, n은 1 내지 6의 정수를 나타냄),

또는 R⁵는 알콕시카르보닐, 할로알콕시카르보닐 또는 아르알콕시카르보닐 라디칼을 나타내고, R⁶은 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내거나,

또는 R⁵ 및 R⁶은 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR¹²R¹³-， -O-， -S- 및 -NR¹⁴- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R¹⁴는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R¹⁴는 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄)},

W가 O를 나타내는 경우에는 R¹은 또한 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 카르보시클릭 아릴 라디칼을 추가로 나타낼 수도 있고,

R²는 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나;

또는 R¹ 및 R²는 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함한 4 내지 8원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR¹⁵R¹⁶-， -O-， -S- 및 -NR¹⁷- 라디칼로부터 독립적으로 선택되고 (여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R¹⁷은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타냄);

R^4 는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시아노, 아미노, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ 또는 $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 라디칼을 나타내거나, 또는 R^4 는 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 $NR^{37}R^{38}$ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 임의 치환되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 라디칼을 나타내거나, 또는 R^4 는 또한 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 라디칼을 함께 형성하는 2개의 치환기를 보유한 폐닐 라디칼을 나타내거나 (여기서, R^{18} 은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고,

R^{19} 는 수소 원자, 알킬 라디칼 또는 아르알킬 라디칼을 나타내고, 이때의 아릴 기는 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO_2NHR^{23} 라디칼 및 $NR^{24}R^{25}$ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되고 (여기서, R^{23} 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

R^{20} 은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내거나,

또는 R^{19} 및 R^{20} 은 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$ 및 $-NR^{28}-$ 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R^{26} 및 R^{27} 은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^{28} 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R^{28} 은 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄),

R^{21} 은 수소 원자, 알킬 라디칼 또는 아르알킬 라디칼을 나타내고, 이때의 아릴 기는 할로겐 원자, 알킬 라디칼, 할로알킬 라디칼, 알콕시 라디칼, 할로알콕시 라디칼, 히드록시 라디칼, 니트로 라디칼, 시아노 라디칼, 폐닐 라디칼, SO_2NHR^{29} 라디칼 및 $NR^{30}R^{31}$ 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되고 (여기서, R^{29} 은 수소 원자를 나타내거나 또는 알킬 또는 폐닐 라디칼을 나타내고, R^{30} 및 R^{31} 은 독립적으로 알킬 라디칼을 나타냄),

R^{22} 는 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내거나,

또는 R^{21} 및 R^{22} 는 또한 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ 및 $-NR^{34}-$ 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^{34} 는 수소 원자, 알킬 또는 아르알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 R^{34} 는 또한 할로겐 원자 및 알킬 또는 알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 3회 임의 치환되는 폐닐 라디칼을 나타냄),

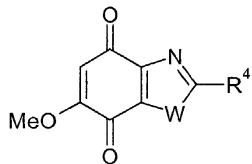
R^{37} 및 R^{38} 은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{37} 및 R^{38} 은 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤�테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤�테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 $-CR^{39}R^{40}-$, $-O-$, $-S-$ 및 $-NR^{41}-$ 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R^{39} 및 R^{40} 은 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R^{41} 은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타냄}),

또는 R^4 는 또한 $-CH_2-Ar$ 라디칼을 나타내거나 (여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 $NR^{41}R^{43}$ 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 (특히 1 내지 3회) 임의 치환되는 아릴 라디칼을 나타내고,

R⁴² 및 R⁴³은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁴² 및 R⁴³은 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원의 헤테로사이클을 형성하며, 이러한 헤�테로사이클을 구성하는데 필요한 고리원은 -CR⁴⁴R⁴⁵-,-O-, -S- 및 -NR⁴⁶- 라디칼로부터 독립적으로 선택됨 (여기서, R⁴⁴ 및 R⁴⁵는 독립적으로 각각의 경우에 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타내고, R⁴⁶은 수소 원자 또는 알킬 라디칼을 나타냄)},

또는 R⁴는 비페닐 라디칼을 나타내고;

<화학식 K>



상기 식 중, W는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고, R⁴는 화학식 III₃ 또는 III₄에서와 동일한 의미를 갖는다.

청구항 4.

제3항에 있어서, 화학식 III₃ 또는 III₄의 화합물에서

R¹이 -(CH₂)₂-Z-NR⁵R⁶ 라디칼을 나타내고;

R²가 수소 원자를 나타내고;

R⁴가 1 내지 4개 (바람직하게는 1 내지 3개)의 할로겐 원자 또는 NR³⁷R³⁸ 라디칼에 의해 임의 치환되는 알킬 라디칼 또는 또한 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐 라디칼을 나타내거나, 또는 R⁴가 -CH₂-Ar 라디칼 (여기서, Ar은 할로겐 원자 및 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시 라디칼로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 내지 4회 (및 바람직하게는 1 내지 3회) 임의 치환되는 페닐 또는 나프틸 라디칼을 나타냄)을 나타내는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

- 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(4-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;

- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(1-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(1,1'-비페닐-4-일)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(4-부틸페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3-브로모페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2,3-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-벤질-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3-브로모페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,5-디브로모페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2,3-디플루오로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;

- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2,6-디클로로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(1-나프틸메틸)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3-클로로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,5-디브로모페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,5-디플루오로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-브로모-3-메틸페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-에틸페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-6-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-헥실-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;

또는 이들 중 하나의 염

으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제1항 또는 제3항에 정의된 화학식 III₁, III₂, III₃ 및 III₄ 중 하나에 상응하는 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서,

- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(2-나프틸)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 6-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-에틸페닐)-1,3-벤즈옥사졸-4,7-디온;

또는 이들 화합물 중 하나의 염

으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

- 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2,5-디클로로티엔-3-일)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-2-(4-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(4-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;
- 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]-1,3-벤조티아졸-4,7-디온;

또는 이들 중 하나의 염

으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제1항에 정의된 화학식 III₁의 화합물.

청구항 8.

의약으로서 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들 화합물 중 하나의 제약상 허용되는 염.

청구항 9.

암 치료용 의약 제조에 있어서 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들 화합물 중 하나의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 10.

제9항에 있어서, 암이 유방암, 림프종, 두경부암, 폐암, 결장암, 전립선암 및 췌장암으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 11.

신규 산업 제품으로서, W가 황 원자를 나타내는 경우에 R⁴는 메틸이 아닌 제1항에 정의된 화학식 A의 화합물 또는 그의 염.

청구항 12.

신규 산업 제품으로서, W가 황 원자를 나타내는 경우에 R⁴는 폐널기가 아닌 제3항에 정의된 화학식 K의 화합물 또는 그의 염.