



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0132342
(43) 공개일자 2015년11월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
C07D 205/06 (2006.01) *C07D 211/34* (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01) *C07D 305/10* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7028907
 (22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년10월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/027347
 (87) 국제공개번호 WO 2014/152444
 국제공개일자 2014년09월25일
 (30) 우선권주장
 13/843,261 2013년03월15일 미국(US)

- (71) 출원인
 바이오마린 파머슈티컬 인크.
 미합중국, 캘리포니아 94949, 노바토, 디지털 드
 라이브 105
- (72) 발명자
 자크, 빈센트
 미국, 메사추세츠주 02144, 소머빌, #2, 로저스
 애비뉴 118
 루쉐, 제임스, 알.
 미국, 메사추세츠주 01702, 프레이밍햄, 브리검
 로드 18
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김영철, 김 순 영

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 히스톤 데아세틸라제 저해제

(57) 요약

히스톤 데아세틸라제("HDAC") 효소(예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)를 저해하기 위한 화합물 및 방법이 본 명세서에 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/397 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
C07D 205/06 (2013.01)
C07D 211/34 (2013.01)
C07D 211/70 (2013.01)
C07D 305/10 (2013.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 403/06 (2013.01)
C07D 471/08 (2013.01)

(72) 발명자

피트, 노트, 피.

미국, 메사추세츠주 01845, 노쓰 앤도버, 블루 리
지 로드 50

싱, 자스비르

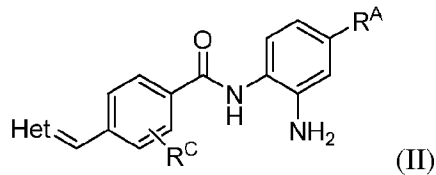
미국, 일리노이주 60564, 네이퍼빌, 코르둘라 서클
1156

명세서

청구항의

청구항 1

하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



식 중,

R^A 는 H 또는 F이고;

R^C 는 H, Cl, 또는 F이며;

Het는 옥세타닐, 아제틴디닐, 피페리디닐 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택되고, Het가 아제틴디닐, 피페리디닐 또는 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐일 때, 고리 질소는 R^B 로 치환되며;

R^B 는 C1-C6알킬, C1-C6하이드록시알킬, C1-C3알킬렌-C3-C6사이클로알킬, C1-C3알킬렌-페닐 또는 C1-C3알킬렌-피리딜이고; 상기 페닐 또는 피리딜 고리는 메틸로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^A 는 H인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^A 는 F인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Het는 옥세타닐인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Het는 아제틴디닐인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^B 는 C1-C3알킬렌-C3-C6사이클로알킬인 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, R^B 는 CH_2 사이클로프로필인 화합물.

청구항 8

제5항에 있어서, R^B 는 C1-C3알킬렌-피리딜인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^B 는 CH_2 피리딜 또는 CH_2 -메틸피리딜인 화합물.

청구항 10

제5항에 있어서, R^B 는 C1-C3알킬렌-페닐인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^B 는 벤질인 화합물.

청구항 12

제5항에 있어서, R^B 는 C1-C6알킬 또는 C1-C6하이드록시알킬인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^B 는 $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Het는 8-아자바이사이클로 [3.2.1]옥타닐인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R^B 는 C1-C6알킬인 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, R^B 는 메틸인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Het는 피페리디닐인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R^B 는 C1-C6알킬 또는 C1-C6하이드록시알킬인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^B 는 $CH_2C(CH_3)_3$ 또는 $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 인 화합물.

청구항 20

제17항에 있어서, R^B 는 C1-C3알킬렌-C3-C6사이클로알킬인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R^B 는 CH_2 사이클로프로필인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^C 는 H인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^C 는 F인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^C는 Cl인 화합물.

청구항 25

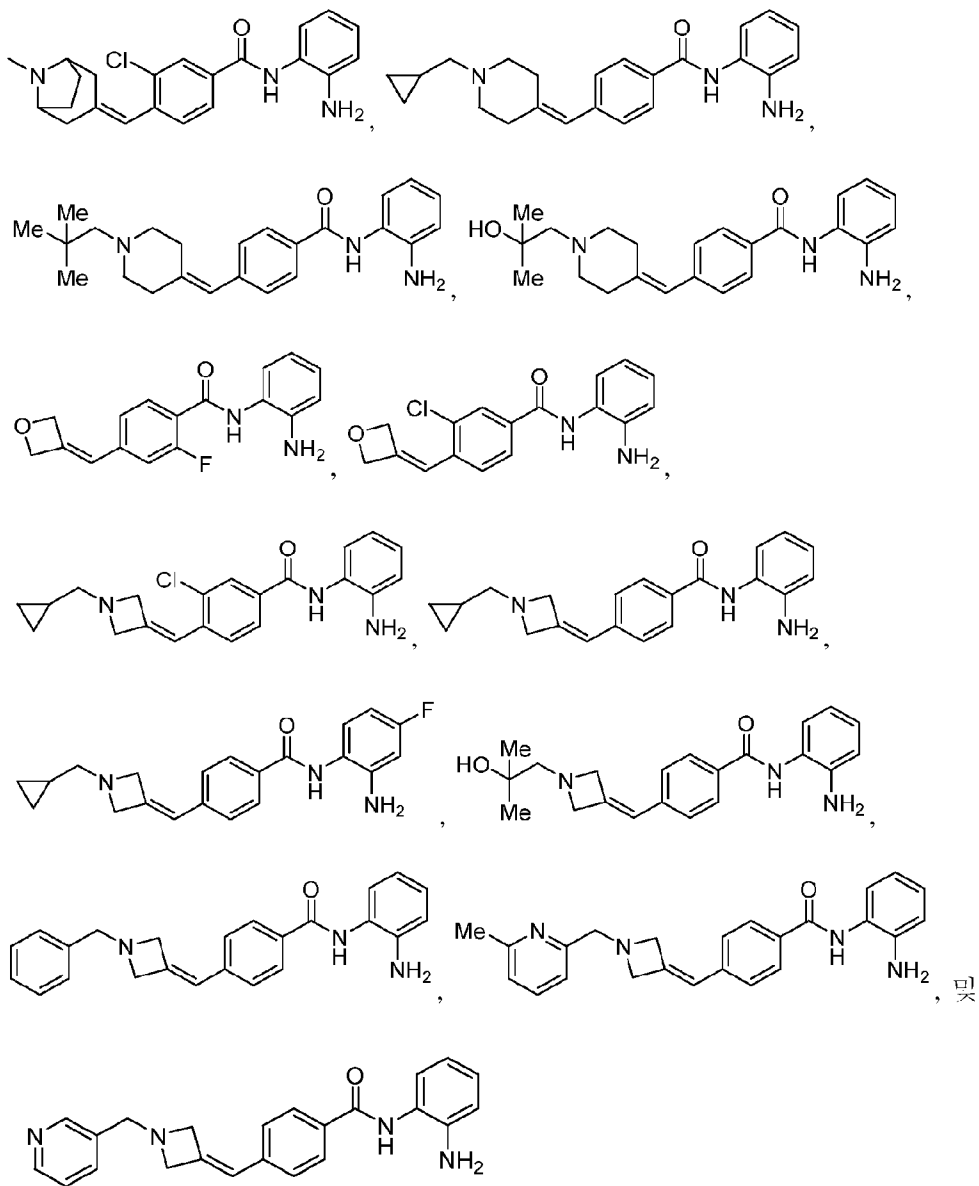
제23항 또는 제24항에 있어서, R^C는 상기 Het 치환기에 오쏘인 화합물.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, R^C는 상기 Het 치환기에 메타인 화합물.

청구항 27

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용

되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29

(*실험실내 또는 생체내에서*) HDAC3을 선택적으로 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

(*실험실내 또는 생체내에서*) HDAC1 또는 HDAC2를 선택적으로 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

(*실험실내 또는 생체내에서*) HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 선택적으로 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34

HDAC1, HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증 또는 약물 중독의 치료를 필요로 하는 환자에서 프리드리히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스(Pitt Hopkins), 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병과 같은 신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증 또는 약물 중독을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 36

감염을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제28항의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제27항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 38

약제에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 화합물은 제27항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 40

HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애, HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 프리드라이히 운동 실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병과 같은 신경학적 장애; 바이러스 감염을 포함하는 감염; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증 또는 약물 중독의 치료를 위한, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 41

HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애, HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 프리드라이히 운동 실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병과 같은 신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증 또는 약물 중독의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 2013년 3월 15일자에 출원된 US 출원 제13/843,261호의 이익(이의 게시내용은 그 전문이 참고로 포함됨)을 주장한다.

[0003] **관련 기술**

[0004] 히스톤 데아세틸라제(histone deacetylase: "HDAC") 효소(예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)를 저해하는 화합물 및 방법이 본 명세서에 제공된다.

배경 기술

[0005] 현재까지, 18개의 HDAC가 인간에서 확인되었고, 인간에서 18개의 히스톤 데아세틸라제(HDAC)가 기능이 불필요하지 않는다는 증거가 증가하고 있다. HDAC는 효모 단백질에 대한 이의 상동성에 기초하여 3개의 주요 그룹으로 분류된다. I형은 HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC8을 포함하고, 효모 RPD3에 대한 상동성을 갖는다. HDAC4, HDAC5, HDAC7 및 HDAC9는 IIa형에 속하고, 효모 HDAC1에 대한 상동성을 갖는다. HDAC6 및 HDAC10은 2개의 촉매 자리를 함유하고, IIb형으로 분류되지만, HDAC11은 I형 및 II형 데아세틸라제 둘 다 공유하는 이의 촉매 중심에서 보존된 잔기를 갖고, IV종에 위치한다. 이 HDAC는 이의 촉매 자리에서 아연을 함유하고, 트리코스타틴 A(TSA) 및 보리노스타트[수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA)]와 같은 화합물에 의해 저해된다. III형 HDAC는 시르투인으로 공지되어 있다. 이것은 효모 Sir2에 대한 상동성을 갖고, 보조인자로서 NAD⁺를 요하고, 촉매 자리에서 아연을 함유하지 않는다. 일반적으로, 아연 의존적 HDAC의 HDAC 저해제는 Zn 결합 기, 및 표면 인식 도메인을 포함한다.

[0006] HDAC는 다수의 세포 과정의 조절에 관여한다. 히스톤 아세틸트랜스퍼라제(HAT) 및 HDAC는 히스톤 단백질의 N 말단에서 라이신 잔기를 아세틸화하고 탈아세틸화하여 전사 활성에 영향을 미친다. 이것은 적어도 50개의 비히스톤 단백질, 예컨대 α-튜블린의 번역 후 아세틸화를 조절하는 것으로 또한 나타났다(예를 들어, 문헌[Kahn, N et al Biochem J 409 (2008) 581, Dokmanovic, M et al Mol Cancer Res 5 (2007) 981] 참조).

[0007] 염색질 변형을 통해 유전자 발현을 변경하는 것은 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 효소를 저해함으로써 성취될 수

있다. 히스톤 아세틸화 및 탈아세틸화가 세포에서의 전사 조절(세포 분화, 증식 및 아포토시스에서의 주요 사건)이 성취되는 기전인 증거가 있다. 뉴클레오솜에서 코일로 된 DNA에 대한 히스톤 단백질의 친화도를 변경함으로써 염색질의 구조의 변경을 통해 이 효과가 발생하는 것으로 가정된다. 히스톤 단백질의 저아세틸화(hypoacetylation)는 히스톤과 DNA 포스페이트 골격의 상호작용을 증가시키는 것으로 생각된다. 히스톤 단백질과 DNA 사이의 더 치밀한 결합은 DNA가 전사 조절 요소 및 기계에 접근 가능하지 않게 할 수 있다. HDAC는 코어 히스톤의 N 말단 연장 내에 존재하는 라이신 잔기의 ε-아미노기로부터 아세틸기의 제거를 촉매화하여, 히스톤의 저아세틸화, 및 전사 기계 및 조절 요소의 차단을 발생시키는 것으로 밝혀졌다.

[0008] 따라서, HDAC의 저해는 종양 억제자 유전자의 히스톤 데아세틸라제 매개 전사 탈억제를 발생시킬 수 있다. 예를 들어, HDAC 저해제에 의해 배양 중에 처리된 세포는 세포 주기 정지에서 중요한 역할을 하는 키나제 저해제 p21의 지속적인 유도를 나타냈다. HDAC 저해제는 p21 유전자의 구역에서 히스톤의 과아세틸화 상태를 전파시켜서, 유전자가 전사 기계에 접근하게 함으로써 p21의 전사율을 증가시키는 것으로 생각된다. 추가로, 세포 사멸 및 세포 주기의 조절에 관여한 비히스톤 단백질은 HDAC 및 히스톤 아세틸 트랜스퍼라제(HAT)에 의해 라이신 아세틸화 및 탈아세틸화를 또한 겪는다.

[0009] 이 증거는 다양한 유형의 암을 치료하는 데 있어서의 HDAC 저해제의 용도를 지지한다. 예를 들어, 보리노스타트(수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA))는 경피 T 세포 림프종을 치료하는 것으로 FDA에 의해 승인받았고, 고형 및 혈액학적 종양의 치료를 위해 조사되고 있다. 추가로, 다른 HDAC 저해제는 급성 골수성 백혈병, 호지킨병, 골수형성이상 증후군 및 고형 종양 암의 치료를 위해 개발 중에 있다.

[0010] HDAC 저해제는 염증촉진 사이토카인, 예컨대 자가면역 및 염증성 장애에 관여한 것(예를 들어, TNF-α)을 저해하는 것으로 또한 밝혀졌다. 예를 들어, HDAC 저해제 MS275는 랫트 및 마우스 모델에서 콜라겐 유도 관절염에서 질환 진행 및 관절 파괴를 느리게 하는 것으로 밝혀졌다. 다른 HDAC 저해제는 크론병, 대장염 및 기도 염증 및 파킨슨과 같은 장애에 대한 생체내 모델 또는 시험에서 염증성 장애 또는 병증을 치료하거나 경감시키는 데 있어서 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. HDAC 저해제는 실험적 자가면역 뇌척수염에서 척수 염증, 탈수초 및 뉴런 및 신경돌기 손실을 경감시키는 것으로 또한 밝혀졌다(예를 들어, 문헌[Wanf L *et al*, Nat Rev Drug Disc 8 (2009) 969] 참조).

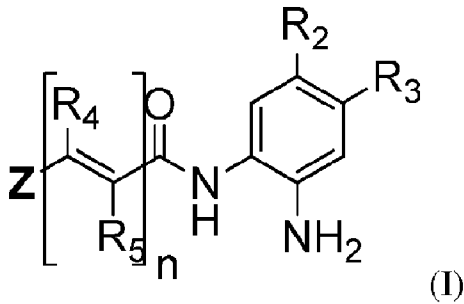
[0011] 게놈 DNA에서의 삼중 반복 연장이 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 근위축성 측삭 경화증, 케네디병, 척수성 및 연수성 근 위축, 프리드라이히 운동실조 및 알츠하이머병을 포함하는 많은 신경학적 병증(예를 들어, 신경퇴행성 및 신경근 질환)과 연관된다. 삼중 반복 연장은 유전자 발현을 변경함으로써 질환을 야기할 수 있다. 예를 들어, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 취약 X 증후군 및 근긴장성 이영양증에서, 연장된 반복은 유전자 침묵을 발생시킨다. 프리드라이히 운동실조에서, FRDA 환자 중 98%에서 발견되는 DNA 비정상인 프라탁신 유전자의 제1 인트론에서 GAA 삼중 반복의 불안정한 과연장이고(문헌 [Campuzano *et al.*, Science 271:1423 (1996)] 참조), 이것은 진행성 척수소뇌 신경퇴행을 발생시키는 프라탁신 부족을 발생시킨다. 이것이 전사에 영향을 미치고 잠재적으로 전사 조절 이상을 수정할 수 있으므로, HDAC 저해제가 시험되고 신경퇴행성 질환에 긍정적으로 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다(프리드라이히 운동실조에 대해 문헌[Herman D *et al*, Nat Chem Bio 2 551 (2006)], 헌팅턴병에 대해 문헌[Thomas EA *et al*, Proc Natl Acad Sci USA 105 15564 (2008)] 참조).

[0012] HDAC 저해제는 인지 관련 병증 및 질환에서 또한 역할을 할 수 있다. 이것은 전사가 아마도 장기간 기억 과정에 중요한 요소일 것이라는 증가하는 증거를 실제로 가져서(Alberini CM, Physiol Rev 89 121 (2009)), CNS 침투적 HDAC 저해제에 대한 다른 역할을 강조한다. 비특이적 HDAC 저해제, 예컨대 나트륨 뷰티레이트에 의한 치료는 장기간 기억 형성을 발생시킬 수 있다는 것을 연구가 밝혔지만(Stefanko DP *et al*, Proc Natl Acad Sci USA 106 9447 (2009)), 특이적 아이소폼의 역할에 대해 적게 알려져 있다. I형 HDAC 내에서, HDAC2(Guan J-S *et al*, Nature 459 55 (2009)) 및 HDAC3(McQuown SC *et al*, J Neurosci 31 764 (2011))인, 인지 연구에서 사용된 모델적 저해제인 나트륨 뷰티레이트의 주요 표적이 기억 과정을 조절하는 것으로 밝혀졌고, 그래서 기억에 영향을 미치는 병증, 예컨대 알츠하이머병, 외상후 스트레스 장애 또는 약물 중독(이들로 제한되지는 않음)에서 기억 증대 또는 소멸을 위한 중요한 표적이라는 것을 제한된 수의 연구가 나타낸다.

[0013] HDAC 저해제는 감염성 질환, 예컨대 바이러스 감염을 치료하는 데 또한 유용할 수 있다. 예를 들어, HDAC 저해제 및 항레트로바이러스 약물에 의한 HIV 감염된 세포의 치료는 치료된 세포로부터 바이러스를 근절할 수 있다 (Blazkova j *et al* J Infect Dis. 2012 Sep 1;206(5):765-9; Archin NM *et al* Nature 2012 Jul 25, 487(7408):482-5).

발명의 내용

[0014] 일 양상에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 특징으로 한다:



[0015]

[0016] 식 중, n = 0 또는 1이고;

[0017] I. n = 1일 때, Z는 R₁-X-Ar/Het이고,

[0018] Ar/Het는

[0019] (i) 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 퓨라닐, 이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴 및 1,2,4-트리아아졸릴(몇몇 실시형태에서, Ar/Het의 정의는 3,5-다이메틸피라졸릴을 추가로 포함할 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 5원 헤테로아릴; 또는

[0020] (ii) 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀로닐, 나프티리디닐, 인돌리지닐, 피롤로 피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴, 트리아아졸로티아졸릴 및 트리아아졸로옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 이환식 8원, 9원 또는 10원 헤테로아릴이며;

[0021] X는

[0022] (i) -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-이고; 식 중,

[0023] Y는 결합, CR^c=CR^d, O, NR^e 또는 S(O)_m이며;

[0024] A 및 B는 각각 독립적으로 결합, O, NR^f 또는 S(O)_m이고;

[0025] a는 1 내지 3(예를 들어, 1 또는 2, 예를 들어 1)이며;

[0026] b는 0 내지 3(예를 들어, 0 또는 0이 아니고, 예를 들어 1; 또는 2 또는 3)이고;

[0027] m은 0 내지 2이며;

[0028] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-6 알킬, C3-6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-6 알킬), OCO-(C3-6 사이클로알킬), C1-6 알콕시, C1-6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되거나;

[0029] 하기 중 하나 이상은 R^a 및 R^b와 관련하여 적용될 수 있고:

[0030] 임의의 2개의 R^a는, 각각 부착된 탄소와 함께, 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C3-6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 함께 형성하며, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^f로부터 선택되고; 이 실시형태에서, R^a의 임의의 나머지 경우 및 R^b의 임의의 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b에 관한 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의되거나;

[0031] 하나의 R^a 및 하나의 R^b는, 각각 부착된 탄소와 함께, 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C3-6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^f로부터 선택되고; 이

실시형태에서, 다른 R^a , 다른 R^b , 및 R^a 및 R^b 의 임의의 다른 나머지 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b 에 관한 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의되거나;

[0032] 임의의 2개의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^e로부터 선택되고; 이 실시형태에서, R^a 의 각각의 경우 및 R^b 의 임의의 다른 나머지 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b 에 관한 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의되거나;

[0033] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C5 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C5 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 선택되거나;

[0034] R^c 및 R^d 는, 각각 부착된 탄소와 함께, 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C5-C7 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 1개 또는 2개는 O; S(O)_m 및 NR^e로부터 독립적으로 선택되고;

[0035] R^e , R^f , R^g 및 $R^{g'}$ 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, -C(=O)H, -C(=O)R^h, C(=O)O(C1-C6 알킬), C(=O)N(Rⁱ)₂, SO₂-R^h로부터 독립적으로 선택되며, R^h 는 C1-C6 알킬, CH₂-(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH₂-(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 선택되고; R^i 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, CH₂-(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH₂-(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 독립적으로 선택되며(실시형태에서, R^h 및 R^i 내의 아릴 및 헤테로아릴 부분은, 예를 들어 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기, 예컨대 F, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 또는 사이아노로 임의로 치환될 수 있음);

[0036] 추가로

[0037] (a) A 및 B가 각각 결합이고, b가 0일 때, X는 -Y-[C(R^a)₂]_a-의 화학식을 갖고;

[0038] (b) b가 0 또는 1(예를 들어, 0)일 때, A 및 B는 둘 다 이종원자(즉, O, NR^e, 또는 S(O)_m에서 정의된 바와 같음)일 수 없으며;

[0039] (c) A 또는 B가 Ar/Het에 대한 X의 연결 지점으로 작용하고, Ar/Het가 Ar/Het 내에서 질소 고리 원자를 통해 X에 연결될 때, A 또는 B 연결기는 이종원자(즉, O, NR^e, 또는 S(O)_m에서 정의된 바와 같음)일 수 없고; 또는

[0040] X는

[0041] (ii) 직접 결합; 또는

[0042] (iii) C=O, C(R^j)₂-C(=O), 또는 C(=O)-C(R^j)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k 및 NR^k-C(=O)이며;

[0043] R^j 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되거나;

[0044] R^j -C-R^j는 함께 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^j로부터 선택되며;

[0045] R^j 및 R^k 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, -C(=O)H, -C(=O)R^m, C(=O)O(C1-C6 알킬), C(=O)N(Rⁿ)₂ 및 SO₂-R^m로부터 독립적으로 선택되고, R^m 은 C1-C6 알킬, CH₂-헤테로아릴, CH₂-아릴 및 아릴로부터 선택되며; R^n 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, CH₂-(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH₂-(C6-C10 아릴) 및 C6-C10

아릴로부터 독립적으로 선택되고(실시형태에서, R^m 및 R^n 내의 아릴 및 헤테로아릴 부분은, 예를 들어 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기, 예컨대 F, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 또는 사이아노로 임의로 치환될 수 있음);

[0046] R4 및 R5는 각각 독립적으로 H, C1-C6 알킬 및 F로부터 독립적으로 선택되며;

[0047] R1은

[0048] (i) 수소; 또는

[0049] (ii) 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는

[0050] (iii) 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^o$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 또는

[0051] (iv) 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 4개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^o$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);

[0052] (몇몇 실시형태에서, R1은 H가 아님)이고;

[0053] R^o 의 각각의 경우는 (할로젠으로 시작하여 하기 나이트로를 포함하는)

[0054] • 할로젠;

[0055] • C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬;

[0056] • 하이드록실;

[0057] • 하이드록시(C₁-C₄)알킬;

[0058] • C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시;

[0059] • (C1-C6 알킬)C(O)-;

[0060] • (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-(예를 들어, -NMe₂, -NMe(iPr))을 포함함);

[0061] • $-N*(R^o)_2$ (여기서, R^o-N*-R^o 는 함께 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 고리를 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자(즉, N* 고리 원자 이외의 1개 또는 2개의 고리 원자)는 임의로 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, $(-N*(R^o)_2)$ 는 사이클릭 아미노, 예를 들어 피롤리디닐 및 모폴리닐을 포함함);

[0062] • 폼일; 폼일(C₁-C₄) 알킬; 사이아노; 사이아노(C₁-C₄) 알킬;

[0063] • 벤질; 벤질옥시;

[0064] • 헤테로사이클릴)-(C0-C6, 예를 들어 C1-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, 상기 알킬 부분(즉, C1-C6)이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로 작용하고(즉, (헤테로사이클릴)-(C1-C6) 알킬은 알킬 부분을 통해 R1에 연결됨); 그렇지 않으면 C0 알킬의 경우에(즉, 알킬 부분이 존재하지 않음), 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함);

[0065] • 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 페닐 또는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^o$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이고, 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환됨);

[0066] • SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및

- [0067] • 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0068] • 실시형태에서, R^o은 임의의 하나(또는 초과)의 상기 기재된 치환기일 수 있고/있거나, R^o은 상기 기재된 치환기의 임의의 하나 이상의 하위세트(예컨대, 상기 열거된 것)일 수 있고; 예를 들어, R^o은 임의의 하나(또는 초과)의 존재하는 치환기 및/또는 본 명세서에 기재된 화합물에 존재하는 것을 포함하는 임의의 하나(또는 초과)의 치환기일 수 있으며;
- [0069] R^o의 각각의 경우는 (할로젠으로 시작하여 하기 나이트로를 포함하는)
 - [0070] • 할로젠;
 - [0071] • C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬;
 - [0072] • 하이드록실;
 - [0073] • 하이드록시(C₁-C₄)알킬;
 - [0074] • C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시;
 - [0075] • (C1-C6 알킬)C(O)-;
 - [0076] • (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-(예를 들어, -NMe₂, -NMe(iPr))을 포함함);
 - [0077] • -폼일; 폼일(C₁-C₄) 알킬; 사이아노; 사이아노(C₁-C₄) 알킬;
 - [0078] • 벤질; 벤질옥시;
 - [0079] • 헤테로사이클릴)-(C0-C6, 예를 들어 C1-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, 상기 알킬 부분(즉, C1-C6)이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로 작용하고(즉, (헤테로사이클릴)-(C1-C6) 알킬은 알킬 부분을 통해 R1에 연결됨); 그렇지 않으면 C0 알킬의 경우에(즉, 알킬 부분이 존재하지 않음), 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함);
- [0080] • 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 페닐 또는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-(C1-C6 알킬) 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);
- [0081] • SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및
- [0082] • 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0083] • 실시형태에서, R^o는 임의의 하나(또는 초과)의 상기 기재된 치환기일 수 있고/있거나, R^o는 상기 기재된 치환기의 임의의 하나 이상의 하위세트(예컨대, 상기 열거된 것)일 수 있고; 예를 들어, R^o는 임의의 하나(또는 초과)의 존재하는 치환기 및/또는 본 명세서에 기재된 화합물에 존재하는 것을 포함하는 임의의 하나(또는 초과)의 치환기일 수 있으며;
- [0084] II. n = 0일 때, Z는 R₁-V-Cy-U-Ar'/Het'이고,
- [0085] Ar'/Het'는
- [0086] (i) 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p로 임의로 치환되며; U에 대한 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 U-Ar'/Het') 및 아마이드 카보닐에 대한 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 Ar'/Het'-C(=O))은 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 서로에 1,2-관계를 발생시키지 않고(즉, 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 U 및

C(O)에 대한 연결 지점은 서로에 대해 오소가 아님); R^p 는 각각의 경우에 H, F, 클로로, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 및 $OCHF_2$ 로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0087] (ii) 피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 퓨라닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이속사졸릴, 아이소티아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p 로 임의로 치환되며; U에 대한 상기 5원 헤테로아릴 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 U-Ar'/Het') 및 아마이드 카보닐에 대한 상기 5원 헤테로아릴 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 Ar'/Het'-C(=O))은 상기 5원 헤테로아릴 상의 서로에 1,2-관계를 발생시키지 않고(즉, 상기 상기 5원 헤테로아릴 상의 U 및 C(O)에 대한 연결 지점은 서로에 인접하지 않음)); 또는

[0088] (iii) 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 아이소인돌로닐, 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴, 퀴놀리닐 및 나프티리디닐로부터 선택된 8원, 9원 또는 10원 이환식 헤테로아릴(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p 로 임의로 치환됨);

[0089] (몇몇 실시형태에서, Ar'/Het'는 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 아이소인돌로닐, 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴, 퀴놀리닐 및 나프티리디닐로부터 선택된 8원, 9원 또는 10원 이환식 헤테로아릴(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p 로 임의로 치환됨)이 아님)이고;

[0090] R¹은

[0091] (i) 수소; 또는

[0092] (ii) 1개 내지 3개의 R^q 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는

[0093] (iii) 1개 내지 3개의 R^q 로 임의로 치환된 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N- R^q 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 또는

[0094] (iv) 1개 내지 3개의 R^q 로 임의로 치환된 4개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N- R^q 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)이며;

[0095] R^q 의 각각의 경우는 (할로겐으로 시작하여 하기 나이트로를 포함하는)

[0096] • 할로겐;

[0097] • C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬;

[0098] • 하이드록실;

[0099] • 하이드록시(C₁-C₄)알킬;

[0100] • C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시;

[0101] • (C1-C6 알킬)C(O)-;

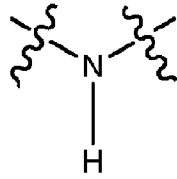
[0102] • (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-(예를 들어, -NMe₂, -NMe(iPr))을 포함함);

[0103] • -N*(R^q)₂(여기서, R^q -N*- R^q '는 함께 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 고리를 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자(즉, N* 고리 원자 이외의 1개 또는 2개의 고리 원자)는 임의로 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, (-N*(R^q))₂는 사이클릭 아미노, 예를 들어 피롤리디닐 및 모폴리닐을 포함함);

- [0104]
 - 폼일; 폼일(C₁-C₄) 알킬; 사이아노; 사이아노(C₁-C₄) 알킬;
- [0105]
 - 벤질; 벤질옥시;
- [0106]
 - 헤테로사이클릴)-(C0-C6, 예를 들어 C1-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, 상기 알킬 부분(즉, C1-C6)이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로 작용하고(즉, (헤테로사이클릴)-(C1-C6) 알킬은 알킬 부분을 통해 R1에 연결됨); 그렇지 않으면 C0 알킬의 경우에(즉, 알킬 부분이 존재하지 않음), 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함);
- [0107]
 - 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 페닐 또는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^q 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이고, 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^q로 임의로 치환됨);
- [0108]
 - SO₂-(C1-C6)알킬; S0-(C1-C6)알킬; 및
- [0109]
 - 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0110]
 - 실시형태에서, R^a는 임의의 하나(또는 초과)의 상기 기재된 치환기일 수 있고/있거나, R^a는 상기 기재된 치환기의 임의의 하나 이상의 하위세트일 수 있고; 예를 들어, R^a는 임의의 하나(또는 초과)의 존재하는 치환기 및/또는 본 명세서에 기재된 화합물에 존재하는 것을 포함하는 임의의 하나(또는 초과)의 치환기일 수 있으며;
- [0111]

R^q의 각각의 경우는 (할로겐으로 시작하여 하기 나이트로를 포함하는)
- [0112]
 - 할로겐;
- [0113]
 - C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬;
- [0114]
 - 하이드록실;
- [0115]
 - 하이드록시(C₁-C₄)알킬;
- [0116]
 - C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시;
- [0117]
 - (C1-C6 알킬)C(O)-;
- [0118]
 - (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-(예를 들어, -NMe₂, -NMe(iPr)을 포함함);
- [0119]
 - -폼일; 폼일(C₁-C₄) 알킬; 사이아노; 사이아노(C₁-C₄) 알킬;
- [0120]
 - 벤질; 벤질옥시;
- [0121]
 - 헤테로사이클릴)-(C0-C6, 예를 들어 C1-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, 상기 알킬 부분(즉, C1-C6)이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로 작용하고(즉, (헤테로사이클릴)-(C1-C6) 알킬은 알킬 부분을 통해 R1에 연결됨); 그렇지 않으면 C0 알킬의 경우에(즉, 알킬 부분이 존재하지 않음), 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함);
- [0122]
 - 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 페닐 또는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-(C1-C6 알킬) 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);
- [0123]
 - SO₂-(C1-C6)알킬; S0-(C1-C6)알킬; 및
- [0124]
 - 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

- [0125] • 실시형태에서, R^a 는 임의의 하나(또는 초과)의 상기 기재된 치환기일 수 있고/있거나, R^a 는 상기 기재된 치환기의 임의의 하나 이상의 하위세트일 수 있고; 예를 들어, R^a 는 임의의 하나(또는 초과)의 존재하는 치환기 및/또는 본 명세서에 기재된 화합물에 존재하는 것을 포함하는 임의의 하나(또는 초과)의 치환기일 수 있고;
- [0126] U는
- [0127] (i) $=CR^f$ (명확성의 목적을 위해, 이 실시형태에서, $=CR^f$ 내의 탄소 원자는 Cy의 고리 원자(예를 들어, 고리 탄소 원자)에 이중 결합하여, 엑소사이클릭 이중 결합을 형성하고, 예를 들어 화합물 F1-F7을 참조함); 또는
- [0128] (ii) $-U'-C(R^s)_2-$ 또는 $-C(R^s)_2-U'$ -로부터 선택되고; 식 중,
- [0129] R^f 은 수소, F, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노이며;
- [0130] R^s 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6 \text{ 알킬})$, $OCO-(C3-C6 \text{ 사이클로알킬})$, C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0131] R^s-C-R^s 는 함께 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; $S(O)_m$ 및 NR^u 로부터 선택되며;
- [0132] R^u 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^v$, $C(=O)O(C1-C6 \text{ 알킬})$, $C(=O)N(R^w)_2$, SO_2-R^v 로부터 독립적으로 선택되고, R^v 는 C1-C6 알킬, $CH_2-(5\text{개 내지 } 10\text{개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴})$, $CH_2-(C6-C10 \text{ 아릴})$ 및 C6-C10 아릴로부터 선택되며; R^w 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, $CH_2-(5\text{개 내지 } 10\text{개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴})$, $CH_2-(C6-C10 \text{ 아릴})$ 및 C6-C10 아릴로부터 독립적으로 선택되고(예를 들어, 실시형태에서, R^v 및 R^w 내의 아릴 및 헤테로아릴 부분은, 예를 들어 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기, 예컨대 F, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 또는 사이아노 임의로 치환될 수 있음);
- [0133] U'는 결합; O; NR^u ; $S(O)_m(m = 0-2)$; CH_2 ; 및 $U''-CH_2-$ 이며; U''는 O; NR^u ; $S(O)_m(m = 0-2)$ 이고;
- [0134] Cy는 4개 내지 10개(예를 들어, 4개 내지 8개, 4개 내지 6개)의 고리 원자를 포함하는 C4-C10(예를 들어, C4-C8, C4-C6) 사이클로알킬 또는 포화된 헤테로사이클릴이며, 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^x (여기서, R^x 의 각각의 경우는 F, OH, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택됨)로 임의로 치환되고, 1개 내지 3개의 이중원자는 O, N-H, NR^x (여기서, R^x 는 R^q 로서 정의됨) 및 $S(O)_m(m = 0-2)$ 으로부터 독립적으로 선택되며; 헤테로사이클릴이 이의 구조의 부분으로서 2차 아민을 함유할 때,
- [0135] (i) V는 헤테로사이클릴의 2차 아민 부분의 질소를 통해 연결되고;
- [0136] (ii) U는 Cy 고리 탄소 원자를 통해 Cy에 연결되며; U와 Cy 고리 탄소 사이의 결합은 단일 또는 이중 결합이고;
- [0137] (iii) V-Cy 및 Cy-U는 1,2 관계(즉, U에 부착된 Cy 고리 탄소 원자는 V에 부착된 Cy 고리 질소 원자에 인접하지 않음)를 발생시키지 않으며;
- [0138] 명확성의 목적을 위해, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 구절 "헤테로사이클릴이 이의 구조의 부분으로서 2차 아민을 함유한다" 및 "이의 구조의 부분으로서 2차 아민을 함유하는 헤테로사이클릴"은 모 헤테로사이클릴이 이의



구조의 부분으로서 N 의 화학식의 고리 질소 원자를 포함한다는 것을 의미하고; 물결 선이 교차하는 결합이 모 헤테로사이클(모 헤테로사이클의 상기 도시된 부분은 때때로 본 명세서에서 "2차 아민" 부분이라 칭함)에서 질소 원자와 다른 고리 원자 사이의 결합을 나타내고; 다른 추가의 이종원자(다른 2차 아민 질소를 포함하는 질소를 포함함)가 이러한 모 헤테로사이클에 또한 존재할 수 있지만, 하나(또는 초과)의 2차 아민(들)이 모 헤테로사이클에 존재할 때, 이것이 변수 V에 대한 이 헤테로사이클의 부착 지점으로서 작용하는 2차 아민 질소 원자(들)(또는 이 중 하나)이고(즉, V는 모 헤테로사이클에서 N-H의 H를 대체함; 예를 들어, 화합물 F1-F7을 참조); 이러한 모 헤테로사이클의 예는 제한 없이 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 다이아제판, 아이속사졸리딘, 티아졸리디논, 이미다졸리디논, 피롤리디논, 아자바이사이클로옥탄(트로판으로 공지됨), 아자바이사이클로헵탄, 아자바이사이클로헥산을 포함하고; 따라서, 이의 구조의 부분으로서 2차 아민을 함유하는 헤테로사이클릴의 예는 제한 없이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 다이아제파닐, 아이속사졸리디닐, 티아졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디노닐, 아자바이사이클로옥타닐(트로판닐로 공지됨), 아자바이사이클로헵타닐, 아자바이사이클로헥사닐을 포함하고;

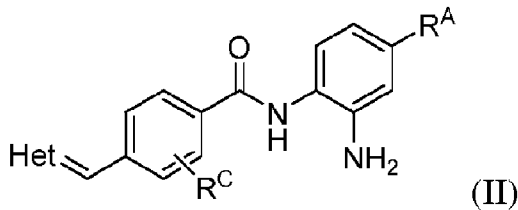
- [0139] V는
- [0140] (i) $-\text{V}'-\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2-\text{V}'-$; 또는
- [0141] (ii) 0, NR^{z} , 또는 $\text{S}(\text{O})_m(m = 0-2)$; 또는
- [0142] (iii) $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2-\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{z}}$, $\text{NR}^{\text{z}}\text{SO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{z}}$ 및 $\text{NR}^{\text{z}}\text{C}(=\text{O})$ 로부터 선택되며; 식 중,
- [0143] R^{y} 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $\text{OCO}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 알킬})$, $\text{OCO}-(\text{C}3-\text{C}6 \text{ 사이클로알킬})$, C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0144] $\text{R}^{\text{y}}-\text{C}-\text{R}^{\text{y}}$ 는 함께 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; $\text{S}(\text{O})_m$ 및 NR^{aa} 로부터 선택되며;
- [0145] R^{z} 및 R^{aa} 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{v}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 알킬})$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{v}})_2$, $\text{SO}_2-\text{R}^{\text{v}}$ 로부터 독립적으로 선택되고, R^{v} 는 C1-C6 알킬, CH_2 -(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH_2 -(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 선택되며; R^{w} 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, CH_2 -(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH_2 -(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0146] V' 는 결합; 0; NR^{u} ; $\text{S}(\text{O})_m(m = 0-2)$; $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^{\text{y}})_2-$, $-(\text{CR}^{\text{y}})_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2$, $\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2-\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2$; $-(\text{R}^{\text{y}})_2-\text{V}''$; 및 $\text{V}''-\text{C}(\text{R}^{\text{y}})_2-$ 이며; V'' 는 0; NR^{z} ; $\text{S}(\text{O})_m(m = 0-2)$ 이고; R^{y} 의 각각의 경우는 독립적으로 상기와 같으며;
- [0147] (몇몇 실시형태에서, V' 는 결합; 0; NR^{u} ; $\text{S}(\text{O})_m(m = 0-2)$; $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-2}-$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, CH_2 ; $-\text{CH}_2-\text{V}''$; 및 $\text{V}''-\text{CH}_2-$ 이고; V'' 는 0; NR^{z} ; $\text{S}(\text{O})_m(m = 0-2)$ 임);
- [0148] $\text{R}2$ 는 H, F, Cl, CF_3 , CF_2CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , 페닐; 치환된 페닐(예를 들어, F, OH, C1-C6 알킬, 플루오로(C1-C6) 알킬 C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐); 티에닐; 티아졸릴; 및 피라졸-1-일로부터 선택되고;

[0149] R³은 H, F, 또는 Cl이다.

[0150] 또 다른 양상에서, n = 1이고, n = 1(및 R² 및 R³)과 연관된 각각의 부수하는 정의가 본 명세서에 어딘가에 정의될 수 있는 화학식 (I)의 화합물을 특징으로 한다(몇몇 실시형태에서, Ar/Het의 정의는 3,5-다이메틸피라졸릴을 추가로 포함할 수 있음).

[0151] 또 다른 양상에서, n = 0이고, n = 0(및 R² 및 R³)과 연관된 각각의 부수하는 정의가 본 명세서에 어딘가에 정의될 수 있는 화학식 (I)의 화합물을 특징으로 한다.

[0152] 또 다른 양상에서, 화학식 (I) 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물이다:



[0153]

[0154] 식 중, R^A는 H 또는 F이고; R^C는 H, Cl, 또는 F이며; Het는 옥세타닐, 아제틴디닐, 피페리디닐 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택되고, Het가 아제틴디닐, 피페리디닐 또는 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐일 때, 고리 질소는 R^B로 치환되며; R^B는 C1-C6알킬, C1-C6하이드록시알킬, C1-C3알킬렌-C3-C6사이클로알킬, C1-C3알킬렌-페닐 또는 C1-C3알킬렌-피리딜이고; 페닐 또는 피리딜 고리는 메틸로 임의로 치환된다.

[0155] 추가의 양상에서, 본 명세서에 구체적으로 기재된 화학식 (I) 화합물(또는 이의 염, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 염)(예를 들어, 화합물 A1-A12, B1-B6, C1-C3, D1-D16, E1, E2, F1-F7, F8-F20, G1 및 G2)을 특징으로 한다.

[0156] 일 양상에서, 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 유효량의 화합물 또는 염을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0157] 또 다른 양상에서, 약 0.05밀리그램 내지 약 2,000밀리그램(예를 들어, 약 0.1밀리그램 내지 약 1,000밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 500밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 250밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 100밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 50밀리그램, 또는 약 0.1밀리그램 내지 약 25밀리그램)의 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 투약량 형태를 특징으로 한다. 투약량 형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0158] 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)에 의해 하나(또는 초과)의 HDAC(예를 들어, HDAC1 또는 HDAC2; 예를 들어, HDAC3) 또는 하나 초과(예를 들어, HDAC1 및 HDAC2; 예를 들어, HDAC1 및 HDAC3; 예를 들어, HDAC2 또는 HDAC3; 예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)을 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 예를 들어 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 하나(또는 초과)의 HDAC(예를 들어, HDAC1 또는 HDAC2; 예를 들어, HDAC3)를 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 따라서, 훨씬 또 다른 양상에서, 하나 이상의 HDAC(예를 들어, HDAC1 또는 HDAC2; 예를 들어, HDAC3, 예를 들어 HDAC1 및 HDAC2; 예를 들어, HDAC1 및 HDAC3; 예를 들어, HDAC2 또는 HDAC3; 예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)를 저해하는(예를 들어, 선택적으로 저해하는) 화합물을 스크리닝하는 방법이 제공된다.

[0159] 일 양상에서, HDAC3을 선택적으로 저해하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 HDAC3을 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은

이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계; 또는 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0160] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2(예를 들어, HDAC1)를 선택적으로 저해하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 HDAC1 또는 HDAC2(예를 들어, HDAC1)를 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계; 또는 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0161] 일 양상에서, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 선택적으로 저해하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 하나 이상의 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계; 또는 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0162] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발생을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0163] 일 양상에서, HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발생을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0164] 일 양상에서, 2개 이상의 HDAC에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 2개 이상의 HDAC(예를 들어, HDAC1 및 HDAC2; 예를 들어, HDAC1 및 HDAC3; 예를 들어, HDAC2 또는 HDAC3; 예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발생을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0165] 일 양상에서, 신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 플라스모듦 팔시파룸 감염, 및 다른 기생충 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 중후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병과 같은 신경학적 장애; 암(예를 들어, 경피 T 세포 림프종, B 세포 림프종 및 대장직장 암); 염증성 질환(예를 들어, 건선, 류마티스성 관절염 및 골관절염); 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 플라스모듦 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*) 감염(예를 들어, 말라리아), 및 다른 기생충 감염을 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발생을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0166] 일 양상에서, 약제에서 사용하기 위한, 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 특징으로 한다.

- [0167] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3 및 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC1 및 HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; 신경학적 장애, 예컨대 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병; 암(예를 들어, 경피 T 세포 림프종, B 세포 림프종 및 대장직장 암); 염증성 질환(예를 들어, 건선, 류마티스성 관절염 및 골관절염); 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 플라스모뎀 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아), 및 다른 기생충 감염의 치료를 위한, 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 특징으로 한다.
- [0168] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3 및 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC1 및 HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; 신경학적 장애, 예컨대 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병 질환, 피트 홉킨스 질환, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병; 암(예를 들어, 경피 T 세포 림프종, B 세포 림프종 및 대장직장 암); 염증성 질환(예를 들어, 건선, 류마티스성 관절염 및 골관절염); 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 감염성 질환, 예컨대 HIV; 플라스모뎀 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아), 및 다른 기생충 감염의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)의 용도를 특징으로 한다.
- [0169] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 확인된 대상체, 예컨대 본 명세서에 기재된 하나 이상의 질환 또는 병증을 갖거나, 이를 갖는 위험에 있는 대상체)일 수 있다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상체를 확인하는 것은 대상체 또는 건강 관리 전문가의 판단에 있을 수 있고, 주관적(예를 들어, 의견) 또는 객관적(예를 들어, 시험 또는 진단 방법에 의해 측정 가능)일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 포유동물일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간일 수 있다.
- [0170] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하는 방법을 특징으로 한다. 실시형태에서, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 중간체 화합물 중 임의의 하나를 취하는 단계 및 하나 이상의 단계에서 이를 하나 이상의 화학시약과 반응시켜 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 생성하는 단계를 포함한다.
- [0171] 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물 중 몇몇은 산에서 증대된(예를 들어, 증가한, 예를 들어 약 2 이상의 인자로 증가한) 안정성을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물은, 산성 pH, 예를 들어 위에서 이를 모방하도록 의도되는 산성 조건, 예를 들어 약 4시간 동안 50 °C에서 및 약 2.0의 pH에서 항온처리(예를 들어, 10 μM 용액으로서)에 노출될 때, 분해, 예를 들어 약 25% 미만의 분해(예를 들어, 약 20% 미만의 분해, 약 15% 미만의 분해, 또는 약 10% 미만의 분해)에 대한 증대된 내성을 갖는다. 산성 pH에서의 대사 또는 분해에 대한 화합물의 내성은 약제학적 물질(예를 들어, 약물)에 대한 유용한 특징일 수 있다. 낮은 pH에서의 증가한 안정성은, 예를 들어 공정 제조 단계, 예컨대 염 형성이 원하는 염의 상당한 분해 없이 일어나게 허용할 수 있다. 또한, 경구로 투여된 의약품이 위의 산성 pH에 안정한 것이 바람직하다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 pH 2 및 50°C에서, 예를 들어 12시간 초과 또는 예를 들어 18시간 또는 예를 들어 24시간의 안정성 반감기로 산성 pH에 노출될 때 증대된 안정성을 나타낸다.
- [0172] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물은 HDAC3을 선택적으로 저해하고, 예를 들어 HDAC1 및 HDAC2에 비해 HDAC3을 선택적으로 저해한다(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도를 나타냄). 이론에 구속되지자 함이 없이, HDAC3 선택적 저해제가 프라탁신의 발현을 증가시킬 수 있고, 따라서 신경학적 병증(예를 들어, 감소한 프라탁신 발현과 연관된 신경학적 병증, 예컨대 프리드라이히 운동실조)의 치료에서 유용할 수 있다고 생각된다. HDAC3 저해가 기억 통합에 중요한 역할을 하는 것으로 또한 생각된다(McQuown SC *et al*, J Neurosci 31 764 (2011)). HDAC3의 선택적 저해제는 다른 HDAC의 저해와 연관된 독성을 감소시킴으로써 광범위한 스펙트럼의 HDAC 저해제의 사용에 걸쳐 신경학적 병증의 치료에 이점을 제공할 수 있다. 이러한 특이적 HDAC3 저해제는 더 높은 치료학적 지수를 제공하여, 만성 또는 장기간 치료 동안 환자에 대한 관용성이 더 우수하다.
- [0173] 몇몇 추가의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 HDAC2를 선택적으로 저해한다(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도를 나타냄). HDAC1 및/또는 2의 저해는 본 명세서에 개시된 바와 같은 암 또는 또 다른 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다.

- [0174] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물은 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 저해한다. 이론에 구속되지 않음이 없이, HDAC3 선택적 저해제가 프라탁신의 발현을 증가시킬 수 있고, 따라서 신경학적 병증(예를 들어, 감소한 프라탁신 발현과 연관된 신경학적 병증, 예컨대 프리드라이히 운동실조)의 치료에서 및 프리드라이히 운동실조 환자 세포주로부터 생성된 유도된 다능성 줄기 세포로부터 유도된 뉴런에서 유용할 수 있다고 생각된다.
- [0175] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물은 I형 히스톤 데아세틸라제를 저해하는 것으로 밝혀졌고, 이 저해는 프리드라이히 운동실조 환자 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 실험실내 프라탁신 mRNA 발현을 증가시킨다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 용량 의존적 방식으로 대장직장 암 세포의 실험실내 증식을 저해하는 것으로 밝혀졌다. 추가의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 신규한 물체 인식 패러다임을 이용하여 생체내 장기간 기억을 증가시키는 것으로 입증되었다.
- [0176] 몇몇 실시형태에서, 마우스에 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물 중 몇몇이 투약될 때, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물은 증대된 뇌 침투를 나타낸다. 예를 들어, 약 0.25 초과(예를 들어, 약 0.50 초과, 약 1.0 초과, 약 1.5 초과, 또는 약 2.0 초과)의 뇌/혈장 비율이 관찰된다. 이러한 화합물은 따라서 뇌(예를 들어, 신경학적 병증, 예컨대 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 쥐약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병; 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독)를 표적화하는 치료에 특히 적합한 것으로 예상된다.
- [0177] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물은 HDAC3을 선택적으로 저해하고, 예를 들어 HDAC1 및 HDAC2에 비해 HDAC3을 선택적으로 저해하고(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도를 나타냄), (예를 들어, 상기 기재된 바대로) 증대된 뇌 침투를 나타낸다.
- [0178] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물은 HDAC1 및/또는 HDAC2를 선택적으로 저해하고, 예를 들어 HDAC3에 비해 HDAC1 및/또는 HDAC2를 선택적으로 저해하고(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도), (예를 들어, 상기 기재된 바대로) 증대된 뇌 침투를 나타낸다.
- [0179] 실시형태는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0180] [I] n은 1이다(즉, 여기서 Z는 R₁-X-Ar/Het임). n이 1인 실시형태는 하기 부문 [A] 내지 [F]에 걸쳐 기재된 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0181] [A] 변수 X
- [0182] [1] 몇몇 실시형태에서, X는 -Y-[C(R^a)₂]₃-A-[C(R^b)₂]₃-B-이다. 실시형태는 하기 [a] - [d]에 기재된 특징 중 하나 이상을 또한 포함할 수 있다.
- [0183] [a]
- [0184] A는 결합이고/이거나, B는 결합이다(몇몇 실시형태에서, A 및 B는 각각 결합이거나; A 및 B 중 하나(예를 들어, B)는 결합이며, A 및 B 중 다른 하나(예를 들어, A)는 결합이 아니고, 예를 들어 0 또는 NR^f, 예를 들어 0이며; 실시형태에서, A 및 B는 각각 S(O)_m이 아니다).
- [0185] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된다.
- [0186] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0187] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H이다.
- [0188] 하기 중 하나 이상(예를 들어, 하나)이 적용된다:
- [0189] 임의의 2개의 R^a는, 각각 부착된 탄소와 함께, 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 함께 형성하고, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^f로부터 선택되고; 이 실

시형태에서, R^a 의 임의의 나머지 경우 및 R^b 의 임의의 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b 에 관한 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의되거나;

[0190] 하나의 R^a 및 하나의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; $S(O)_m$ 및 NR^f 로부터 선택되고; 이 실시형태에서, 다른 R^a , 다른 R^b , 및 R^a 및 R^b 의 임의의 다른 나머지 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b 에 관한 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의되거나;

[0191] 임의의 2개의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 고리 원자 중 하나는 O; $S(O)_m$ 및 NR^f 로부터 선택되고; 이 실시형태에서, R^a 의 각각의 경우 및 R^b 의 임의의 다른 나머지 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b 에 관한 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의된다.

[0192] [b]

[0193] 몇몇 실시형태에서, Y는 $CR^c=CR^d$ 이다(몇몇 실시형태에서, CR^c 와 CR^d 사이의 이중 결합은 트랜스 구성을 갖고; 다른 실시형태에서, CR^c 와 CR^d 사이의 이중 결합은 시스 구성을 가짐). 예는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0194] CR^c 와 CR^d 사이의 이중 결합은 트랜스 구성을 갖는다. R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C5 사이클로알킬, NH_2 , OCO -(C1-C6 알킬), OCO -(C3-C5 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^c 및 R^d 는 각각 H이다.

[0195] A는 결합이고/이거나, B는 결합이다(몇몇 실시형태에서, A 및 B는 각각 결합이다).

[0196] R^a 및 R^b 는 각각 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같을 수 있다(예를 들어, 부분 [I][A][1][a]에서 상기 기재된 R^a 및 R^b 특징을 참조한다).

[0197] a는 1 또는 2(예를 들어, 1)이다. b는 0 또는 1(예를 들어, 0)이다.

[0198] a는 1 또는 2, 예를 들어 1이고; b는 0 또는 1, 예를 들어 0이다(추가 실시형태에서, A 및 B는 각각 또한 결합이다).

[0199] b는 0이다(실시형태에서, a는 1 또는 2, 예를 들어 1이고; 추가 실시형태에서, A 및 B는 각각 또한 결합이다).

[0200] X는 $-CH=CH-C(R^3)_2-$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 는 각각 수소이다. 다른 실시형태에서, R^3 는 각각 수소 이외의 치환기(예를 들어, C1-C6 알킬)이고, R^3 는 각각 동일하거나 상이할 수 있고, 예를 들어 동일할 수 있다. 예를 들어, R^3 는 각각 동일한 C1-C6 알킬, 예컨대 CH_3 일 수 있다.

[0201] X는 $-CH=CH-CH(R^3)-$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 는 수소이고; 다른 실시형태에서, R^3 는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 상기 기재된 바와 같음)이다.

[0202] X는 $-CH=CH-C(R^3)_2-C(R^3)_2-$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 는 각각 수소이다. 다른 실시형태에서, R^3 는 각각 수소 이외의 치환기(예를 들어, C1-C6 알킬)이고, R^3 는 각각 동일하거나 상이할 수 있고, 예를 들어 동일할 수 있다. 예를 들어, R^3 는 각각 동일한 C1-C6 알킬, 예컨대 CH_3 일 수 있다. 훨씬 다른 실시형태에서, R^3 의 하나의 제르미날(germinal) 쌍에서, R^3 는 각각 수소이고; R^3 의 다른 제르미날 쌍에서, R^3 는 각각 수소 이외의 치환기(예를 들어, 상기 기재된 바와 같음)이다.

- [0203] X는 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{R}^a)\text{CH}(\text{R}^a)$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^a 는 각각 수소이고; 다른 실시형태에서, R^a 는 각각 수소 이외의 치환기이고; 훨씬 다른 실시형태에서, 하나의 R^a 는 수소이고, 다른 것은 수소 이외의 치환기이다.
- [0204] 예를 들어, X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 이다(예를 들어, 상기 실시형태에서, 이중 결합은 트랜스 구성을 가질 수 있고; 추가로 A 및 B는 각각 결합될 수 있다). 소정의 실시형태에서, X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (예를 들어, 트랜스)이다.
- [0205] [c]
- [0206] 몇몇 실시형태에서, Y는 0, NR^e 또는 $\text{S}(\text{O})_m$ 이고; 예를 들어, Y는 0 또는 NR^e 이다. 실시형태는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0207] Y는 0이다.
- [0208] Y는 NR^e 이다(예를 들어, R^e 는 C1-C6 알킬이다).
- [0209] A는 결합이고/이거나, B는 결합이다(몇몇 실시형태에서, A 및 B는 각각 결합이다).
- [0210] R^a 및 R^b 는 각각 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같을 수 있다(예를 들어, 부분 [I][A][1][a]에서 상기 기재된 R^a 및 R^b 특징을 참조한다).
- [0211] a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 임의로 0이 아니고(예를 들어, 1 또는 2); 실시형태에서, A는 결합이거나; A는 결합이 아니고, 예를 들어 0 또는 NR^f , 예를 들어 0이고; B는 결합이다. 몇몇 예가 하기 제공된다:
- [0212] a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 0이고; A 및 B는 각각 결합이다.
- [0213] a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 0이 아니고(예를 들어, 1 또는 2), A 및 B는 각각 결합이다.
- [0214] a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 0이 아니고(예를 들어, 2 또는 3), A는 결합이 아니고, 예를 들어 0 또는 NR^f , 예를 들어 0이고, B는 결합이다.
- [0215] 예를 들어, X는 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}$ (예를 들어, 2) 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_{2-3}$ (예를 들어, 2)이다.
- [0216] [d]
- [0217] 몇몇 실시형태에서, Y는 결합이다. 실시형태는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0218] A는 결합, 0 또는 NR^e 이고/이거나(예를 들어, A는 결합 또는 0이고, 예를 들어 A는 결합임), B는 결합이다. 소정의 실시형태에서, A는 결합이고, B는 결합이다.
- [0219] R^a 및 R^b 는 각각 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같을 수 있다(예를 들어, 부분 [I][A][1][a]에서 상기 기재된 R^a 및 R^b 특징을 참조한다).
- [0220] b는 0이다(실시형태에서, a는 1, 2 또는 3(예를 들어, 1)일 수 있고, 하기 중 하나 이상이 적용될 수 있다: A는 결합이고, A는 결합이 아니고, 예컨대 0이고; B는 결합이고, R^a 는 각각 H이고; 예를 들어, A는 결합이고, a는 1이고, B는 결합이고; 예를 들어, X는 CH_2 이다).
- [0221] b는 1, 2, 또는 3이다(실시형태에서, a는 1, 2, 또는 3일 수 있고, 하기 중 하나 이상이 적용될 수 있다: A는 결합이고, A는 결합이 아니고, 예컨대 0이고; B는 결합이고, R^a 는 각각 H이고, R^b 는 각각 H이다). 소정의 이 실시형태에서, X는 4개 이하의 원자의 범위를 갖는다.
- [0222] [2] 몇몇 실시형태에서, X는 결합이다.
- [0223] [B] 변수 R4 및 R5

- [0224] 몇몇 실시형태에서, R4 및 R5는 각각 H이다.
- [0225] **[C] 변수 Ar/Het**
- [0226] [1]
- [0227] 몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 퓨라닐, 이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아다이하졸릴, 옥사다이하졸릴 및 1,2,4-트리아아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로방향족(몇몇 실시형태에서, Ar/Het의 정의는 3,5-다이메틸피라졸릴을 추가로 포함할 수 있다); 또는 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀로닐 및 나프티리디닐로부터 선택된 이환식 8원, 9원 또는 10원 헤테로방향족(몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 퓨라닐 및 1,2,4-트리아아졸릴이 아니다. 소정의 실시형태에서, Ar/Het는 퓨라닐이 아니고; 소정의 실시형태에서, Ar/Het는 1,2,4-트리아아졸릴이 아님)이다.
- [0228] 몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아다이하졸릴, 옥사다이하졸릴 및 1,2,4-트리아아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로방향족이다(몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 퓨라닐 및 1,2,4-트리아아졸릴이 아니다. 소정의 실시형태에서, Ar/Het는 퓨라닐이 아니고; 소정의 실시형태에서, Ar/Het는 1,2,4-트리아아졸릴이 아니다). 소정의 실시형태에서, Ar/Het는 피라졸릴이다. 몇몇 실시형태에서, Ar/Het의 정의는 3,5-다이메틸피라졸릴을 추가로 포함할 수 있다.
- [0229] 몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 퓨라닐 및 1,2,4-트리아아졸릴이 아니다. 소정의 실시형태에서, Ar/Het는 퓨라닐이 아니다. 소정의 실시형태에서, Ar/Het는 1,2,4-트리아아졸릴이 아니다.
- [0230] [2]
- [0231] 몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀로닐, 나프티리디닐, 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴, 트리아아졸로티아졸릴 및 트리아아졸로옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 이환식 8원, 9원 또는 10원 헤테로아릴이다.
- [0232] 몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 이환식 8원, 9원 또는 10원 아자브릿징된 헤테로방향족, 예컨대 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴, 1,2,4-트리아아졸로티아졸릴 및 1,2,4-트리아아졸로옥사졸릴이다.
- [0233] **[D] 변수 R1**
- [0234] [1]
- [0235] 몇몇 실시형태에서, R1은 1개 내지 3개의 R_o로부터 임의로 치환된 C6-C10 아릴이다. 소정의 실시형태에서, R1은 1개 내지 3개의 R_o로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸(예를 들어, 페닐)이다(실시형태에서, 각각의 R_o는 F, OH, C1-C6 알킬, 플루오로(C1-C6) 알킬 C3-C6 사이클로알킬, NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된다).
- [0236] 다른 실시형태에서, R1은 비방향족 고리에 융합된 페닐 고리를 함유하고, 1개 내지 3개의 R_o로 임의로 치환된 C8-C10 아릴(예를 들어, 임의로 치환된 인다닐 또는 테트라리닐)이다.
- [0237] [2]
- [0238] 몇몇 실시형태에서, R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R_o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종 원자이다.
- [0239] 소정의 실시형태에서, R1은 단환식 헤테로아릴, 예컨대 피리딘이다.
- [0240] 다른 실시형태에서, R1은 이환식 헤테로아릴, 예컨대 완전 방향족인 것, 예컨대 인돌릴 등이다.
- [0241] 훨씬 다른 실시형태에서, R1은 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 함유하는 이환식 헤테로아릴, 예컨대 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리아지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴이다.
- [0242] R1 헤테로아릴기의 다른 예는, 제한 없이, 피라졸릴, 피롤릴, 2-옥소-인돌릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-아이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 벤조다이옥사닐, 벤조다이옥솔릴(메틸렌다이옥시페닐로 공지됨) 및 상

용하는 다이플루오로(CF₂) 유사체, 티아졸릴, 2-옥소피리디닐, 피리디닐 N-옥사이드, 피리미디닐, 티에닐, 퓨라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 아이소티아졸릴, 1,2-티아지닐-1,1-다이옥사이드, 벤즈이미다졸릴, 티아다리아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 옥사다리아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 다이옥소인돌릴(이사틴), 프탈이미도, 및 완전 불포화 고리 시스템의 다이하이드로 및 테트라하이드로 동질체(congener)를 포함한다.

- [0243] [3]
- [0244] 몇몇 실시형태에서, R₁은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 4개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이고; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자(예를 들어, 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 함유하는 이환식 헤테로사이클릴)이다.
- [0245] R₁ 헤테로사이클릴기의 예는, 제한 없이, 피페리디닐, 모폴리닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 아이속사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리닐, 퀴놀리디닐, 아이소티아졸리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 티아모폴리닐, 티아모폴리닐 설폰사이드, 티아모폴리닐 설폰, 다이옥사닐, 트로파닐 및 다른 브릿징된 이환식 아민, 퀴놀리디닐을 포함한다.
- [0246] [4]
- [0247] 몇몇 실시형태에서, R₁은 H이다.
- [0248] **[E] 변수 R₂ 및 R₃**
- [0249] [1]
- [0250] 몇몇 실시형태에서, R₂는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 티아졸릴 및 피라졸-1-일)이고, R₃은 수소이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 2에 대한 선택도를 나타낼 수 있다.
- [0251] [2]
- [0252] 몇몇 실시형태에서, R₂는 수소이고, R₃은 수소 이외의 치환기(예를 들어, 플루오로)이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC3에 대한 선택도를 나타낼 수 있다.
- [0253] [3]
- [0254] 몇몇 실시형태에서, R₂ 및 R₃은 각각 수소이다.
- [0255] **[F] [I][A] 내지 [I][E]의 비제한적인 조합(즉, n = 1)**
- [0256] 몇몇 실시형태에서, [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] 및 [A][1][d] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징, 및/또는 [C][1] 및 [C][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상, 및/또는 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상, 및/또는 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0257] 몇몇 실시형태에서, [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] 및 [A][1][d] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1] 및 [C][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0258] 몇몇 실시형태에서, [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] 및 [A][1][d] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0259] 몇몇 실시형태에서, [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] 및 [A][1][d] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [C][2] 및 [D][1] 및 [D][4](예를 들어, [D][1]) 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.

- [0260] 몇몇 실시형태에서, [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] 및 [A][1][d] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1] 및 [D][4](예를 들어, [D][1]) 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0261] 몇몇 실시형태에서, [A][1][b]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1] 및 [C][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0262] 몇몇 실시형태에서, [A][1][b]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0263] 몇몇 실시형태에서, [A][1][b]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1] 및 [C][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0264] 몇몇 실시형태에서, [A][1][b]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0265] 몇몇 실시형태에서, [A][1][d]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1] 및 [C][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0266] 몇몇 실시형태에서, [A][1][d]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0267] 몇몇 실시형태에서, [A][1][d]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1] 및 [C][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1] 및 [D][4] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0268] 몇몇 실시형태에서, [A][1][d]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징 및 [C][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [D][1] 및 [D][4] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0269] 몇몇 실시형태에서, [A][2] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [B]에 기재된 특징, 및/또는 [C][1] 및 [C][2](예를 들어, [C][2]) 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및/또는 [D][1], [D][2], [D][3] 및 [D][4](예를 들어, [D][4]) 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및/또는 [E][1], [E][2] 및 [E][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.
- [0270] [II] n은 0이다(즉, 여기서, A는 Z이고 $R_1-V-Cy-U-Ar'/Het'$ 이다). n이 0인 실시형태는 하기 부문 [AA] 내지 [GG]에 걸쳐 기재된 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0271] [AA] 변수 Ar'/Het'
- [0272] [1]
- [0273] 몇몇 실시형태에서, Ar'/Het'는 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p로 임의로 치환되되; U에 대한 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 U-Ar'/Het') 및 아마이드 카보닐에 대한 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 Ar'/Het'-C(=O))은 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 서로에 1,2-관계를 발생시키지 않는다(즉, 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 U 및 C(0)에 대한 연결 지점은 서로에 대해 오쏘가 아님).
- [0274] 몇몇 실시형태에서, Ar'/Het'는 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐이고, 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p로 임의로

치환되고; U에 대한 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 U-Ar'/Het') 및 아미드 카보닐에 대한 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 Ar'/Het'-C(=O))은 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 서로에 1,4-관계를 발생시킨다(즉, 상기 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐 상의 U 및 C(O)에 대한 연결 지점은 서로에 대해 파라임).

[0275] 몇몇 실시형태에서, Ar'/Het'는 1개 내지 3개의 R^p로 임의로 치환된 페닐이되, U에 대한 상기 페닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 U-Ar'/Het') 및 아미드 카보닐에 대한 상기 페닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 Ar'/Het'-C(=O))은 상기 페닐 상의 서로에 1,2-관계를 발생시키지 않는다(즉, 상기 페닐 상의 U 및 C(O)에 대한 연결 지점은 서로에 대해 오쏘가 아님).

[0276] 몇몇 실시형태에서, Ar'/Het'는 1개 내지 3개의 R^p로 임의로 치환된 페닐이고; U에 대한 상기 페닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 U-Ar'/Het') 및 아미드 카보닐에 대한 상기 페닐 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 Ar'/Het'-C(=O))은 상기 페닐 상의 서로에 1,4-관계를 발생시킨다(즉, 상기 페닐 상의 U 및 C(O)에 대한 연결 지점은 서로에 대해 파라임).

[0277] [2]

[0278] 몇몇 실시형태에서, Ar'/Het'는, 각각 1개 내지 3개의 R^p로 임의로 치환된, 피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 퓨라닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 이속사졸릴, 아이소티아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴이되; U에 대한 상기 5원 헤테로아릴 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 U-Ar'/Het') 및 아미드 카보닐에 대한 상기 5원 헤테로아릴 상의 연결 지점(즉, 화학식 I 내의 연결 Ar'/Het'-C(=O))은 상기 5원 헤테로아릴 상의 서로에 1,2-관계를 발생시키지 않는다(즉, 상기 상기 5원 헤테로아릴 상의 U 및 C(O)에 대한 연결 지점은 서로에 인접하지 않음).

[0279] [3]

[0280] 몇몇 실시형태에서, Ar'/Het'는 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 벤조티오아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인돌릴, 아이소인돌로닐, 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴, 퀴놀리닐 및 나프티리디닐로부터 선택된 8원, 9원 또는 10원 이환식 헤테로아릴이고; 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p로 임의로 치환된다.

[0281] 소정의 실시형태에서, Ar'/Het'는 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴 및 이미다조옥사졸릴로부터 선택된 8원, 9원 또는 10원 이환식 헤테로아릴이고; 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^p로 임의로 치환된다.

[0282] [BB] 변수 Cy

[0283] [1]

[0284] 몇몇 실시형태에서, Cy는 4개 내지 10개(예를 들어, 4개 내지 8개, 4개 내지 6개)의 고리 원자를 포함하는 포화된 헤테로사이클릴이고, 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^x(여기서, R^x의 각각의 경우는 F, OH, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택됨)로 임의로 치환되고, 1개 내지 3개의 이중원자는 O, N-H, NR^{x'}(여기서, R^{x'}는 R^q로서 정의된 바와 같음) 및 S(O)_m(m = 0-2)으로부터 독립적으로 선택되고; 헤테로사이클릴이 이의 구조의 부분으로서 2차 아민을 함유할 때,

[0285] (i) V는 헤테로사이클릴의 2차 아민 부분의 질소를 통해 연결되고;

[0286] (ii) U는 Cy 고리 탄소 원자를 통해 Cy에 연결되고; U와 Cy 고리 탄소 사이의 결합은 단일 또는 이중 결합이고;

[0287] (iii) V-Cy 및 Cy-U는 1,2 관계를 발생시키지 않는다(즉, U에 부착된 Cy 고리 탄소 원자는 V에 부착된 Cy 고리 질소 원자에 인접하지 않는다).

[0288] 소정의 실시형태에서, Cy는 이의 구조의 부분으로서 2차 아민을 함유하는 헤테로사이클릴이다.

[0289] 소정의 실시형태에서, Cy는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 다이아제파닐, 아이속사졸리디닐, 티아졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 피롤리디노닐, 아자바이사이클로옥틸(트로파닐로 공지됨), 아자바이사이클

로헵타닐, 또는 아자바이사이클로헥사닐이다.

[0290] 소정의 실시형태에서, Cy 는 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐(예를 들어, 아제티디닐 또는 피페리디닐)이다.

[0291] [2]

[0292] 몇몇 실시형태에서, Cy 는 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다.

[0293] **[CC] 변수 V**

[0294] 몇몇 실시형태에서, V 는 $-V'-C(R^y)_2-$ 또는 $-C(R^y)_2-V'-$ 이다.

[0295] 몇몇 실시형태에서, R^y 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6)$ 알킬, $OCO-(C3-C6)$ 사이클로알킬, C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된다.

[0296] 소정의 실시형태에서, R^y 의 각각의 경우는 H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0297] 소정의 실시형태에서, R^y 의 각각의 경우는 H이다.

[0298] 몇몇 실시형태에서, V' 는 결합이다.

[0299] **[DD] 변수 U**

[0300] 몇몇 실시형태에서, U 는 $=CR^f$ 이다. R^f 는 수소이다.

[0301] 소정의 실시형태에서, U 는 $-U'-C(R^s)_2-$ 또는 $-C(R^s)_2-U'-$ 이다.

[0302] 소정의 실시형태에서, R^s 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6)$ 알킬, $OCO-(C3-C6)$ 사이클로알킬, C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된다.

[0303] 소정의 실시형태에서, R^s 의 각각의 경우는 H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0304] 소정의 실시형태에서, R^s 의 각각의 경우는 H이다.

[0305] 몇몇 실시형태에서, U' 는 결합이다.

[0306] **[EE] 변수 R1**

[0307] [1]

[0308] 몇몇 실시형태에서, $R1$ 은 1개 내지 3개의 R^q 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이다. 소정의 실시형태에서, $R1$ 은 1개 내지 3개의 R^q 로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸(예를 들어, 페닐)이다(실시형태에서, R^q 는 각각 독립적으로 F, OH, C1-C6 알킬, 플루오로(C1-C6) 알킬 C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 선택된다).

[0309] [2]

[0310] 몇몇 실시형태에서, $R1$ 은 1개 내지 3개의 R^q 로 임의로 치환된 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N- R^q 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종 원자이다.

[0311] 소정의 실시형태에서, $R1$ 은 단환식 헤테로아릴, 예컨대 피리딘이다.

[0312] 다른 실시형태에서, $R1$ 은 이환식 헤테로아릴, 예컨대 완전 방향족인 것, 예컨대 인돌릴 등이다.

[0313] 훨씬 다른 실시형태에서, $R1$ 은 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 함유하는 이환

식 헤테로아릴, 예컨대 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리아지닐, 트리아자졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴이다.

[0314] R1 헤테로아릴기의 다른 예는, 제한 없이, 피라졸릴, 피롤릴, 2-옥소-인돌릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-아이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 벤조다이옥사닐, 벤조다이옥솔릴(메틸렌다이옥시페닐로 공지됨) 및 상응하는 다이플루오로(CF₂) 유사체, 티아졸릴, 2-옥소피리디닐, 피리디닐 N-옥사이드, 피리미디닐, 티에닐, 퓨라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 아이소티아졸릴, 1,2-티아지닐-1,1-다이옥사이드, 벤즈이미다졸릴, 티아다리아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아자졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 옥사다리아졸릴, 트리아자졸릴, 테트라졸릴, 다이옥소인돌릴(이사틴), 프탈이미도, 및 완전 불포화 고리 시스템의 다이하이드로 및 테트라하이드로 동질체를 포함한다.

[0315] [3]

[0316] 몇몇 실시형태에서, R1은 1개 내지 3개의 R^a로 임의로 치환된 4개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴(예를 들어, 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 함유하는 이환식 헤테로사이클릴)이고; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^a 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이다.

[0317] R1 헤테로사이클릴기의 예는, 제한 없이, 피페리디닐, 모폴리닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 아이속사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 퀴놀리디닐, 아이소티아졸리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 티아모폴리닐, 티아모폴리닐 설폭사이드, 티아모폴리닐 설포, 다이옥사닐, 트로파닐 및 다른 브릿징된 이환식 아민, 퀴니클리디닐을 포함한다.

[0318] [4]

[0319] 몇몇 실시형태에서, R1은 H이다.

[0320] **[FF] 변수 R2 및 R3**

[0321] [1]

[0322] 몇몇 실시형태에서, R2는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 티아졸릴 및 피라졸-1-일)이고, R3은 수소이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 2에 대한 선택도를 나타낼 수 있다.

[0323] [2]

[0324] 몇몇 실시형태에서, R2는 수소이고, R3은 수소 이외의 치환기(예를 들어, 플루오로)이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC3에 대한 선택도를 나타낼 수 있다.

[0325] [3]

[0326] 몇몇 실시형태에서, R2 및 R3은 각각 수소이다.

[0327] **[GG] [II][AA] 내지 [II][FF]의 비제한적인 조합(즉, n = 0)**

[0328] 몇몇 실시형태에서, [AA][1], [AA][2] 및 [AA][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [DD]에 기재된 특징 중 하나 이상, 및/또는 [CC]에 기재된 특징 중 하나 이상, 및/또는 [BB][1] 및 [BB][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상, 및/또는 [EE][1], [EE][2], [EE][3] 및 [EE][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상, 및/또는 [FF][1], [FF][2] 및 [FF][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.

[0329] 몇몇 실시형태에서, [AA][1], [AA][2] 및 [AA][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [DD]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [CC]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [BB][1] 및 [BB][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [EE][1], [EE][2], [EE][3] 및 [EE][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [FF][1], [FF][2] 및 [FF][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.

[0330] 몇몇 실시형태에서, [AA][1]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [DD]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [CC]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [BB][1] 및 [BB][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [EE][1], [EE][2], [EE][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [EE][4] 및 [FF][1],

[FF][2] 및 [FF][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.

[0331] 몇몇 실시형태에서, [AA][1], [AA][2] 및 [AA][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [DD]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [CC]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [BB][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [EE][1], [EE][2], [EE][3] 및 [EE][4] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [FF][1], [FF][2] 및 [FF][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.

[0332] 몇몇 실시형태에서, [AA][1], [AA][2] 및 [AA][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [DD]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [CC]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [BB][1] 및 [BB][2] 중 하나 또는 둘 다에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [EE][2]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [FF][1], [FF][2] 및 [FF][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.

[0333] 몇몇 실시형태에서, [AA][1]에 기재된 특징 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: [DD]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [CC]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [BB][1]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [EE][2]에 기재된 특징 중 하나 이상 및 [FF][1], [FF][2] 및 [FF][3] 중 하나 이상에 기재된 특징 중 하나 이상.

[0334] 소정의 실시형태에서, n은 1이고, X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ 이다.

[0335] 소정의 실시형태에서, n은 1이고, X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ 이고, Y는 $CR^c=CR^d$ 이다. 실시형태는 본 명세서에 기재된 특징 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하기 중 하나 또는 둘 다: R1은 1개 내지 3개의 R⁰로 임의로 치환된 C6-C10 아릴(예를 들어, 페닐)이고; Ar/Het는 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로방향족이고(몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 1,2,4-트리아졸릴 및/또는 퓨라닐이 아님), 예를 들어 Ar/Het는 피라졸릴이다. 실시형태에서, R4 및 R5는 각각 수소이고/이거나; 하기 중 하나 이상: (i) R2는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 티아졸릴 및 피라졸-1-일)이고, R3은 수소이고, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 2에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (ii) R2는 수소이고, R3은 수소 이외의 치환기(예를 들어, 플루오로)이다, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC3에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (iii) R2 및 R3은 각각 수소이다.

[0336] 소정의 실시형태에서, n은 1이고, X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ 이고, Y는 0 또는 NR^e(예를 들어, Y is 0)이다. 실시형태는 본 명세서에 기재된 특징 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하기 중 하나 또는 둘 다: R1은 1개 내지 3개의 R⁰로 임의로 치환된 C6-C10 아릴(예를 들어, 페닐)이고; Ar/Het는 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사다리아졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로방향족이고(몇몇 실시형태에서, Ar/Het는 1,2,4-트리아졸릴 및/또는 퓨라닐이 아님), 예를 들어 Ar/Het는 피라졸릴이다. 실시형태에서, R4 및 R5는 각각 수소이고/이거나; 하기 중 하나 이상: (i) R2는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 티아졸릴 및 피라졸-1-일)이고, R3은 수소이고, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 2에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (ii) R2는 수소이고, R3은 수소 이외의 치환기(예를 들어, 플루오로)이고, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC3에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (iii) R2 및 R3은 각각 수소이다.

[0337] 소정의 실시형태에서, n은 1이고, Ar/Het는 이환식 8원, 9원 또는 10원 아자브릿징된 헤테로방향족, 예컨대 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴, 1,2,4-트리아아졸로티아졸릴 및 1,2,4-트리아아졸로옥사졸릴이다. 실시형태는 본 명세서에 기재된 특징 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, X는 결합이고, R1은 H이다. 실시형태에서, R4 및 R5는 각각 수소이고/이거나; 하기 중 하나 이상: (i) R2는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 티아졸릴 및 피라졸-1-일)이고, R3은 수소이고, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 2에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (ii) R2는 수소이고, R3은 수소 이외의 치환기(예를 들어, 플루오로)이고, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC3에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (iii) R2 및 R3은 각각 수소이다.

[0338] 소정의 실시형태에서, n은 0이고, U는 $=CR^f$ 이다(예를 들어, R^f은 수소이다). 실시형태는 본 명세서에 기재된 특징 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하기 중 하나 또는 둘 다: Ar'/Het'는 1개 내지 3개의

R^p로 임의로 치환되고 어딘가에 기재된 단서를 갖는 페닐이고; Cy는 헤테로사이클릴(예를 들어, 이의 구조의 부분으로서 2차 아민을 함유하는 헤테로사이클릴)이다. 실시형태에서, 하기 중 하나 이상: (i) R₂는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 티아졸릴 및 피라졸-1-일)이고, R₃는 수소이고, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 2에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (ii) R₂는 수소이고, R₃는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 플루오로)이고, 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC3에 대한 선택도를 나타낼 수 있고; (iii) R₂ 및 R₃는 각각 수소이다.

정의

[0340] 용어 "간세포"는 마우스, 랫트, 개, 원숭이 또는 인간 간 조직으로부터 얻어질 수 있는 간 조직 유래 세포의 상업적으로 구입 가능한 제제를 의미한다.

[0341] 용어 "포유동물"은 마우스, 랫트, 소, 양, 돼지, 토끼, 염소, 말, 원숭이, 개, 고양이 및 인간을 포함하는 유기체를 포함한다.

[0342] "유효량"은 치료된 대상체에 대해 치료학적 효과를 부여하는(예를 들어, 질환, 장애, 또는 병증 또는 이의 증상을 치료하는, 예를 들어 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는; 또는 예방하는, 예를 들어 이의 발병을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 화합물의 양을 의미한다. 치료학적 효과는 객관적(즉, 몇몇 시험 또는 마커에 의해 측정 가능) 또는 주관적(즉, 대상체는 효과를 느끼거나 이의 표시를 제공함)일 수 있다. 상기 기재된 화합물의 유효량은 약 0.01mg/kg 내지 약 1000mg/kg(예를 들어, 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 100mg/kg)의 범위일 수 있다. 유효량은 투여 경로, 및 다른 물질과의 병용 사용의 가능성에 따라 또한 변할 것이다.

[0343] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 의미한다.

[0344] 일반적으로, 달리 기재되지 않은 한, 치환기(라디칼) 접두사 명칭은 (i) 모 수소화물 내의 "안"을 접미사 "일"로 대체함으로써; 또는 (ii) 모 수소화물 내의 "에"를 접미사 "일"로 대체함으로써(여기서, 자유 원자가를 갖는 원자(들)는, 기재될 때, 모 수소화물의 임의의 확립된 넘버링과 일치하게 낮은 번호가 제공됨); 모 수소화물로부터 유래한다. 허용되는 축약 명칭, 예를 들어 퓨릴, 피리디 및 피페리디 및 속명, 예를 들어 페닐 및 티에닐이 또한 본 명세서에 걸쳐 사용된다. 종래의 숫자 쓰기/글자 쓰기 시스템은 또한 치환기 숫자 쓰기에 대해 고수된다.

[0345] 달리 기재되지 않은 한, 하기 정의를 사용한다. 라디칼, 치환기 및 범위에 대해 하기 기재된 구체적인 및 일반적인 값은 오직 예시 목적을 위한 것이고; 이것은 라디칼 및 치환기에 대해 다른 한정된 값 또는 한정된 범위 내의 다른 값을 배제하지 않는다. 알킬, 알콕시 등은 직쇄 및 분지쇄기 둘 다를 나타낸다.

[0346] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화된 탄화수소기를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 12개, 1개 내지 8개, 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는 화학 기, 에컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, tert-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸; 고차의 동족체, 에컨대 2-메틸-1-뷰틸, n-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 1,2,2-트라이메틸프로필, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬 모이어티는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, tert-뷰틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 또는 2,4,4-트라이메틸펜틸이다.

[0347] 정의에 걸쳐, 용어 "Cy-Cz"(예를 들어, C1-C6 등)를 사용하고, 여기서 y 및 z는 정수이고 탄소의 수를 나타내며, y-z는 종점을 포함하는 범위를 나타낸다.

[0348] 본 명세서에 언급되는 바와 같은, 용어 "알콕시기"는 화학식 O(알킬)의 기를 의미한다. 알콕시는 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 뷰톡시, 아이소-뷰톡시, sec-뷰톡시, 펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시 또는 헥실옥시일 수 있다.

[0349] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "아릴"은, 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는, 단환식 방향족 탄화수소 모이어티 또는 다환식 탄화수소 모이어티(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합 연결된 고리를 가짐)를 의미한다. 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 인다닐 및 테트라리닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다.

[0350] 본 명세서에 언급되는 바대로, "헤테로아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리(이들은 각각 적어도 1개(통상적으로

1개 내지 약 3개)의 질소, 산소, 또는 황 고리 원자(하나 초과가 존재할 때 독립적으로 선택됨)를 함유함)를 포함하는 방향족 단환식 또는 융합 이환식 고리를 의미한다. 헤테로아릴기의 예는 피리딜, 피라졸릴, 피롤릴, 2-옥소-인돌릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-아이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 벤조다이옥사닐, 벤조다이옥솔릴(메틸렌다이옥시페닐로 공지됨) 및 상응하는 다이플루오로(CF₂) 유사체, 티아졸릴, 2-옥소피리디닐, 피리디닐 N-옥사이드, 피리미디닐, 티에닐, 퓨라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 아이소티아졸릴, 1,2-티아지닐-1,1-다이옥사이드, 벤즈이미다졸릴, 티아다리아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 옥사다리아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 다이옥소인돌릴(이사틴), 프탈이미도; 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴, 예컨대 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리아지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴); 및 완전 불포화 고리 시스템의 다이하이드로 및 테트라하이드로 동질체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0351] 본 명세서에 사용되는 바대로, 구절 "임의로 치환된"은 비치환(예를 들어, H로 치환된) 또는 치환을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "치환된"은 수소 원자가 치환기에 의해 제거되거나 대체된다는 것을 의미한다. 소정의 원자에서의 치환이 원자기에 의해 제한된다고 이해된다. "임의로 치환된" 또는 "치환된"의 수식어 없이 알킬과 같은 치환기(라디칼) 접두사 명칭의 사용은 특정한 치환기가 비치환된다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 그러나, "임의로 치환된" 또는 "치환된"의 수식어 없이 "플루오로 Cy-Cz 알킬"의 사용은 적어도 하나의 수소 원자가 플루오로에 의해 대체된 알킬기를 의미하는 것으로 여전히 이해된다.
- [0352] 달리 기재되지 않은 한, 본 명세서에 명확히 정의되지 않은 치환기의 명명법은 작용기의 말단 부분 이어서 부착 지점을 향한 인접한 작용기를 부름으로써 도래한다. 일반적으로, 치환기에 대한 부착 지점은 기 내의 마지막 용어로 표시된다. 예를 들어, (헤테로사이클릴)-(C1-C6) 알킬은 헤테로아릴-알킬렌-의 모이어티를 의미하고, 알킬렌 링커는 1개 내지 6개의 탄소를 갖고, 치환기는 알킬렌 링커를 통해 부착된다.
- [0353] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "사이클로알킬"은 포화된, 사이클릭 탄화수소 모이어티를 의미한다. 예시적인 사이클로알킬기는, 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥틸을 포함한다.
- [0354] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "시아노"는 화학식 -CN의 기를 의미하고, 탄소 및 질소 원자는 삼중 결합에 의해 함께 결합한다.
- [0355] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "할로 Cy-Cz 알킬" 등은 1개의 할로겐 원자로부터 동일하거나 상이할 수 있는 2n+1개의 할로겐 원자를 갖는 알킬기를 의미하고, "n"은 알킬기 내의 탄소 원자의 수이다. 몇몇 실시형태에서, 할로겐 원자는 플루오로 원자이다.
- [0356] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "할로알콕시"는 화학식 -O-할로알킬의 기를 의미한다. 할로알콕시기의 예는 OCF₃이다. 몇몇 실시형태에서, 할로겐 원자는 플루오로 원자이다.
- [0357] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "헤테로사이클릴"은 탄소 고리 원자 및 질소, 황 및 산소(하나 초과가 존재할 때 독립적으로 선택됨)로부터 선택된 적어도 하나의 이종원자 고리 원자를 갖는 포화된 고리 시스템을 의미한다. 헤테로사이클릴기가 하나 초과인 이종원자를 함유할 때, 이종원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단환식 또는 이환식(예를 들어, 2개의 융합 고리를 가짐) 고리 시스템을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 브릿지헤드 헤테로사이클로알킬기를 또한 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "브릿지헤드 헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 브릿지헤드 이종원자(예를 들어, 질소)를 함유하는 헤테로사이클릴 모이어티를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기의 고리(들) 내의 탄소 원자 또는 이종원자는 카보닐, 또는 설포닐기(또는 다른 산화된 연결)로 산화될 수 있거나, 질소 원자는 4급화될 수 있다.
- [0358] 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 상기 기와 관련하여, 이러한 기가 입체적으로 수행 불가능 및/또는 합성으로 실행 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 물론 이해된다. 또한, 본 명세서에 개시된 화합물은 이 화합물의 치환으로부터 발생한 모든 입체화학 이성질체를 포함한다.
- [0359] 달리 정의되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 분야의 당업자가 보통 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재되어 있다. 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 출원,

특허 및 다른 참조문헌은 그 전문이 참조문헌으로 포함된다. 상충하는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서가 지배할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 오직 예시를 위한 것이고, 제한으로 의도되지 않는다.

- [0360] 다른 특징 및 이점이 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명확할 것이다.
- [0361] 명확성을 위해 별개의 실시형태의 맥락으로 기재된 본 개시내용의 소정의 특징이 단일 실시형태로 조합되어 또한 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간단함을 위해 단일 실시형태의 맥락에서 기재된 다양한 특징은 별개로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.
- [0362] 따라서, 설명의 용이를 위해, 본 명세서에서, 기가 "본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은"(또는 기타 등등)으로 정의되는 경우, 그 특정한 기에 대한 정의가 처음 발생하고 광범위한 포괄적인 정의, 및 본 명세서에 어딘가에 설명된 바의 임의의 하위포괄적이고 구체적인 정의를 포함하는 것으로 또한 이해된다. 또한, 설명의 용이를 위해, 정의 "수소 이외의 치환기"는 그 특정한 변수에 대한 수소가 아닌 가능성을 총체적으로 의미한다.

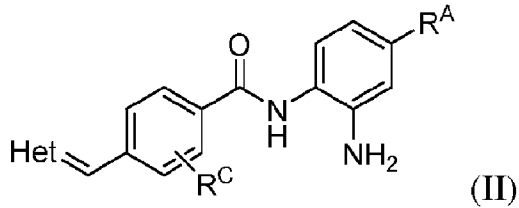
도면의 간단한 설명

- [0363] 도 1은 물체 재인식에 대한 장기간 기억에 대한 화합물의 효과를 나타내는 막대 그래프이다. 데이터는 화합물 및 용량의 함수로서 기지의 물체와 새로운 물체 사이의 변별도 지수(discrimination index)로 표시된다. 막대의 가장 왼쪽의 클러스터에서, 왼쪽으로부터 오른쪽으로 표시된 투약량은 (0, 3, 10, 30mg/kg)이고; 막대의 중앙 및 가장 오른쪽의 클러스터에서, 왼쪽으로부터 오른쪽으로 표시된 투약량은 (3, 10, 30mg/kg)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0364] 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 개별적인 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 발생한다. 화학식 (I)에서 입체화학과 관련없이 도시되어 있지만, 본 개시내용은 이러한 광학 이성질체(거울상이성질체) 및 부분입체이성질체; 및 라세미 및 분할된, 거울상이성질체상 순수한 R 및 S 입체이성질체; 및 R 및 S 입체이성질체의 다른 혼합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 이러한 화합물의 사용은 라세미 혼합물 또는 키랄 거울상이성질체 중 어느 하나를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0365] 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 또한 연결(예를 들어, 탄소-탄소 결합, 탄소-질소 결합, 예컨대 아미드 결합)을 포함할 수 있고, 결합 회전은 그 특정한 연결에 대해 제한되고, 예를 들어 고리 또는 이중 결합의 존재로부터 생기는 제한이 생긴다. 따라서, 모든 시스/트랜스 및 E/Z 이성질체 및 회전 이성질체는 본 개시내용에 명확히 포함된다.
- [0366] 당해 분야의 당업자는 호변이성질체가 본 명세서에 기재된 화합물에 대해 존재할 수 있다는 것을 또한 인식할 것이다. 본 개시내용은 본 명세서에 화학식으로 도시되지 않았더라도 모든 이러한 호변이성질체를 포함한다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 본 개시내용에 명확히 포함된다.
- [0367] 광학 이성질체는 당해 분야의 당업자에게 공지된 표준 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있고, 부분입체이성질체 염 형성, 동역학적 분할 및 비대칭 합성을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌 [Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조하고, 이들은 각각은 본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함된다. 본 개시내용은 모든 가능한 위치이성질체 및 이들의 혼합물(당해 분야의 당업자에게 공지된 표준 분리 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있고, 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 것으로 또한 이해된다.
- [0368] 본 명세서에 기재된 화합물은 화합물의 다양한 수화물 및 용매화물 형태를 또한 포함한다.
- [0369] 본 명세서에 기재된 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 또한 포함할 수 있다. 동위원소는 상이한 질량수를 갖지만 동일한 원자 번호를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.

[0370] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물을 또한 포함한다:



[0371]

[0372]

식 중, R^A 는 H 또는 F이고; R^C 는 H, C1, 또는 F이며; Het는 옥세타닐, 아제틴디닐, 피페리디닐 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택되고, Het가 아제틴디닐, 피페리디닐 또는 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐일 때, 고리 질소는 R^B 로 치환되며; R^B 는 C1-C6알킬, C1-C6하이드록시알킬, C1-C3알킬렌-C3-C6사이클로알킬, C1-C3알킬렌-페닐 또는 C1-C3알킬렌-피리딜이고; 페닐 또는 피리딜 고리는 메틸로 임의로 치환된다. 다양한 경우에, R^A 는 H이다. 몇몇 경우에, R^A 는 F이다. 다양한 실시형태에서, Het는 옥세타닐이다. 몇몇 실시형태에서, Het는 아제틴디닐이다. 몇몇 경우에, Het가 아제틴디닐일 때, R^B 는 C1-C3알킬렌-C3-C6사이클로알킬, 예컨대 CH_2 사이클로프로필; 또는 C1-C3알킬렌-피리딜, 예컨대 CH_2 피리딜 또는 CH_2 -메틸피리딜; 또는 C1-C3알킬렌-페닐, 예컨대 벤질; 또는 C1-C6알킬 또는 C1-C6하이드록시알킬, 예컨대 $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 일 수 있다. 다양한 실시형태에서, Het는 8-아자바이사이클로 [3.2.1]옥타닐일 수 있고, R^B 는 C1-C6알킬, 예컨대 메틸일 수 있다. 다양한 실시형태에서, Het는 피페리디닐일 수 있고, R^B 는 C1-C6알킬 또는 C1-C6하이드록시알킬, 예컨대 $CH_2C(CH_3)_3$ 또는 $CH_2C(OH)(CH_3)_2$; 또는 C1-C3알킬렌-C3-C6사이클로알킬, 예컨대 CH_2 사이클로프로필일 수 있다. 다양한 경우에, R^C 는 H이다. 몇몇 경우에, R^C 는 F이다. 다양한 경우에, R^C 는 C1이다. R^C 가 F 또는 C1인 경우, R^C 는 Het 치환기에 대해 오쏘 또는 메타일 수 있다.

[0373]

본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 개시된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 또한 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 명세서에 개시된 화합물에 대한 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기의 첨가에 의해 형성된 염을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 구절 "약제학적으로 허용되는"은 독성학적 관점으로부터 약제학적 분야에서의 사용에 대해 허용되고 활성 성분과 부정적으로 상호작용하지 않는 물질을 의미한다. 단염 및 이염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 염은 유기산 및 무기산, 예컨대 아세트산, 락트산, 시트르산, 신남산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말논산, 만델산, 말산, 옥살산, 프로피온산, 염산, 브롬산, 인산, 질산, 황산, 글라이콜산, 피루브산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 살리실산, 벤조산(이들로 제한되지는 않음) 및 유사하게 공지된 허용되는 산으로부터 유래한 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 염의 목록은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); 및 "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8](이들은 각각 본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함됨)]에서 확인된다.

[0374]

몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 프로드럭이다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "프로드럭"은 환자에게 투여될 때 본 명세서에 기재된 화합물을 방출하는 모이어티를 의미한다. 프로드럭은, 변형이 모 화합물로 일상적 조작 또는 생체내 개열되는 방식으로, 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드럭의 예는 화합물의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실기에 부착된 하나 이상의 분자 모이어티를 함유하고, 환자에게 투여될 때, 각각 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실기로 생체내 개열되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예는 본 명세서에 기재된 화합물 내의 알콜 및 아민 작용기의 아세테이트, 폼에이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 프로드럭의 제법 및 용도는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987(이들 둘 다 본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포

함됨)에 기재되어 있다.

[0375] **화학식 (I)의 화합물의 합성**

[0376] 본 명세서에 기재된 화합물은 유기 합성의 분야의 당업자에게 공지된 다양한 방식에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물은, 합성 유기 화학의 분야에 공지된 합성 방법 또는 당해 분야의 당업자가 이해하는 바와 같은 이의 변형과 함께, 하기 기재된 하기와 같은 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0377] 본 개시내용의 화합물은 종래의 합성 방법 및 당해 분야의 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 상업적으로 구입 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물, 또는 용이하게 제조된 중간체로부터 실시예 부문에 기재된 절차에 따라 편리하게 제조될 수 있다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변환 및 조작에 대한 종래의 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 분야에서의 표준 교재로부터 용이하게 얻어질 수 있다. 통상적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물질의 몰 비, 용매, 압력 등)이 제공되는 경우, 달리 기재되지 않은 한, 다른 공정 조건을 또한 이용할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 최적 반응 조건은 사용된 특정한 반응물질 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 이러한 조건은 일상적 최적화 절차에 의해 당해 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자는 제시된 합성 단계의 성질 및 순서가 본 명세서에 기재된 화합물의 형성을 최적화할 목적을 위해 변할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0378] 본 명세서에 기재된 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 변환은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2d.ed., Wiley-VCH Publishers (1999); P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley and Sons (2007); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)] 및 이의 후속하는 간행본에 기재된 것을 포함한다. 화합물의 제법은 다양한 화학 기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호기의 선택은 당해 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들어 문헌[Wuts PGM and Greene TW, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA](본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함됨)에서 확인될 수 있다. 본 명세서에 기재된 보호기 및 형성 및 개열 방법에 대한 조정은 다양한 치환기의 견지에서 필요한 바대로 조정될 수 있다.

[0379] 본 명세서에 기재된 공정의 반응을 유기 합성의 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에 수행할 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 즉 용매 어는점 내지 용매 비점의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물질), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 소정의 반응을 일 용매 또는 하나 초과 용매의 혼합물 중에 수행할 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라, 특정한 반응 단계에 적합한 용매를 선택할 수 있다.

[0380] 본 명세서에 기재된 공정을 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성을 분광 수단, 예컨대 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 및/또는 ¹³C NMR) 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 또는 질량 분광법, 또는 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피에 의해 모니터링할 수 있다.

[0381] 본 명세서에 기재된 화합물은 반응 혼합물로부터 분리되고, 칼럼 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 또는 재결정화와 같은 방법에 의해 추가로 정제될 수 있다.

[0382] 당해 분야의 당업자는 실시예 부문에 기재된 것 이외에 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 추가의 방법이 있다는 것을 인식할 것이다.

[0383] **용도**

[0384] 본 명세서에 기재된 바와 같은 히스톤 데아세틸라제(HDAC)는 아세틸화 표적 단백질로부터 아세틸기의 제거(탈아세틸화)를 촉매화하는 폴리펩타이드에 특징적인 특징을 갖는 임의의 폴리펩타이드일 수 있다. HDAC에 특징적인 특징은 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Finin et al., 1999, *Nature*, 401:188] 참조). 따라서, HDAC는, 뉴클레오솜을 형성하는 H3, H4, H2A 및 H2B와 같은, 히스톤의 N 말단에 위치한 보전된 라이신 잔기의 ε-아미노기를 탈아세틸화함으로써 유전자 전사를 억제하는 폴리펩타이드일 수 있다. HDAC는 다른 단백질, 예컨대 p53, E2F, α-튜블린 및 MyoD를 또한 탈아세틸화한다(예를 들어, 문헌[Annemieke et al., 2003, *Biochem. J.*, 370:737] 참조). HDAC는 핵으로 또한 국제화될 수 있고, 소정의 HDAC는 핵 및 또한 세포질 둘 다에서 확인

될 수 있다.

[0385] 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어 화학식 (II)의 화합물은 임의의 HDAC와 상호작용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물은, 하나 이상의 다른 HDAC(예를 들어, IIa형, IIb형, 또는 IV형의 하나 이상의 HDAC)와 비교하여, 하나 이상의 I형 HDAC(예를 들어, HDAC1, HDAC2, 또는 HDAC3)를 저해하는 적어도 약 2배(예를 들어, 적어도 약 5배, 10배, 15배, 또는 20배) 초과를 활성을 가질 것이다.

[0386] 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 HDAC 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 암은 고형 종양, 신생물, 암종, 육종, 백혈병, 또는 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병, 예컨대 급성 림프성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 모발 세포 백혈병; 림프종, 예컨대 경피 T 세포 림프종(CTCL), 비경피 말초 T 세포 림프종, 인간 T 세포 림프구항성 바이러스(fITLV)와 연관된 림프종, 예컨대 성인 T 세포 백혈병/림프종(ATLL), 호지킨병 및 비호지킨 림프종, 대세포 림프종, 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL); 버킷 림프종; 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종; 다발성 골수종; 어린이 고형 종양, 예컨대 뇌 종양, 신경아세포종, 망막아세포종, 윌름스 종양, 골 종양 및 연조직 육종, 성인의 흔한 고형 종양, 예컨대 두경부암(예를 들어, 경구, 후두 및 식도), 비뇨 생식기 암(예를 들어, 전립선암, 방광암, 신장암, 자궁암, 난소암, 고환암, 직장암 및 대장암), 폐암, 유방암을 포함한다.

[0387] 몇몇 실시형태에서, 암은 (a) 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; (b) 폐: 기관지원성 암종(편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 파오종, 증피종; (c) 위장관: 식도(편평 세포 암종, 선암, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(췌관 선암, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암 종양, VIP종), 소장(선암, 림프종, 유암 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암, 관상 선종, 융모 선종, 파오종, 평활근종); (d) 비뇨생식관: 신장(선암, 윌름스 종양(신아세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 전이성 세포 암종, 선암), 전립선(선암, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배성 암종, 기형암종, 융모암, 육종, 간질성 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선 종양, 지방종); (e) 간: 간암(간세포 암종), 담관암, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; (f) 골: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종(골연골 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골성 골종 및 거대 세포 종양; (g) 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 뇌척수막(뇌수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌(성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아세포종(송과체종), 다형성 교아종, 핏지교종, 슈반종, 망막아세포종, 선천성 종양), 척수(신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 육종); (h) 부인과학: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경관(자궁 암종, 종양 전 자궁 이형성), 난소(난소 암종, 장액낭샘암종, 점액낭샘암종), 미분류 암종(과립 난포막 세포 종양, 세르톨리-레이디그 세포 종양, 미분화세포종, 악성 기형종), 음문(편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종), 배성 횡문근육종, 나팔관(암종); (i) 혈액학: 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군), 호지킨병, 비호지킨 림프종(악성 림프종); (j) 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 사마귀 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 (k) 부신: 신경아세포종 병증이다.

[0388] 또 다른 양상에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 염증성 장애는 급성 및 만성 염증성 질환, 자가면역 질환, 알레르기 질환, 산화 스트레스와 연관된 질환 및 세포 과증식을 특징으로 하는 질환이다. 비제한적인 예는 류마티스성 관절염(RA) 및 건선성 관절염을 포함하는 관절의 염증성 병증; 염증성 장 질환, 예컨대 크론병 및 궤양성 대장염; 척추관절증; 피부경화증; 건선(T 세포 매개 건선 포함) 및 염증성 피부병, 예컨대 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기 접촉 피부염, 두드러기; 혈관염(예를 들어, 괴사성, 경피성 및 파민성 혈관염); 호산구성 근염, 호산구성 근막염; 피부 또는 장기의 백혈구 침윤을 갖는 암, 뇌 허혈(예를 들어, 외상의 결과로서의 뇌 손상, 뇌진증, 출혈 또는 뇌졸중(이들은 각각 신경퇴행을 발생시킬 수 있음))을 포함하는 허혈성 손상; HIV, 심부전, 만성, 급성 또는 악성 간 질환, 자가면역 갑상선염; 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 폐 질환(예를 들어, ARDS); 급성 췌장염; 근위축성 측삭 경화증(ALS); 알츠하이머병; 악액질/거식증; 천

식; 죽상동맥경화증; 만성 피로 증후군, 열; 당뇨병(예를 들어, 인슐린 당뇨병 또는 소아 발병 당뇨병); 사구체 신염; 이식편 대 숙주 거부(예를 들어, 이식 시); 출혈성 쇼크; 통각과민: 염증성 장 질환; 다발성 경화증; 근육병(예를 들어, 특히 폐혈증에서의 근육 단백질 대사); 골관절염; 골다공증; 파킨슨병; 통증; 조기 분만; 건선; 재관류 손상; 사이토카인 유도 독성(예를 들어, 폐혈증 쇼크, 내독소 쇼크); 방사성 치료로부터의 부작용, 측두골 턱 관절 질환, 중앙 전이; 또는 좌상, 염좌, 연골 손상, 외상, 예컨대 화상, 정형외과 수술, 감염 또는 다른 질환 과정으로부터 생긴 염증성 병증이다.

[0389] 알레르기 질환 및 병증은 호흡기 알레르기 질환, 예컨대 천식, 알레르기 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴, 호산구성 폐렴(예를 들어, 괴플러 증후군, 만성 호산구성 폐렴), 지연형 과민성, 간질성 폐 질환(ILD)(예를 들어, 특발성 폐 섬유증, 또는 류마티스성 관절염과 연관된 ILD, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염, 전신 경화증, 쇼그렌 증후군, 폴리근염 또는 피부근염); 전신 아나필락시스 또는 과민성 반응, 약물 알레르기(예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린에 대한), 곤충 자상 알레르기 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0390] 또 다른 양상에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 기억 관련 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 기억 관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물은 직접적인 인지 장애, 예컨대 기억상실증, 치매 및 섬망과 연관된 기억 손상; 불안 장애, 예컨대 공포증, 공황 장애, 심리사회적 스트레스(예를 들어, 재해, 재난 또는 폭력 희생자에서 관찰되는), 강박성 장애, 범불안 장애 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 우울증 및 양극성 장애; 및 정신병 장애, 예컨대 정신분열증 및 망상 장애를 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 척수소뇌 운동실조(이들로 제한되지는 않음), 및 노화의 특징인 기억 손상은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물을 사용함으로써 또한 치료될 수 있다. 또한, 개시된 화합물은 약물 추구 거동의 소멸을 통해 약물 중독을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0391] HDAC 저해제, 예를 들어 HDAC1 및/또는 HDAC2 선택적 저해제는 검상 세포 질환(SCD) 및 β -지중해빈혈(bT)을 치료하는 데 또한 유용할 수 있다. 이것은 염색질 매개 신경가소성이 변경된 뇌 장애 또는 기분 장애를 치료하는 데 또한 유용할 수 있다(Schoreder, et al., PLoS ONE 8(8): e71323(2013)).

[0392] 또 다른 양상에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 헤모글로빈 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 헤모글로빈 장애를 예방하거나 치료하는 방법이 제공된다. 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물은 검상 세포 빈혈 또는 β -지중해빈혈을 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 경우에, 상기 화합물은 선택적 HDAC1 및/또는 HDAC2 저해제이고, 헤모글로빈 장애(예를 들어, 검상 세포 빈혈 또는 β -지중해빈혈)를 예방하거나 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0393] 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 뇌 장애 또는 기분 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 염색질 매개 신경가소성이 변경된 뇌 장애 또는 기분 장애를 예방하거나 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물은 기분 장애를 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0394] 추가의 양상에서, 본원은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물을 신경학적 병증을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 신경학적 병증(예를 들어, 프리드라이히 운동실조(FRDA), 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스, 척수성 및 연수성 근 위축, 알츠하이머병 또는 정신분열증, 양극성 장애 및 관련 질환)을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0395] 또 다른 양상에서, 본원은 신경학적 병증(예를 들어, 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스, 척수성 및 연수성 근 위축, 또는 알츠하이머병); 기억에 영향을 미치는 병증 또는 질환, 암; 또는 염증성 장애, 또는 플라스모둠 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아)의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물의 용도를 특징으로 한다.

[0396] 추가의 양상에서, 본원은 (i) 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II))의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 상기 환자에 상기 화합물을 투여하는 지시를 포함하는 설명서를 포함하는, 하

기 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 신경학적 장애(예를 들어, 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 또는 알츠하이머병), 기억에 영향을 미치는 병증 또는 질환, 암, 염증성 장애, 또는 플라스모뎀 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아)으로부터 선택된 장애의 치료 또는 예방을 위한 키트를 제공한다.

[0397] 상기 방법의 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 신경학적 병증(예를 들어, 프라탁신, 헌팅턴, 뇌 유래 신경영양 인자(BDNF), 과산화효소 증식체 활성화 수용체-감마, 공활성체 1, 알파(PGC1A), 어택신, 취약 X 정신 지체(FMR1), 근긴장성 이영양증 단백질 키나제(DMPK), 또는 안드로겐 수용체)에서 발현이 감소한 하나 이상의 유전자의 발현을 증가시키는 후보 화합물의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 신경학적 병증에서 발현이 감소한 하나 이상의 유전자의 발현을 증가시키는 후보 화합물의 활성은 동물, 예를 들어 신경학적 병증의 동물 모델에서 측정된다.

[0398] 상기 방법의 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 복수의 시험 화합물(예를 들어, 적어도 10개, 20개, 50개, 100개, 200개, 500개 또는 1000개의 시험 화합물)에 대해 반복된다.

[0399] 또 다른 양상에서, 본원은 임의의 상기 방법을 수행하는 단계, 약제학적 조성물 내에 후보 화합물을 제형화하는 단계 및 약제학적 조성물을 신경학적 병증을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 신경학적 병증(예를 들어, 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 또는 알츠하이머병)을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0400] HDAC 저해제는 항말라리아 활성을 갖는 것으로 나타났다(Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., 30:761-768; Andrews et al., Antimicrob. Agents Chemother., 52:1454-61). 본 개시내용은 플라스모뎀 팔시파룸 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 플라스모뎀 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0401] HDAC 저해제는 감염성 질환, 예컨대 바이러스 감염을 치료하는 데 또한 유용할 수 있다. 예를 들어, HDAC 저해제 및 항레트로바이러스 약물에 의한 HIV 감염된 세포의 치료는 치료된 세포로부터 바이러스를 박멸할 수 있다(Blazkova j et al J Infect Dis. 2012 Sep 1;206(5):765-9; Archin NM et al Nature 2012 Jul 25, 487(7408):482-5). 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0402] **약제학적 조성물**

[0403] HDAC 저해제는 온전히 투여되거나 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 적절한 담체 및 임의로 다른 유용한 성분과 조합되어 적절한 양의 HDAC 저해제를 포함한다.

[0404] 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물의 허용되는 염은 하기 산으로부터 제조된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: 1개 내지 4개의 하이드록실로 임의로 치환된 1개 내지 20개의 탄소 원자의 알킬, 알케닐, 아릴, 알킬아릴 및 알케닐아릴 모노-, 다이- 및 트라이카복실산; 1개 내지 4개의 하이드록실로 임의로 치환된 1개 내지 20개의 탄소 원자의 알킬, 알케닐, 아릴, 알킬아릴 및 알케닐아릴 모노-, 다이- 및 트라이실판산; 이염기성 산 및 광산. 예는 염산; 브롬산; 황산; 질산; 인산; 락트산((+)-L-락트산, (+/-)-DL-락트산 포함); 푸마르산; 글루타르산; 말레산; 아세트산; 살리실산; p-톨루엔설폰산; 타르타르산((+)-L-타르타르산 포함); 시트르산; 메탄설폰산; 폼산; 말론산; 숙신산; 나프탈렌-2-설폰산; 및 벤젠설폰산을 포함한다. 또한, 약제학적으로 허용되는 염은 아민염, 암모늄염, 또는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 예컨대 카복실산 기의 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염으로서 제조될 수 있다. 이들은 알칼리 금속 염기 또는 알칼리 토금속 염기 또는 아민 화합물로부터 형성된다.

[0405] 경구 투여에 적합한 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물의 약제학적 조성물은 (1) 별개 단위, 예컨대 선결정된 양의 HDAC 저해제를 각각 함유하는 캡슐, 사세, 정제, 또는 로젠지제; (2) 분말 또는 과립; (3) 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트; (4) 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 (5) 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션의 형태일 수 있다. 입에서의 국소 투여, 예를 들어 협측 또는 설하 투여에 적합한 조성물은 로젠지제를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 조성물은 수성 및 비수성 무균 현탁액 또는 주사 용액을 포함한다. 직장 투여에 적합한 조성물은 좌제로 제시될 수 있다.

[0406] 본 명세서에 기재된 화학식 (I)(예를 들어, 화학식 (II)) 화합물의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 담체를 사용하여 제형화될 수 있다. 고체 또는 액체 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 수혜자에게 해롭지 않아야

한다. 약제학적 조성물이 정제 형태인 경우, HDAC 저해제는 적합한 비율로 필요한 압축 특성을 갖는 담체와 혼합되고, 원하는 형상 및 크기에서 압축된다. 상기 조성물이 분말 형태인 경우, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합된 미분된 고체이다. 분말 및 정제는 99% 이하의 활성 성분을 함유할 수 있다. 적합한 고체 담체는 예를 들어 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다. 고체 담체는 향료, 활택제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 유동화제, 압축 조제, 결합제 또는 정제 붕괴제로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 적합한 담체는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.

[0407]

상기 조성물이 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽, 엘릭시르제, 또는 가압 조성물인 경우, 액체 담체를 사용할 수 있다. 이러한 경우에, HDAC 저해제는 약제학적으로 허용되는 액체 담체 중에 용해되거나 현탁된다. 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 적합한 예는 (1) 물; (2) 알콜, 예를 들어 1가 알콜 및 다가 알콜, 에컨대 글라이콜 및 이들의 유도체; 및 (3) 오일, 예를 들어 분별 코코넛 오일 및 땅콩 오일을 포함한다. 비경구 투여를 위해, 담체는 또한 오일 에스터, 에컨대 에틸 올레레이트 및 아이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 가압 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화 탄화수소 또는 다른 약제학적으로 허용되는 추진제를 포함한다. 액체 담체는 다른 적합한 약제학적 첨가제, 에컨대 가용화제; 유화제; 완충제; 보존제; 감미료; 향료; 현탁제; 점증제; 색상; 점도 조절제; 안정화제; 삼투압 조절제; 셀룰로스 유도체, 에컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스; 향산화제; 및 정균제를 함유할 수 있다. 다른 담체는 로젠지제를 제형화하기 위해 사용되는 것, 에컨대 수크로스, 아카시아, 트라가칸스, 젤라틴 및 글라이세린, 및 좌제를 제형화하기 위해 사용되는 것, 에컨대 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글라이콜을 포함한다.

[0408]

상기 조성물을 점적주사 또는 주사에 의해 정맥내 또는 복강내 투여하고자 하는 경우, HDAC 저해제의 용액은 비독성 계면활성제와 임의로 혼합되어 물 중에 제조될 수 있다. 분산액은 글라이세롤, 액체 폴리에틸렌 글라이콜, 트라이아세틴 및 이들의 혼합물 중에 및 오일 중에 또한 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 일반 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 막기 위해 보존제를 함유한다. 주사 또는 점적주사에 적합한 조성물은, 임의로 리포솜 내에 캡슐화된 무균 주사용 또는 점적주사용 용액 또는 분산액의 즉시 제조를 위해 적합한, 활성 성분을 포함하는, 무균 분말 또는 무균 수용액 또는 분산액을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 최종 투약량 형태는 무균 유체이고, 제조 및 저장의 조건 하에 안정해야 한다. 액체 담체 또는 비히클은 상기 기재된 바와 같은 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성이, 예를 들어 리포솜의 형성에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용이 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 펜올, 소르브산, 티메로살 등에 의해 예방될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 물질, 예를 들어 당, 완충제 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 흡수가 흡수를 지연시키는 물질, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에서의 사용에 의해 지연될 수 있다. 무균 주사용 용액은 적절한 용매 중의 필요한 양의 HDAC 저해제를 상기 열거된 다른 성분 중 일부와 필요한 바대로 혼합한 후, 무균 여과시켜 제조된다. 무균 주사용 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기법이고, 이 기법은 HDAC 저해제와, 이전에 무균 여과된 용액에 존재하는 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성시킨다.

[0409]

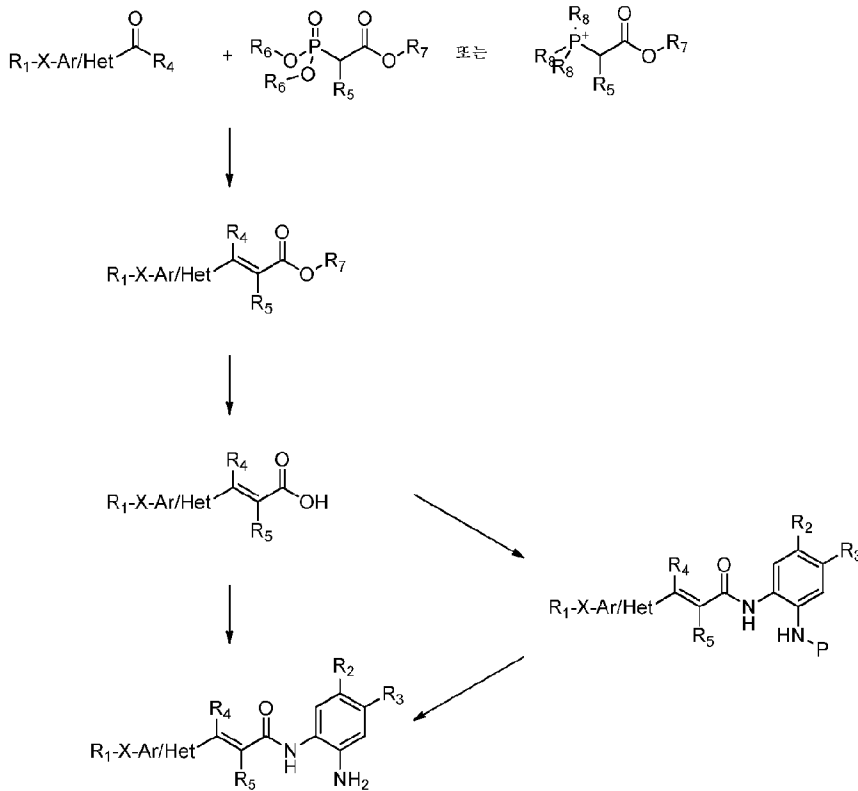
약제학적 조성물은 단일 용량 또는 다중 용량 형태, 또는 HDAC 저해제의 서방 또는 제어 방출을 허용하는 형태일 수 있다. 각각의 단위 용량은 정제, 캡슐 또는 충전된 조성물, 예를 들어 액체를 함유하는 충전 분말, 마이알, 앰플, 프리필드 주사기 또는 사세의 형태일 수 있다. 단일 용량 형태는 또한 패키지 형태의 적절한 수의 임의의 이러한 조성물일 수 있다. 다중 용량 형태 내의 약제학적 조성물은 용기, 에컨대 밀봉 앰플 및 마이알에 충전될 수 있다. 이러한 경우에, HDAC 저해제는 사용 직전 무균 액체 담체의 첨가만을 요하는 냉동 건조(동결전도) 상태로 저장될 수 있다. 또한, 즉시 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 무균 분말, 파립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0410]

실시예

[0411]

방법 A



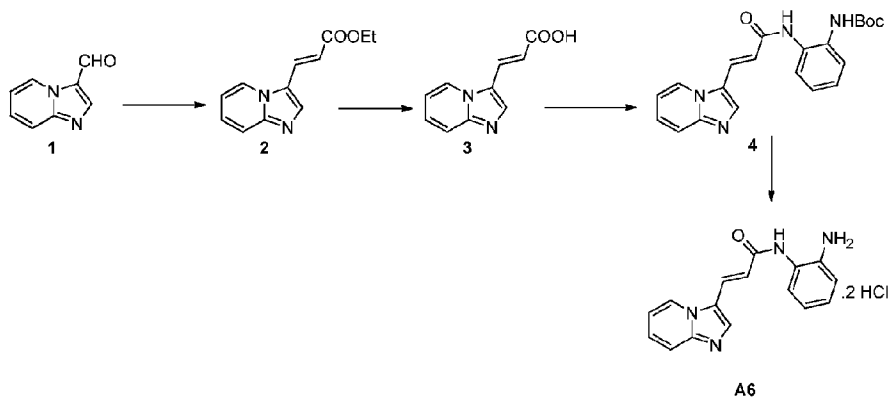
[0412]

[0413]

본 명세서에 기재된 화합물(여기서, n = 1이고, R1, X, Ar/Het, R2, R3, R4, R5는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같음)을, γ -치환된 아크릴레이트 에스터를 형성하기 위해 위티그(Wittig) 또는 호르너-워즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 시약에 의해 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법(예를 들어, 문헌[Joule JA and Mills K, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA] 참조)을 이용하여 합성된, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클 알데하이드 또는 케톤의 반응에 의해 얻을 수 있다. 비누화 후, 치환 또는 비치환 N-(α -아미노페닐)아마이드는 아크릴산과 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 α -페닐렌다이아민(여기서, P는 문헌[Wuts PGM and Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 정의된 바와 같은 보호기임)의 아마이드 형성 반응에 의해 제조된다. 본 명세서에 개시된 화합물은 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되고, 예를 들어 문헌[Wuts PGM and Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재된 방법을 이용하여 필요한 경우 탈보호 후에 얻어질 수 있다.

[0414]

실시예 1: (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일아크릴아마이드 A6의 염산염



[0415]

- [0416] *(E)*-에틸 3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴레이트: (에톡시카보닐메틸렌)트라이페닐포스포란(0.72g, 2.05mmol)을 실온에서 무수 테트라하이드로퓨란(THF)(20ml) 중의 이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카브알데하이드(0.25g, 1.71mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 가열하였다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(20ml)로 희석하고, 염화암모늄의 포화 용액(10ml)으로 급행시켰다. 유기층을 물(3x20ml) 및 염수(15ml)로 세척하였다. 이것을 무수 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이 미정제물을 헥산 중의 50-80% EtOAc를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 순수한 *(E)*-에틸 3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴레이트(0.19g)를 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 217.
- [0417] *(E)*-3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴산: KOH의 1M 수용액(2.2ml)을 EtOH:THF(1:1 v/v)(10ml) 중의 *(E)*-에틸 3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴레이트(0.19g, 0.88mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 50°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 증발시키고 물(10ml)을 잔류물에 첨가하였다. 이 용액을 3M HCl 수용액에 의해 pH 4로 조심스럽게 산성화시켰다. *(E)*-3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴산인 생성물이 물 중에 가용성이므로, 용액을 감압 하에 농축시키고 고체 잔류물을 다음 단계에 직접 사용하였다. ES⁺ (M+H)⁺ 189.
- [0418] *(E)*-*tert*-부틸 (2-(3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴아미도)페닐)카바메이트: 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA, 0.34g, 2.63mmol)을 20ml의 다이클로로메탄(DCM) 중의 *(E)*-3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴산(0.17g, 0.88mmol)의 용액에 첨가하였다. *tert*-부틸-2-아미노페닐카바메이트(0.22g, 1.65mmol) 및 2-(1*H*-7-아자벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 0.43g, 1.14mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨(NaHCO₃) 및 염수로 세척하였다. 이것을 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 증발시켜 미정제 *(E)*-*tert*-부틸 (2-(3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴아미도)페닐)카바메이트를 얻었다. 고체를 에틸 아세테이트(50ml) 및 포화 NaHCO₃로 세척하여 밝은 색상의 고체(0.11g)로서 순수한 생성물을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 379.
- [0419] *(E)*-*N*-(2-아미노페닐)-3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴아마이드: 다이옥산(2.5ml) 중의 HCl의 4M 용액을 다이옥산(2.5ml) 중의 *(E)*-*tert*-부틸 (2-(3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴아미도)페닐)카바메이트(0.11g, 0.29mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물 형성이 관찰되었다. HPLC/MS에 표시된 바대로 반응 완료 후, 반응 혼합물을 디에틸 에터(20ml)로 희석시키고, 염을 여과시키고 에터로 세척하고 밤새 건조시켜 미백색의 고체로서 *(E)*-*N*-(2-아미노페닐)-3-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일아크릴아마이드(80mg)의 HCl 염을 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 9.04 - 9.13 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.00 - 8.13 (m, 2H), 7.66 (td, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.58 (m, 4H), 7.21 (d, J = 15.8 Hz, 1H); ES⁺ (M+H)⁺ 279.2.

표: 방법 A

| 화합물 | 구조식 | 알데하이드 | 다이아민 | MS | NMR |
|-----------|-----|-------|------|---|---|
| A1 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 260 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.57 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.79 (m, 3H) |
| A2 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 243 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H) |
| A3 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 260 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.50 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.31 (s, 1H) |
| A4 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 244 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H) |
| A5 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 244 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.49 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.31 (s, 3H) |
| A6 (염) | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 279 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 9.09 (dt, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.60 (m, 4H), 7.21 (d, J = 15.7 Hz, 1H) |
| A7 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 243 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H) |

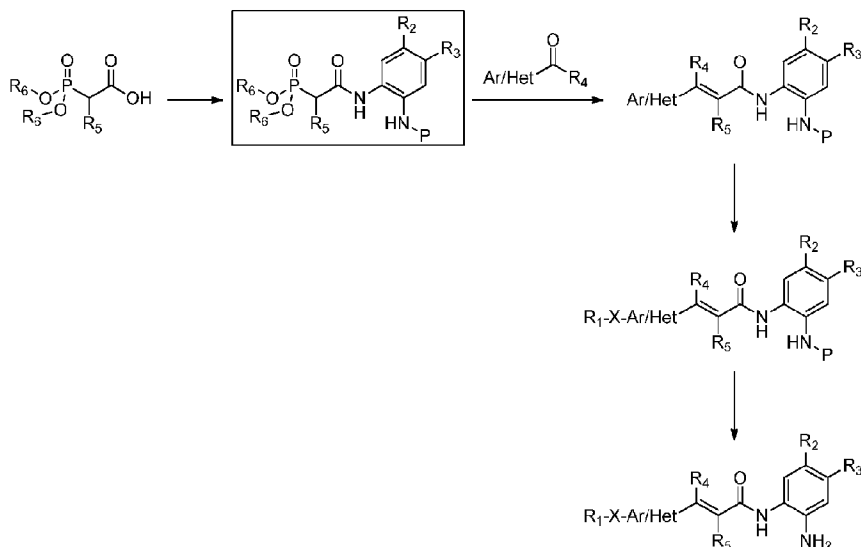
[0420]

| | | | | | |
|-----------|--|--|--|---|---|
| A8 | | | | | 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H) ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.0, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.97 (m, 3H), 6.75 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H) |
| A9 (염) | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 279 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.82 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (ddd, J = 9.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 5H), 7.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H) |
| A10 | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 285 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.2, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.4 Hz, 1H) |
| A11 | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 305 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H) |
| A12 | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 243 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.74 (dt, J = 8, 1.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) |

[0421]

[0422]

방법 B



[0423]

[0424]

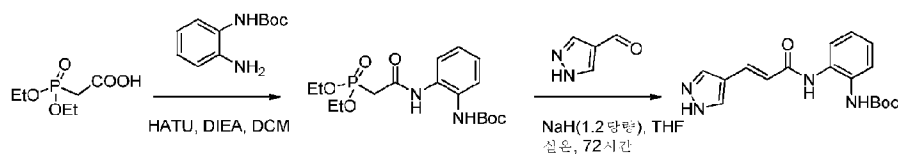
본 명세서에 기재된 화합물(여기서, n = 1이고, R1, X, R2, R3, R4, R5, Ar/Het는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같음)은 어드밴스드 중간체 Ar/Het-CR4=CR5-CO-NH-C6H2R2R3(NH-P)(여기서, P는 예를 들어 문헌[Wuts PGM and Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 정의된 바대로 보호기이고, NH-P는 CO-NH 기에 오쏘임, 즉 방향족 고리의 1번 및 2번 위치에 있음)의 제조를 통할 수 있다.

[0425]

따라서, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 아르부조브(Arbuzov) 반응에 의해 제조된 위티그 또는 호르너-워즈워스-에몬스 카복실산 시약은 안정하게 단일 보호된 치환 또는 비치환 o-페닐렌다이아민과 반응할 수 있다. 이후, 이 화합물을 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릭 알데하이드 또는 케톤과 반응시켜 상응하는 γ -치환된 아크릴아마이드를 형성한다. 이 어드밴스드 중간체는 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 커플링 기법, 예컨대 스즈키(Suzuki) 커플링, 헤크(Heck) 커플링, 알킬화, 아실화(이들로 제한되지는 않음)를 이용하여 상이한 R1-X 함유 시약과의 반응에 의해 본 개시내용의 화합물을 생성시키도록 유도체화될 수 있다. 동일한 중간체는 또한 화합물(여기서, R1은 H이고, X는 단일 결합임)을 형성하도록 단순히 탈보호될 수 있다.

[0426]

실시예 2: 어드밴스드 중간체 (E)-tert-부틸 (2-(3-(1H-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트



[0427]

[0428]

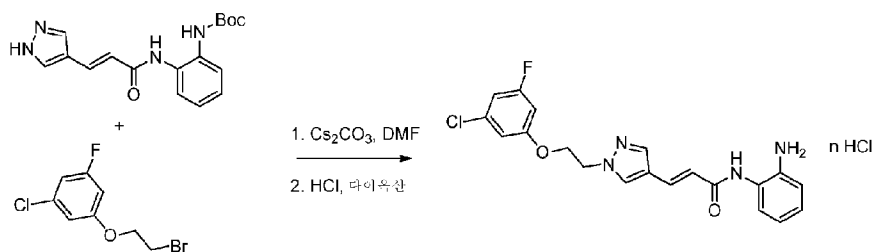
tert-부틸 (2-(2-(다이에톡시포스포틸)아세트아미도)페닐)카바메이트: DIPEA(5.16g, 6.90ml, 40mmol) 및 *tert*-부틸 2-아미노페닐카바메이트(2.08g, 10mmol)를 DCM(120ml) 중의 2-(다이에톡시포스포틸)아세트산(2.15g, 11mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, HATU(4.56g, 12mmol)를 반응물에 첨가하고, 교반을 질소 분위기 하에 실온에서 6시간 동안 연장시켰다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이것을 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 증발시켜 미정제 생성물을 얻고, 이것을 30분 동안 EtOAc 중의 30% v/v 헥산으로 분쇄하였다. 고체를 여과시키고 EtOAc 중의 30% 헥산으로 세척하고 건조시켜 76% 수율로 미백색의 고체로서 *tert*-부틸 (2-(2-(다이에톡시포스포틸)아세트아미도)페닐)카바메이트 2.92g을 얻었다. ¹HNMR (300MHz, CD₃OD): δ 7.64 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz), 7.07-7.24 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.15 (d, 2H, J = 21.9 Hz), 1.51 (s, 9H), 1.35 (t, 6H, J = 6.9 Hz), MS: ES⁺ (M+Na)⁺: 410.

[0429]

(E)-*tert*-부틸 (2-(3-(1H-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트: 파라핀 오일(192mg, 5mmol) 중의 NaH의

60% 현탁액을 0°C에서 무수 THF(25ml) 중의 *tert*-부틸 (2-(2-(다이에톡시포스포틸)아세트아미도)페닐)카바메이트(1.93g, 5mmol)의 용액에 부분 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후 실온으로 가온하였다. 이후, 무수 THF(5ml) 중에 용해된 1*H*-피라졸-4-카르보알데하이드(400mg, 4.16mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 72시간 동안 교반하였다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 혼합물을 EtOAc(80ml)로 희석시키고 포화 NH₄Cl 용액(10ml)으로 급랭시켰다. 유기층을 분리하고 물(40ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 이것을 무수 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 고체를 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 증발시켰다. 단리된 미정제물을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트 986mg을 얻었다. ¹HNMR (300MHz, CD₃OD): δ 7.93 (브로드 s, 2H), 7.64 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.11-7.24 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 1.50 (s, 9H), MS: ES⁺ (M+Na)⁺: 351.

[0430] **실시예 3: (*E*)-*N*-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-(3-클로로-5-플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드) B5의 염산염**



[0431]

[0432] (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1-(2-(3-클로로-5-플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트: 탄산세슘(98mg, 0.30mmol)을 무수 DMF(4ml) 중의 (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트(100mg, 0.30mmol)의 용액에 첨가한다. 이후, DMF(1ml) 중의 1-(2-브로모에톡시)-3-클로로-5-플루오로벤젠 (76mg, 0.30mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 EtOAc(30ml)로 희석시키고 물(2x40ml) 및 염수(10ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시켰다. 증발된 미정제물을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1-(2-(3-클로로-5-플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트 144mg을 얻었다. MS: ES⁺ (M+Na)⁺: 523.

[0433] (*E*)-*N*-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-(3-클로로-5-플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드)의 염산염: 다이옥산(2ml) 중의 HCl의 4M 용액을 다이옥산(3ml) 중의 (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1-(2-(3-클로로-5-플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트(118mg, 0.23mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 EtOAc(15ml)로 희석시켰다. 염을 여과시키고 EtOAc로 세척하고 밤새 건조시켜 미백색의 고체로서 (*E*)-*N*-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-(3-클로로-5-플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드)의 염산염 99mg을 얻었다. MS: ES⁺ (M+Na)⁺: 423.

[0434] **실시예 4: (*E*)-*N*-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-(3,5-다이플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드) B3의 염산염**

[0435] (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1-(2-(3,5-다이플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트: 상기 B5의 합성에 대해 기재된 바대로, 탄산세슘(64mg, 0.27mmol), 이어서 DMF(1ml) 중의 1-(2-브로모에톡시)-3,5-다이플루오로벤젠(76mg, 0.30mmol)의 용액을 무수 DMF(4ml) 중의 (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트(90mg, 0.27mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 이것을 30ml EtOAc로 희석시키고 물(2x40ml) 및 염수(10ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시킨다. 농축된 여과액을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 혼주 분획을 감압 하에 증발시킨 후, 백색의 고체로서 (*E*)-*tert*-부틸 (2-(3-(1-(2-(3,5-다이플루오로페녹시)에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트 123mg을 얻었다. MS: ES⁺ (M+Na)⁺: 507.

[0436]

(E)-N-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-(3,5-다이플루오로페녹시)에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아마이드: 다이옥산(3mℓ) 중의 (E)-tert-부틸 (2-(3-(1-(2-(3,5-다이플루오로페녹시)에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아미도)페닐)카바메이트 (113mg, 0.23mmol)의 용액을 다이옥산(2mℓ) 중의 HCl의 4M 용액과 혼합하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트(15mℓ)로 희석시켰다. 염을 여과시키고 EtOAc로 세척하고 밤새 건조시켜 미백색의 고체로서 (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-(3,5-다이플루오로페녹시)에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아마이드의 염산염 92mg이 되었다. MS: ¹H NMR (CD₃OD) δ : 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.54 (m, 4H), 6.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.45 - 6.57(m, 3H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H) ES⁺ (M+Na)⁺: 407.

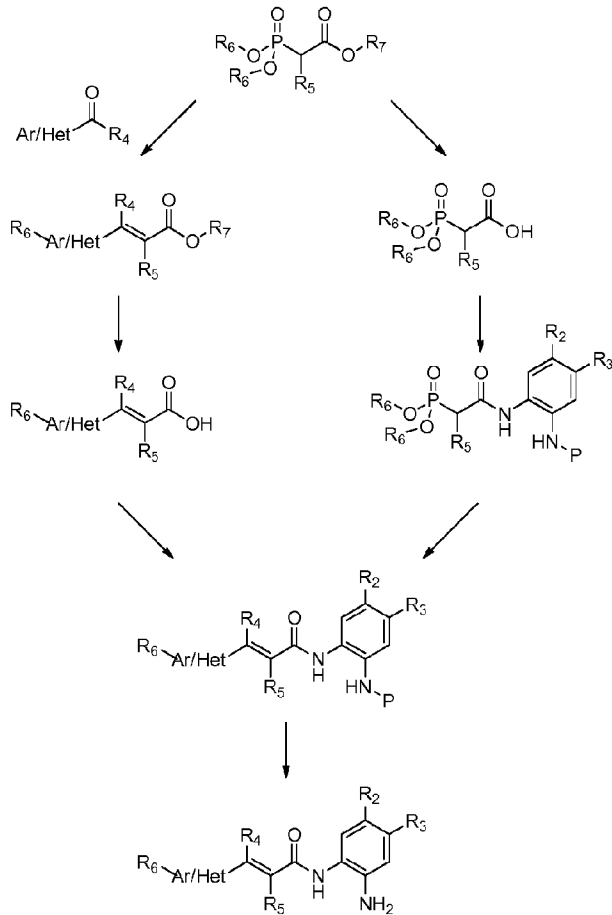
표: 방법 B

| 화합물 | 구조식 | R1-X- 커플링 시약 | MS | NMR |
|-----------|-----|--------------|-------------------------------|---|
| B1 (염) | | | ES (M+H) ⁺ 283 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.62 (m, 4H), 6.65 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 - 1.46 (m, 1H), 0.56 - 0.82 (m, 2H), 0.36 - 0.49 (m, 2H) |
| B2 (염) | | | ES (M+H) ⁺ 363 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.58 (m, 6H), 7.05 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 15.7, 0.8 Hz, 1H), 6.38 (dt, J = 15.7, 6.3 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 2H) |
| B3 (염) | | | ES (M-Na) ⁺ 407 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.54 (m, 4H), 6.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.45 - 6.57 (m, 3H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H) |
| B4 (염) | | | ES (M-Na) ⁺ 429 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H) |
| B5 (염) | | | ES (M-Na) ⁺ 423 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.57 (m, 4H), 6.77 (dt, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 5.2 Hz, 2H) |
| B6 | | | ES (M-Na) ⁺ 367 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.92 - 7.07 (m, 3H), 6.82 - 6.92 (m, 3H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H) |

[0437]

[0438]

방법 C



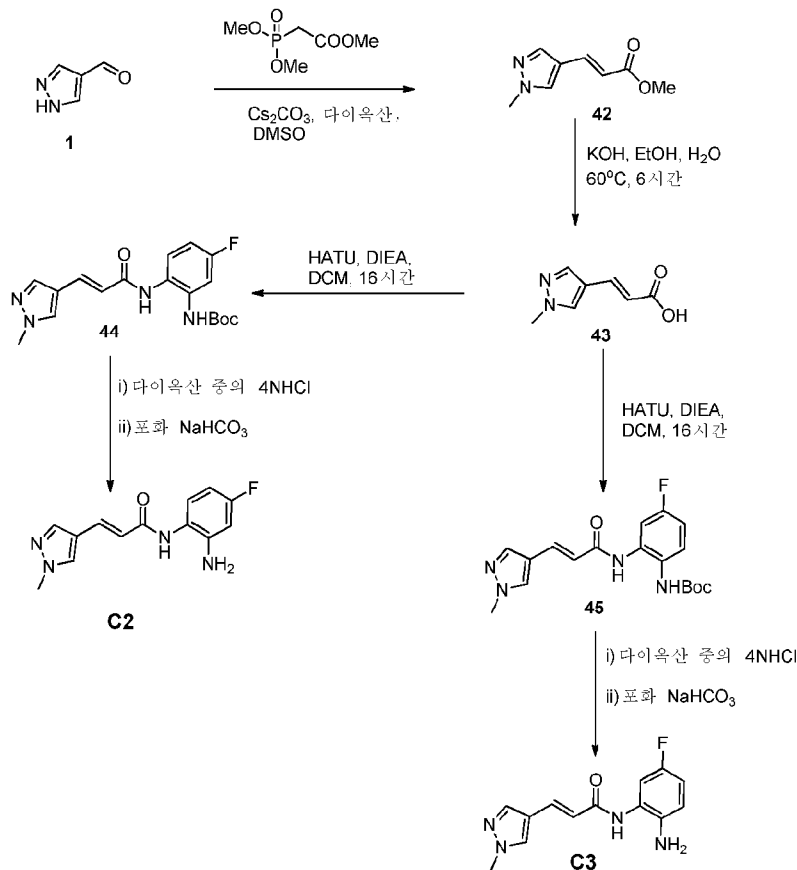
[0439]

[0440]

본 명세서에 기재된 화합물(여기서, n = 1이고, R2, R3, R4, R5는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같고, Ar/Het는 유리 아미노기를 갖는 단환식 또는 이환식 헤테로사이클이고, R6은 R1-X를 나타냄)을 호르너 워즈워스에몬스 접근법을 이용하여 제조할 수 있고, 이 접근법에서 상응하는 헤테로사이클릭 알데하이드 또는 케톤, 예컨대 1*H*-피라졸-3-카브알데하이드, 1*H*-피라졸-4-카브알데하이드, 1-(1*H*-피라졸-4-일)에탄논, 1*H*-이미다졸-4-카브알데하이드(이들로 제한되지는 않음)는 다이알콕시포스포노 아세트산 에스터와 반응하여 상응하는 γ -(*N*-알킬 헤테로사이클아크릴레이트 에스터를 얻었다. 에스터를 가수분해하고, 산을 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 *o*-페닐렌디아민과 반응시켜, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재된 방법을 이용하여 필요한 경우 탈보호 후 본 개시내용의 화합물을 얻었다.

[0441]

실시예 5: (*E*)-*N*-(2-아미노-5-플루오로페닐)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴아미드 C2



[0442]

[0443]

(*E*)-메틸 3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트: Cs₂CO₃(1.304g, 4mmol)을 실온에서 다이옥산(8ml) 중의 1*H*-피라졸-4-카르보알데하이드(0.192g, 2mmol)의 용액에 첨가하였다. 트라이메틸포스포노아세테이트(0.364g, 0.40mmol), 이어서 DMSO(2ml)를 이 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 100°C로 가열하였다. 이후, 이것을 EtOAc(40 ml)로 희석시키고 물(40ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (*E*)-메틸 3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트(0.278g)를 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 167.

[0444]

(*E*)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴산: (*E*)-메틸 3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트(0.24g, 1.45mmol)를 MeOH(10ml) 중에 용해시켰다. KOH(5.8ml)의 1M 용액을 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 물(10ml)을 잔류물에 첨가하였다. 이 용액을 HCl의 3M 수용액으로 pH 4로 조심스럽게 산성화시켰다. 카복실산이 침전되었고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. EtOAc 층을 물(2x10ml) 및 염수(1x15ml)로 세척하였다. 이것을 황산나트륨 위로 건조시키고 여과시키고 진공 하에 증발시켜 백색의 고체(160mg)로서 (*E*)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴산을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 153.

[0445]

(*E*)-*tert*-부틸(5-플루오로-2-(3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴아미도) 페닐)카바메이트: DIPEA(0.16g, 1.20mmol), 4-플루오로-*tert*-부틸-2-아미노페닐카바메이트(0.14g, 0.64mmol) 및 HATU(0.20g, 0.52mmol)를 DCM(10 ml) 중의 (*E*)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴산(0.061g, 0.401mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 유기 용액을 포화 NaHCO₃, 이어서 염수로 세척하였다. 이것을 Na₂SO₄ 위로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 미정제 (*E*)-*tert*-부틸(5-플루오로-2-(3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴아미도)페닐)카바메이트를 헥산 중의 20-80% EtOAc의 구배를 이용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 미백색의 고체로서 표제 화합물(0.15g)을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 361.

[0446]

(*E*)-*N*-(2-아미노-4-플루오로페닐)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴아미드: (*E*)-*tert*-부틸(5-플루오로-2-(3-

(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트(0.15g, 0.42mmol)를 다이옥산(4mℓ) 중에 용해시켰다. 다이옥산(4mℓ) 중의 HCl의 4M 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 염 침전이 관찰되었다. 이후, 반응 혼합물을 디에틸 에터(20mℓ)로 희석시키고, 미정제 염산염을 여과시켰다. 이것을 포화 중탄산나트륨(과량)으로 교반하고 여과시켰다. 침전물을 물로 세척하고 진공 건조시켰다. (*E*)-*N*-(2-아미노-4-플루오로페닐)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드)(73mg)를 미백색의 고체로서 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H); ES⁺ (M+H)⁺ 261.

실시예 6: (*E*)-*N*-(2-아미노-4-플루오로페닐)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드) C3

(*E*)-*tert*-부틸(4-플루오로-2-(3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도) 페닐)카바메이트: (*E*)-*tert*-부틸(4-플루오로-2-(3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도)페닐)카바메이트의 합성에 대해 상기 기재된 프로토콜을 이용하여 5-플루오로 유사체에 대해 4-플루오로-*tert*-부틸-2-아미노페닐카바메이트(0.14g, 0.64mmol)를 치환하였다. 따라서, DCM(10mℓ) 중의 (*E*)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴산(0.061g, 0.401mmol)으로부터 출발하여, 순수한 (*E*)-*tert*-부틸(4-플루오로-2-(3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도) 페닐)카바메이트 0.10g을 실리카 겔 크로마토그래피 후 미백색의 고체로서 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 361.

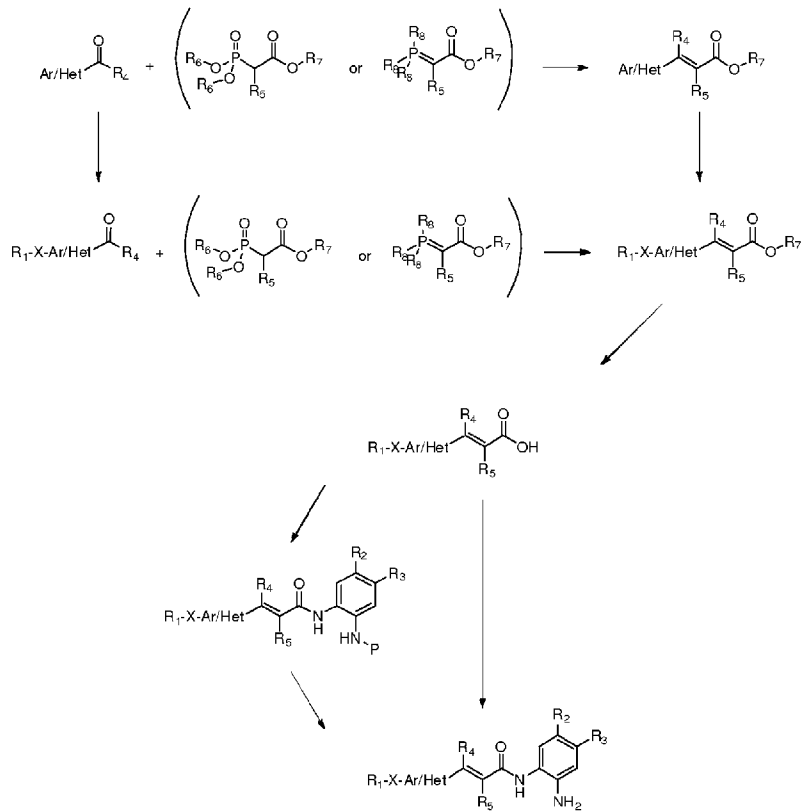
(*E*)-*N*-(2-아미노-5-플루오로페닐)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드: 다이옥산(2.5mℓ) 중의 (*E*)-*tert*-부틸(4-플루오로-2-(3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미도) 페닐)카바메이트(0.10g, 0.28mmol)의 용액에 다이옥산(2.5mℓ) 중의 HCl의 4M 용액을 첨가함으로써 보호기 제거를 수행하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에터(20mℓ)로 희석시키고, 침전된 (*E*)-*N*-(2-아미노-5-플루오로페닐)-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일아크릴아미드의 염산염을 여과시켰다. 이것을 포화 중탄산나트륨 용액 중에 현탁시키고, 혼합물을 교반하였다. 고체를 여과시키고 물로 세척한 후, 진공 하에 건조시켜, 미백색의 고체로서 순수한 생성물(58mg)을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 261.

표: 방법 C

| 화합물 | 구조식 | R- (RO) ₂ P(O)CH ₂ CO ₂ R | 다이아민 | MS | NMR |
|-----|-----|--|------|--|---|
| C1 | | CH ₃ -CH ₂ - | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 257 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 3H) |
| C2 | | CH ₃ - | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 261 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H) |
| C3 | | CH ₃ - | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 261 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H) |

[0451]

방법 D



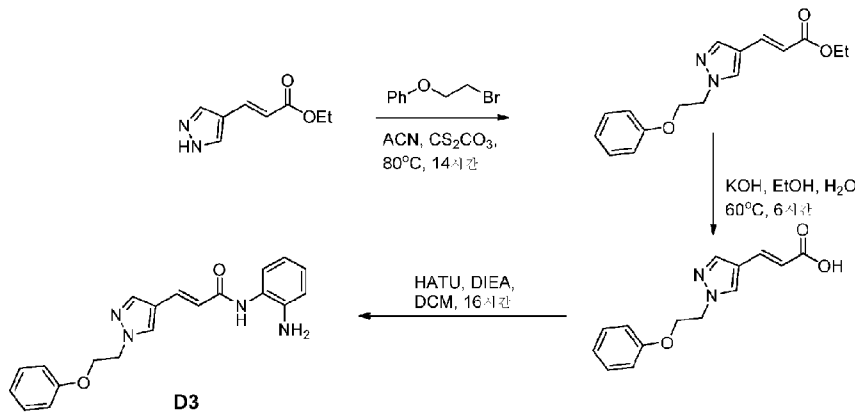
[0452]

[0453]

본 명세서에 기재된 화합물(여기서, n = 1 및 R1, X, R2, R3, R4, R5 및 Ar/Het는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같음)을, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Joule JA and Mills K, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있는, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클 알데하이드 또는 케톤을 다이알콕시포스포릴 아세트산 에스터 또는 트라이알킬, 또는 트라이페닐 포스포프아닐리덴 아세트산 에스터와 반응시켜, 상응하는 γ -(헤테로사이클)아크릴레이트 에스터 Ar/Het-CR₄=CR₅-COOR₇을 얻음으로써 제조할 수 있다. 이후, R1-X- 모이어티를 헤크 커플링, 스즈키 반응, 알킬화, 아실화(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 합성 방법에 의해 이 중간체에 첨가할 수 있다. 대안적으로, R1-X- 치환기를 위티그 또는 호르너-위즈워스-에몬스 반응 전에 알데하이드 또는 케톤에 커플링하여 동일한 중간체 에스터를 얻었다. 이후, 에스터를 가수분해하고, 산을 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 *o*-페닐렌디아민과 반응시켜, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재된 방법을 이용하여 필요한 경우 탈보호 후 본 개시내용의 화합물을 얻었다.

[0454]

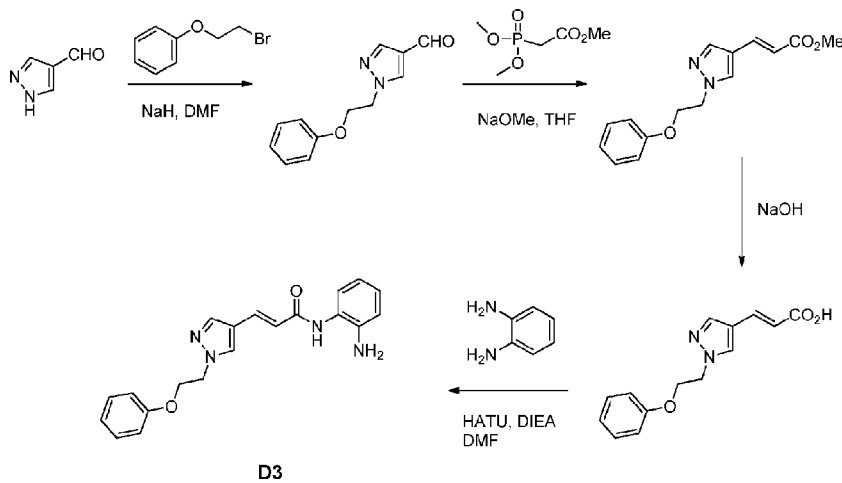
실시예 7: (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-페녹시에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아마이드 D3



[0455]

[0456]

또는 대안적으로



[0457]

[0458]

(E)-에틸 3-(1-(2-페녹시에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트: 탄산세슘(0.490g, 1.5mmol) 및 1-(2-브로모에톡시)벤젠(0.261g, 1.30mmol)을 실온에서 ACN(8mℓ) 중의 (E)-에틸 3-(1H-피라졸-4-일)아크릴레이트(0.167g, 1mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 헥산 중의 0-60% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색의 오일로서 표제 화합물(0.203g, 71%)을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 287.

[0459]

(E)-3-(1-(2-페녹시에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴산: EtOH(6mℓ) 중의 (E)-에틸 3-(1-(2-페녹시에틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트(0.143g, 0.5mmol)의 용액에 물(2mℓ) 중의 KOH(0.168g, 3mmol)를 첨가하고, 용액을 60°C에서 6시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 물(10mℓ)을 잔류물에 첨가하였다. 이 용액을 수성 3N HCl로 pH 4로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위로 건조시키고 진공 하에 증발시켜 백색의 고체로서 산(0.117g, 91%)을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 259.

[0460]

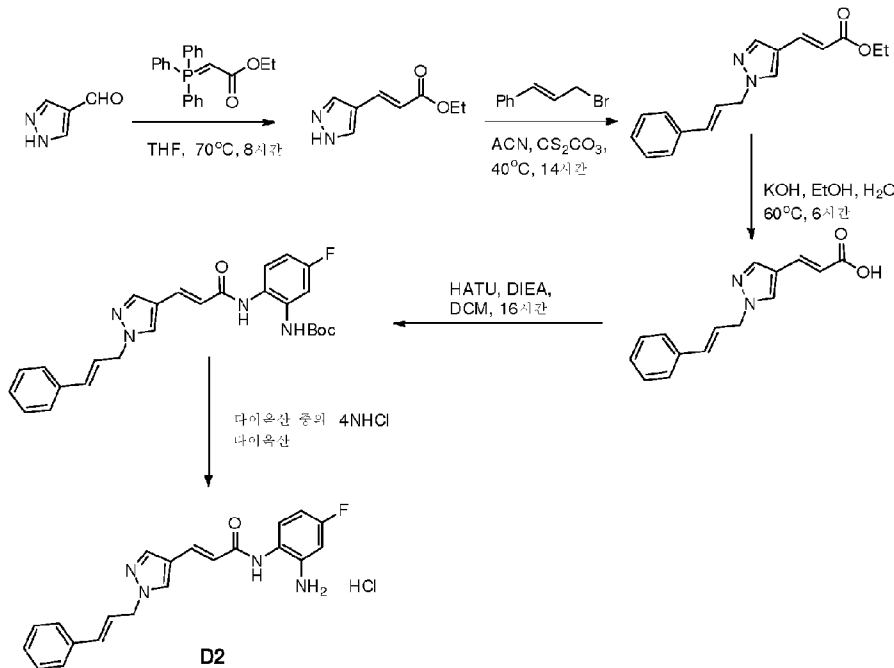
대안적인 합성: 1-(2-페녹시에틸)-1H-피라졸-4-카르보알데하이드: 수소화나트륨(60%, 6.3g, 1.0당량)을 0°C에서 DMF(150mℓ) 중의 1H-피라졸-4-카르보알데하이드(15g, 156mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 가온시키고, 실온에서 교반하였다. 이후, (2-브로모에톡시)벤젠(30.2g, 1당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 급랭시키고, 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc 구배(10:1 내지 0:100)를 이용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 감압 하에 증발시켜, 1-(2-페녹시에틸)-1H-피라졸-4-카르보알데하이드(24g, 71%)를 생성시켰다.

[0461] **대안적인 합성:** (*E*)-메틸 3-(1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴레이트: 트라이메틸 포스포노아세테이트 (20.6g, 112mmol)를 350ml의 THF 중에 용해시켰다. 이후, 25% w/w NaOMe 용액(25ml)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 150ml의 THF 중에 용해된 1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-카르보알데하이드 (24g, 111mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후, 수성 염화암모늄으로 급랭시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(30:1 내지 1:2)의 구배를 이용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, (*E*)-메틸 3-(1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴레이트(22g, 72.7%)를 생성시켰다.

[0462] **대안적인 합성:** (*E*)-3-(1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴산: NaOH(80ml)의 3M 수용액을 실온에서 MeOH(150ml) 중의 (*E*)-메틸 3-(1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴레이트(22g, 81mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 농축된 용액을 다이에틸에터로 세척하고, 희석 HCl로 pH = 2로 산성화시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척한 후, Na₂SO₄ 위로 건조시켰다. 염을 여과시키고 세척하고, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 생성물은 정치 시 농축된 용액으로부터 침전되었다. 이것을 여과시키고 진공 하에 건조시켜, 상응하는 (*E*)-3-(1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴산(18g, 86%)을 얻었다.

[0463] (*E*)-*N*-(2-아미노페닐)-3-(1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴아마이드, D3: HATU(0.228g, 0.60mmol), DIPEA(0.258g, 2.00mmol) 및 σ -페닐렌다이아민(0.129g, 1.20mmol)을 DCM(25ml) 중의 ((*E*)-3-(1-(2-페녹시에틸)-1*H*-피라졸-4-일아크릴산(0.103g, 0.40mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(40ml)에 채웠다. 이 용액을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-80% EtOAc의 구배)에 의해 정제하여, 미백색의 고체(0.094g, 68%)로서 D3을 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD) δ : 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.97 (m, 4H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H); ES⁺ (M+H)⁺ 349.

[0464] **실시예 8: (*E*)-*N*-(2-아미노-4-플루오로페닐)-3-(1-신나밀-1*H*-피라졸-4-일아크릴아마이드 D2의 염산염**



[0465]

[0466] (*E*)-에틸 3-(1*H*-피라졸-4-일아크릴레이트: [(에톡시카보닐)메틸렌]트라이페닐포스포란(0.836g, 2.4mmol)을 실온에서 THF(6ml) 중의 1*H*-피라졸-4-카르보알데하이드(0.192g, 2mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 질소 분위기 하에 8시간 동안 70°C에서 가열하였다. HPLC/MS 분석은 반응의 완료를 표시하였고, 생성물의 E 및 Z 이성질체

둘 다가 관찰되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 이 미정제물을 용리제로서 hexan 중의 0-80% EtOAc를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 혼주 분획의 증발 후, 백색의 고체로서 순수한 (E)-에틸 3-(1H-피라졸-4-일아크릴레이트(0.198g, 60%)를 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 167.

[0467] (E)-에틸 3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴레이트: 탄산세슘(0.490g, 1.5mmol)을 실온에서 ACN(8ml) 중의 (E)-에틸 3-(1H-피라졸-4-일아크릴레이트(0.167g, 1mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 교반하고, 1-((E)-3-브로모프로프-1-엔일)벤젠(0.256g, 1.30mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전된 고체를 여과시켰다. 여과액을 농축시키고 hexan 중의 0-60% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색의 오일(0.214g, 76%)로서 표제 화합물을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 283.

[0468] (E)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴산: 에탄올(EtOH, 6ml) 중에 용해된 (E)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴산(0.141g, 0.5mmol)의 에틸 에스터를 물(2ml) 중의 KOH(0.168g, 3mmol)의 용액의 첨가에 의해 가수분해시켰다. 혼합물을 60°C로 가열시키고, 온도를 6시간 동안 유지시켰다. 이후, 용매를 진공 하에 증발시키고, 물(10ml)을 잔류물에 첨가하였다. 이 용액을 물 중의 HCl의 3M 용액에 의해 pH 4로 조심스럽게 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 이것을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고 증발시켜, 백색의 고체(0.118g, 93%)로서 산을 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 255.

[0469] tert-부틸 2-((E)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴아미도)-5-플루오로페닐) 카바메이트: (E)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴산(0.110g, 0.43mmol)을 DCM(25ml) 중에 용해시켰다. HATU(0.246g, 0.65mmol), DIPEA(0.278g, 2.15mmol) 및 tert-부틸 2-아미노-5-플루오로페닐카바메이트(0.147g, 0.65mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(40ml)에 채웠다. 이후, 이것을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 증발시켜, 미정제물을 얻었다. 생성물을 hexan 중의 0-70% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 미백색 고체로서 tert-부틸 2-((E)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴아미도)-5-플루오로페닐)카바메이트 5(0.138g, 76%)를 얻었다. ES⁺ (M+Na)⁺ 485.

[0470] (E)-N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴아마이드의 염산염: 다이옥산(4ml) 중의 HCl의 4M 용액을 다이옥산(12ml) 중의 tert-부틸 2-((E)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴아미도)-5-플루오로페닐)카바메이트(0.138g, 0.30mmol)의 용액과 질소 하에 교반하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 염 침전이 관찰되었다. 불균일 혼합물을 EtOAc(12ml)로 희석시키고, 침전물을 여과시키고, 용매로 세척하고 진공 하에 밤새 건조시켜, 미백색 고체로서 (E)-N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-3-(1-신나밀-1H-피라졸-4-일아크릴아마이드(0.110g, 92%)의 순수한 염산염을 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD) δ : 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.71 (m, 1H), 6.43 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H); ES⁺ (M+H)⁺ 363.

표: 방법 D

| 화합물 | 구조식 | R1-X- 커플링제 | 다이아민 | MS | NMR |
|-----|-----|------------|------|---|---|
| D1 | | | | ES ⁻ (M-H) ⁻ 345 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.20 - 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.42 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.2 Hz, 2H) |
| D2 | | | | ES (M+H) ⁺ 363 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) - HCl 염 - δ: 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.71 (m, 1H), 6.43 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H) |
| D3 | | | | ES (M+H) ⁺ 349 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.97 (m, 4H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H) |
| D4 | | | | ES ⁻ (M-H) ⁻ 319 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.41 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H) |

[0471]

| | | | | | |
|----|--|--|--|---|---|
| D5 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁻ 337 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.99 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H) |
| D6 | | | | ES (M+H) ⁺ 333 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.53 (s, 3H) |
| D7 | | | | ES (M+H) ⁺ 333 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 4H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H) |
| D8 | | | | ES (M+H) ⁺ 347 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 4H), 7.04 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 2.18 (tt, J = 7.7, 7.0 Hz, 3H) |
| D9 | | | | ES (M+H) ⁺ 361 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 4H), 7.03 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 |

[0472]

| | | | | | |
|------------|--|--|--|---|---|
| | | | | | H ₂ , 2H), 1.88 (오중항, J = 7.0 Hz, 2H), 1.59 (tt, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H) |
| D10 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 369 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.5 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 13.5 Hz, 2H) |
| D11 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 359 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 4H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.18 (dt, J = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 6.8 Hz, 2H) |
| D12 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 378 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.23 (m, 3H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.70 (m, 3H), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.13 (오중항, J = 7.1 Hz, 2H) |
| D13 | | | | ES ⁺ (M-H) ⁻ 372 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (br. d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.32 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H) |

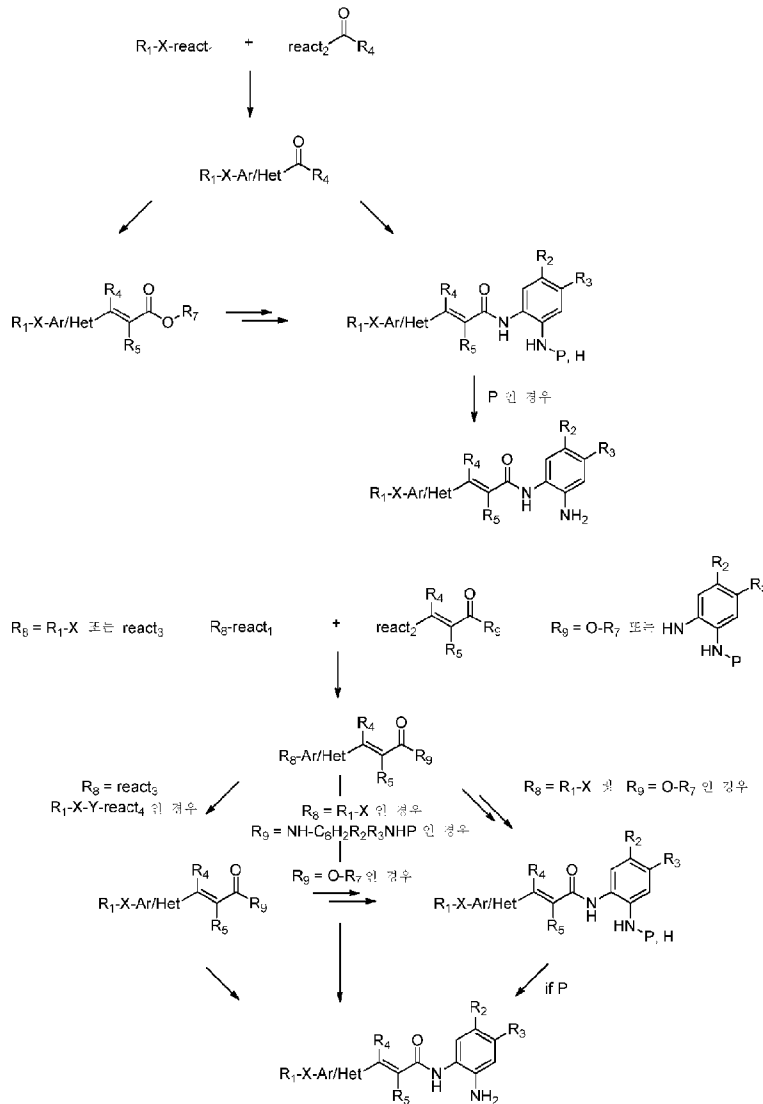
[0473]

| | | | | | |
|------------|--|--|--|------------------------------|--|
| D14 | | | | ES (M+H) ⁺ 363 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.35 (m, 6H), 7.04 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H) |
| D15 | | | | ES (M+H) ⁺ 363 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.37 (m, 6H), 6.81 - 6.99 (m, 3H), 6.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.32 (오중항, J = 6.4 Hz, 2H) |
| D16 | | | | | |

[0474]

[0475]

방법 E



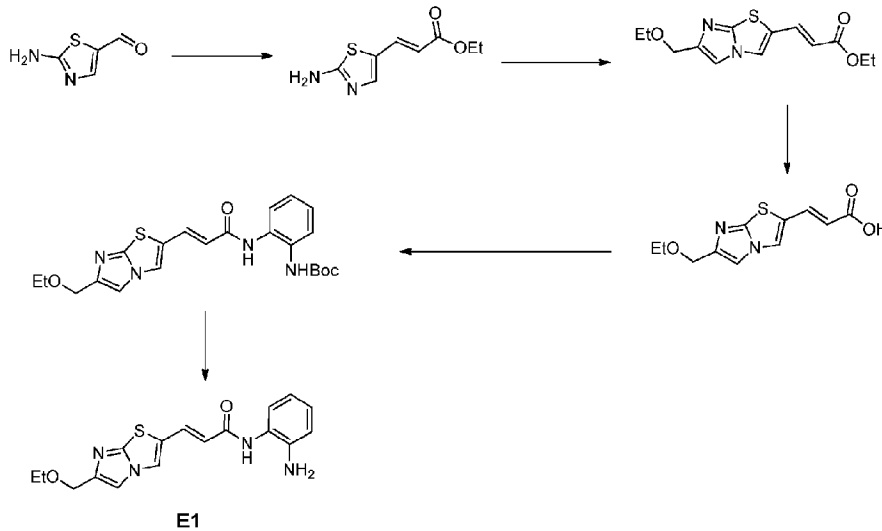
[0476]

[0477]

본 명세서에 기재된 화합물(여기서, n = 1이고, R1, X, R2, R3, R4, R5는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같음)을 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 헤테로사이클 고리 형성에 의해 제조할 수 있고, 이 방법의 예는 예를 들어 문헌[Joule JA and Mills K, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에서 확인될 수 있다. 이 방법론은 단환식 및 이환식 헤테로사이클 시스템 둘 다의 합성을 허용한다. 본 개시내용에 기재된 이전의 방법과 비교하여, 방법 5는 보호 또는 비보호 합성 전구체(일반 실시예에 대해 상기 반응식 참조) 또는 R1-X 및/또는 C(R4)=C(R5)-CONH(C6H4R2R3(NH2))를 보유하는 단환식 또는 이환식 시스템을 축조하는 것으로 이루어진다. 따라서, 적절히 치환된 시약은 폐환 및 방향족화를 실행하기 위해 상보성 2작용성 시약을 이용하여 한취(Hantsch) 티아졸 합성, 피셔(Fisher) 인돌 합성, 다비드슨(Davidson) 또는 로빈슨-가브리엘(Robinson-Gabriel) 옥사졸 합성, 및 다른 고리형성 반응과 같은 방법을 이용하여 헤테로사이클 고리 시스템을 형성하도록 커플링된다. 유사한 기법은 단환식 유사체를 확장시킴으로써 이환식 헤테로사이클을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 아자브릿징된 트리아졸로티아졸 및 트리아졸로옥사졸은 예를 들어 문헌[Pilla M *et al*, Bioorg Med Chem Lett **20** (2010) 7521]에 기재된 방법에 의해 얻어질 수 있고; 피라졸로피리딘은 예를 들어 문헌[Riether D *et al*, J Med Chem **53** (2010) 6681]에 기재된 바대로 제조될 수 있다. 치환된 인돌아진의 합성은 또한 많은 논문에 기재되어 있다.

[0478]

실시예 9: (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴아마이드 E1



[0479]

[0480]

(E)-에틸 3-(2-아미노티아졸-5-일아크릴레이트: 2-아미노티아졸-5-카르보알데하이드(0.25g, 2mmol)를 무수 THF(20 ml) 중에 용해시켰다. (에톡시카보닐메틸렌) 트라이페닐포스포란(0.790g, 2.2mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중의 50-80% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색의 고체로서 순수한 (E)-에틸 3-(2-아미노티아졸-5-일아크릴레이트(0.24g)를 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 199.

[0481]

(E)-에틸 3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴레이트: 1,3-다이클로로아세톤(0.252g, 2mmol)을 EtOH(5ml) 중의 (E)-에틸 3-(2-아미노티아졸-5-일아크릴레이트(0.199g, 1mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 밀폐 바이알 내에서 80°C로 밤새 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액(20 ml)으로 처리하였다. 이것을 EtOAc(30ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산 중의 50-100% EtOAc의 구배)에 의해 정제하여, 황갈색의 고체로서 순수한 (E)-에틸 3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴레이트(0.080g)를 얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 281.

[0482]

(E)-3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴산: EtOH(5ml) 중의 (E)-에틸 3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴레이트(0.080g, 0.28mmol)의 용액을 KOH(1ml)의 1M 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 6시간 동안 50°C로 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 물(10ml)을 잔류물에 첨가하였다. 이 용액을 3M 수성 HCl로 pH 4로 조심스럽게 산성화시켰다. 생성물이 물 중에 가용성이므로, 산성화된 용액을 진공 하에 증발시켜, 무기 고체와 함께 HCl 염으로서 (E)-3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴산을 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ES⁺ (M+H)⁺ 253.

[0483]

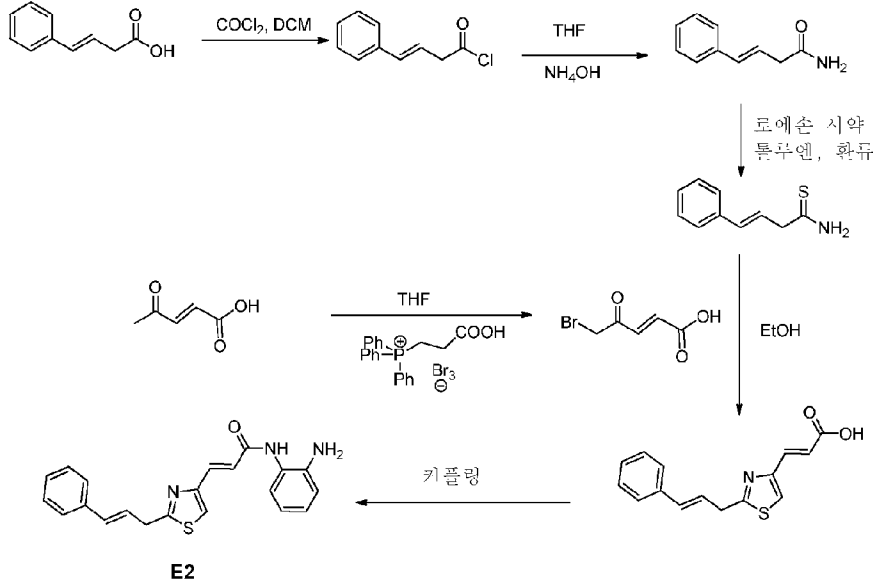
(E)-tert-부틸 (2-(3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴아미도)페닐) 카바메이트: (E)-3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴산((E)-에틸 3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴레이트에 기초하여 0.080g, 0.28mmol)의 미정제 HCl 염을 DCM(10ml) 중에 현탁시켰다. DIPEA(0.22g, 1.68mmol), tert-부틸-2-아미노페닐카바메이트(0.087g, 0.42mmol) 및 HATU(0.160g, 0.42mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이후, 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고 감압 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 DCM 중의 0 내지 8% MeOH의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 황갈색의 고체로서 순수한 (E)-tert-부틸 (2-(3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴아미도)페닐) 카바메이트(0.033g)를 얻었다. ES⁺ (M+Na)⁺ 465.

[0484]

(E)-N-(2-아미노페닐)-3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일) 아크릴아마이드: (E)-tert-부틸 (2-(3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴아미도)페닐) 카바메이트(0.033g, 0.071mmol)를 다이옥산(2ml)

중에 용해시켰다. 이후, 다이옥산(2. ml) 중의 HCl의 4M 용액을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 염 침전이 관찰되었다. 이후, 반응 혼합물을 여과시키고 DCM(3ml)으로 세척하였다. 백색의 고체를 포화 NaHCO₃ 용액으로 처리하여 산을 중화시켰다. 물로 세척하고 진공 하에 건조시킨 후, 황갈색의 고체로서 순수한 (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(6-(에톡시메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일아크릴아마이드(14mg)를 얻었다. ES⁺(M+H)⁺ 343.

실시예 10: (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(2-신나밀티아졸-4-일아크릴아마이드, E2



(E)-4-페닐뷰트-3-엔아마이드: 다이클로로메탄(100ml) 중의 (E)-4-페닐뷰트-3-엔온산(1.5g, 9.25mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 이후, 옥살릴 클로라이드(1.76g, 13.86mmol)를 적하하였다. 무수 DMF의 3방울의 첨가 후, 반응 혼합물이 실온이 되게 하고, 2시간 동안 교반하였다. 다이클로로메탄을 진공 하에 증발시켰다. 미정제 잔류물을 톨루엔(25ml) 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이 조작을 2회 반복하여 산 클로라이드를 얻고, 이것을 THF(30ml) 중에 용해시키고 수성 수산화암모늄(30%)(20ml)으로 처리하여 상응하는 아마이드를 얻었다. 헥산 중의 20-100% EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 순수한 (E)-4-페닐뷰트-3-엔아마이드(1.3g)를 얻었다.

(E)-4-페닐뷰트-3-엔티오아마이드: 로에손 시약(1.88g, 4.65mmol)을 톨루엔(25ml) 중의 (E)-4-페닐뷰트-3-엔아마이드(500mg, 3.10mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 이후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 2회 정제하여 90% 초과 순수한 (E)-4-페닐뷰트-3-엔티오아마이드(320mg)를 얻었다.

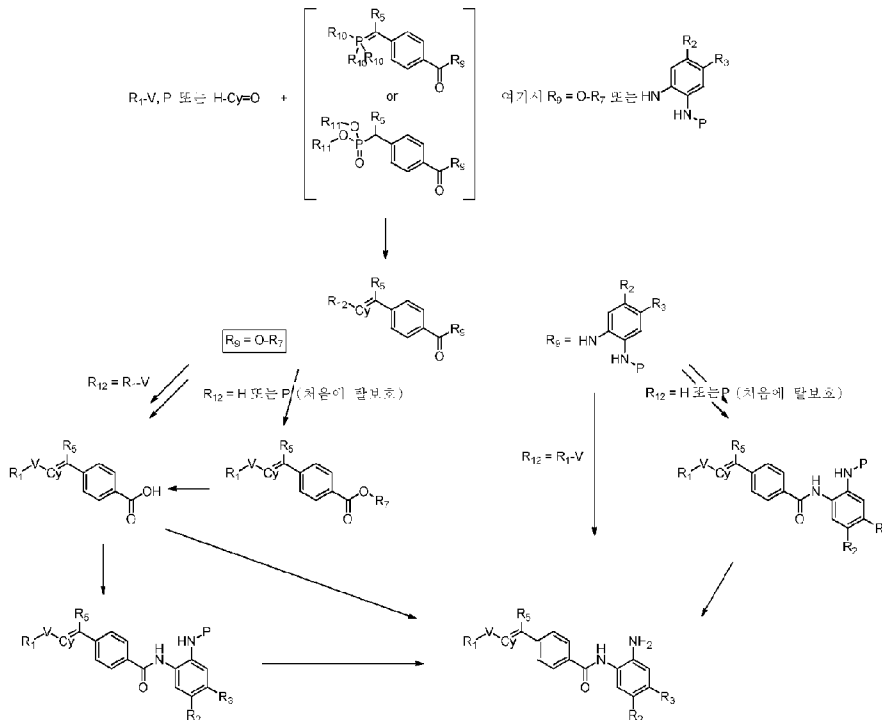
(E)-3-(2-신나밀티아졸-4-일아크릴산: (E)-4-페닐뷰트-3-엔티오아마이드(120mg, 0.68mmol)를 에탄올(20ml) 중에 용해시켰다. 이후, (E)-5-브로모-4-옥소펜트-2-엔온산(290mg, 1.50mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-3-(2-신나밀티아졸-4-일아크릴산(90mg)을 얻었다. ES⁺(M+H)⁺ 272. [주의: (E)-5-브로모-4-옥소펜트-2-엔산을 THF 중의 (2-카복시에틸)트라이페닐포스포늄 트라이브로마이드를 사용하여 상업적으로 구입 가능한 (E)-4-옥소펜트-2-엔산으로부터 합성하였다]

(E)-N-(2-아미노페닐)-3-(2-신나밀티아졸-4-일아크릴아마이드: DIPEA(0.21g, 0.54mmol), o-페닐렌 다이아민(39mg, 0.36mmol) 및 HATU(89mg, 0.23mmol)를 DCM(20ml) 중의 (E)-3-(2-신나밀티아졸-4-일아크릴산(50mg, 0.18mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이후, 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄) 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. DCM 중의 0.1% NH₃를 함유하는 0-10% MeOH의 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 반복하여 황갈색의 고체로서 순수한 (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(2-신나밀티아졸-4-일아크릴아마이드(26mg)를 얻었다.

얻었다. ES⁺ (M+H)⁺ 362. ¹H NMR (CD₃OD) δ : 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 15.9, 1.1 Hz, 1H), 6.47 (dt, J = 15.9, 6.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz, 2H)

[0491]

방법 F



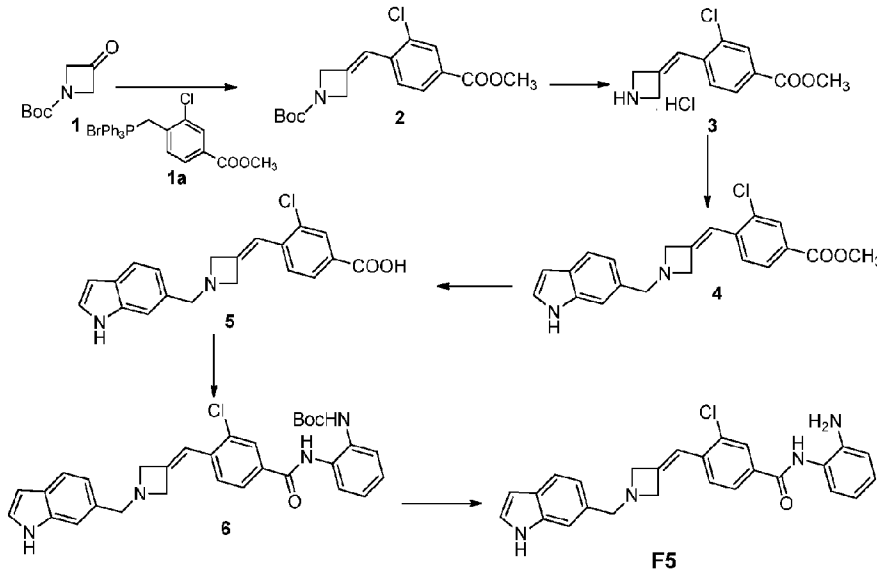
[0492]

[0493]

본 명세서에 기재된 화합물(여기서, n = 0이고, Cy는 단환식 또는 이환식 헤테로사이클 아민임)을, 다른 잠재적인 접근법 중에서, N 보호된 단환식 또는 이환식 아미노 헤테로사이클릭 케톤과 4-α-포스포르아닐리덴메틸 또는 포스포네이트 치환 또는 비치환 4-알킬 또는 아르알킬 벤조산 유도체, 예컨대 에스터 또는 아마이드(이들로 제한되지는 않음)의 위티그 또는 호르너-워즈워스-에몬스 커플링에 의해 제조할 수 있다. 엑소사이클릭 알켄 치환된 보호된 헤테로사이클 아민 유도체를 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에서 확인될 수 있는 방법에 의해 탈보호할 수 있다. 이후, 아민을 아실화, 알킬화, 환원성 아미노화(이들로 제한되지는 않음)만큼 다양한 방법을 이용하여 R1-V 치환기에 의해 유도체화할 수 있다. 벤조에이트 에스터의 비누화는, 존재하는 경우, 산과 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 σ-페닐렌디아민의 반응을 허용한다. 대안적으로, 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 σ-페닐렌디아민을 합성에서 이전의 단계에서 도입할 수 있다. R1-V-Cy-U-Ar/Het-CO-NH-C₆H₂R₂R₃-NH₂인 본 개시내용의 화합물을 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법론을 이용하여 아미노기의 탈보호 후 얻었다. Cy와 U 사이의 이중 결합을 수소화에 의해 또한 환원시켜 포화된 유사체를 얻을 수 있다.

[0494]

실시예 11: 4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-*N*-(2-아미노페닐)-3-클로로벤조아마이드 F5



[0495]

[0496]

(2-클로로-4-(메톡시카보닐)벤질)트라이페닐포스포늄 브로마이드: 메틸 3-클로로-4-메틸벤조에이트(2.20g, 11.96mmol)를 사염화탄소(30ml) 중에 용해시키고, *N*-브로모숙신이미드(2.10g, 11.80mmol), 이어서 촉매 양의 벤조일 퍼옥사이드(25mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. (약 90% 전환율). 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 미정제 브롬화된 중간체(3.20g)를 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0497]

상기로부터의 브롬화된 중간체(3.20g, 12.17mmol)를 톨루엔(100ml) 중에 용해시키고, 트라이페닐포스핀(6.50g, 12.17mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 70°C에서 가열하였다. 침전이 바로 관찰되었다. TLC에 의해 모니터링된 바대로 완료 시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 톨루엔(100ml)으로 희석시켰다. 침전물을 여과시키고 헥산으로 세척하고 공기 건조시켜, 백색의 고체로서 (2-클로로-4-(메톡시카보닐)벤질)트라이페닐포스포늄 브로마이드 4.68g을 얻었다. $ES^+ (M+H)^+$ 445.1.

[0498]

tert-부틸 3-(2-클로로-4-(메톡시카보닐)벤질리덴)아제티딘-1-카복실레이트: (2-클로로-4-(메톡시카보닐)벤질)트라이페닐포스포늄 브로마이드(1.04g, 1.98mmol)를 *N,N*-다이메틸폼아마이드(DMF, 20ml) 중에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. 파라핀 오일(80mg, 2.00mmol) 중의 NaH의 60% 현탁액을 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 0°C에서 교반하였다. 무수 DMF(5ml) 중의 *tert*-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(0.32g, 1.87mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 가열하였다. HPLC/MS에 표시된 바대로 반응 완료 후, 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc(20ml)로 희석시키고 포화된 NH₄Cl 용액(10ml)으로 급랭시켰다. 유기층을 물(3x20ml) 및 염수(15 ml)로 세척하였다. 이후, 이것을 무수 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 이 미정제물을 용리제로서 헥산 중의 50-80% EtOAc를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 *tert*-부틸 3-(2-클로로-4-(메톡시카보닐)벤질리덴)아제티딘-1-카복실레이트(0.27g)를 얻었다. $ES^+ (M+Na)^+$ 360.

[0499]

메틸 4-(아제티딘-3-일리덴메틸)-3-클로로벤조에이트: 다이옥산(5ml) 중의 HCl의 4M 용액을 다이옥산:DCM(1:1 v/v, 10ml) 중의 *tert*-부틸 3-(2-클로로-4-(메톡시카보닐) 벤질리덴)아제티딘-1-카복실레이트(0.27g, 0.66mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 염 침전이 관찰되었다. 반응 혼합물을 다이에틸 에터(20ml)로 희석시켰다. 침전물을 여과시키고 에터로 세척하고 밤새 건조시켜, 미백색 고체로서 메틸 4-(아제티딘-3-일리덴메틸)-3-클로로벤조에이트(0.12g)의 HCl 염을 얻었다. $ES^+ (M+H)^+$ 238.

[0500]

메틸 4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤조에이트: THF:DCM(2:1)(25ml) 중의 메틸 4-(아제티딘-3-일리덴메틸)-3-클로로벤조에이트(0.20g, 0.73mmol)의 염산염의 용액을 트라이에틸아민(0.14ml, 0.88mmol)의 첨가에 의해 중화시켰다. 20분 동안 실온에서 교반한 후, 인돌-6-카복스알데하이드(0.16g, 1.00mmol)

및 나트륨 트리아세트옥시보로하이드라이드(0.50g, 2.37mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 50°C에서 가열하였다. 이후, 이것을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨(3x25ml) 및 염수(1x15ml)로 세척하였다. 유기층을 분리하고 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜, 미정제 생성물을 얻었고, 이것을 용리제로서 헥산 중의 10-40% EtOAc를 이용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 혼주하고 증발시켜, 무색의 오일로서 메틸 4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤조에이트(0.30g) 0.3g을 얻었다. $\text{ES}^+(\text{M}+\text{H})^+$ 367.

[0501]

4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤조산: KOH(1.5ml)의 2M 수용액을 MeOH(7ml) 중의 메틸 4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤조에이트(0.3g, 0.82mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 물(10ml)을 잔류물에 첨가하였다. 용액을 HCl의 3M 수용액으로 pH 5로 조심스럽게 산성화시켰다. 침전된 고체를 에틸 아세테이트로 추출하였다. EtOAc 층을 물(2x10ml) 및 염수(1x15ml)로 세척하였다. 이것을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시키고 진공 하에 농축시켜, 백색의 고체(0.26g)로서 4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤조산을 얻었다. $\text{ES}^+(\text{M}+\text{H})^+$ 353.

[0502]

tert-부틸 (2-(4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤즈아미도)페닐)카바메이트: DCM(25ml) 중의 4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤조산(0.26g, 0.74mmol)의 용액에 DIPEA(0.29g, 2.22mmol), *tert*-부틸-2-아미노페닐카바메이트(0.27g, 1.18mmol) 및 HATU(0.37g, 0.96mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 밤새 실온에서 교반하였다. HPLC에 표시된 바대로 반응 완료 후, 혼합물을 포화 중탄산나트륨(2x20ml) 및 염수(1x15ml)로 세척하였다. 이것을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시키고 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(10% MeOH: 90% DCM)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물의 혼주 분획의 증발 후, *tert*-부틸 (2-(4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤즈아미도)페닐)카바메이트(0.2g)를 미백색 고체로서 단리시켰다. $\text{ES}^+(\text{M}+\text{H})^+$ 543.

[0503]

4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-*N*-(2-아미노페닐)-3-클로로벤즈아마이드: 다이옥산(5ml) 중의 HCl의 4M 용액을 다이옥산(5ml) 중의 *tert*-부틸 (2-(4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-3-클로로벤즈아미도)페닐)카바메이트(0.20g, 0.37mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 염 침전이 관찰되었다. HPLC/MS에 표시된 바대로 반응 완료 후, 혼합물을 다이에틸 에터(20ml)로 희석시키고, 염을 여과시켜, 약 85% 순수한 생성물 110mg을 얻었다. 45mg을 질량 촉발 역상 자가 정제(첨가제로서 0.1% NH_4OH)에 의해 정제하여, 순수한 4-((1-((1*H*-인돌-6-일)메틸)아제티딘-3-일리덴)메틸)-*N*-(2-아미노페닐)-3-클로로벤즈아마이드 8mg을 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.76 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.68 (quin, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 3.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.23 - 4.34 (m, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 2H); $\text{ES}^+(\text{M}+\text{H})^+$ 443.

표: 방법 F

| 화합물 | 구조식 | R-X 또는 알테하이드 | 다이아민 | MS | NMR |
|-----|-----|--------------|------|---|--|
| F1 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 442 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.52 (m, 10H), 6.85 - 7.15 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.44 - 3.71 (m, 4H), 2.32 - 2.61 (m, 4H) |
| F2 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 399 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.40 - 2.65 (m, 8H) |
| F3 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 409 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.43 (br. s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 3H), 6.89 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 6.34 (오중항, J = 1.8 Hz, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 4.17 (br. s., 2H), 3.95 (s, 2H) |
| F4 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 411 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), |

[0504]

| | | | | | |
|----|--|--|--|---|---|
| | | | | | 7.00 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.36 - 3.52 (m, 2H), 2.87 - 3.03 (m, 3H) |
| F5 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 443 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (오중항, J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H) |
| F6 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 406 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.56 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 7.7, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.70 (오중항, J = 2.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 4.17 - 4.27 (m, 2H), 3.95 (s, 2H) |
| F7 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 433 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), |

[0505]

| | | | | | |
|-----|--|-----|--|--|---|
| | | | | | 6.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.46 - 2.55 (m, 4H), 2.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H) |
| F8 | | N/A | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 382, 384 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.17 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (br. m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (br. s, 1H), 4.06 (br. 1H), 3.92 (br. 1H), 3.15-3.0 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.8-2.5 (m, 2H), 2.30 (br. m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.70 (dd, 1H) |
| F9 | | N/A | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 299 | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.50 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.1-6.9 (3 m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 5.55 (br. m, 2H), 5.35 (br. m, 2H), 4.95 (br. s, 2H) |
| F10 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 369 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (br. m, 3H), 6.82 (br. s, 1H), 5.18 (br. s, 2H), 4.94 (2 d, AB 시스템, 2H), 3.19 (br. m, 2H), 1.05 (br. m, 1H), 0.56 (br. d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.41 (br. m, 2H) |
| F11 | | N/A | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 315, 317 | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7, 7, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8, 1.2, 1H), 6.60-6.53 (2 m, 2H), 5.51 (br. m, 2H), 5.33 (br. m, 2H), 4.93 (s, 2H) |
| F12 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 334 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (br. m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (br. m, 1H), 5.30 (dd, 2H), 5.05 (dd, 2H), 4.95 (br. m, 2H) |

[0506]

| | | | | | |
|-----|--|--|--|---|---|
| F13 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 362 | 1.12 (br. m, 1H), 0.74 (br. m, 2H), 0.47 (br. m, 2H) ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (br. m, 4H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (br. s, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.2-2.9 (br. m, 4H), 2.9-2.5 (br. m, 4H), 1.17 (m, 1H), 0.79 (m, 2H), 0.47 (m, 2H) |
| F14 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 378 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (br. m, 4H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (br. s, 1H), 3.72-3.56 (br. m, 2H), 3.3-3.1 (br. m, 2H), 3.05-2.7 (br. m, 6H), 1.17 (s, 9H) |
| F15 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 380 | |
| F16 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 385 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.0 (br. m, 1H), 7.51 (br. m, 7H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (br. m, 1H), 5.39 (br. s, 2H), 5.14 (br. s, 2H), 4.9 (br. 용매 피크 하), 2.67 (br. s, 3H) |
| F17 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 370 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (br. m, 9H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (br. m, 1H), 5.24 (m, AB 시스템, 2H), 4.95 (m, 용매 피크 하), 4.59 (s, 2H) |
| F18 | | | | ES ⁻ (M+H) ⁺ 371 | |

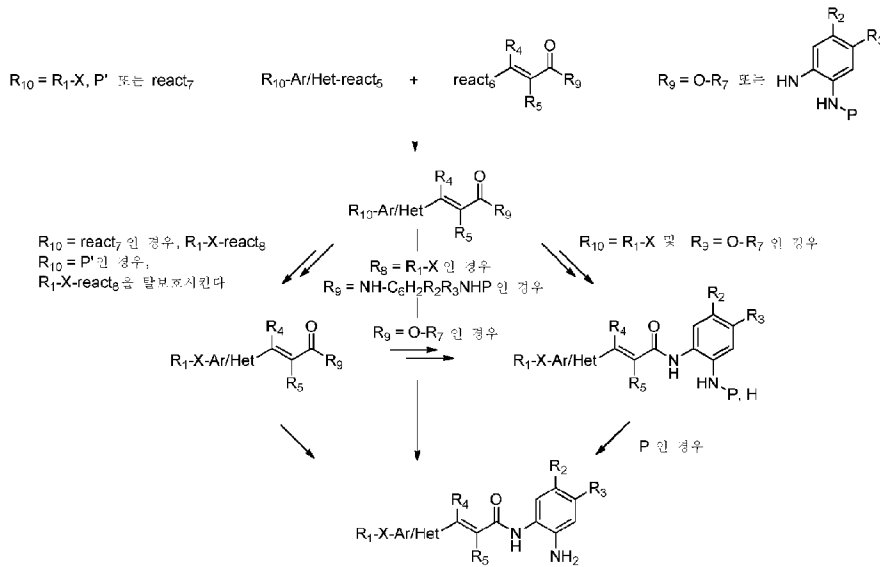
[0507]

| | | | | | |
|-----|--|--|--|---|---|
| F19 | | | | ES ⁻ (M-H) ⁺ 352 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (br. m, 4H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (br. m, 1H), 5.35 (br. m, 2H), 5.05 (m, under solvent peak), 3.44 (s, 2H), 1.33 (s, 2H) |
| F20 | | | | ES ⁻ (M-H) ⁺ 352 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.64 (br. m, 1H), 5.31 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 5.30 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 0.73 (m, 2H), 0.47 (m, 2H) |

[0508]

[0509]

방법 G



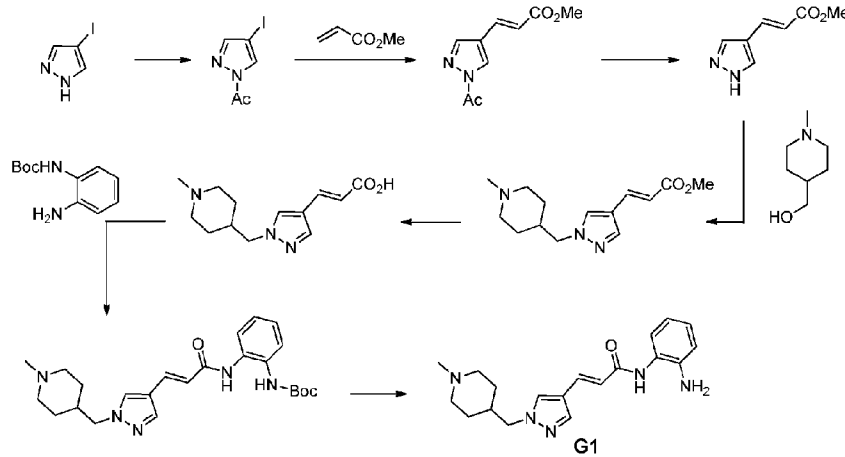
[0510]

[0511]

본 명세서에 기재된 화합물(여기서, n = 1이고, R1, X, R2, R3, R4, R5 및 Ar/Het는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같음)을 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 가교 커플링 반응, 예컨대 미조로키-HECK(Mizoroki-Heck) 반응, 스즈키-미야우라(Suzuki-Miyaura) 커플링, 네기쉬(Negishi) 커플링 및 예를 들어 문헌[Alonso DA and Najera C, Science of Synthesis, 47 (2010), 439-482]에 기재되어 있고 상기 일반 반응식(여기서, $react_i$ (i = 5-8)는 상기 언급된 상이한 커플링 전략에 대해 적절한 대로 선택된 반응성 모이어티이고, P 및 P'는 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 도입될 수 있고, 예를 들어 문헌[P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재되어 있는 적합한 보호기임)에 제시된 바와 같은 다른 이러한 방법에 의해 제조할 수 있다. 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Joule JA and Mills K, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있는, 예를 들어 단환식 또는 이환식 할로젠화 헤테로사이클, 또는 단환식 또는 이환식 헤테로사이클 트리플레이트($react_5 =$ 할로젠, OTf, 여기서, Tf는 트라이플루오로메틸설포닐 또는 트라이플릴을 나타냄)와 활성화 알켄, 즉 치환 또는 비치환 아크릴산 에스터($react_6 = H$)의 미조로키-HECK 반응을 이용하여, 필요할 때 헤테로사이클 상의 보호기를 이용하여 상응하는 γ -(헤테로사이클)아크릴레이트 에스터 $Ar/Het-CR_4=CR_5-COOR_7$ 를 얻음으로써, 본 개시내용의 화합물을 제조할 수 있다. 이후, R1-X 모이어티를 Heck 커플링, 스즈키 반응, 알킬화, 아실화(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 합성 방법에 의해 이 중간체에 첨가할 수 있다. 대안적으로, R1-X 치환기를 Heck 반응 전에 단환식 또는 이환식 헤테로사이클에 커플링하여, 동일한 중간체 에스터를 얻을 수 있다. 모든 경우에, R1-X 모이어티를 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 합성 화학 방법론을 이용하여 몇몇 단계에서 스케폴드 상에 축조할 수 있다. 이후, 에스터를 가수분해하고, 산을 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 σ -페닐렌디아민과 반응시켜, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재된 방법을 이용하여 필요한 경우 탈보호 후, 본 개시내용의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 상기 기재된 중간체 보호 또는 비보호 γ -(헤테로사이클)아크릴레이트 에스터 $Ar/Het-CR_4=CR_5-COOR_7$ 의 에스터를 가수분해하고, 산을 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 σ -페닐렌디아민과 반응시켜, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 필요한 경우 탈보호 후, 본 개시내용의 화합물을 얻을 수 있었다. 마지막으로, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 제조된 상응하는 치환 또는 비치환 아크릴산과 보호 치환 또는 비치환 σ -페닐렌디아민의 반응에 의해 제조된 치환 또는 비치환 아크릴아마이드를 사용하여, 보호 또는 비보호 할로젠화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클 또는 단환식 또는 이환식 헤테로사이클 트리플레이트의 Heck 커플링을 수행할 수 있었다. 이후, Heck 커플링, 스즈키 반응, 알킬화, 아실화(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 합성 방법에 의해 필요한 경우 Ar/Het의 탈보호 후, R1-X 모이어티를 중간체 아마이드 $Ar/Het-CR_4=CR_5-CONH(O-$

N(R8R9)C₆H₂R₂R₃)에 첨가할 수 있다. 대안적으로, R1-X 치환기를 Heck 반응 전에 단환식 또는 이환식 헤테로사이클에 커플링할 수 있다. 상기 언급된 바대로, 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 산화, 환원, 커플링, 보호 및 탈보호(이들로 제한되지는 않음)를 포함할 수 있는 합성 화학 방법론을 이용하여 R1-X 모이어티를 몇몇 단계에서 분자로 축조할 수 있다. 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 아마이드 상의 오쏘-아민의 탈보호에 의해 본 개시내용의 화합물을 얻을 수 있다.

실시예 12: (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴아마이드 G1



1-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)에타논: 아세틸 클로라이드(38.2ml, 1.07당량) 및 트라이에틸아민(86ml, 1.2당량)을 다이클로로메탄(1 l) 중의 4-요오도-1H-피라졸(100g, 0.515 mol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 부었다. 수성 층을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 황산나트륨(Na₂SO₄) 위로 건조시키고 여과시켰다. 농축에 의해 얻은 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 20:1 내지 1:1)에 의해 정제하여, 고체(110g, 91%)로서 N-아세틸 4-요오도-1H-피라졸을 얻었다.

(E)-메틸 3-(1-아세틸-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트: 5-ℓ 다중목 플라스크에 기계적 교반기, 가스 유입 어댑터 및 온도계를 장착하고, 염-빙욕 내에서 -10℃ 내지 -15℃로 냉각시켰다. 시스템을 건조 질소로 몇 분 동안 퍼징하였다. N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)의 1-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)에타논(100g, 0.425 mol) 1.2ℓ의 용액, 이어서 메틸 아크릴레이트(110g, 1.275 mol), 트라이에틸아민(64ml, 0.458 mol), 트라이메틸 포스파이트(5.27g, 42.5mmol) 및 팔라듐 아세테이트(4.76g, 21.25mmol)를 첨가하였다. 이후, 혼합물을 건조 질소 분위기 하에 110℃로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 분취량의 LC/MS 분석은 불과 10%의 생성물 형성을 나타냈다. 이후, 트라이메틸 포스파이트(5.27g, 42.5mmol) 및 팔라듐 아세테이트(4.76g, 21.25mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. LC/MS에 의해 모니터링되는 바대로 다시 1.5시간 후에 반응이 완료되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMF를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 1.5ℓ의 메틸렌 클로라이드와 교반하고, 현탁액을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과시켰다. 여과액을 수집하고 1ℓ의 3% 염산, 1ℓ의 물 및 1ℓ의 포화 염수로 세척하였다. 용액을 황산마그네슘 위로 건조시키고 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 10:1 내지 1:1)에 의해 정제하여 고체(70g, 84%)로서 (E)-메틸 3-(1-아세틸-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트를 얻었다.

(E)-메틸 3-(1H-피라졸-4-일)아크릴레이트: 나트륨 ไฮ드로게노카보네이트, NaHCO₃(32g, 1.15당량)을 MeOH(600 ml) 중의 (E)-메틸 3-(1-아세틸-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트(65g, 0.33 mol)인 보호 화합물의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 7시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 고체를 여과시키고 다이클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 8:1 내지 1:2)에 의해 정제하여 고체(47g, 92%)로서 표제 화합물을 얻었다.

(E)-메틸 3-(1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트: 트라이페닐포스핀(393mg, 1.5mmol) 및 (E)-메틸 3-(1H-피라졸-4-일)아크릴레이트(상기 기재된 바대로 제조됨)(12mg, 1mmol)를 테트라하이드로퓨란(THF, 2ml) 중의 N-메틸-4-하이드록시메틸-피페리딘(165mg, 1.25mmol)의 용액에 첨가하였다. 다이-tert-부틸 아조다이카복실레이트(345mg, 1.5mmol)의 첨가 후, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고,

잔류물을 1:1 내지 0:100 v/v의 EtOAc 중의 헥산의 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 혼주하고 증발시켜 순수한 물질(0.84mmol, 84%) 220mg을 얻었다.

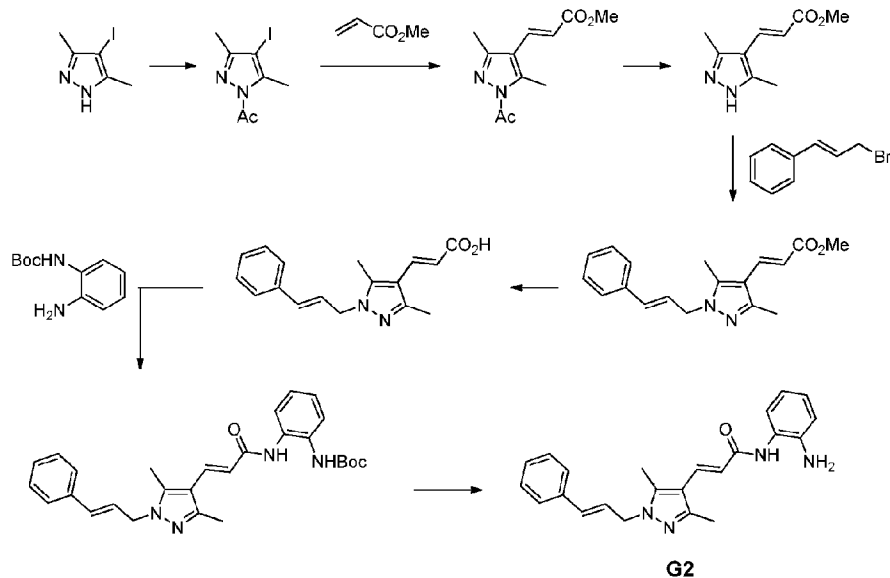
[0518] *(E)*-3-(1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)아크릴산: 수성 3N 수산화나트륨 용액(2ml)을 MeOH(5ml) 및 THF(3ml) 중의 *(E)*-메틸 3-(1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트(220mg)의 용액에 첨가하고, 수성 NaOH(3N, 2ml)를 첨가하여 메틸 에스터를 비누화하였다. 후처리를 실시예 12에 기재된 바대로 수행하여 순수한 생성물(0.84mmol, 100%) 209mg을 생성시켰다.

[0519] *(E)*-*N*-(2-아미노페닐)-3-(1-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)아크릴아마이드 **G1**: DMF(2ml) 중의 상기 제조된 아크릴산(130mg, 0.52mmol)의 용액을 0°C에서 *tert*-부틸-(2-아미노페닐)카바메이트(114mg, 0.55mmol), HATU(262mg, 1.2당량) 및 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA, 0.34ml)으로 처리하였다. 용액을 가온시켰다. 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 염화암모늄으로 급랭시켰다. 혼합물을 물로 희석시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이것을 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수한 *tert*-부틸옥시카보닐 **G1**(56mg, 0.13mmol, 25%)을 얻었다.

[0520] 다이옥산(0.5ml) 중의 4M HCl에 의한 다이옥산(1ml) 및 MeOH(1ml) 중의 용액의 밤샘 처리에 의해 아미노기의 탈보호를 상기 기재된 바대로 성취하였다. 제조용 HPLC에 의한 정제는 HCl 염으로서 화합물 **G1**을 생성시켰다. 이 생성물을 NaHCO₃의 용액으로 중화시키고, 제조용 HPLC에 의해 재정제하여 순수한 **G1**(18mg, 0.053mmol, 41%)을 얻었다.

[0521] ¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.6-3.4 (br, 2H), 3.1-2.9 (br, 2H), 2.84 (s, 3H); 2.22 (br, 1H), 1.95-1.80 (br, 2H), 1.7-1.45 (br, 2H); ES⁺ (M+H)⁺ 340.

[0522] **실시예 13: (E)-N-(2-아미노페닐)-3-(1-신나밀-3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴아마이드 G2**



[0523] .

[0524] *(E)*-메틸 3-(3,5-다이메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트: 다이메틸피라졸릴 아크릴레이트의 제조를 *(E)*-메틸 3-(1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트의 합성(실시예 12)에 기재된 것과 유사한 프로토콜을 이용하여 수행하였다. 따라서, 1.1g의 4-요오도-3,5-다이메틸-1*H*-피라졸(5mmol)로부터, 440mg의 *(E)*-메틸 3-(3,5-다이메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트를 단리시켰다(2.44mmol, 3단계에 걸쳐 49%).

[0525] *(E)*-메틸 3-(1-신나밀-3,5-다이메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트: *(E)*-메틸 3-(3,5-다이메틸-1*H*-피라졸-4-일)아크릴레이트(360mg, 2mmol)를 DMF(6ml) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨(NaH 60% 분산액, 80mg, 1 당량)을 0°C에서 온도를 유지시키면서 적은 부분으로 첨가하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0

℃로 냉각시키고, 신나틸 브로마이드(394mg, 1당량)를 첨가하였다. 이후, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이것을 수성 염화암모늄으로 급랭시키고 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(10:1 내지 0:100 v/v)의 구배를 이용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (E)-메틸 3-(1-신나틸-3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일아크릴레이트(401mg, 68%)를 생성시켰다.

[0526]

(E)-3-(1-신나틸-3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일아크릴산: 실시예 12 및 실시예 13에서 상기 기재된 바대로 산을 얻었다. 따라서, 38%의 수율을 위해 124mg(0.42mmol)의 염기 가수분해에 의해 44mg의 순수한 산(0.16mmol)을 얻었다.

[0527]

(E)-N-(2-아미노페닐)-3-(1-신나틸-3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일아크릴아마이드 **G2**: 산(44mg, 0.16mmol)과 tert-부틸 (2-아미노페닐) 카바메이트의 커플링, 이어서 산 탈보호에 의해 상기 기재된 바와 같은 2단계에서 표제 화합물 **G2**를 얻었다. 중화된 염산염의 제조용 HPLC에 의한 정제는 순수한 **G2**(25mg, 0.065mmol, 42%)를 생성시켰다. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (br dt, J = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.4-6.3 (2 다중항, 2H), 4.80 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ES⁺ (M+H)⁺ 373.

표: 방법 G

| 화합물 | 구조식 | 커플링 | R1-X-Y-react _g | MS | NMR |
|-----------------|-----|-----|---------------------------|--|---|
| G1 | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 340 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.6-3.4 (br, 2H), 3.1-2.9 (br, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.22 (br, 1H), 1.95-1.80 (br, 2H), 1.7-1.45 (br, 2H) |
| G2 | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 373 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (br dt, J = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.4-6.3 (2 다중항, 2H), 4.80 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) |
| G3 = D10 | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 369 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) - HCl 염 - δ: 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 8H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 13.5 Hz, 2H) |
| G4 = D2 | | | | ES ⁺ (M+H) ⁺ 363 | ¹ H NMR (CD ₃ OD) - HCl 염 - δ: 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.71 (m, 1H), 6.43 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H) |

[0528]

[0529]

HDAC 효소 저해

[0530]

HDAC 효소 활성을 저해하는 시험 화합물의 능력을 결정하기 위해 하기한 바대로 HDAC 활성 저해 검정을 수행하였다. HDAC 저해제의 연속 희석물을 96웰 검정 플레이트(피셔 사이언티픽(Fisher scientific), #07-200-309) 내에서 HDAC 검정 완충제(25mM 트리스/HCl, pH 8.0, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂, pH 8) 중에 제조하고, 125µg/ml의 BSA 및 각각 1.25, 1.32 및 0.167µg/ml의 농도의 정제된 HDAC1(BPS 바이오사이언시스(BPS Bioscience), 캘리포니아주 샌 디에고, #50051), HDAC2(BPS 바이오사이언시스, #50053), 또는 HDAC3/NcoR2(BPS 바이오사이언시스, #50003)의 존재 하에 실온에서 2시간 동안 예비항온처리하였다. 예비항온처리 후, Fluor-de-Lys(상표명) 기질(엔조 라이프 사이언시스(Enzo Life Sciences), 펜실베이니아주 플레이마우스 미팅, BML-KI104-0050)을 10 µM의 최종 농도로 첨가하고, 플레이트를 실온에서 30분 동안 추가로 항온처리하였다. 효소 반응을 트리코스타틴(Trichostatin) A(시그마-알드리치((Sigma-Aldrich), 미주리주 세인트 루이스, #T8552, 최종 농도: 100nM)의 첨가에 의해 중단시키고, 100µg/ml의 최종 농도에 도달하도록 트립신(MP 바이오메디칼스(MP Biomedicals), 오하이오주 솔론, #02101179)을 첨가하였다. 실온에서 15분 항온처리 후, 365nm에서의 여기 및 460nm에서의 방출로 스펙트라맥스(Spectramax) M2 형광계(모레칼러 디바이시스(Molecular Devices), 캘리포니아주 서니벨)를 사용하여 형광을 기록하였다. 윈도우용 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)(등록상표) 5(그래프

패드 소프트웨어(GraphPad Software), 캘리포니아주 라 줄라)에서의 S자형 용량-반응(가변 기울기) 식을 이용함으로써 IC50 값을 계산하였다. HDAC 활성 저해 검정에서의 본 개시내용의 선택된 화합물에 대한 결과가 표 1 및 표 4에 제시되어 있다(IC50 범위: IA > 20 μ M, A < 1 μ M, 1 < B < 5 μ M, 5 < C < 10 μ M, 10 < D < 20 μ M, ND: 결정되지 않음)

표 1

HDAC1, 2 및 3 아이소폼의 저해에 대한 IC₅₀

| 화합물 | HDAC1 | HDAC2 | HDAC3 |
|-----|-------|-------|-------|
| D1 | A | A | A |
| D2 | B | B | A |
| D3 | A | A | A |
| D9 | A | A | A |
| B6 | A | A | A |
| B2 | A | B | A |
| B4 | A | B | A |
| B3 | A | A | A |
| D16 | B | B | A |
| B5 | A | A | A |
| A12 | B | C | A |
| D4 | A | B | A |
| D7 | A | B | A |
| D8 | A | A | A |
| D14 | A | A | A |
| D11 | A | A | A |
| D5 | A | B | A |
| D12 | A | A | A |
| D13 | A | A | A |
| D15 | A | A | A |
| D10 | A | B | A |
| D6 | B | B | A |
| A6 | C | C | A |
| A8 | A | B | A |
| A9 | B | B | A |
| A10 | B | B | A |
| E1 | B | C | A |
| A2 | C | D | A |
| A7 | B | B | A |
| C2 | IA | IA | B |
| C3 | B | B | A |
| A11 | B | B | A |
| C1 | B | B | A |
| B1 | B | C | A |
| A1 | B | C | A |
| A3 | C | C | A |
| A4 | IA | IA | B |
| A5 | D | D | A |
| E2 | A | B | A |
| F1 | A | B | A |
| F2 | A | A | A |
| F3 | A | A | A |
| F4 | A | ND | A |
| F5 | A | B | A |
| F6 | A | B | A |
| F7 | A | A | A |
| G1 | B | B | A |
| G2 | B | B | A |

[0531]

[0532]

산 안정성 결정

[0533]

시험 화합물의 100 μ M 용액을 탈이온수 중의 HCl의 0.01M 용액 중의 10mM DMSO 스톱 용액의 희석에 의해 제조하였다. 혼합 직후, 분취액(100 μ l)을 샘플링하고 HPLC/UV에 의해 분석하였다. 화합물 피크 아래의 면적을 결정하고 0시간 기준점으로서 사용하였다. 산 샘플의 나머지를 50°C에서 항온처리하고, 항온처리 2시간, 4시간 및 24시간 후 샘플을 취했다. 몇몇 경우에, 24시간보다는 30시간에 샘플을 취했다. 이것을 동일한 HPLC/UV 방법에 의해 분석하고, 시험 화합물에 상응하는 피크의 면적을 측정하였다. 이후, 0시간 배수 100에서의 피크 아래의 면적에 대한 항온처리 후 이 면적의 비율로서 소정의 시점에 남은 백분율을 계산하였다. 30시간 시점을 기록하는 경우에, 단일분자 과정, 즉 단일지수 감쇠를 가정하여 시간에 대한 남은 백분율의 곡선의 내삽에 의해 24시간에 남은 백분율을 얻었다. 24시간 항온처리 후에 남은 백분율은 하기 표 2 및 표 4에 제시되어 있고, 여기서 A는

60% 초과에 상응하고, B는 40% 내지 60%이고, C는 20% 내지 40%를 포괄하고, D는 20% 미만을 의미한다.

[0534] **뇌 침투 연구**

[0535] 시험 화합물을 30% 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 100mM 아세트산나트륨(pH 5.5), 5% DMSO 중의 0.5mg/ml 또는 5mg/ml로 제조하였다. C57/BL6/J 마우스에 5mg/kg 또는 50mg/kg로 s.c. 투약하거나, 5mg/kg로 i.v. 투약하였다. 동물을 투약 전, 투약 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간 및 4시간에 안락사시키고, 혈장 및 뇌를 얻었다. 시점마다 용량마다 3마리의 동물을 사용하였다. 표준 LC/MS/MS 방법에 의해 혈장 및 뇌에서의 화합물의 수치를 결정하였다. C_{max}(뇌)/C_{max}(혈장)의 비율로서 뇌/혈장 비율(BPR)을 계산하였다. 결과가 표 2 및 표 4에 기재되어 있고, 여기서 IA는 0.1 미만의 BPR에 상응하고, D는 0.1 내지 0.2이고, C는 0.2 내지 0.5이고, B는 0.5 내지 1을 포함하고, A는 1 초과이다.

[0536] **세포내 데아세틸라제 저해 검정(DAC 검정)**

[0537] GM 15850(림프아구세포 세포주) 세포를 96웰 플레이트 내에서 10% v/v 소 태아 혈청(FBS), 1% v/v 페니실린/스트렙토마이신 및 1% v/v L-글루타민을 함유하는 90μl의 RPMI1640 배지 중의 적절한 밀도(100,000개의 세포/웰)로 시딩하였다. 화합물 희석물을 100% DMSO 중에 만들고, 2% DMSO에 의해 배지 중에 평행 희석시켰다. 10μl의 화합물 희석물을 세포에 첨가하여 원하는 농도를 성취하였다. 각각의 웰에서의 DMSO의 최종 농도는 0.2%였다. 세포를 5% CO₂에 의해 37°C에서 4시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 원심분리하고, 상청액을 제거하였다. 세포 펠렛을 100μl의 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척하고, 이후 45μl의 용해 완충제(HDAC 검정 완충제(pH 8.0)(25mM 트리스/HCl, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂) + 1% v/v 이게팔(Igepal) CA-630)로 용해시켰다. 반응을 개시하기 위해, HDAC 기질 KI-104(엔조 라이프 사이언시스, 뉴욕주 파밍데일)를 50 μM의 최종 농도로 첨가하였다. 50μl의 현상제(developer)(HDAC 검정 완충제 중의 6mg/ml의 트립신)의 첨가에 의해 30분 항온처리 후 반응을 중단시켰다. 반응이 실온에서 30분 동안 진행되게 하고, 각각 360nm의 여기 파장 및 470nm의 방출 파장으로 형광계(스펙트라맥스 M2, 모레클러 디바이시스, 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 형광 신호를 검출하였다. 데이터를 그래프패드 프리즘 5.0(그래프패드 소프트웨어, 캘리포니아주 라 줄라)에서 가변 기술기로 S 자형 용량 반응 식에 대입하여 IC50을 결정하였다. 곡선의 하부 및 상부를 각각 세포를 갖지 않은 대조군 웰 및 세포를 갖지만 화합물을 갖지 않은 대조군 웰의 평균 형광 반응에 대입하였다. IC50은 표 2 및 표 4에 기록되어 있고, 여기서 A는 1 μM 미만의 IC50을 나타내고, B는 1 μM 내지 5 μM이고, C는 5 μM 내지 10 μM이고, D는 10 μM 내지 20 μM이고, IA는 20 μM 초과 IC50을 나타낸다.

[0538] **세포 증식 검정**

[0539] 5% CO₂ 분위기 내에 37°C에서 72시간 동안 다양한 농도의 화합물을 갖는 96웰 플레이트 내에서 10% v/v FBS, 1% v/v 페니실린/스트렙토마이신 및 1% v/v L-글루타민을 함유하는 80μl의 맥코이(McCoy) 5A 배지 중의 HCT116 세포(5000개의 세포/웰)를 항온처리하였다. 화합물 희석물을 100% DMSO 중에 만들고, 배지 중에 평행 희석시켰다. 각각의 웰에서의 DMSO의 최종 농도는 0.05%였다. 72시간 후, 20μl의 세포 역가 96 수성 원 용액(Cell titer 96 aqueous one solution)(프로메가 코퍼레이션(Promega Corporation), 위스콘신주 매디슨)을 세포에 첨가하고, 플레이트를 다시 4시간 동안 37°C에서 항온처리하였다. 이후, 490nm에서의 흡광도를 96웰 플레이트 판독기(스펙트라맥스 M2, 모레클러 디바이시스, 캘리포니아주 서니베일)에서 기록하였다. 마이크로소프트 엑셀(마이크로소프트 코퍼레이션, 워싱턴주 레드몬드)에서 데이터 분석을 수행하였다. ((O.D. 샘플 - 평균 O.D. 양성 대조군)/(평균 O.D. 음성 대조군 - 평균 O.D. 양성 대조군))*100(여기서, O.D.는 측정된 흡광도이고, O.D. 양성 대조군은 5 μM에서 트리초스타틴 A에 의해 항온처리된 세포로부터 측정된 흡광도이고, O.D. 음성 대조군은 임의의 화합물 없이 항온처리된 세포로부터 측정된 흡광도임)을 화합물 농도에 대입하고, 세포 성장의 50% 저해에 필요한 농도의 그래프 내삽에 의해 IC50을 결정하였다. IC50은 표 2에 제시되어 있고, 여기서 A는 5 μM 미만의 IC50을 나타내고, B는 5 μM 내지 10 μM의 범위를 포괄하고, C는 10 μM 내지 20 μM이고, IA는 20 μM 초과 IC50에 사용된다.

[0540] **프라탁신(FXN) mRNA 발현에 대한 HDAC 저해제의 효과**

[0541] 프리드라이히 운동실조 환자 도너로부터 응고방지 EDTA를 함유하는 관 내로 혈액을 수집하였다. 1차 림프구를 제조업자의 지시에 따라 레플리겐(Repligen)이 만든 몇몇 변형을 포함하는 림프구 분리 배지(MP 바이오테크놀로지, 오하이오주 솔론)를 사용하여 분리하였다. 인산염 완충 식염수(PBS) 중의 최종 세척 후, 세포를 세포 성장 배지 중의 6웰 세포 배양 플레이트 내로 분포시켰다. 시험 HDAC 저해제 화합물을 용량 상승 방식

(보통 1 μM 내지 10 μM의 농도 범위)으로 세포에 첨가하고, 0.1% DMSO를 비처리 대조군으로서 세포의 하나의 웰에 첨가하였다. 세포를 CO₂ 항온처리기 내에서 37°C에서 48시간 동안 항온처리하고; 카운트리스(Countess) 자동화 세포 계수기(인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드)를 사용하여 세포 계수를 취했다. 모든 처리 조건에 대한 세포의 동등한 수를 원심분리에 의해 펠렛화하고, 세포 용해 완충제 중에 재현탁시켰다. 제조업자의 지시에 따라 임의의 온-칼럼 DNase 분해 단계를 포함하는 RNeasy 미니 키트(RNeasy Mini Kit)(퀴아젠(Qiagen), 캘리포니아주 발렌시아)를 사용하여 대략 1x10⁶개의 1차 림프구로부터 전체 RNA를 단리시켰다. 단리를 수동으로 또는 단리 절차의 수를 자동화하는 장치인 QIAcube(퀴아젠, 캘리포니아주 발렌시아)를 사용하여 수행하였다. RNA 수율 및 농도를 나노드롭(Nanodrop) 분광광도계(써모 피셔 사이언티픽, 메사추세츠주 왈탐)를 사용하여 결정하고, RNA 농도에 따라, 2개의 프로토콜 중 하나를 사용하여 프라탁신(FXN) 전사체 수치를 측정하였다. 적어도 15ng/μl의 RNA를 함유하는 샘플의 경우, TaqMan(등록상표) 프로브 기반(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems), 캘리포니아주 칼스배드) qRT-PCR 방법을 이용하지만, 15ng/μl 미만의 RNA를 함유하는 샘플의 경우, SYBR 그린 qRT-PCR 방법을 이용하였다. TaqMan(등록상표) 프로브 기반 방법에서, FXN 및 GAPDH에 대한 특이적 프라이머/프로브 쌍을 각각의 반응에서 시분할(multi-plexing)하였다. SYBR 그린 방법에서, FXN 및 GAPDH를 별개의 반응에서 증폭시켰다. 방법 둘 다에서, 단일 연속 반응에서 cDNA 합성 및 PCR 증폭에 필요한 성분을 모두 함유하는 1단계 qRT-PCR 마스터 혼합물을 사용하여 각각의 RNA 샘플을 3회(바람직하게는) 또는 2회(최소로) 분석하였다. 사이클링을 완료한 후, MxPro 소프트웨어(애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies), 캘리포니아주 산타 클라라)를 사용하여 수집된 데이터를 분석하고 대조군 샘플과 비교하여 FXN mRNA의 상대 양을 결정하였다. 기준치 보정에 적응형(adaptive) 기준치 방법을 이용하는데, 이에 의해 알고리즘은 각각의 웰 및 각각의 염료에 대한 적절한 기준치 사이클을 자동으로 선택한다. 증폭 기반 역치를 설정하고, 표적 농도를 계산하기 위해 상응하는 역치 사이클, 또는 Ct를 얻었다. 각각의 복제물 시리즈에 대한 각각의 표적 유전자(FXN 및 GAPDH)에 대한 Ct 값을 평균한다. 구경측정기(calibrator)에 대한 상대 수량으로서 샘플 내의 FXN(또는 GAPDH)의 양을 결정하고, 여기서 구경측정기 샘플은 1의 임의 수량이 배정된다. 하기 식을 이용한다: 구경측정기에 대한 상대 수량 = 2^{-ΔCt}(여기서, ΔCt = (Ct_유전자)미지 - (Ct_유전자)구경측정기이고, 유전자는 FXN 또는 GAPDH이며, 구경측정기는 DMSO 대조군 샘플이고, 미지는 HDACi 처리된 샘플임). FXN의 상대 수량을 세포 수 및 RNA 입력에 정규화하였다. 데이터는 하기 표 2 및 표 4에 보고되어 있고, 여기서 FXN mRNA의 2배 증가에 필요한 농도는 5 μM 미만인 경우 A로서, 5 μM 내지 10 μM인 경우 B로서, 10 μM 초과인 경우 C로서 보고된다.

표 2

산 안정성, DAC, 증식방지, 프라탁신 mRNA 발현 및 조직 분포 검정 결과

| 화합물 | 산 안정성 | 850 DAC | Hct-116 | FXN 2x | BPR |
|-----|-------|---------|---------|--------|-----|
| F1 | B | IA | | | IA |
| F2 | B | D | A | A | A |
| F3 | B | B | A | A | C |
| F4 | B | B | A | A | B |
| A1 | | IA | | | B |
| A2 | B | D | IA | | B |
| A3 | | IA | | | |
| A5 | B | | | | C |
| D1 | A | B | B | A | B |
| D2 | | IA | IA | C | C |
| D3 | A | B | A | B | C |
| D10 | | C | IA | C | B |
| D4 | A | C | IA | C | C |
| D7 | B | C | A | B | B |
| D9 | A | B | B | A | B |
| D8 | | B | A | C | C |
| D5 | | C | IA | | D |
| D6 | | D | IA | C | IA |
| A6 | | IA | C | | D |
| E2 | A | D | IA | | A |
| A7 | | IA | | | B |
| A8 | B | D | | | B |
| A9 | | IA | | | |
| G1 | | B | IA | | |
| D14 | B | C | | B | |
| D11 | | B | | B | A |
| D12 | A | B | | | B |
| D13 | | B | | | IA |
| A10 | | D | | | C |
| A11 | A | | | | A |
| C1 | | IA | | | B |
| E1 | | IA | | | |
| D15 | | B | | | |
| B1 | | D | | | |
| F5 | | C | | | |
| F6 | | D | | | |
| C3 | | IA | | | |

[0542]

| | | |
|-----|----|----|
| B6 | C | |
| B2 | C | |
| B4 | D | C |
| B3 | B | C |
| D16 | D | |
| G2 | D | IA |
| B5 | C | C |
| A12 | IA | |

[0543]

[0544]

간세포에서의 화합물 안정성에 대한 프로토콜

[0545]

간세포에서 RGFP 화합물의 안정성 및 대사를 평가하기 위해, HPLC를 이용하여 모 약물 소실 또는 대사물질 출현을 모니터링함으로써 인간, 원숭이, 개 및 랫트 간세포와의 항온처리 후 RGFP 화합물의 대사를 평가하기 위해

이 검정을 설계하였다. 결과는 표 4에 기재되어 있다((Hep 중에 남은 %: IA < 10%, 50% < A, 50% > B > 30%, 30% > C > 10%, ND: 결정되지 않음).

[0546] 장비: 어플라이드 바이오시스템 트리플 쿼드러폴 LC/MS/MS; 아이스 버커(ice buckler), 타이머; 96웰 플레이트; 팔콘(Falcon), 카탈로그 353072호; 96웰 플레이트 진탕기; 다양한 피펫: 10 μ l, 20 μ l, 200 μ l 및 1000 μ l; 시험관: 카탈로그 VWR 47729-572호, 13x100mm

표 3

물질 및 시약

| 항목 | 판매자 | 카탈로그 번호 |
|-----------------|------------------------------------|---------|
| 인간 간세포 | 셀시스(Celsis) | X008001 |
| 원숭이 간세포 | 셀시스 | M00350 |
| 개 간세포 | 셀시스 | M00205 |
| 랫트 간세포 | 셀시스 | M00005 |
| 토르페도 항생제 혼합물 | 인비트로 테크놀로지스 (Invitro Technologies) | Z99000 |
| 인 비트로 GRO HT 배지 | 셀시스 | Z99019 |
| 인 비트로 GRO KHB | 셀시스 | Z99074 |
| 아세트나이트릴 | 피셔 | A-9981 |
| 메탄올 | 피셔 | A-4521 |
| 트립판 블루 용액 | 시그마 케미컬 | T-8154 |

[0547] 절차: 수욕 가열기를 37 $^{\circ}$ C로 켜고, KHB 완충제를 꺼내고, 이것이 사용 전에 실온에 있도록 한다. DMSO 스톡 중의 RGFP 화합물의 2.5mM 농도를 준비한다. 10 μ l의 상기 DMSO 스톡을 2490 μ l의 KHB 완충제에 첨가하고; RGFP 화합물의 최종 농도는 10 μ M이 될 것이다. 45ml의 인비트로 HT 배지(InVitro HT Medium)를 무균 50ml의 원뿔 관 내에서 37 $^{\circ}$ C로 예열한다. 45ml의 인비트로 HT 배지마다 1.0ml의 토르페도 항생제 혼합물(Torpedo Antibiotic Mix)을 첨가한다. 토르페도 항생제 혼합물을 갖는 13ml의 따뜻한 HT 배지를 15ml의 원뿔 관으로 옮긴다. 액체 질소(액상)로부터 간세포 바이알을 조심스럽게 제거한다. 바이알을 37 $^{\circ}$ C 수욕에서 즉시 액침시킨다. 얼음이 완전히 녹을 때까지 온화하게 진탕시킨다. 37 $^{\circ}$ C 수욕 내에서 세포를 필요한 것보다 길게 유지시키지 않는다. 바이알의 내용물을 항생제를 갖는 13ml의 예열된 인비트로 HT 배지로 즉시 비운다. 완전한 이동을 보장하기 위해 간세포를 막 옮긴 HT 배지로 바이알을 세정한다. 실온에서 5분 동안 600RPM으로 세포 현탁액을 원심분리한다. 일 움직임으로 붓거나(부분적으로 붓지 않고 원심분리기 관을 다시 뒤집지 않음), 진공 펌프를 이용하여 흡입시킴으로써 상청액을 버린다. (실온의) 1.0ml의 KHB 완충제를 간세포 펠렛의 관에 첨가한다. 원심분리기 관을 온화하게 소용돌이치게 함으로써 세포 펠렛을 느슨하게 한다. 100 μ l의 상기 용액을 상이한 관으로 옮기고, 900 μ l의 KHB 완충제를 첨가하여 세포를 계수한다. 트립판 블루 배제 방법(Trypan Blue exclusion method)을 이용하여 전체 세포 계수 및 생육성 세포의 수를 결정한다. 세포 계수를 얻으면, 그 수에 10(희석 인자에 기여함)을 곱한다. 필요한 용적의 KHB 완충제를 간세포를 함유하는 관에 첨가하여, 최종 계수가 200만개의 세포/ml가 될 것이다. 50 μ l의 200만개의 세포/ml를 96웰 플레이트에 분배하고, 이후 50 μ l의 DMSO 스톡을 각각의 웰에 첨가한다(이에 의해, RGFP 화합물의 농도는 5 μ M이고, 세포의 수는 각각의 웰에서 100000이다). 플레이트를 5% CO₂를 갖는 37 $^{\circ}$ C 항온처리기 내에서 진탕기에 위치시킨다. 각각의 시점에 대한 별개의 플레이트가 바람직하다(시점: 0시간, 1시간, 2시간 및 6시간). 각각의 시점 후, 100 μ l의 급랭 용액을 첨가한다.

[0549] 급랭 용액은 RGFP531(10 μ M) 내부 표준품, 0.1% 폼산 및 페닐글라이옥솔(400 μ M)을 함유하는 아세트나이트릴 용액이다. 폼산 및 페닐글라이옥솔을 상기 언급된 바대로 OPD의 확인 및 정량화에 사용하였다. 수회 피펫을 상하로 움직여 반응의 완전한 중단을 보장한다. 모든 용액을 1.5ml의 관으로 옮기고, 완전히 와류시키고, 4 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 14000RPM에서 원심분리하여 세포 부스러기를 침전시킨다. HPLC를 사용한 분석을 위해 150 μ l의 상청액을 바이알로 옮긴다.



| 구분 | 구조 | MW | clogP | tPSA | HDAC1 IC50 (uM) | HDAC2 IC50 (uM) | HDAC3 IC50 (uM) | BPR | Cmax 뇌 (ng/m) | DAC IC50 (uM) | Fxn >2X (uM) | 6시간 인간에 남은 % | |
|-----|----|---|-------|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|----|
| F7 | | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₄ O | IA | 3.50 | 71 | A | A | A | ND | ND | C | ND | C |
| F8 | | C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O | A | 3.52 | 58 | A | A | A | C | C | A | ND | A |
| F9 | | C ₁₇ H ₁₈ FN ₂ O ₂ | B | 1.09 | 64 | A | ND | A | ND | ND | A | ND | IA |
| F10 | | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O | A | 3.29 | 58 | A | ND | A | A | A | C | ND | B |
| F11 | | C ₁₇ H ₁₈ ClN ₂ O ₂ | A | 2.07 | 64 | A | B | A | A | A | A | ND | C |
| F12 | | C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O | A | 2.38 | 58 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| F13 | | C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O | A | 3.10 | 58 | A | A | A | A | A | ND | ND | B |
| F14 | | C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O | A | 4.15 | 58 | A | A | A | A | A | B | A | C |
| F15 | | C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ | A | 2.43 | 79 | A | A | A | A | A | B | A | A |
| F16 | | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O | A | 2.37 | 70.7 | A | A | A | ND | ND | ND | ND | C |
| F17 | | C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O | A | 3.37 | 58.4 | A | A | A | ND | ND | ND | ND | C |
| F18 | | C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O | A | 1.87 | 70.7 | A | A | A | ND | ND | ND | ND | C |
| F19 | | C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ | A | 1.71 | 78.6 | A | B | A | ND | ND | ND | ND | A |
| F20 | | C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O | A | 2.88 | 58.3 | B | B | A | ND | ND | ND | ND | A |

[0550]

[0551]

물체 재인식에 대한 장기간 기억에 대한 화합물의 효과

[0552]

C57BL/6J 수컷 마우스를 5일 동안 1-2분 취급하고, 물체의 부재 하에 연속 4일 동안 매일 5분 실험 기기에 길들였다. 훈련 실험 동안, 마우스를 2개의 동일한 물체를 갖는 실험 기기 내에 위치시키고, 3분 동안 이 물체를 탐구하게 하고, 이것은 단기간 또는 장기간 기억을 발생시키지 않는다(Stefanko et al., 2009). 훈련 직후, 마우스는 비히클(20% 글라이세롤, 20% PEG 400, 20% 프로필렌 글라이콜 및 100mM 아세트산나트륨, pH 5.4), 기준 화합물 1, RGFP109, I형 HDAC 저해제(3, 10, 30mg/kg), 기준 화합물 2, RGFP136(3, 10, 30mg/kg), 또는 화합물 D2(3, 10, 30mg/kg)의 피하 주사를 받았다. 24시간 후, 마우스를 물체 재인식 기억(object recognition memory: ORM) 업무를 이용하여 기억 보유(5분)에 대해 시험하고, 이 업무에서 친숙한 물체를 새로운 것(즉, 신규)으로 대체하였다. 모든 훈련 및 시험 실험을 비디오 테이프를 만들고, 대상체의 치료 상태 및 유전자형에 맹검인 개인이 분석하였다. 마우스가 1cm의 간격 내로 물체를 향해 머리를 돌릴 때, 또는 코로 물체를 만질 때, 마우스가 물체를 탐구하는 것으로서 점수 매긴다. 상대 탐구 시간은 변별도 지수 [DI =(t신규 - t친숙)/(t신규 + t친숙) × 100]로 기록되고 표현된다.

[0553]

화합물의 모든 용량은 비히클 치료된 마우스와 비교하여 장기간 기억 형성을 상당히 증대시켰다(도 1). RGFP 109 및 136에 의해 용량 의존적 효과가 관찰되었지만, D2에 대한 용량의 효과가 없었다. D2에 대한 관찰된 용량 효과의 부재는 아마도 이의 증대된 뇌 침투로 인한 것이고, 그래서 3mg/kg는 완전 거동 효과를 생성하기에 충분하다. 도 1을 참조한다.

[0554]

다수의 실시형태가 기재되어 있다. 그림에도 불구하고, 본 개시내용의 정신 및 범위를 벗어남이 없이 다양한 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 다른 실시형태는 하기 청구범위 내에 있다.

도면

도면1

