



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월14일
 (11) 등록번호 10-1346823
 (24) 등록일자 2013년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 235/04 (2006.01) *C07D 235/22* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7007856
 (22) 출원일자(국제) 2006년08월01일
 심사청구일자 2011년07월12일
 (85) 번역문제출일자 2008년03월31일
 (65) 공개번호 10-2008-0046219
 (43) 공개일자 2008년05월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/SG2006/000217
 (87) 국제공개번호 WO 2007/030080
 국제공개일자 2007년03월15일
 (30) 우선권주장
 60/714,827 2005년09월08일 미국(US)
 60/783,819 2006년03월21일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2005028447 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
메이 파마, 아이엔씨.
 미국, 캘리포니아주 92130, 샌 디에고, 수트101,
 엘카미노레알11975
 (72) 발명자
첸, 디즈홍
 싱가포르, 싱가포르 680212, 추아 추 캉
 센트럴, #11-126, 블럭 212
뎡, 웨이핑
 중국, 상하이 200032, 종산 로드 엔오2(사우쓰),
 동안어천, 아파트 #75 룸 34
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 **헤테로시클릭 화합물**

(57) 요약

본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)의 억제제인 화합물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 헤테로시클릭 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 이들 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 활성을 갖는 효소를 포함하는, 그 효소에 관한, 또는 그 효소에 관련된 기타 질병뿐만 아니라 증식 장애의 치료용 의약으로서 유용할 수 있다.

(72) 발명자

리, 켈, 치, 립

싱가포르, 싱가포르 670627, 센자로드 #24-186, 블럭 627

리에, 펙 링

싱가포르, 싱가포르 651290, #02-370, 부킷 바톡
이스트에비뉴 3, 블럭 290D

선, 에릭, 티.

싱가포르, 싱가포르 269265, #01-03 아스트리드메
도우즈, 52 코로네이션 로드 웨스트

왕, 하이산

싱가포르, 싱가포르 118999, 노르만턴 파크
#17-145, 블럭 2

유, 니에팡

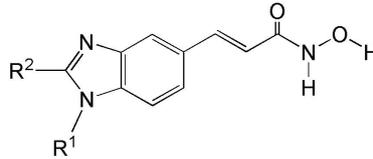
중국, 창샤 410006, 198 통지포 로드, 티안펑민구
유안(티안펑 가든), 블럭 8, 아파트 802

특허청구의 범위

청구항 1

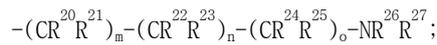
식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



(식 중,

R¹ 은 하기 식의 기이고:



R² 는 비치환 또는 F, CN, C₂-C₁₀ 알케닐, 또는 C₂-C₆ 알키닐로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 및 비치환 또는 =O로 치환될 수 있고 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 헤테로C₁-C₁₀알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ 및 R²⁵ 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R²⁶ 및 R²⁷ 는 각각 독립적으로 H, 하이드록시C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

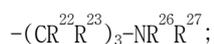
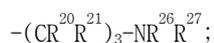
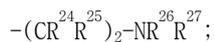
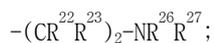
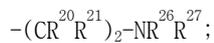
m, n 및 o 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다).

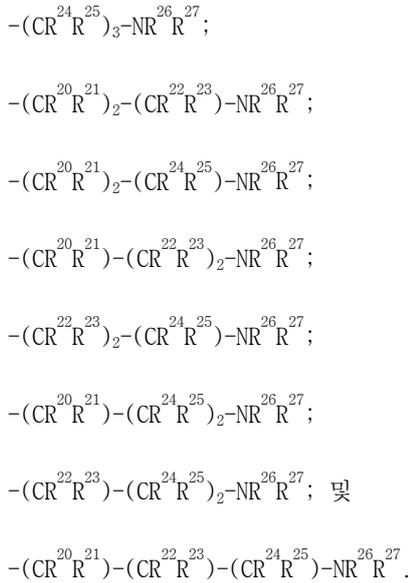
청구항 2

청구항 1에 있어서, m+n+o의 합은 2 또는 3인 화합물.

청구항 3

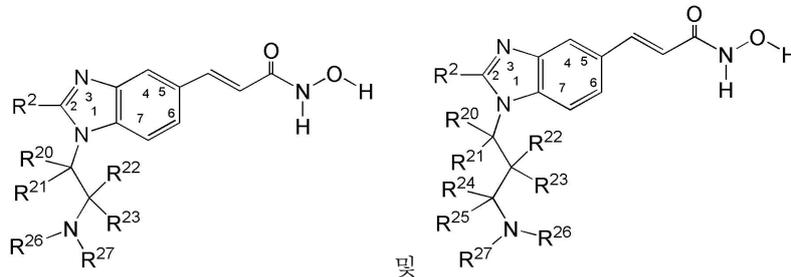
청구항 1 또는 2에 있어서, R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:





청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:



청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 R²⁰ 및 R²¹ 은 H인 화합물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 R²² 및 R²³ 은 메틸인 화합물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 R²⁴ 및 R²⁵ 은 H인 화합물.

청구항 10

삭제

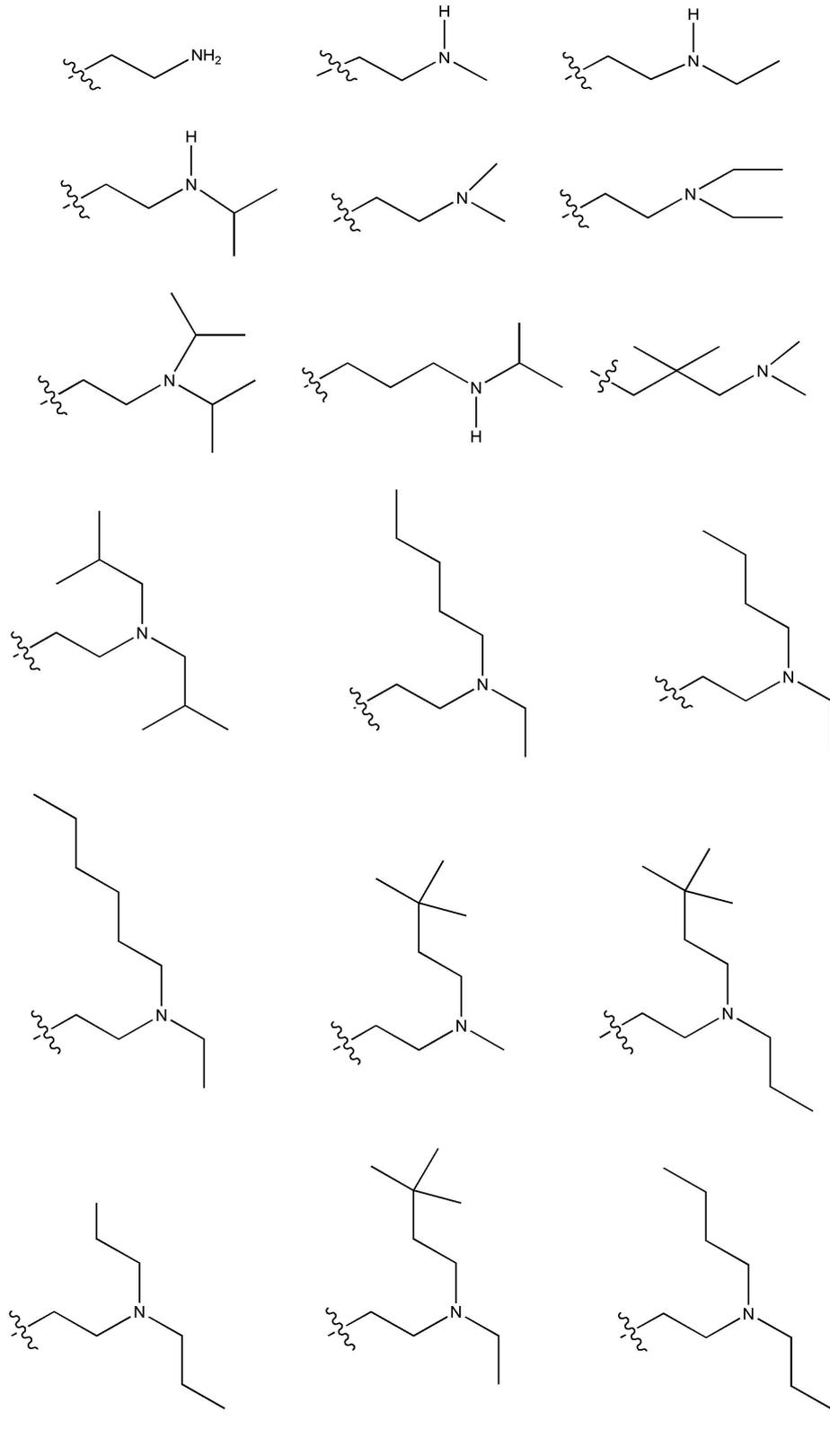
청구항 11

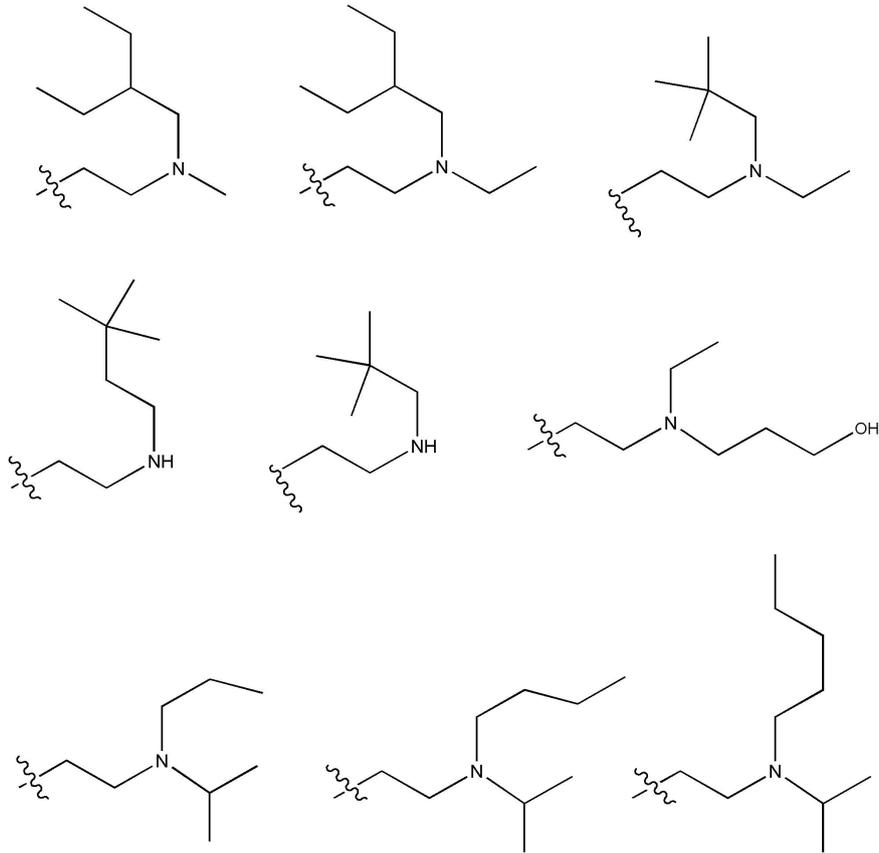
청구항 1에 있어서, 상기 R²⁶ 및 R²⁷ 은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸,

헥실, 헵틸, 및 2-메톡시-에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 R¹은 하기 식의 기인 화합물:





청구항 13

삭제

청구항 14

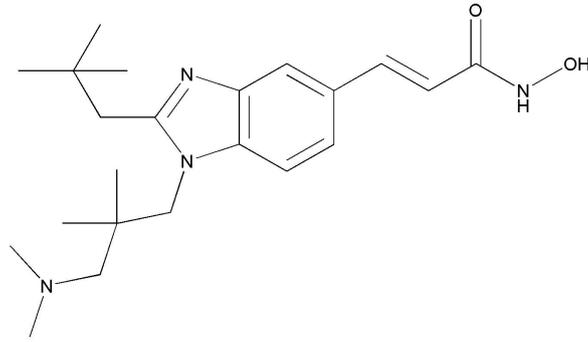
청구항 1에 있어서, 상기 R²는 메틸; 에톡시메틸; 2-메탄술폰파닐-에틸; 2,2,2-트리플루오로-에틸; 프로필; 2-2-디메틸-프로필; 이소프로필; 3,3,3-트리플루오로-프로필; 부틸; 이소부틸; 3,3-디메틸-부틸; 부트-3-에닐; 부트-3-이닐; 펜틸; 2,4,4-트리메틸-펜틸; 헥실; 헥스-3-에닐; 옥틸; 논-3-에닐; 논-6-에닐; 2-메톡시-노닐, 2-페닐-시클로프로필; 시클로헥실; (CH₃)₃CCH₂CONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)- 및 CH₃(CH₂)₂CONH(CH₂)- 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

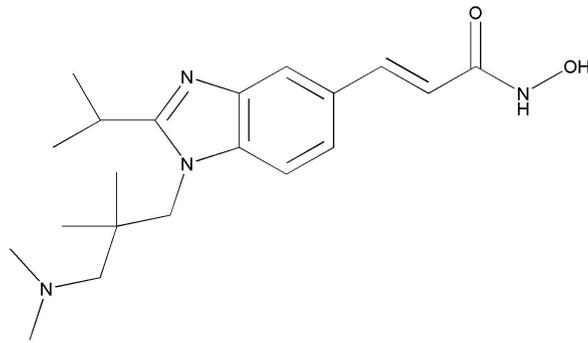
삭제

청구항 16

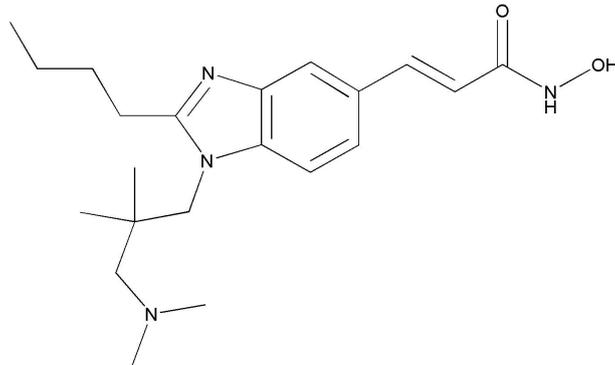
청구항 1에 있어서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물:



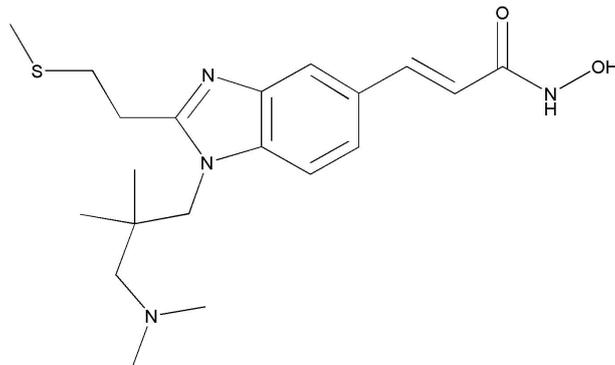
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



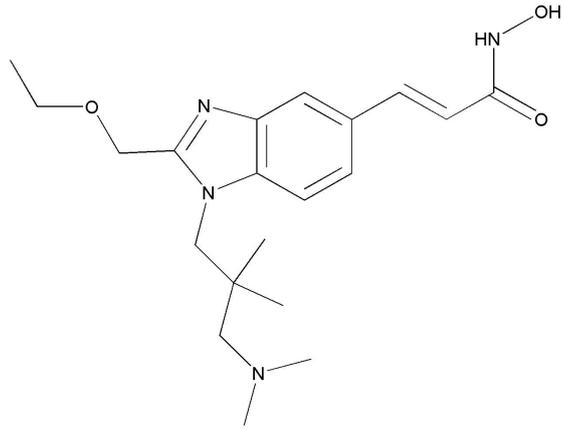
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



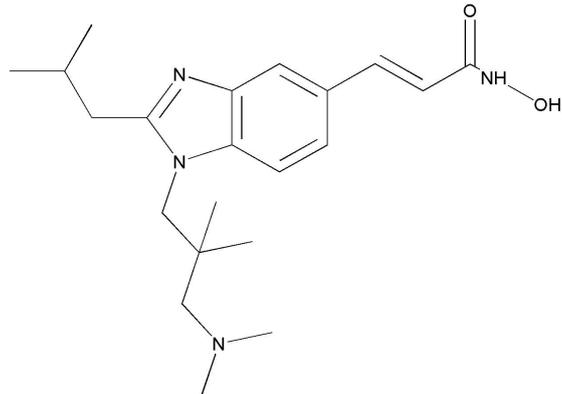
3-[2-부틸-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



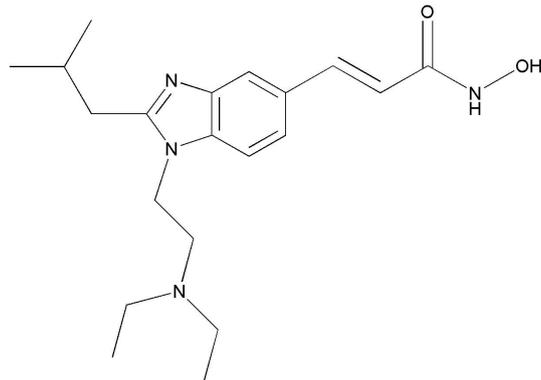
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2-메틸술폰닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



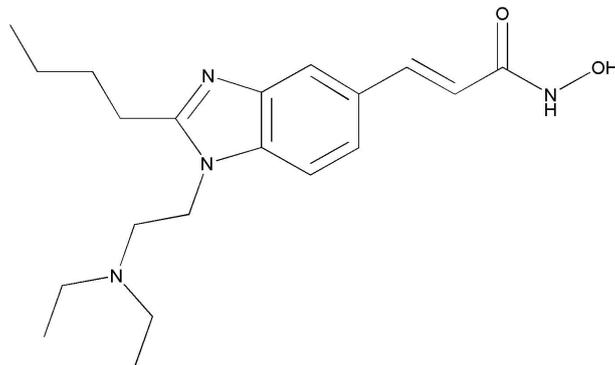
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-에톡시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



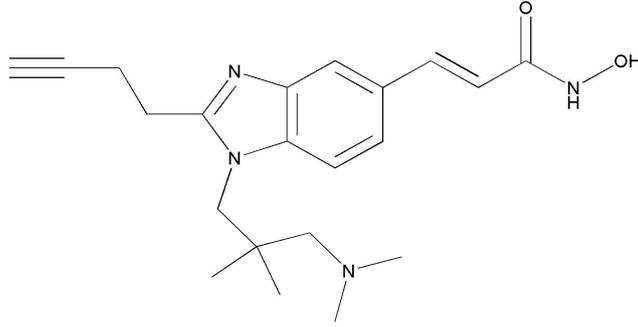
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



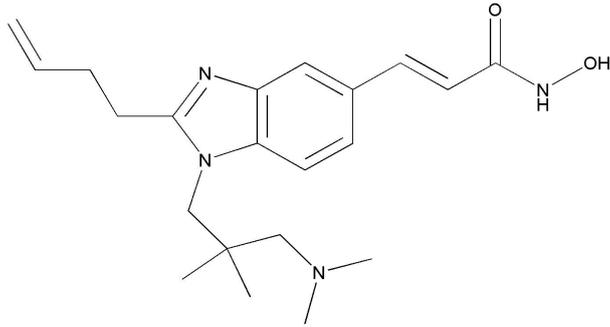
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



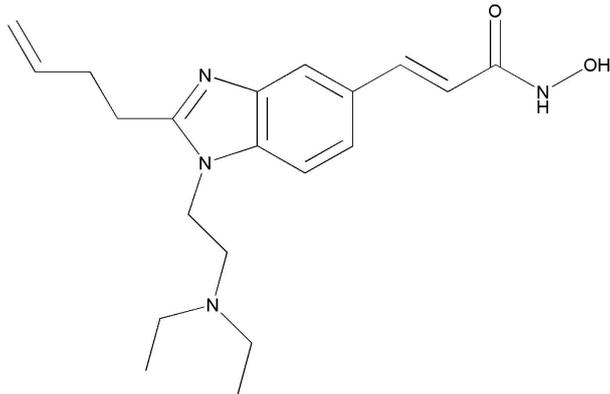
3-[2-부틸-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



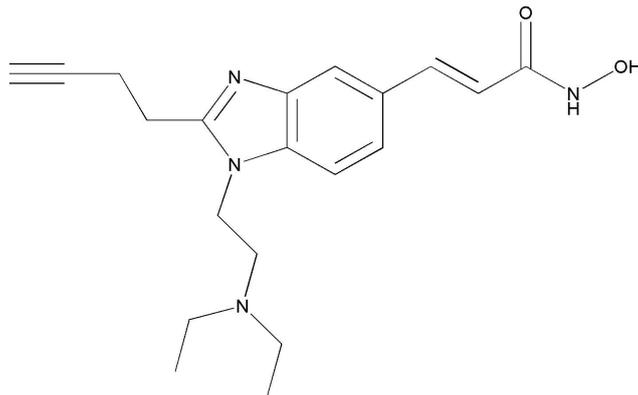
3-[2-부트-3-이닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



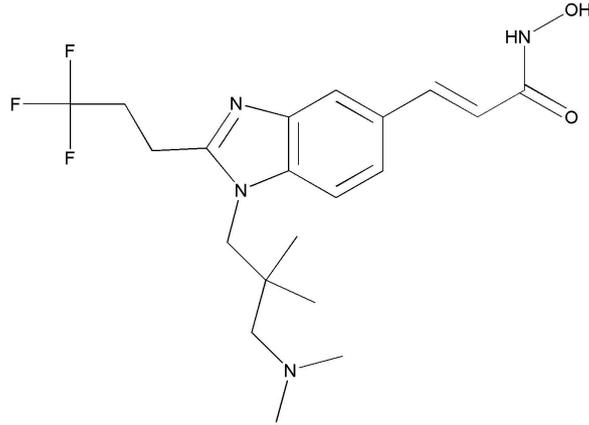
3-[2-부트-3-에닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



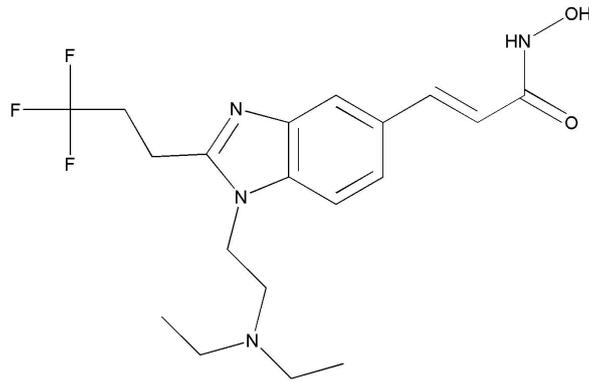
3-[2-부트-3-에닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



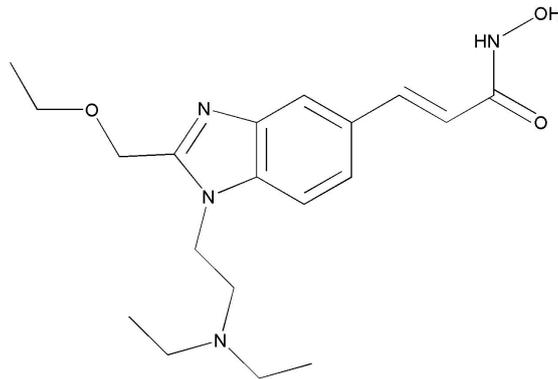
3-[2-부트-3-이닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



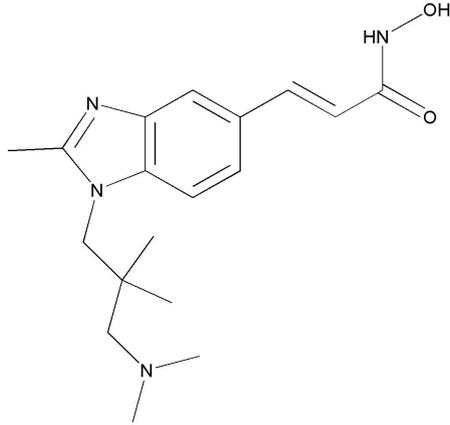
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



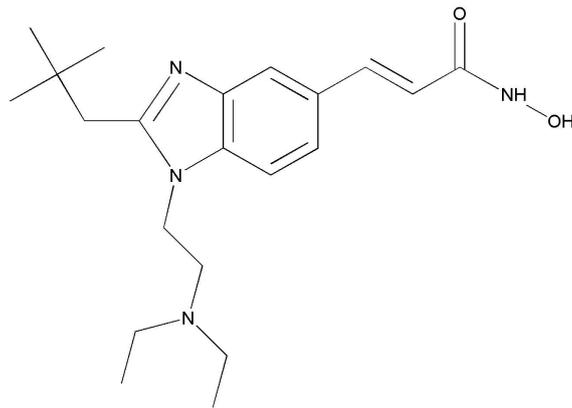
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



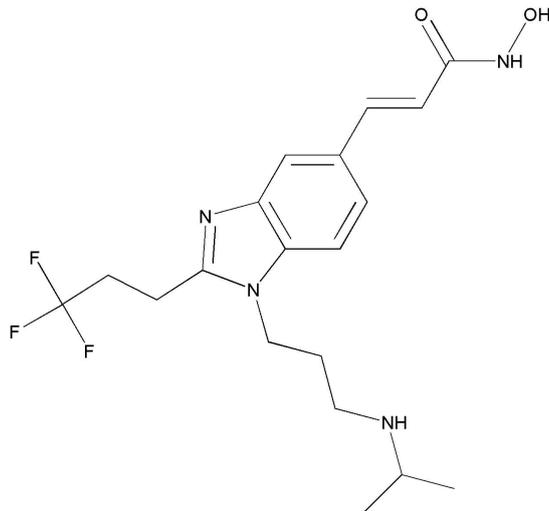
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-에톡시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



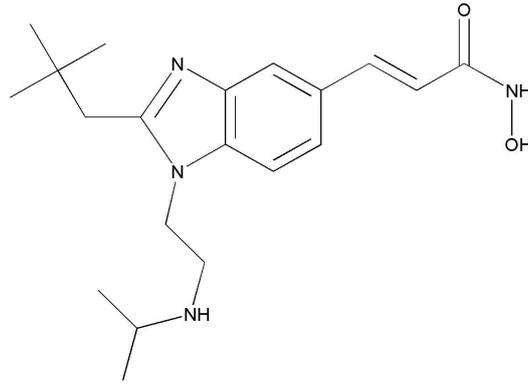
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



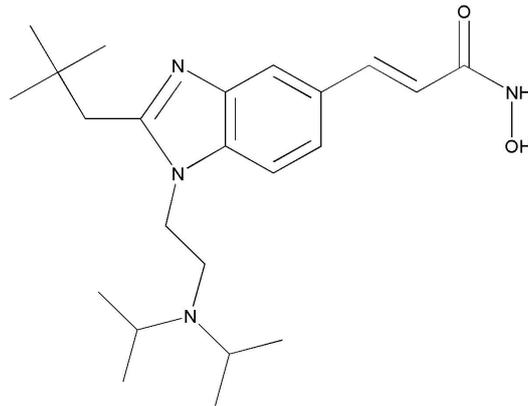
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



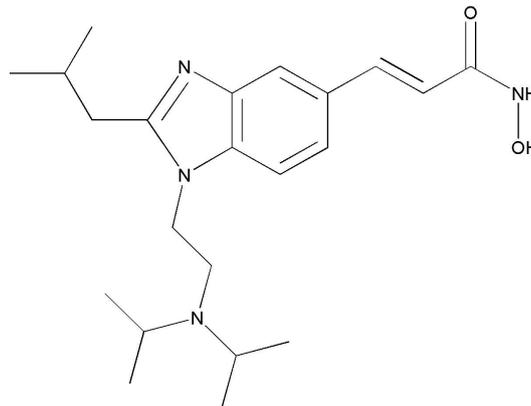
N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



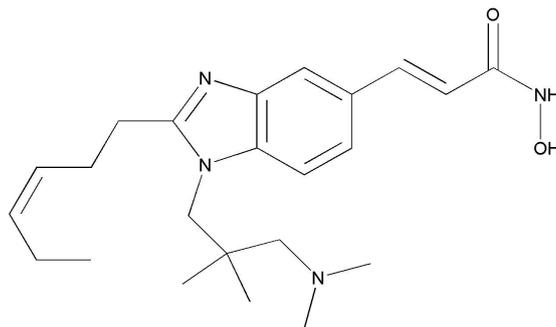
3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



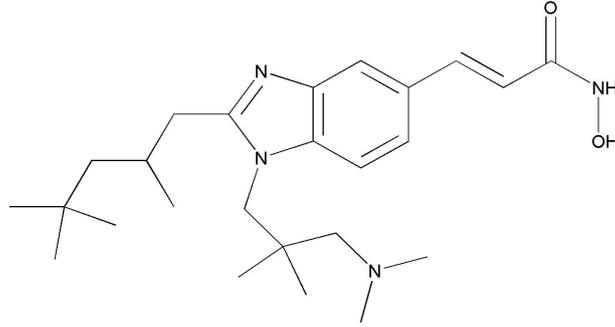
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



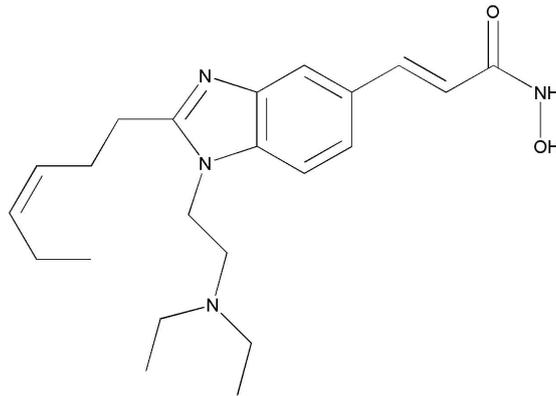
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



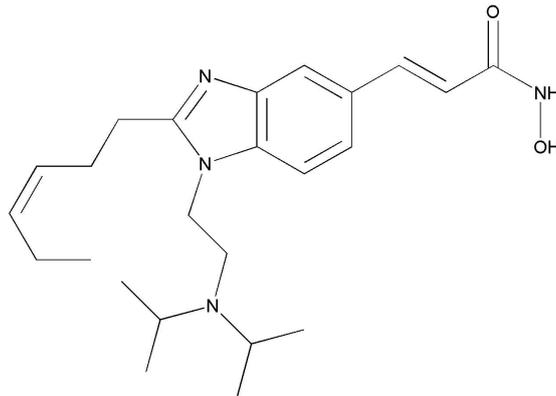
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



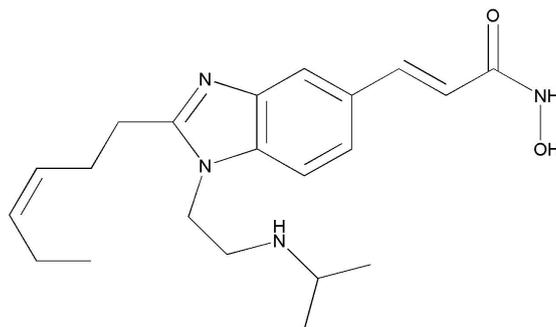
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



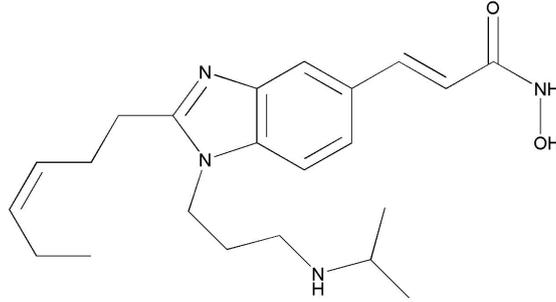
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



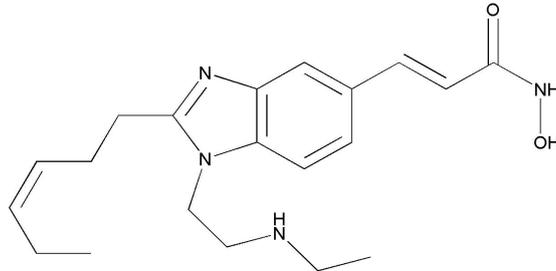
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



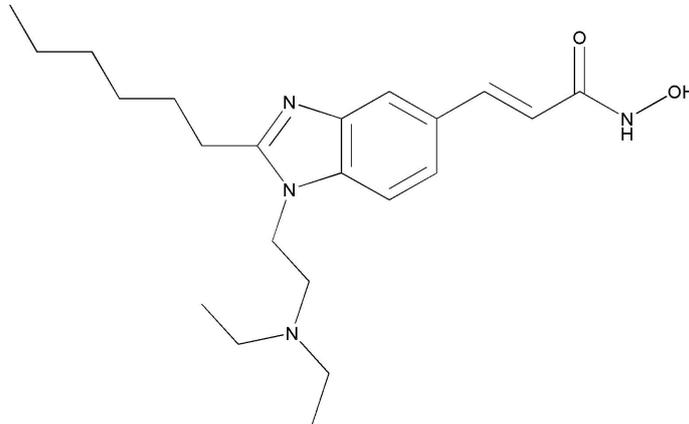
3-[2-헥스-3-에닐-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



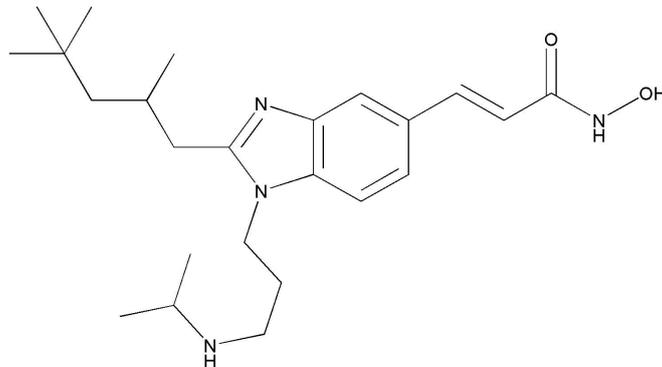
3-[2-헥스-3-에닐-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



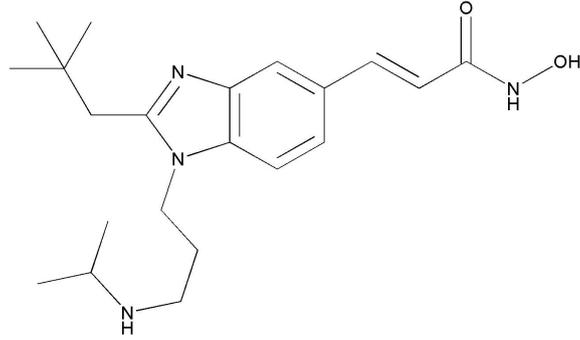
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



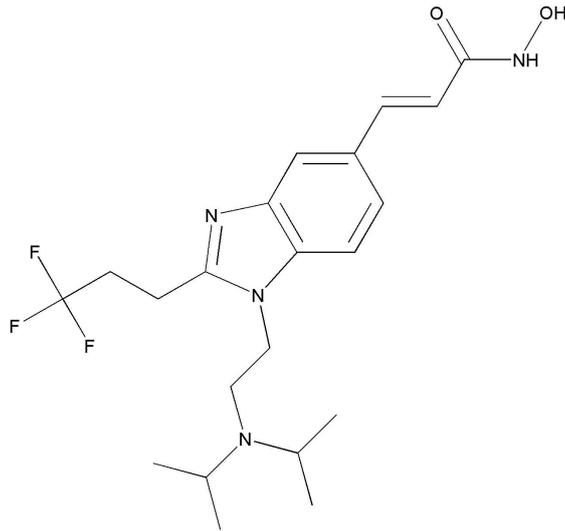
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



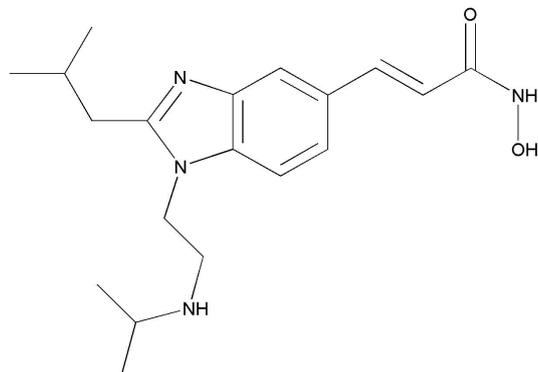
N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



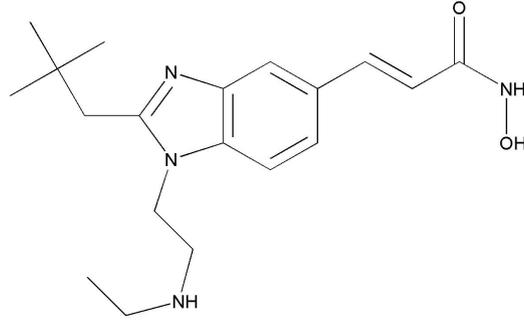
3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



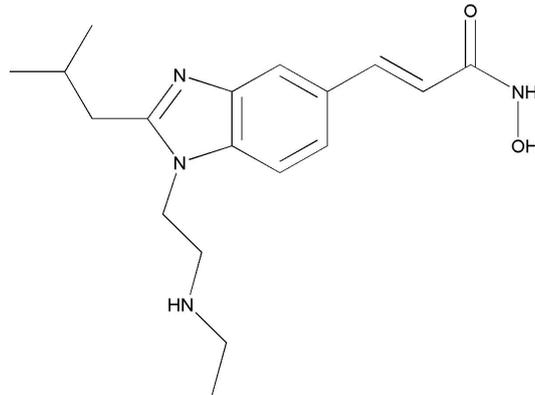
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



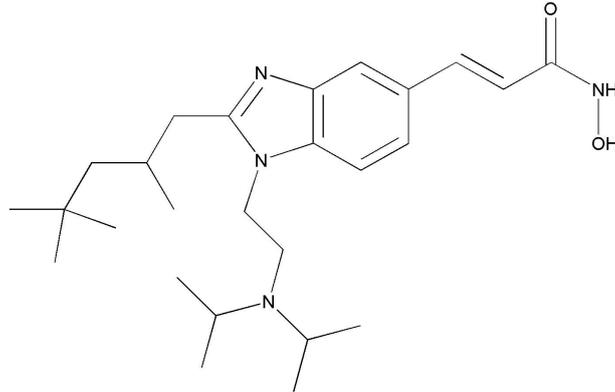
N-히드록시-3-[2-이소부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



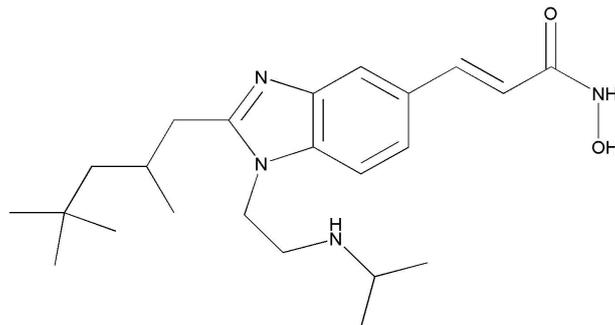
3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



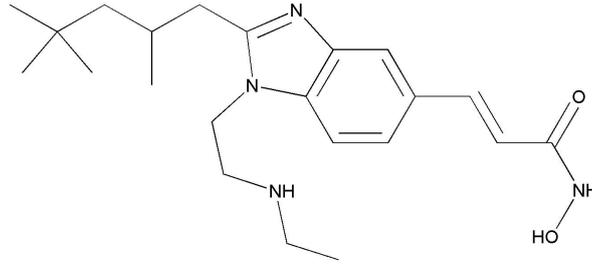
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



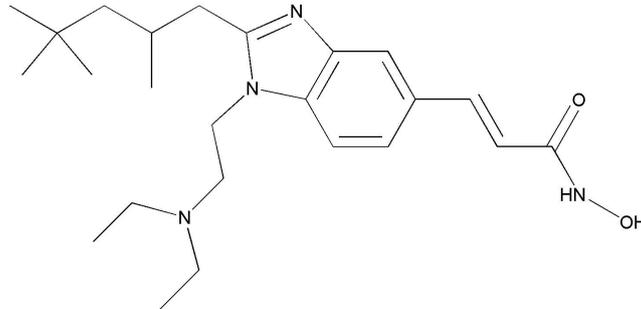
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



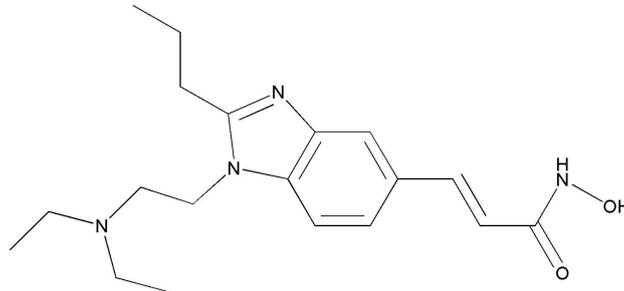
N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



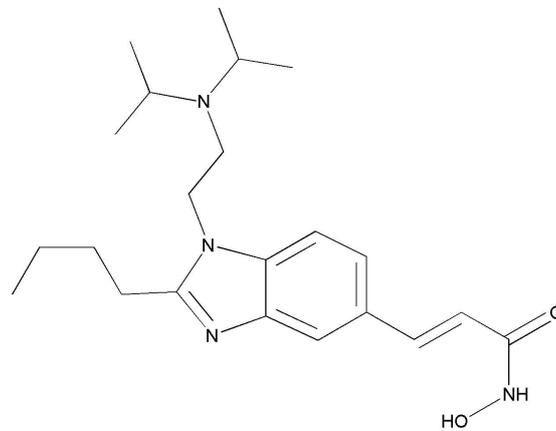
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



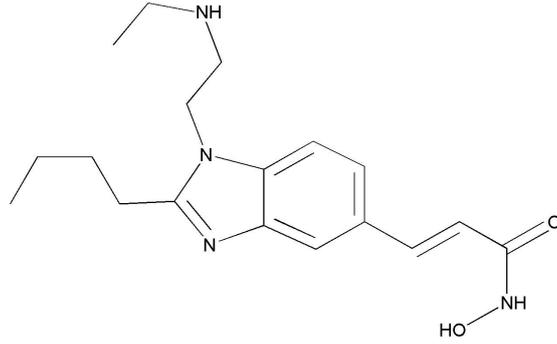
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



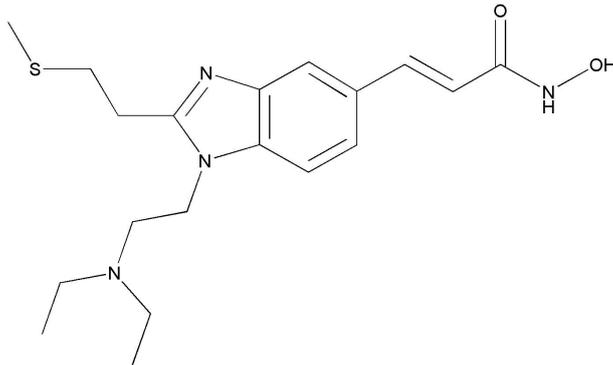
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



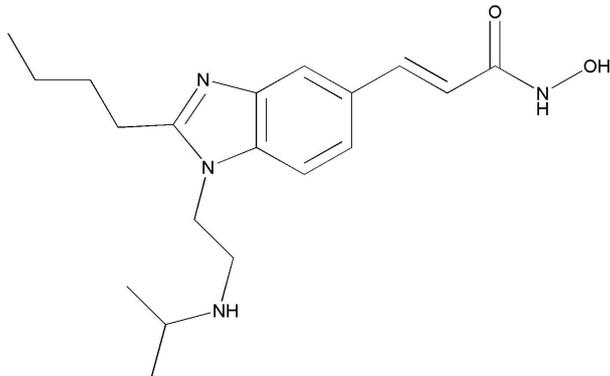
3-[2-부틸-1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



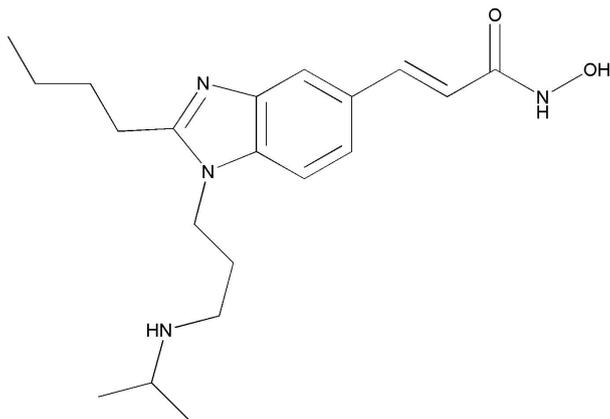
3-[2-부틸-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



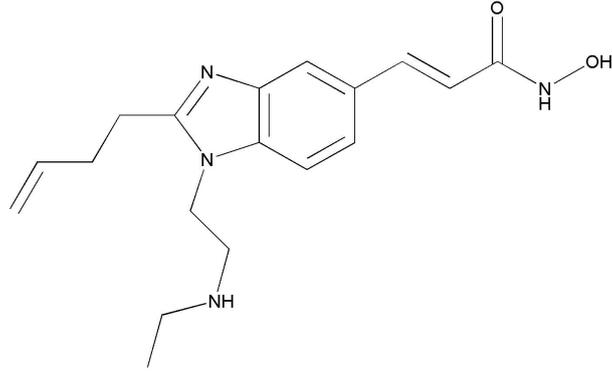
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2-메틸술팜닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



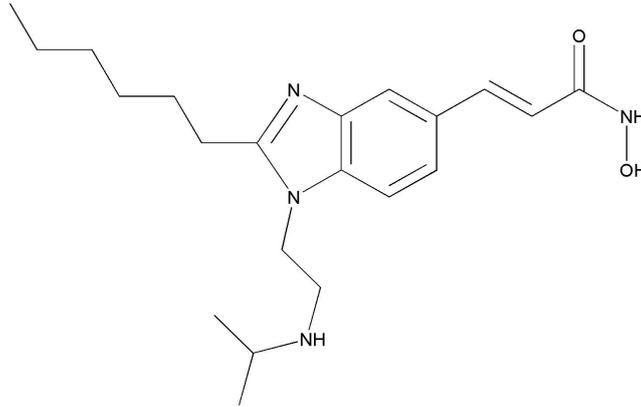
3-[2-부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



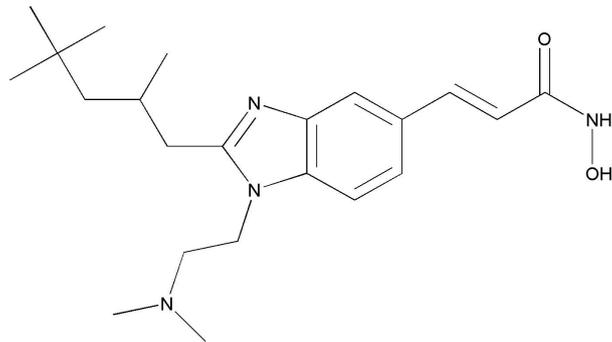
3-[2-부틸-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



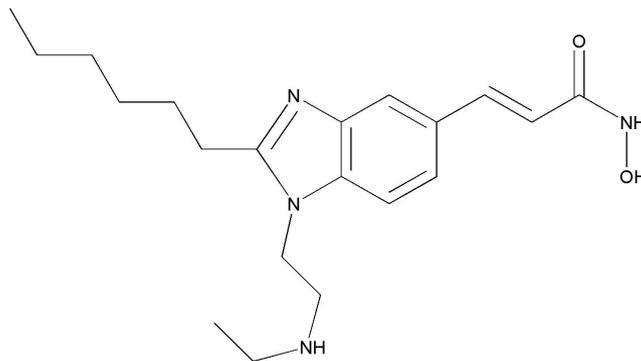
3-[2-부트-3-에닐-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



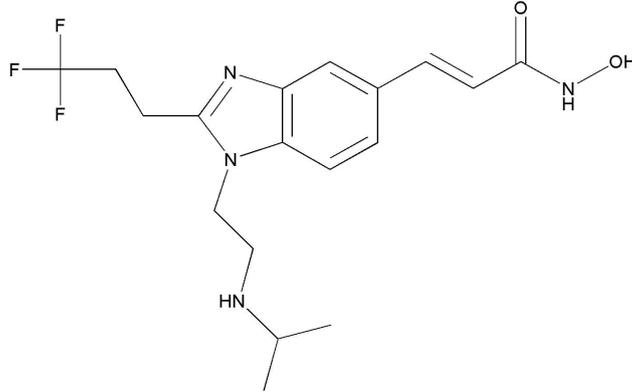
3-[2-헥실-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



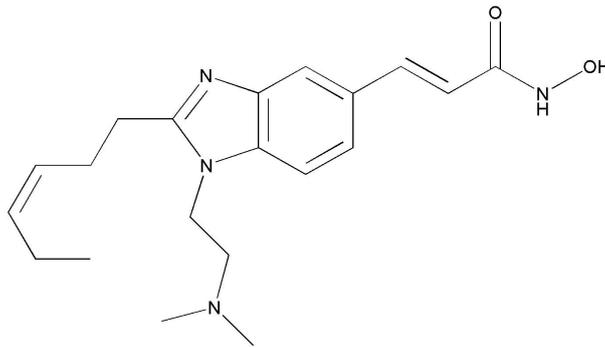
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



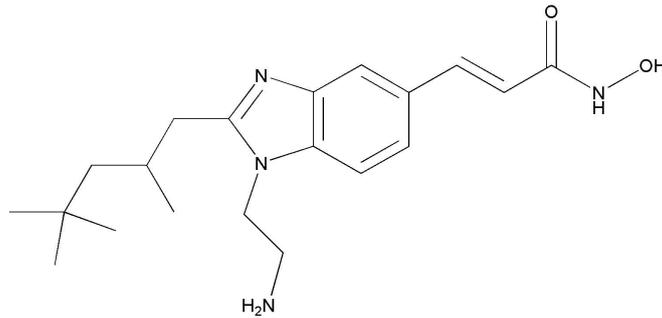
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



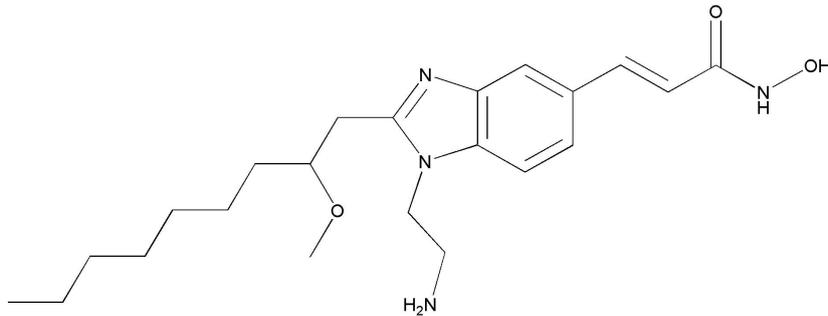
N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



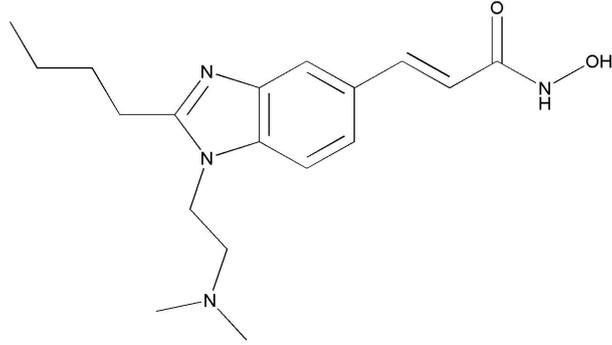
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



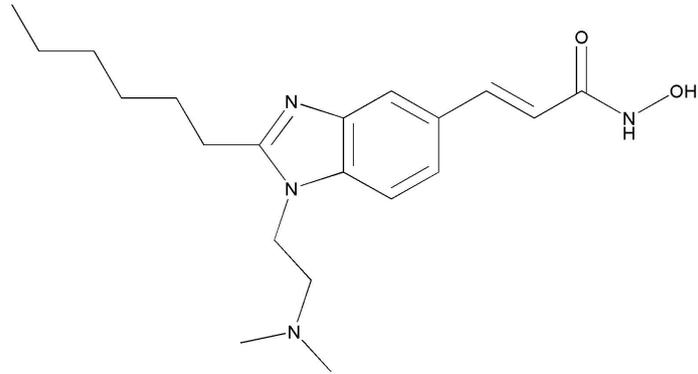
3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



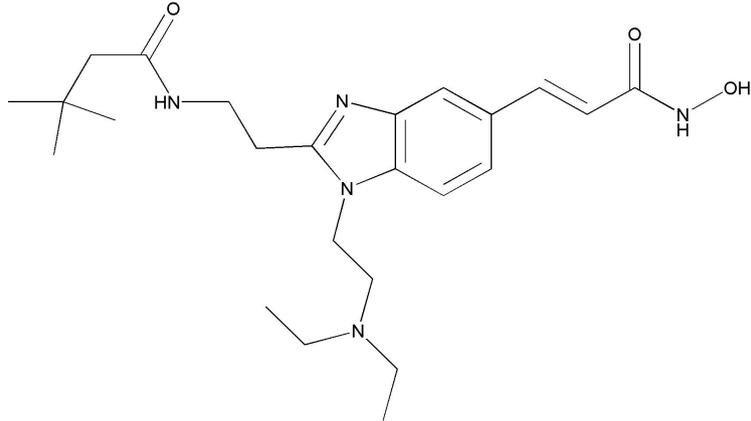
3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2-메톡시-노닐)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



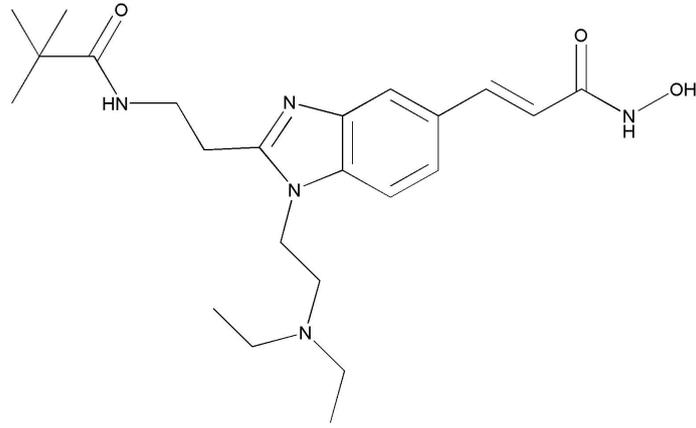
3-[2-부틸-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



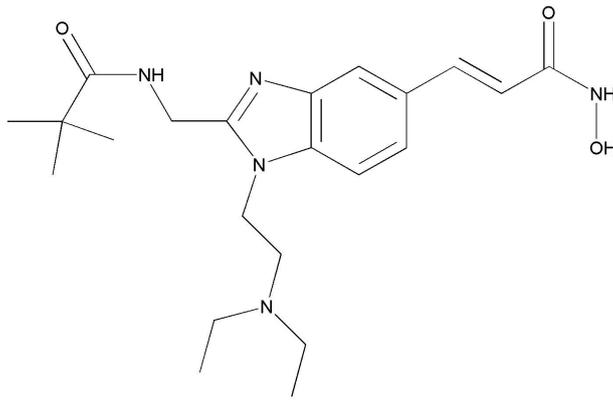
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



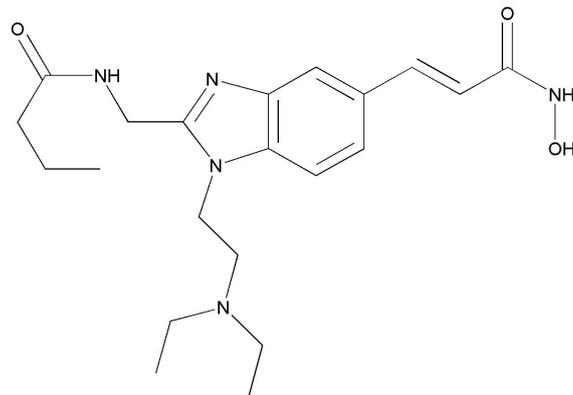
N-{2-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-에틸}-3,3-디메틸-부티르아미드



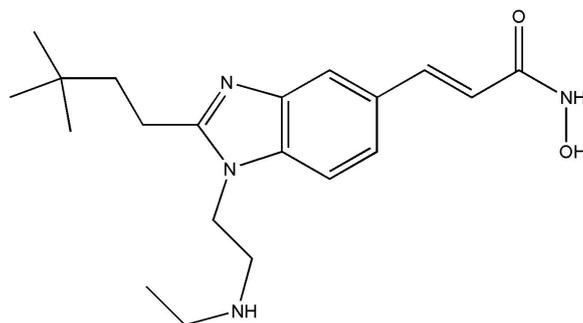
3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[2-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



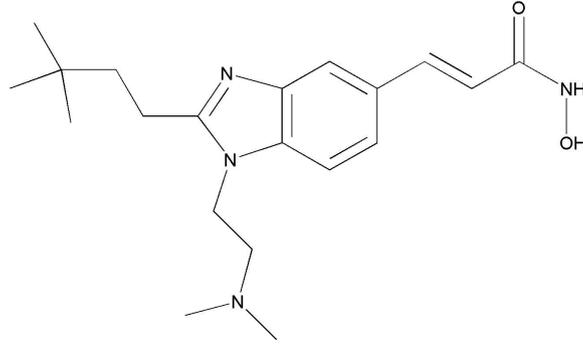
3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-메틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



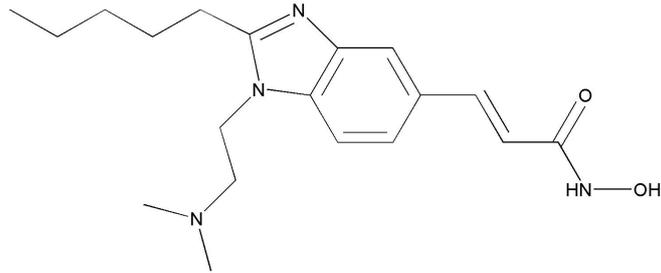
N-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일메틸]-부티르아미드



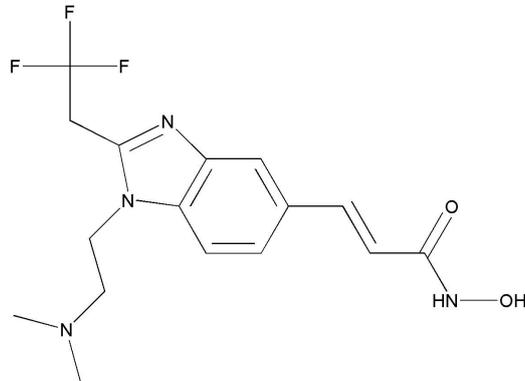
3-[1-(2-에틸아미노-에틸) -2-(3,3-디메틸-부틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



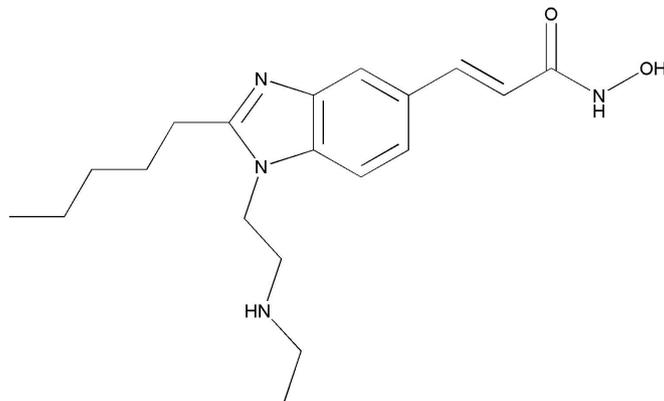
3-[2-(3,3-디메틸-부틸)-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



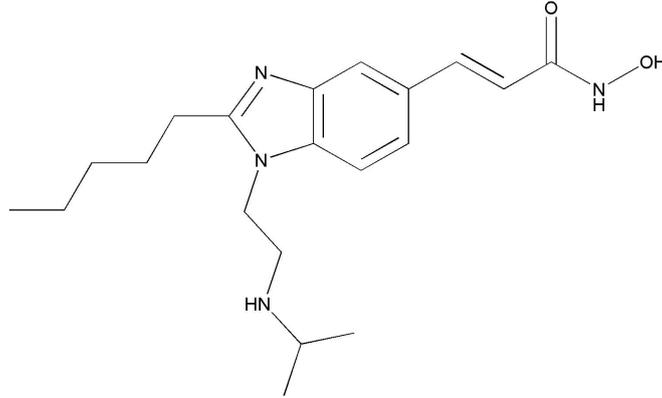
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



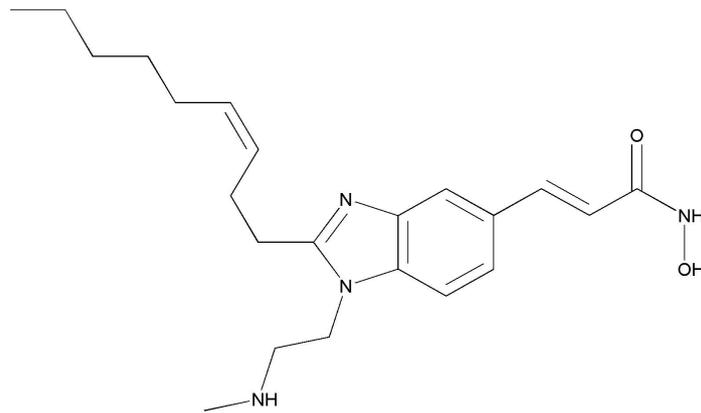
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



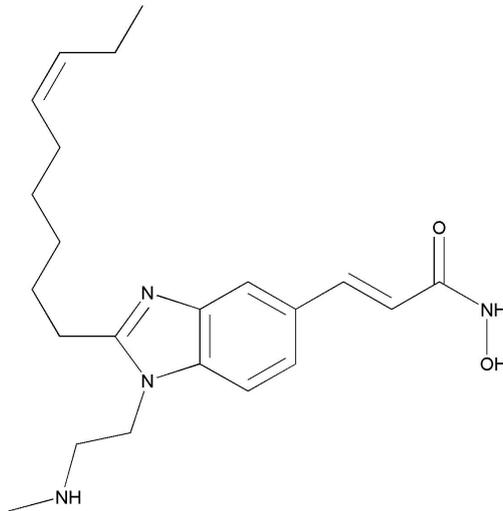
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



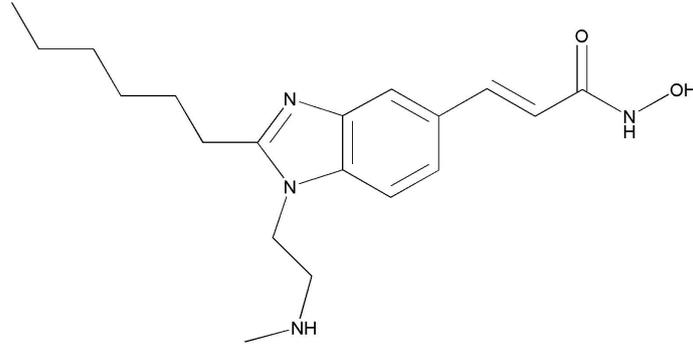
N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



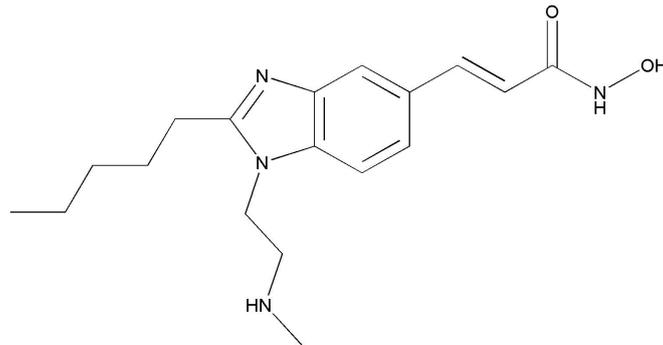
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-논-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



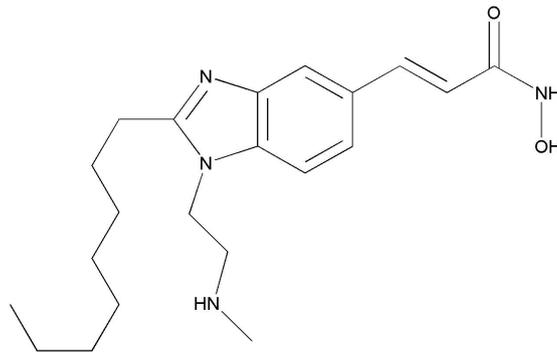
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-논-6-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



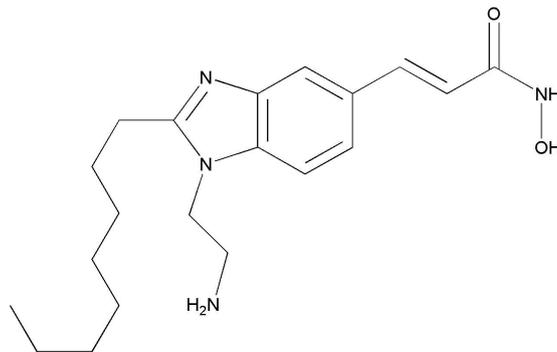
3-[2-헥실-1-(2-메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



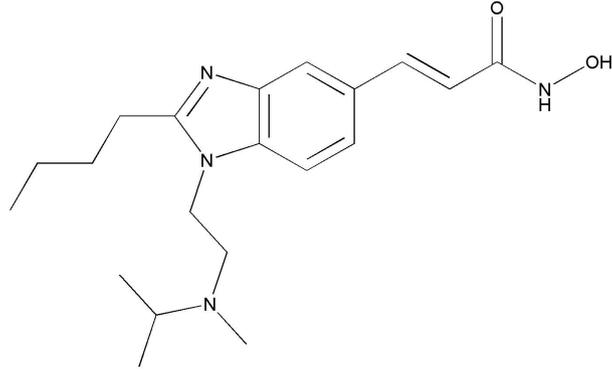
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



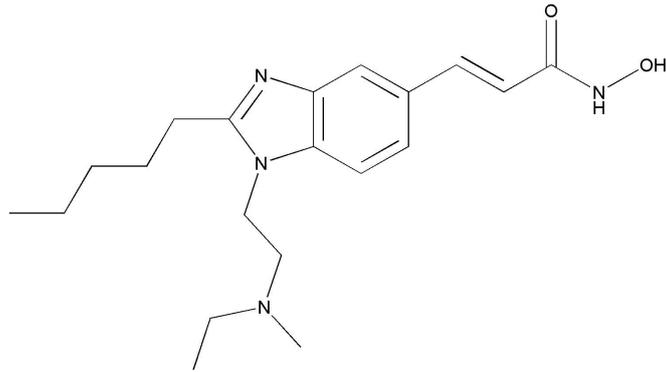
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-옥틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



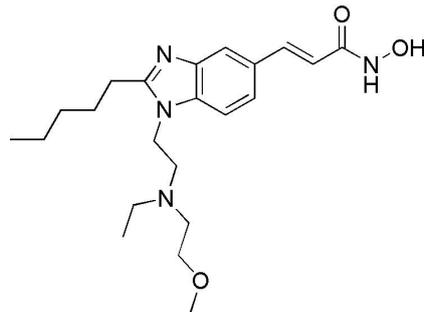
3-[1-(2-아미노-에틸)-2-옥틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



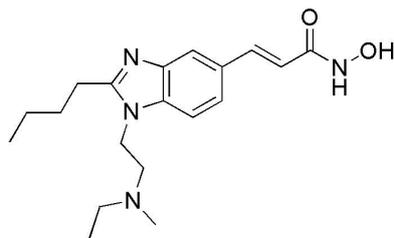
3-{2-부틸-1-[2-(이소프로필-메틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



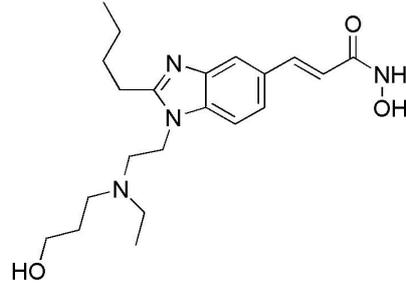
3-{1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



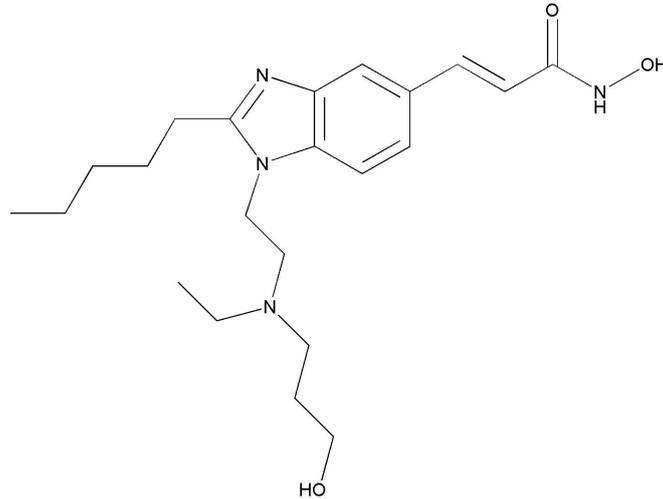
3-(1-{2-[에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-에틸}-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



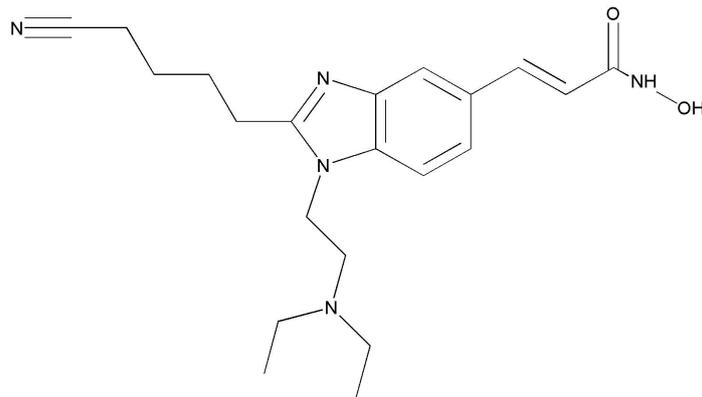
3-(2-부틸-1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



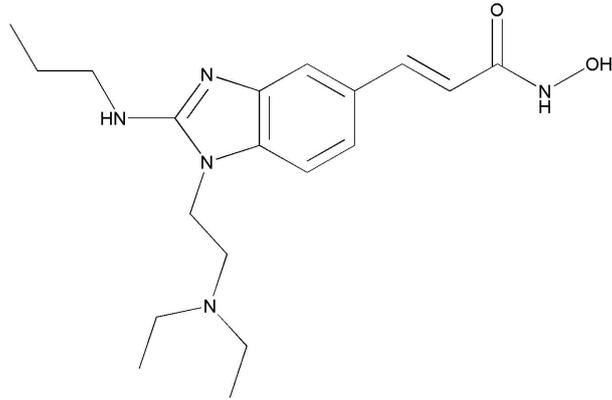
3-(2-부틸-1-(2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



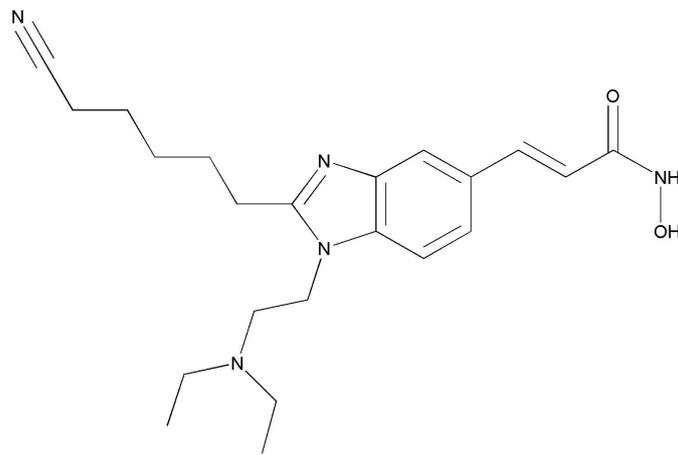
3-(1-{2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸}-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



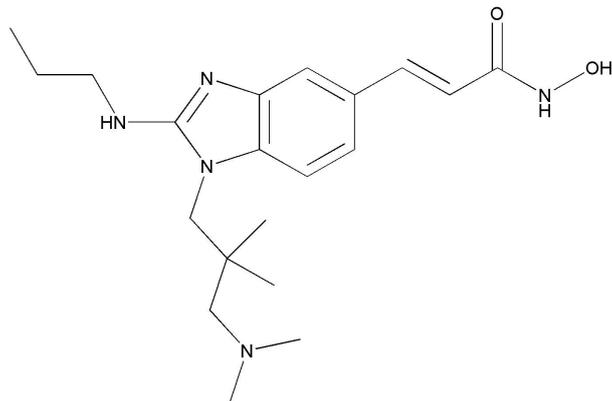
3-[2-(4-시아노-부틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



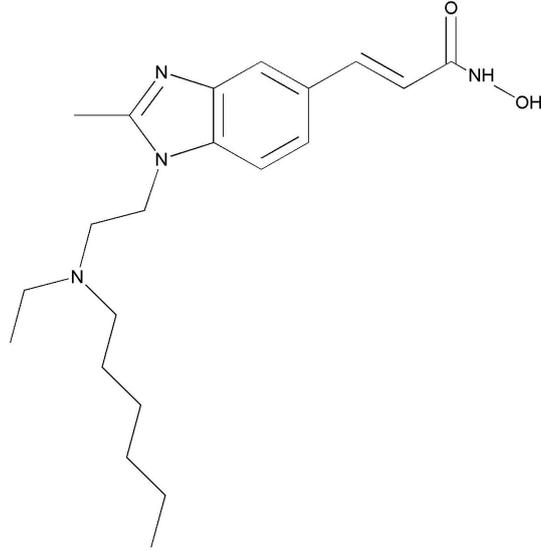
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



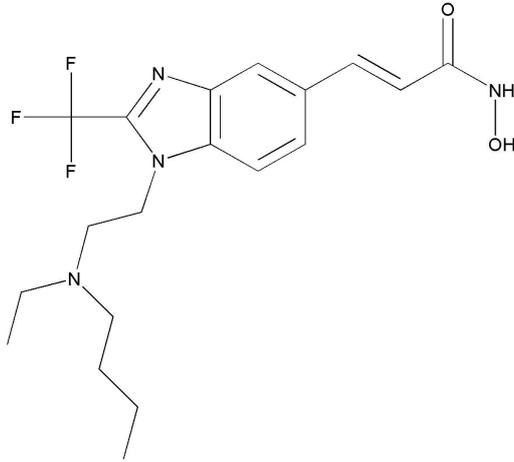
3-[2-(5-시아노-펜틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



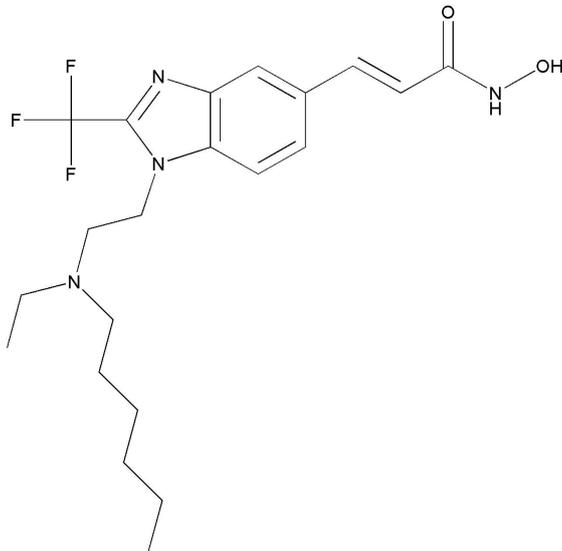
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



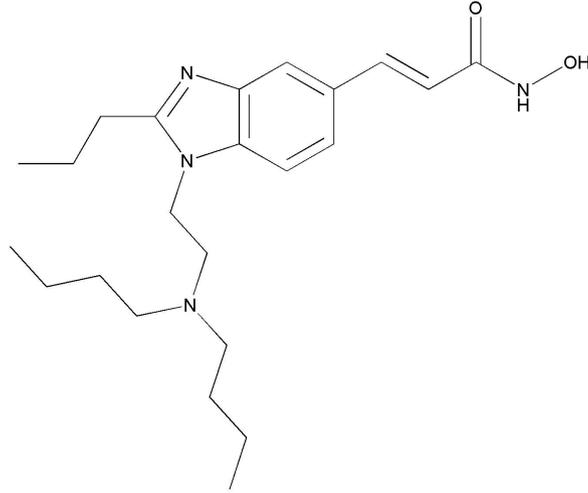
3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



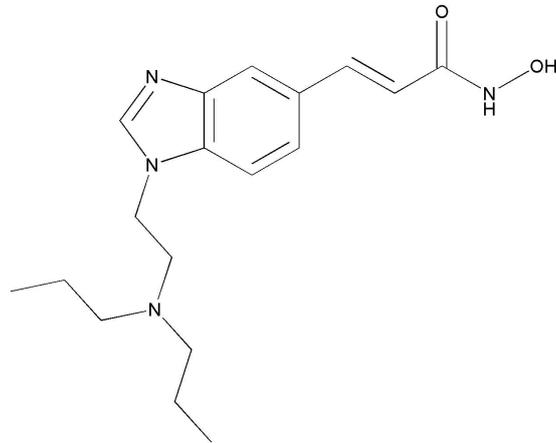
3-{1-[2-(부틸-에틸-아미노)-에틸]-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



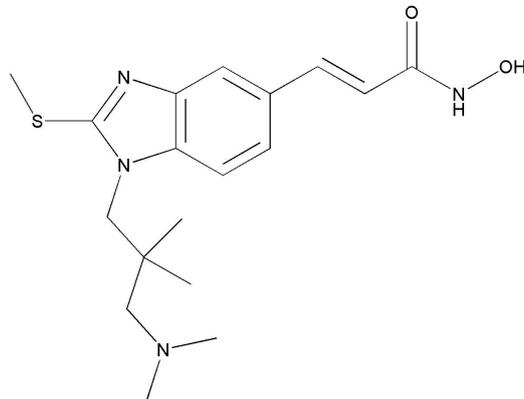
3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



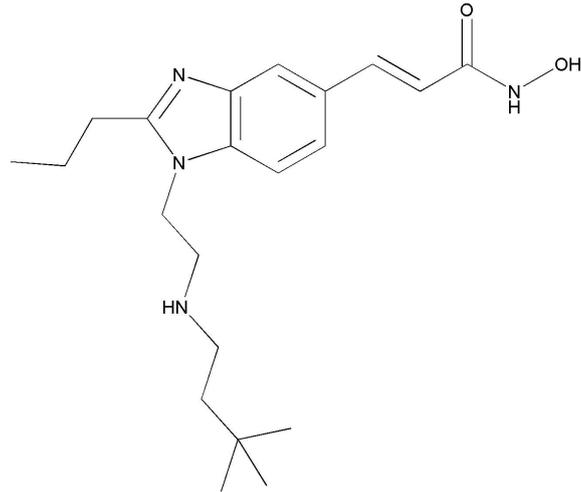
(E)-3-(1-(2-(디부틸아미노)에틸)-2-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



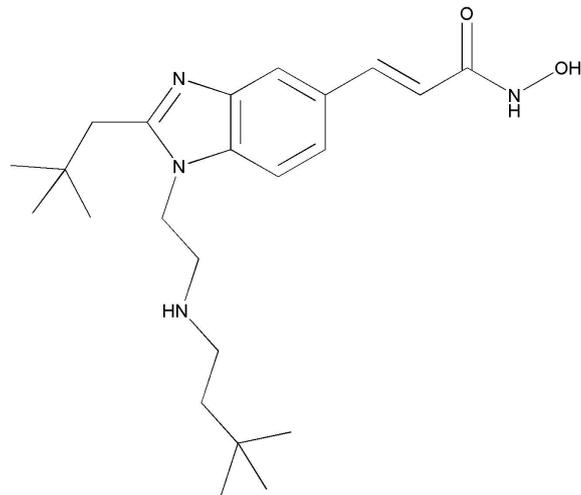
3-[1-(2-디프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



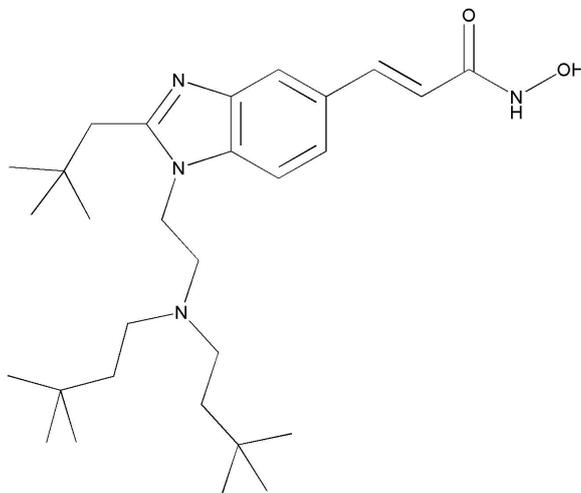
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸술파닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



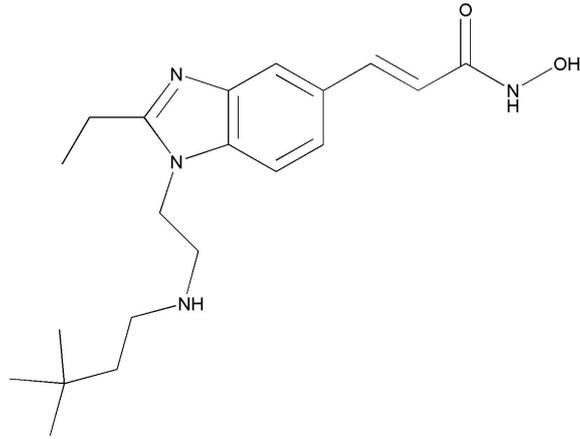
3-{1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



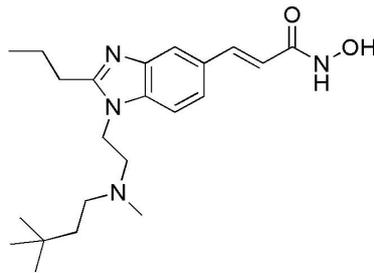
3-[1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



3-[1-{2-[비스-(3,3-디메틸-부틸)-아미노]-에틸}-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



3-(1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-에틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸}-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드

청구항 17

청구항 1의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 암 치료용 약학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

청구항 17에 있어서, 상기 암은 결장암, 전립선암, 간암 및 난소암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 암인 것을 특징으로 하는 암 치료용 약학적 조성물.

청구항 22

청구항 1의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 히스톤 탈아세틸화효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 암을 포함하는 증식성 장애의 치료용 약학적 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

청구항 17에 있어서, 상기 암은 혈액 종양 또는 고형 종양인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 혈액 종양은 B-세포 림프종, T-세포 림프종 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 고형 종양은 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두경부암, 신장암, 위암, 결장암, 췌장암 및 뇌암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

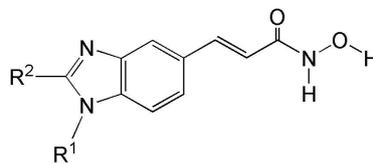
청구항 28

청구항 17에 있어서, 상기 암은 결장암, 전립선암, 간암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 29

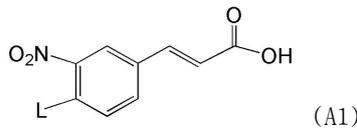
하기 (a) - (g)를 포함하는, 청구항 1 에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 합성 방법:

[화학식 I]



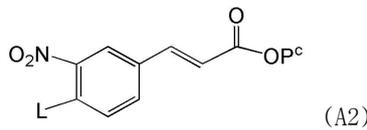
(여기서, R¹ 및 R²는 청구항 1에서 정의한 바와 같음),

(a) 식 (A1)의 화합물을 제공하는 단계:



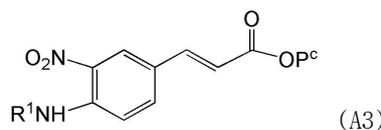
(여기서 L은 이탈기임);

(b) 카르복실기를 보호하여 식 (A2)의 화합물을 제조하는 단계:



(여기서 L은 이탈기이고, P^c는 카르복실 보호기임);

(c) 식 R¹NH₂의 아민을 이용하여 상기 이탈기를 치환하여 식 (A3)의 화합물을 제조하는 단계:

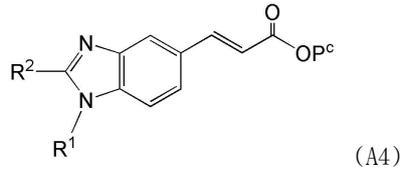


(여기서, R¹은 청구항 1에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고, P^c는 카르복실 보호기임);

(d) 선택적으로, 상기 화합물을 반응시켜 R¹를 추가적으로 작용화하는 단계;

(e) 니트로기를 환원시키는 단계;

(f) 환원된 생성물을 식 R^2CO_2H 또는 식 R^2CHO 의 화합물과 반응시키고, 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 식 (A4)의 화합물을 제조하는 단계:



(여기서, R^1 및 R^2 는 청구항 1에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고, P^c 는 카르복실 보호기임);

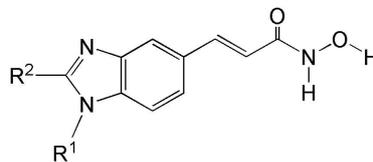
(g) 상기 화합물을 식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계;

여기서 (d)는 (c), (e) 또는 (f)의 어느 하나 후에 수행될 수 있고, 또한 (e) 및 (f)는 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있음).

청구항 30

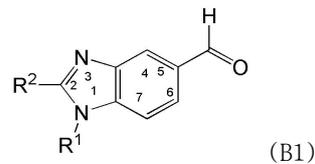
하기 (a) - (c)를 포함하는, 청구항 1 에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 합성 방법:

[화학식 I]



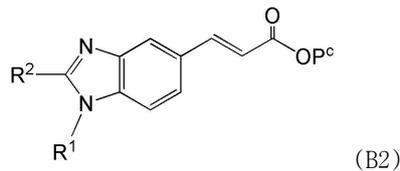
(여기서, R^1 및 R^2 는 청구항 1에서 정의한 바와 같음),

(a) 식 (B1)의 알데히드를 제공하는 단계:



(여기서, R^1 및 R^2 는 청구항 1에서 정의한 바와 같음);

(b) 알데히드를 적당히 치환된 올레핀화제와 반응시켜 식 (B2)의 화합물을 제조하는 단계:



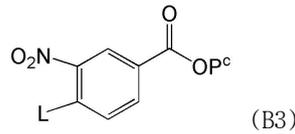
(여기서, R^1 및 R^2 는 청구항 1에서 정의한 바와 같고, 및 P^c 는 H 또는 카르복실 보호기임);

(c) 상기 화합물을 식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계.

청구항 31

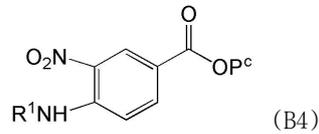
청구항 30에 있어서, 상기 (a)는 하기 (a1) - (a6)을 포함하는 방법:

(a1) 식 (B3)의 화합물을 제공하는 단계:



(여기서, L은 이탈기이고, P^c는 카르복실 보호기임);

(a2) 식 R¹NH₂의 아민을 이용하여 상기 이탈기를 치환하여 식 (B4)의 화합물을 제조하는 단계;

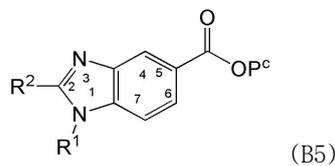


(여기서 R¹은 청구항 1에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고, P^c는 카르복실 보호기임);

(a3) 선택적으로, 상기 화합물을 반응시켜 R¹를 추가적으로 작용화하는 단계;

(a4) 니트로기를 환원시키는 단계;

(a5) 환원된 생성물을 식 R²CO₂H의 화합물 또는 식 R²CHO의 화합물과 반응시키고 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 식 (B5)의 화합물을 제조하는 단계;



(여기서 R¹ 및 R²는 청구항 1에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고, P^c는 카르복실 보호기임);

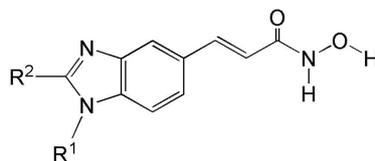
(a6) 식 (B5)의 화합물을 상응하는 알데히드로 전환시키는 단계;

(여기서 (a3)는 (a2), (a4), (a5) 또는 (a6) 중 어느 하나 후에 수행될 수 있고, 추가로 여기서 (a4) 및 (a5)는 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있음).

청구항 32

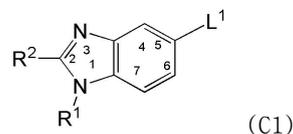
하기 (a) - (c)를 포함하는, 청구항 1에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 합성 방법:

[화학식 I]



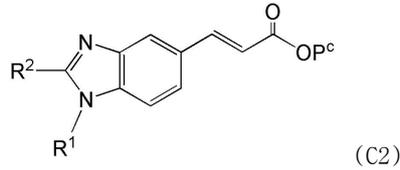
(여기서, R¹ 및 R²는 청구항 1에서 정의한 바와 같음),

(a) 식 (C1)의 화합물을 제공하는 단계;



(여기서, R¹ 및 R²는 청구항 1에서 정의한 바와 같거나 그의 보호된 형태이고, L¹은 이탈기임);

(b) 화합물 (C1)을 식 (C2)의 화합물로 전환시키는 단계;



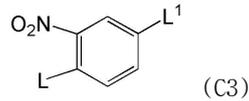
(여기서, R¹ 및 R²는 청구항 1에서 정의한 바와 같거나 그의 보호된 형태이고, P^c는 H 또는 카르복실 보호기임);

(c) 상기 화합물을 식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계.

청구항 33

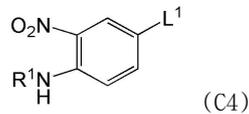
청구항 32에 있어서, 상기 (a)는 하기 (a1) - (a6)를 포함하는 방법:

(a1) 식 (C3)의 화합물을 제공하는 단계:



(여기서, L 및 L¹은 이탈기임);

(a2) 식 R¹NH₂의 아민을 이용하여 상기 이탈기를 치환하여 식 (C4)의 화합물을 제조하는 단계:

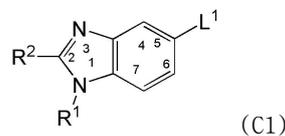


(여기서 R¹은 청구항 1에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고, L¹은 이탈기임);

(a3) 선택적으로, 상기 화합물을 반응시켜 R¹를 추가적으로 작용화하는 단계;

(a4) 니트로기를 환원시키는 단계;

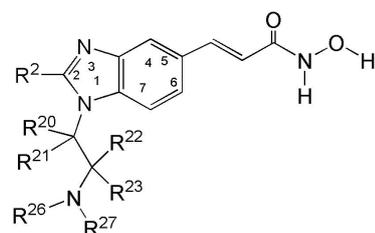
(a5) 환원된 생성물을 식 R²CO₂H의 화합물 또는 식 R²CHO의 화합물과 반응시키고 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 식 (C1)의 화합물을 제조하는 단계:



(여기서 (a3)는 (a2), (a4) 또는 (a5) 중 어느 하나 후에 수행될 수 있고, 추가로 여기서 (a4) 및 (a5)는 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있음).

청구항 34

청구항 29, 30 및 32 중 어느 한 항에 있어서, 제조된 화합물은 하기 식을 갖는 방법:



청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)의 억제제인 화합물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 헤테로시클릭 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 이들 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 활성을 갖는 효소를 포함하는, 그 효소에 관한, 또는 그 효소에 관련된 기타 질병뿐만 아니라 증식 장애의 치료용 의약으로서 유용할 수 있다.

배경기술

[0002] 국부 염색질 구조는 유전자 발현의 조절에서 중요한 인자로서 통상 인식된다. 염색질, 단백질-DNA 복합체의 구조는 단백질 성분인 히스톤의 해독후 변형에 의해 강하게 영향을 받는다. 히스톤의 가역 아세틸화는 전사 인자의 DNA 로의 접근성을 변경하여 유전자 발현의 조절에서 주요 성분이다. 통상, 히스톤 아세틸화의 증가 레벨은 증가된 전사 활성과 관련되고, 반면에 아세틸화의 감소 레벨은 유전자 발현의 억제와 관련된다 [Wade P.A. Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001), De Ruijter A.J. M. 등, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. 정상 세포에서, 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 및 히스톤 아세틸 전이효소는 균형을 유지하기 위해 히스톤의 아세틸화 레벨을 함께 제어한다. HDAC 의 억제의 결과, 아세틸화 히스톤이 축적되고, 이에 따라 세포 의존성 세포 반응, 예컨대 다양한 아포토시스(apoptosis), 네크로시스(necrosis), 분화, 세포 생존, 증식 및 세포성 색전의 억제로 나타난다.

[0003] HDAC 의 억제제는 암 세포에 대한 치료 효과를 위해 연구되어 왔다. 예를 들어, 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 귀 적백혈병, 방광, 및 골수종 세포주에서 분화 및/또는 세포사멸의 잠재적인 유도인자이다 [Richon V.M. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 5705-5708 (1996), Richon V.M. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 3003-3007 (1998)]. SAHA 는 생체 내 및 생체 외의 전립선암 세포의 성장의 억제를 보여주었다 [Butler L. M. 등, Carcer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. 항암 활성에 대하여 널리 연구된 HDAC 의 다른 억제제는 트리코스타틴 A (TSA) 및 트라포신 B 이다 [Yoshida M. 등, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. 등, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. 트리코스타틴 A 는 포유동물 HDAC 의 가역성 억제제이다. 트라포신 B 는 포유동물 HDAC 의 비가역성 억제제인 고리형 테트라펩티드이다. 그러나, 이들 화합물의 생체 불안정성 때문에, 항암 의약으로서 더 바람직하다. 최근, 다른 소분자 HDAC 억제제는 임상 평가에 이용되었다 [US6,552,065]. 추가적인 HDAC 억제 화합물은 문헌에 보고되었다[Bouchain G. 등, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] 및 특허 [WO 03/066579A2, WO 01/38322 A1]. 그와 같은 억제제의 생체 활성은 생물 샘플에서의 아세틸화 히스톤의 양을 증가시키는 능력에 의해 직접 모니터링될 수 있다. HDAC 억제제가 뇌퇴행성 과정을 방해하는 것, 예를 들어 HDAC 억제제는 폴리글루타민 의존 뇌퇴행을 저지하는 것이 보고되었다 [Nature,

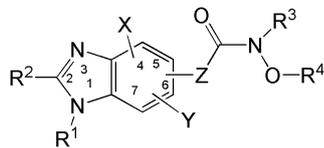
413(6857): 739-43, 18 October, 2001]. 또한, HDAC 억제제는 또한 염증성 질병 및/또는 면역계 장애와 관련된 것으로 공지된 사이토킨, 예컨대 TNF, IFN 및 IL-1의 생성을 억제한다는 것이 알려져 있다 [J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10230-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello CA. 및 Moldawer L.L. Proinflammatory 및 antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 제3판, Amergen Inc., 2000].

[0004] 그럼에도 불구하고, 암과 같은 질병, 퇴행성신경 질병, 혈관신생을 포함하는 장애 및 염증 및/또는 면역계 장애의 치료시 유용한, 개선된 약학 특성을 갖는 것으로 기대되는 다른 HDAC 억제제를 제공할 필요가 여전히 있다. 이러한 필요에 부합하는 관점에서, 많은 헤테로사이클계, 특히 2고리 헤테로사이클 고리계를 포함하는 많은 유기 소부분 골격은 조사되었다. 조사된 하나의 헤테로사이클계는 이미다졸 고리계였다. 이제, 본 출원인은, 벤즈이미다졸 고리계의 5원 고리 상의 치환기의 적절한 선택으로 선행기술의 화합물과 비교하여 개선된 약물역동학적 특성을 갖는 화합물군이 생성된다는 것을 발견했다. 상기 범위 내의 화합물은 마이크로솜 안정성을 보여주고, 이에 따라 선행기술의 화합물과 비교하여 플라즈마의 개선된 반감기를 실증한다. 상기 범위 내의 화합물은 증가된 생체내 노출(즉, 곡선 하의 면적 AUC_{0-마지막})에 기인하여 더 긴 작용 기간을 통상 제공하고, 이에 따라, 이종이식 모델에서 개선된 종양 성장 억제 프로파일을 산출한다.

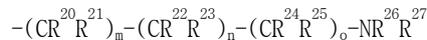
[0005] **발명의 요약**

[0006] 하나의 측면에서, 본 발명은 식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구약물을 제공한다:

화학식 I



[0007] (식 중,
 [0008] R¹ 은 치환될 수 있는 헤테로아릴 기, 치환될 수 있는 헤테로시클로알킬 기 또는 하기 식의 기이고:
 [0009]



[0010] R² 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고: H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 알콕시알킬, R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- 및 아실, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
 [0011]

[0012] R³ 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고: H, C₁-C₆ 알킬, 및 아실, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0013] X 및 Y 는 동일 또는 상이하고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: H, 할로젠, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 시클로알케닐옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤테로시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬옥시, -아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐, 아미노알킬, 알콕시알킬, -COOH-C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ 아실 및 -NR⁷R⁸, 이들 각각은

임의로 치환될 수 있고;

- [0014] R^4 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고: H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0015] R^5 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0016] R^6 은 각각 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0017] R^7 및 R^8 은 각각 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0018] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: H, 알킬, 알케닐, 및 알키닐, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0019] R^{13} 은 각각 결합 또는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: 알킬, 알케닐, 및 알키닐, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0020] R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: H, 할로젠, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 펜옥시, 벤질옥시 헤테로아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰, 알킬술폰, 아미노술폰, 아릴술폰, 아릴술폰, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ 및 아실, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고; 또는
- [0021] R^{20} 및 R^{21} 는 함께 식 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고, 및/또는
- [0022] R^{22} 및 R^{23} 는 함께 식 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고, 및/또는
- [0023] R^{24} 및 R^{25} 는 함께 식 =O 또는 =S 의 기의 기를 형성할 수 있고;
- [0024] R^{26} 및 R^{27} 는 각각 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고: H, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로

알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 펜옥시, 벤질옥시, COOH, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰닐, 알킬술폰닐, 알킬술피닐, 아릴술폰닐, 아릴술피닐, 아미노술폰닐, SR⁵ 및 아실, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고, 또는

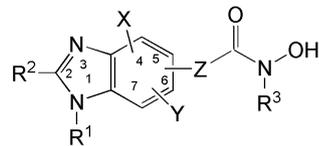
[0025] R²⁶ 및 R²⁷ 는, 이들이 부착되는 질소원자와 함께, 치환될 수 있는 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

[0026] Z 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고: C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 또는 비치환된 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, C₃-C₆ 알킬렌, C₃-C₆ 알케닐렌, C₃-C₆ 알키닐렌, C₃-C₆ 시클로알킬;

[0027] m, n 및 o 은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨: 0, 1, 2, 3 및 4).

[0028] 본 발명의 구현예에서, R⁴ 는 H 이고, 화합물은 식 (Ia) 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구약물의 것이다:

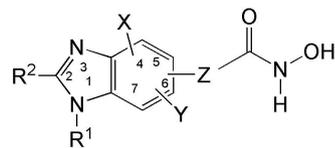
화학식 Ia



[0029] (식 중, R¹, R², R³, X, Y 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 정의한 바와 같음).

[0031] 다른 구현예에서, R³ 및 R⁴ 는 H 이고 화합물은 식 (Ib) 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구약물의 것이다:

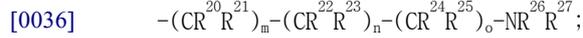
화학식 Ib



[0032] (식 중, R¹, R², X, Y 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 정의한 바와 같음).

[0034] 특정 유용성을 갖는, 구조적으로 관련된 화합물의 임의 기에 대해, 어떤 기는 최종 용도에서 (I), (Ia) 및 (Ib) 의 화합물에 대해 바람직하다.

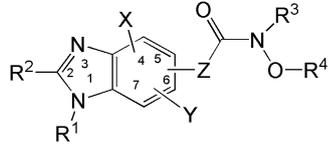
[0035] 하나의 구현예에서, 기 R¹ 는 하기 식의 기이다:



[0037] (식 중, m, n 및 o 는 0, 1, 2, 3 및 4 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 정수임).

[0038] 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 (Ic) 의 화합물이다:

화학식 Ic



[0039]

[0040] (식 중, R¹ 은 하기 식의 기이고:



[0042] R², R³, R⁴, X, Y, Z, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, m, n 및 o 는 식 (I) 의 화합물에 대해 정의한 바와 같음).

[0043] m, n 및 o 는 범위 0 - 4 의 정수이기 때문에, 합 m+n+o 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 12 로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이다. 하나의 구현예에서, m+n+o 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이다: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8. 다른 구현예에서, 합 m+n+o 은 0, 1, 2, 3 및 4 로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이다. 다른 구현예에서, 합 m+n+o 은 2 및 3 으로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이다.

[0044] 하나의 특정 구현예에서, 합 m+n+o 는 2 이다. 이 경우, R¹ 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

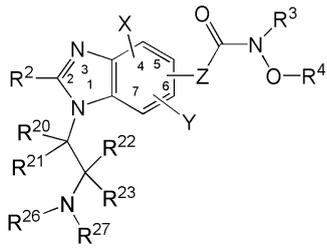


[0051] 이 구현예 중의 하나의 형태에서, R¹ 는 하기의 기이다:



[0053] 본 발명은 하기 식 (II) 의 화합물을 제공한다:

화학식 II

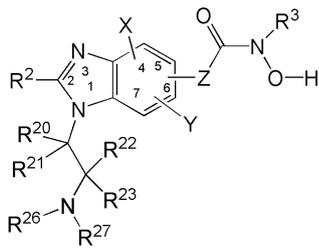


[0054]

[0055] (식 중, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0056] 이 구현예의 특정 형태에서, R⁴ 는 식 (IIa) 의 화합물을 제공하는 H 이다:

화학식 IIa

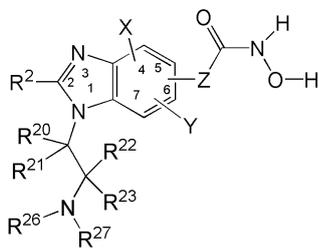


[0057]

[0058] (식 중, X, Y, Z, R², R³, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0059] 다른 특정 형태에서, R³ 는 식 (IIb) 의 화합물을 만드는 H 이다:

화학식 IIb

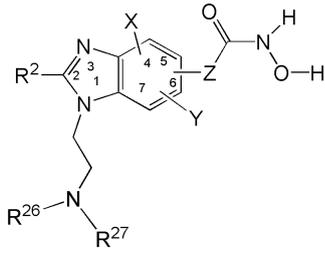


[0060]

[0061] (식 중, X, Y, Z, R², R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0062] 이 구현예의 추가 특정 형태에서, R²⁰, R²¹, R²² 및 R²³ 는 하기 식 (IIc) 의 화합물을 제공하는 H 이다:

화학식 IIc



[0063]

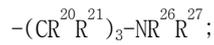
[0064]

(식 중, X, Y, Z, R², R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

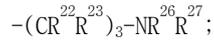
[0065]

다른 구현예에서, 합 m+n+o 는 3 이다. 이 경우, R¹ 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

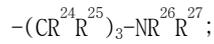
[0066]



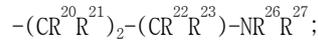
[0067]



[0068]



[0069]



[0070]



[0071]



[0072]



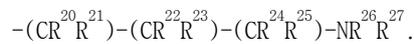
[0073]



[0074]



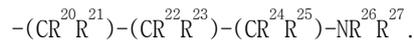
[0075]



[0076]

이 구현예의 하나의 형태에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:

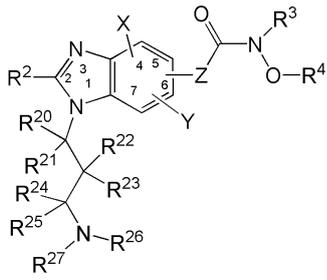
[0077]



[0078]

본 발명은 하기 식 (III) 의 화합물을 제공한다:

화학식 III

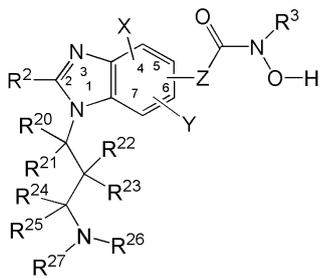


[0079]

[0080] (식 중, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0081] 이 구현예의 특정 형태에서, R⁴ 는 식 (IIIa) 의 화합물을 제공하는 H 이다:

화학식 IIIa

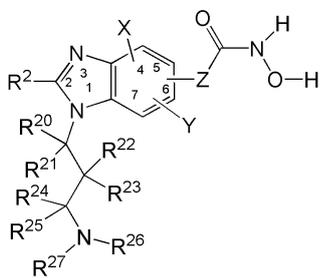


[0082]

[0083] (식 중, X, Y, Z, R², R³, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0084] 다른 특정 형태에서, R³ 는 식 (IIIb) 의 화합물을 만드는 H 이다:

화학식 IIIb

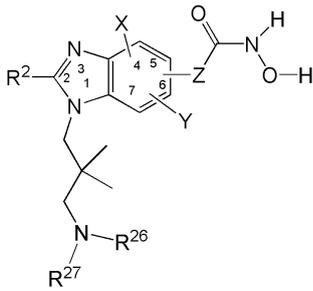


[0085]

[0086] (식 중, X, Y, Z, R², R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0087] 이 화합물의 추가 특정 형태에서, R²⁰, R²¹, R²⁴ 및 R²⁵ 는 H 이고, R²² 및 R²³ 는 식 (IIIc) 의 화합물을 제공하는 메틸이다.

화학식 IIIc



[0088]

[0089]

(식 중, X, Y, Z, R², R²⁶ 및 R²⁷ 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0090]

본 발명의 상기 각 구현예에서, R²⁰ 및 R²¹ 은 수많은 상이한 변형을 나타낸다. 하나의 구현예에서, R²⁰ 및 R²¹ 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐 및 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, R²⁰ 및 R²¹ 는 독립적으로 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, R²⁰ 및 R²¹ 는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸, 펜틸, 펜트-4-에닐, 헥실, 헵틸 및 옥틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, R²⁰ 및 R²¹ 는 모두 H 이다.

[0091]

본 발명의 상기 각 구현예에서, R²² 및 R²³ 는 수많은 상이한 변형을 나타낼 수 있다. 하나의 구현예에서, R²² 및 R²³ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, 알킬, 알케닐 및 알킬닐. 다른 구현예에서, R²² 및 R²³ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H 및 알킬이다. 다른 구현예에서, R²² 및 R²³ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸, 펜틸, 펜트-4-에닐, 헥실, 헵틸 및 옥틸. 추가 구현예에서, R²² 및 R²³ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: 알킬이다. 특정 구현예에서, R²² 및 R²³ 는 모두 메틸이다.

[0092]

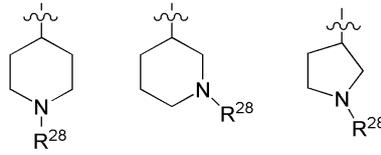
본 발명의 상기 각 구현예에서, R²⁴ 및 R²⁵ 는 수많은 상이한 변형을 나타낼 수 있다. 하나의 구현예에서, R²⁴ 및 R²⁵ 는 바람직하게는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, 알킬, 알케닐 및 알킬닐. 다른 구현예에서, R²⁴ 및 R²⁵ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H 및 알킬이다. 다른 구현예에서, R²⁴ 및 R²⁵ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸, 펜틸, 펜트-4-에닐, 헥실, 헵틸 및 옥틸. 특정 구현예에서, R²⁴ 및 R²⁵ 는 모두 H 이다.

[0093]

상기의 각 구현예에서, R²⁶ 및 R²⁷ 에 대해 많이 있다. 하나의 구현예에서, R²⁶ 및 R²⁷ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시알킬, 및 아실. 다른 구현예에서, R²⁶ 및 R²⁷ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, 알킬 및 아실. 추가 구현예에서, R²⁶ 및 R²⁷ 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다: H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 2-에틸-프로필, 3,3-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, 3,3-디메틸-부틸, 2-에틸-부틸, 펜틸, 2-메틸, 펜틸, 펜트-4-에닐, 헥실, 헵틸, 옥틸, 아세틸 및 2-메톡시-에틸.

[0094] 다른 구현예에서, R¹ 는 치환될 수 있는 헤테로시클로알킬 기이다.

[0095] 이 구현예의 하나의 형태에서, 헤테로시클로알킬 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0096]

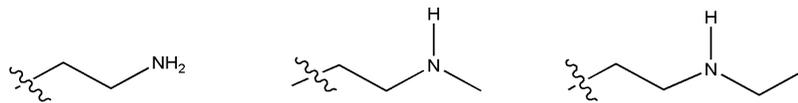
[0097] 식 중, R²⁸ 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬k옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 펜옥시, 벤질옥시, COOH, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아실, 술폰닐, 알킬술폰닐, 알킬술폰피닐, 아릴술폰닐, 아릴술폰피닐, 아미노술폰닐, SR⁵ 및 아실, 이들 각각은 치환될 수 있다.

[0098] 하나의 구현예에서, R²⁸ 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, 알킬, 알케닐, 아릴알킬 및 아릴아실. R²⁸ 는 구체적으로 하기이다: H, 메틸; 에틸; 프로필; 2-메틸-프로필, 2-2-디메틸-프로필; 이소프로필; 3,3,3-트리플루오로-프로필; 부틸; 이소부틸; 3,3-디메틸-부틸; 펜틸; 2,4,4-트리메틸-펜틸; 펜텐-4-일, 헥실; 헵틸, 옥틸, 노닐, 2-메톡시 노닐, 벤질, 2-펜일-에틸, 2-펜일-아세틸, 3-펜일-프로필.

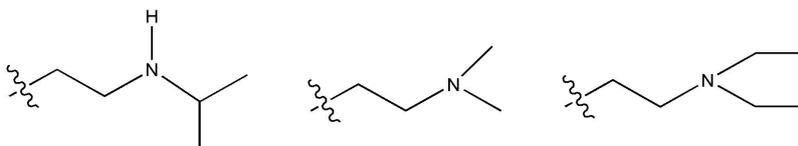
[0099] 다른 구현예에서, 헤테로시클로알킬 기는 피롤리딘, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오프라닐, 피페리딘, 피페라질, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 1,3-디아자판, 1,4-디아자판, 1,4-옥사제판, 및 1,4-옥사티아판이다. 하나의 특정 구현예에서, R¹ 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일 및 피롤리딘-3-일.

[0100] 다른 구현예에서, R¹ 는 헤테로아릴 기이다.

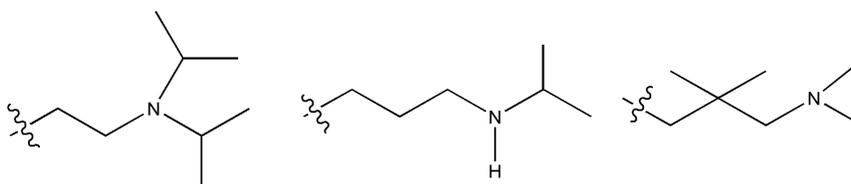
[0101] 다른 구현예에서, R¹ 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0102]

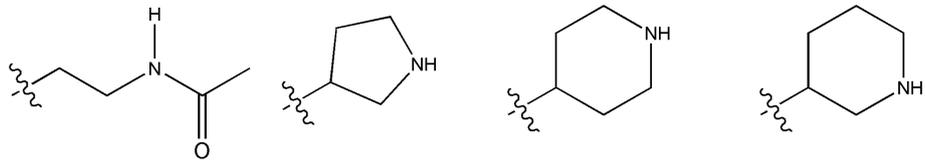


[0103]

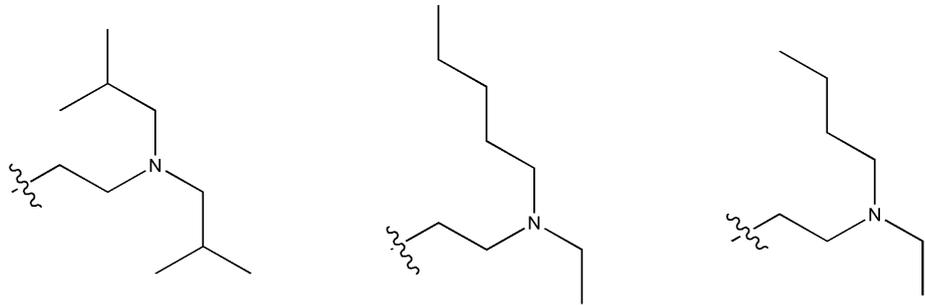


[0104]

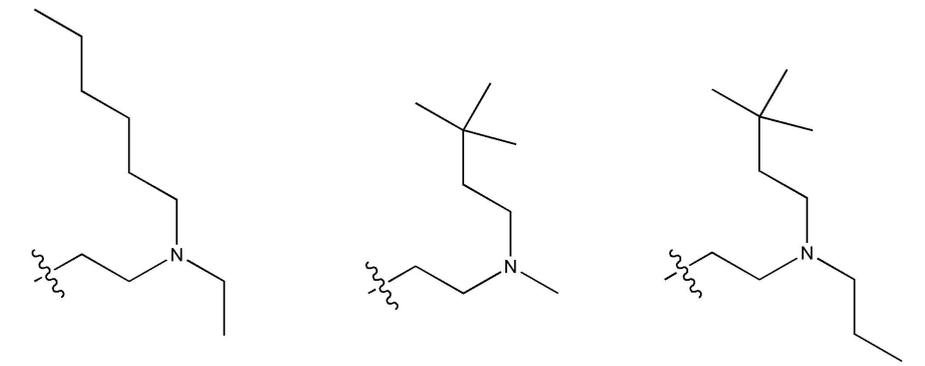
[0105]



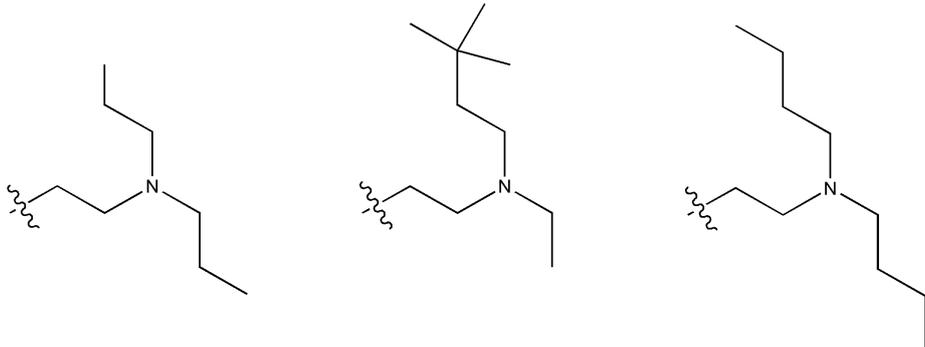
[0106]



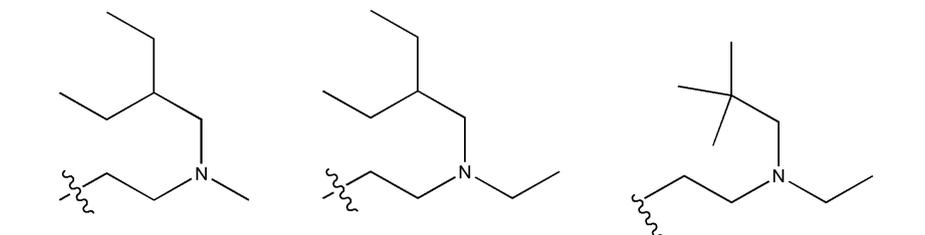
[0107]



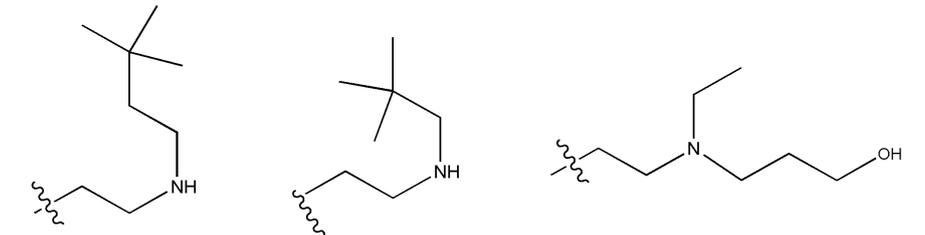
[0108]

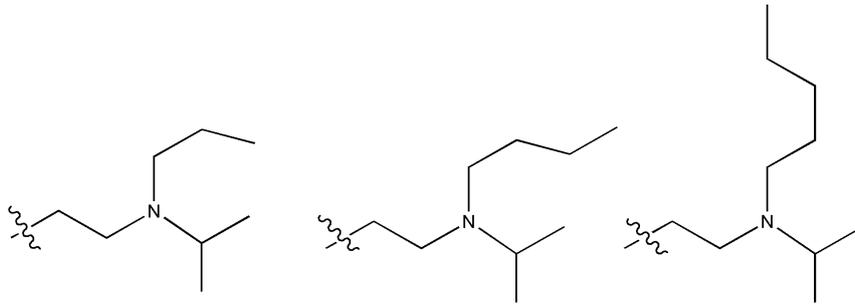


[0109]



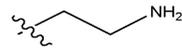
[0110]





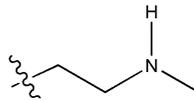
[0111]

[0112] 하나의 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



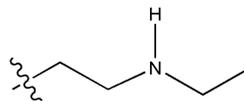
[0113]

[0114] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



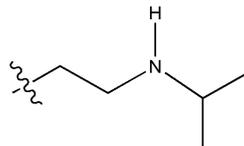
[0115]

[0116] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



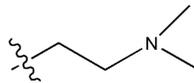
[0117]

[0118] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



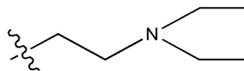
[0119]

[0120] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



[0121]

[0122] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



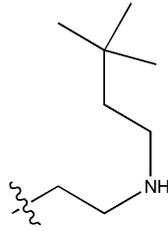
[0123]

[0124] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



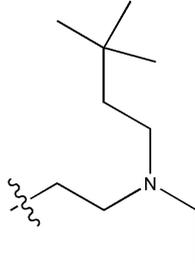
[0125]

[0126] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



[0127]

[0128] 다른 특정 구현예에서, R¹ 는 하기 식의 기이다:



[0129]

[0130] 하나의 구현예에서, R² 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬 및 시클로알킬알킬, 이들 각각은 치환될 수 있다.

[0131] 이 구현예의 하나의 형태에서, R² 는 알킬이다. 하나의 구현예에서, 알킬은 C₁-C₁₀ 알킬이다. 이 구현예의 다른 형태에서, 알킬은 C₁-C₆ 알킬 기이다. 이 구현예의 다른 형태에서, R² 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 메틸; 에틸; 프로필; 2-메틸-프로필, 2-2-디메틸-프로필; 이소프로필; 3,3,3-트리플루오로-프로필; 부틸; 이소부틸; 3,3-디메틸-부틸; 펜틸; 2,4,4-트리메틸-펜틸; 헥실; 헵틸, 옥틸, 노닐, 및 2-메톡시 노닐.

[0132] 이 구현예의 하나의 형태에서, R² 은 알케닐이다. 이 구현예의 하나의 형태에서, 알케닐은 C₁-C₁₀ 알케닐이다. 이 구현예의 다른 형태에서, 알케닐은 C₁-C₆ 알케닐 기이다. 이 구현예의 다른 형태에서, R² 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 에테닐, 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐 부트-3-에닐, 펜트-1-에닐, 펜트-2-에닐, 펜트-3-에닐, 펜트-4-에닐, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐 및 헥스-5-에닐.

[0133] 다른 구현예에서, R² 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, 및 R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³-. 이 구현예의 하나의 형태에서, R² 는 식 R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³- 의 기이다. 이 구현예의 하나의 형태에서, R¹³ 는 C₁-C₆ 알킬이다. 이 구현예의 특정 형태에서, R¹³ 은 메틸 또는 에틸이다. 이 구현예의 하나의 형태에서, R¹² 은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다. R¹² 은 특히 H 이다. 이 구현예의 하나의 형태에서, R¹¹ 은 C₁-C₆ 알킬 기이다. R¹¹ 은 구체적으로 t-부틸 및 프로필을 포함한다. 이러한 형태의 기의 특정 예는 하기를 포함한다: (CH₃)₃CCH₂CONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)- 및 CH₃(CH₂)₂CONH(CH₂)-.

- [0134] R^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H; 메틸; 에톡시메틸; [비시클로[2.2.1]2-일메틸; 아다만탄-2-일메틸; 2-메탄술폰일-에틸; 2,2,2-트리플루오로-에틸; 프로필; 2-2-디메틸-프로필; 이소프로필; 3,3,3-트리플루오로-프로필; 부틸; 이소부틸; 3,3-디메틸-부틸; 부트-3-에닐; 부트-3-이닐; 펜틸; 2,4,4-트리메틸-펜틸; 비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일; 헥실; 헥스-3-에닐; 옥틸; 논-3-에닐; 논-6-에닐; 2-메톡시-노닐, 2-펜일-시클로프로필; 시클로헥실; $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2-$; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2-$; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)-$ 및 $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)-$.
- [0135] 하나의 구현예에서, X 및 Y 는 동일 또는 상이할 수 있고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-CN$ 및 NR^7R^8 .
- [0136] 하나의 구현예에서, X 는 H 이다.
- [0137] 하나의 구현예에서, Y 는 H 이다.
- [0138] 하나의 구현예에서, X 및 Y (존재한다면) 는 방향족 고리의 4 및 7 위치에 있다.
- [0139] 하나의 구현예에서, R^3 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 아실이다. 다른 구현예에서, R^3 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이다. R^3 는 구체적으로 H 이다.
- [0140] 하나의 구현예에서, R^4 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이다. R^4 는 구체적으로 H 이다.
- [0141] 하나의 구현예에서, R^5 는 C_1-C_4 알킬, 헤테로알킬, 또는 아실이다. R^5 는 구체적으로 메틸이다.
- [0142] 하나의 구현예에서, R^6 는 C_1-C_4 알킬, 헤테로알킬 또는 아실이다. R^6 는 구체적으로 C_1-C_4 알킬이다.
- [0143] 하나의 구현예에서, R^7 및 R^8 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, C_1-C_6 알킬, C_4-C_9 시클로알킬, C_4-C_9 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬.
- [0144] 전부는 아니고 많은 상기의 변형은 치환될 수 있다. 변형이 하나의 구현예에서 치환되면, 임의의 치환기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 할로젠, =O, =S, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 시클로알케닐옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤테로시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬옥시, -아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 술폰닐, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 아미노술폰닐, 아미노알킬, 알콕시alky, $-COOH$, $-COR^5$, $-C(O)OR^5$, $-SH$, $-SR^5$, $-OR^6$ 및 아실.
- [0145] 추가 구현예에서, 임의의 치환기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 할로젠, =O, =S, $-CN$, $-NO_2$, 알킬,

알케닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 펜옥시, 알콕시알킬, 벤질옥시, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 아미노술폰닐, $-C(O)OR^5$, COOH, SH, 및 아실.

- [0146] 하나의 구현예에서, Z 부분은 5 또는 6 위치에 있다. 특정 구현예에서, Z 부분은 5 위치에 있다. 하나의 구현예에서, Z 부분은 식 $-CH=CH-$ 의 기이다. Z 부분이 이러한 형태의 기이면, 바람직하게는 "E" 배열이다.
- [0147] 식 (I) 의 화합물에 추가하여, 기재된 구현예에는 또한 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 전구약물, 및 그와 같은 화합물의 약학적 활성 대사물질, 및 그와 같은 대사물질의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 그와 같은 화합물, 염, 전구약물 및 대사물질은 때때로 "HDAC 억제 제제" 또는 "HDAC 억제제"라 칭한다.
- [0148] 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0149] 추가 측면에서, 본 발명은 식 (I) 의 화합물의 치료적 유효량의 투여를 포함하는, 세포 증식 및/또는 혈관신생의 붕괴에 의해 야기된, 그 붕괴와 관련된, 또는 그 붕괴에 의해 수반된 장애의 치료 방법을 제공한다. 기재된 구현예에는 또한 세포 증식병의 치료, 예를 들어 악성 암 세포, 양성 종양 세포 또는 다른 증식 세포의 증식 억제를 위해 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 기재된 구현예의 HDAC 억제제의 치료적 유효량을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0150] 하나의 구현예에서, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 (Ia) 또는 (Ib) 의 화합물의 치료를 포함한다.
- [0151] 하나의 구현예에서, 장애는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되지만, 이에 한정되지는 않는다: 암 (예를 들어, 유방암, 결장암, 전립선암, 췌장암, 백혈병, 임파종, 난소암, 신경아세포종, 흑색종, 염증성 질병/면역계 장애, 섬유종, 심장혈관 질병 (예를 들어, 재협착증, 동맥경화증), 섬유성 질병 (예를 들어, 간 섬유증), 당뇨병, 자기면역성 질병, 만성 및 급성 신경퇴행성 질환, 예를 들어 신경 조직의 붕괴, 헌팅톤병 및 감염병, 예를 들어 진균, 박테리아 및 바이러스 감염. 다른 구현예에서, 상기 장애는 증식장애이다. 증식장애는 바람직하게는 암이다. 암은 고형 종양 또는 혈액 종양이다.
- [0152] 본 발명은 또한 식 (I) 의 화합물의 포함하는, 세포 증식 및/또는 혈관신생의 붕괴에 의해 야기된, 그 붕괴와 관련된, 또는 그 붕괴에 의해 수반된 장애의 치료제를 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 치료제는 항암제이다. 다른 구현예에서, 상기 치료제는 항혈관신생제(anti-angiogenesis agent)이다.
- [0153] 하나의 구현예에서, 상기 치료제는 식 (Ia) 또는 (Ib) 의 화합물을 함유한다.
- [0154] 본 발명은 또한 세포 증식 및/또는 혈관신생의 붕괴에 의해 야기된, 그 붕괴와 관련된, 또는 그 붕괴에 의해 수반된 장애의 치료용 의약의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 구현예에서, 장애는 증식 장애. 특정 구현예에서, 장애는 암.

- [0155] 본 발명의 화합물은 놀랍게도 저독성, 유력한 항증식 활성과 함께 저독성을 보여준다.
- [0156] 추가 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 히스톤 탈아세틸화효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애, 질병 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.
- [0157] 하나의 구현예에서, 상기 방법을 본 명세서에 기재된 식 (Ia) 또는 (Ib) 의 화합물의 투여를 포함한다.
- [0158] 하나의 구현예에서, 상기 장애는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되지만, 이에 한정되는 것을 아니다: 증식 장애 (예를 들어, 암); 헌팅톤병, 폴리글루타민 질병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 발작, 줄무늬체흑질 변성, 진행성 핵상마비, 회전성 근육긴장이상, 경련성 사경 및 이상운동, 가족성 진전, 길테아 뚜렛(Gilles de la Tourette) 증후군, 비만성 루이 소체 질환, 픽(Pick)병, 뇌출혈 원발성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 근위축성 측삭경화증, 비대성 간질성 다발신경병증, 색소성망막염, 유전성 시신경 위축, 유전성 강직성 대마비, 진행성 운동실조 및 샤이 드레거(Shy-Drager) 증후군을 포함하는 신경퇴행성 질병; 타입 2 당뇨병을 포함하는 대사성 질병; 녹내장, 나이 관련 황반 변성, 근시 황반 변성, 신생혈관성(Rubeotic) 녹내장, 간질성 각막염, 당뇨병성 망막병증, 피터(Peter) 이상 망막 변성, 켈로판 망막병증을 포함하는 눈의 퇴행성 질환; 코간(Cogan) 발육이상; 각막 발육 이상; 홍채 혈관신생 (루베오시스, Rubeosis); 각막의 혈관신생; 미숙아 망막증; 황반 부종; 황반 원공; 황반 주름; 염안검, 근시, 결막의 비(非)악성 성장; 류마티스성 관절염 (RA), 골관절염, 연소자성 만성 관절염, 이식편대숙주병, 건선, 천식, 척추관절증, 크론씨병, 염증성 소장 질환, 급성 대장염, 알콜성 간염, 당뇨병, 쇼그렌 (Sjogrens) 증후군, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 막성 사구체증, 추간반인성 통증, 전신성 홍반성 루푸스, 알레르기성 접촉피부염을 포함하는 염증성 질병 및/또는 면역계 장애; 암, 건선, 류마티스성 관절염을 포함하는 신생혈관형성 관련 질환; 양극성 병, 정신분열증, 우울증 및 치매를 포함하는 심리적 장애; 심장 마비, 재협착증, 심장 비대 및 동맥경화증을 포함하는 심장혈관 질환; 간 섬유증, 폐 섬유증, 낭성 섬유증 및 섬유증을 포함하는 섬유성 질병; 진균 감염, 예컨대 칸디다 알비칸스(Candida Albicans), 박테리아 감염, 바이러스 감염, 예컨대 단순 헤르페스(Herpes Simplex), 원충성 감염, 예컨대 말라리아, 리슈마니아(Leishmania) 감염, 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei) 감염, 톡소포자충증(Toxoplasmosis) 및 콕시듐증(Coccidiosis)을 포함하는 감염병; 및 지중해빈혈(thalassemia), 빈혈 및 겸상적혈구 빈혈을 포함하는 조혈 장애.
- [0159] 본 발명은 또한 상기의 식 (I) 의 화합물을 포함하는, 히스톤 탈아세틸화효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애, 질환 또는 상태의 치료제를 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 치료제는 항암제이다.
- [0160] 본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애, 질환 또는 상태의 치료용 의약에 제조에서의, 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0161] 본 발명은 또한 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 세포 증식의 억제 방법을 제공한다.
- [0162] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 환자의 신경퇴행성 장애의 치료 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 방법은 본 명세서의 식 (Ia) 의 화합물 또는 식 (Ib)의 투여를 포함한다. 하나의 구현예에서, 신경퇴행성 장애는 헌팅톤병이다.
- [0163] 본 발명은 또한 본 명세서의 식 (I) 의 화합물을 포함하는 신경퇴행성 장애의 치료제를 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 치료제는 항헌팅톤병 치료제이다.
- [0164] 본 발명은 또한 신경퇴행성 장애의 치료용 의약의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나

의 구현예에서, 신경퇴행성 장애는 헌팅톤병이다.

[0165] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 환자의 염증성 질환 및/또는 면역계 장애의 치료 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 상기 방법은 본 명세서의 식 (Ia) 의 화합물, 또는 식 (Ib) 의 화합물의 투여를 포함한다. 하나의 구현예에서, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애는 류마티스성 관절염이다. 다른 구현예에서, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애는 전신성 홍반성 루푸스이다.

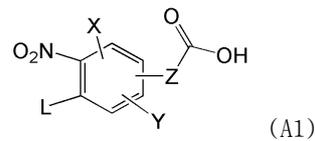
[0166] 본 발명은 또한 본 명세서의 식 (I) 의 화합물을 포함하는, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애의 치료제를 제공한다.

[0167] 본 발명은 또한 식 (I) 의 화합물을 포함하는, HDAC 억제에 의해 매개되는 눈 질환의 치료제를 제공한다. 하나의 구현예에서, 눈 질환은 황반 변성이다. 다른 구현예에서, 눈 질환은 녹내장이다. 다른 구현예에서, 눈 질환은 망막 변성이다.

[0168] 본 발명은 또한 염증 질환 및/또는 면역계 장애의 치료용 의약의 제조에서의, 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 구현예에서, 염증 질환 및/또는 면역계 장애는 류마티스성 관절염이다. 다른 구현예에서, 염증 질환 및/또는 면역계 장애는 전신성 홍반성 루푸스이다.

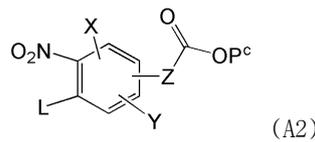
[0169] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 본 발명은 상기에 정의된 식 (I) 의 화합물의 합성 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0170] (a) 식 (A1) 의 화합물을 제공하고:



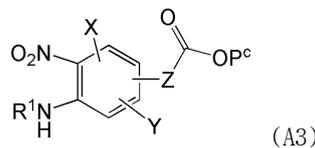
[0171] (여기서 X, Y 및 Z 는 상기에서 정의한 바와 같고, L 은 이탈기임);

[0173] (b) 카르복실기를 보호하여 식 (A2) 의 화합물을 제조하고:



[0175] (여기서 X, Y 및 Z 는 상기에서 정의한 바와 같고, L 은 이탈기 및 Pc 는 카르복실 보호기임);

[0176] (c) 이탈기를 식 R¹NH₂ 의 아민으로 치환하여 식 (A3) 의 화합물을 제조하고:



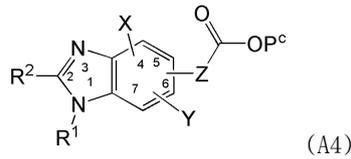
[0178] (여기서, X, Y, Z 는 상기에서 정의한 바와 같고, R¹ 은 상기에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고,

Pc 는 카르복실 보호기임);

[0179] (d) 임의로, 상기 화합물을 반응시켜 R¹ 를 작용화하고;

[0180] (e) 니트로 기를 환원시키고;

[0181] (f) 환원된 생성물을 식 R²CO₂H 또는 식 R²CHO 의 화합물과 반응시키고, 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 식 (A4) 의 화합물을 제조하고:



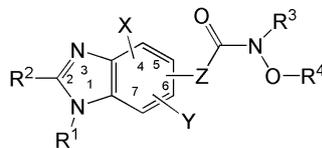
[0182] (여기서, X, Y, Z 는 상기에서 정의한 바와 같고, R¹ 및 R² 는 상기에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태 이고, Pc 는 카르복실 보호기임);

[0184] (g) 상기 화합물을 식 (I) 의 화합물로 전환시킴;

[0185] 여기서 (d) 는 (c), (e) 또는 (f) 의 어느 하나 후에 수행될 수 있고, 또한 (e) 및 (f) 는 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있다.

[0186] 추가 측면에서, 본 발명은 상기에 기재된 식 (I) 의 화합물의 합성 방법을 제공한다:

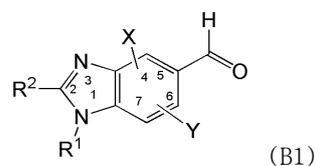
[0187] [화학식 I]



[0188] (여기서, R¹, R², R³, R⁴, X, Y 및 Z 는 상기에서 정의한 바와 같음),

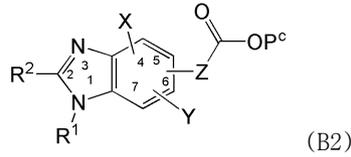
[0190] 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0191] (a) 식 (B1) 의 알데히드를 제공하고:



[0193] (여기서, R¹, R², X, 및 Y 는 상기에서 정의한 바와 같음);

[0194] (b) 알데히드를 적당히 치환된 올레핀화제와 반응시켜 식 (B2) 의 화합물을 제조하고:



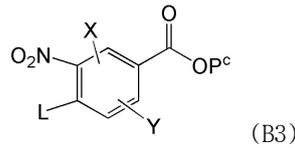
[0195]

[0196] (여기서, R^1 , R^2 , X, Y, 및 Z 는 상기에서 정의한 바와 같고, 및 Pc 는 H 또는 카르복실 보호기임);

[0197] (c) 상기 화합물을 식 (I) 의 화합물로 전환시킴.

[0198] 하나의 구현예에서, 상기 (a) 는 하기를 포함한다:

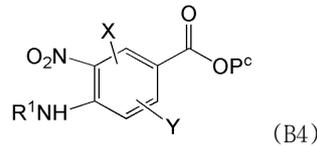
[0199] (a1) 식 (B3) 의 화합물을 제공하고:



[0200]

[0201] (여기서, X 및 Y 는 상기에서 정의한 바와 같고, L 은 이탈기 및 Pc 는 카르복실 보호기임);

[0202] (a2) 상기 이탈기를 식 R^1NH_2 의 아민으로 치환하여 식 (B4) 의 화합물을 제조하고:



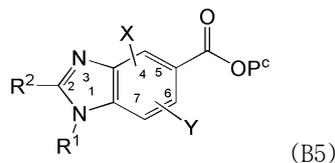
[0203]

[0204] (여기서 X, 및 Y 는 상기에서 정의한 바와 같고, R^1 은 상기에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고, PG 는 카르복실 보호기임);

[0205] (a3) 임의로, 화합물을 반응시켜 R^1 을 작용화시키고;

[0206] (a4) 니트로 기를 환원시키고;

[0207] (a5) 환원된 생성물을 식 R^2CO_2H 의 화합물 또는 식 R^2CHO 의 화합물과 반응시키고 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 식 (B5) 의 화합물을 제조하고:



[0208]

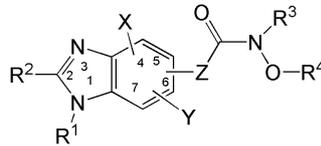
[0209] (여기서 X, 및 Y 는 상기에서 정의한 바와 같고, R^1 및 R^2 는 상기에서 정의한 바와 같거나 그의 보호된 형태이고, Pc 는 카르복실 보호기임);

[0210] (a6) 식 (B5) 의 화합물을 상응하는 알데히드로 전환시키고;

[0211] (여기서 (a3) 는 (a2), (a4), (a5) 또는 (a6) 중 어느 하나 후에 수행될 수 있고, 추가로 여기서 (a4) 및 (a5) 는 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있음).

[0212] 추가 측면에서, 본 발명은 상기에 정의된 식 (I) 의 화합물의 합성 방법을 제공한다:

[0213] [화학식 I]

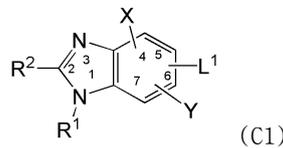


[0214]

[0215] (여기서, R¹, R², R³, R⁴, X, Y 및 Z 는 상기에서 정의한 바와 같음),

[0216] 상기 방법은 하기를 포함한다:

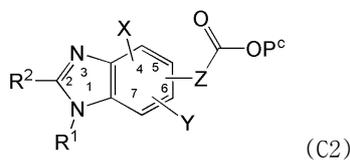
[0217] (a) 식 (C1) 의 화합물을 제공하고:



[0218]

[0219] (여기서, X, 및 Y 는 상기에서 정의한 바와 같고, R¹ 및 R² 는 상기에서 정의한 바와 같거나 그의 보호된 형태이고, L¹ 은 이탈기임);

[0220] (b) 화합물 (C1) 을 식 (C2) 의 화합물로 전환시키고:



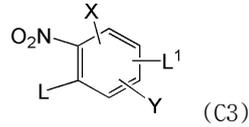
[0221]

[0222] (여기서, X, Y 및 Z 는 상기에서 정의한 바와 같고, R¹ 및 R² 는 상기에서 정의한 바와 같거나 그의 보호된 형태이고, P^c 는 H 또는 카르복실 보호기임);

[0223] (c) 상기 화합물을 식 (I) 의 화합물로 전환시킨다.

[0224] 이 구현예의 하나의 형태에서, (a) 는 하기를 포함한다:

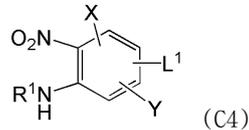
[0225] (a1) 식 (C3) 의 화합물을 제공하고:



[0226]

[0227] (여기서, X 및 Y 는 상기에서 정의한 바와 같고, L 및 L¹ 은 이탈기임);

[0228] (a2) 상기 이탈기를 식 R¹NH₂ 의 아민으로 치환하여 식 (C4) 의 화합물을 제조하고:



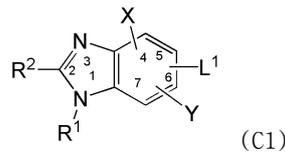
[0229]

[0230] (여기서 X, 및 Y 는 상기에서 정의한 바와 같고, R¹ 은 상기에서 정의한 바와 같거나, 그의 보호된 형태이고, L¹ 은 이탈기임);

[0231] (a3) 임의로, 화합물을 반응시켜 R¹ 을 작용화시키고;

[0232] (a4) 니트로 기를 환원시키고;

[0233] (a5) 환원된 생성물을 식 R²CO₂H 의 화합물 또는 식 R²CHO 의 화합물과 반응시키고 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 식 (C1) 의 화합물을 제조하고:



[0234]

[0235] (여기서 (a3) 는 (a2), (a4) 또는 (a5) 중 어느 하나 후에 수행될 수 있고, 추가로 여기서 (a4) 및 (a5) 는 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있음).

[0236] 발명의 상세한 설명

[0237] 본 명세서에서, 당업자에게 공지된 많은 용어를 사용한다. 그럼에도 불구하고, 명확함을 위해 많은 용어를 정의한다.

[0238] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 용어 "비치환된"은 치환기가 없거나 치환기가 단지 수소인 것을 의미한다.

[0239] 본 명세서에서 사용되는 용어 "임의로 치환된"은, 기(group)가 (축합된 다고리계를 형성하기 위해) 1개 이상의 비(非)수소 치환기와 함께 치환 또는 접합될 수 있다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 치환기는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기이다: 할로젠, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 시클로알킬알케닐, 헤테로시클로알킬알케닐, 아릴알케닐, 헤테로아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시시

클로알킬, 알콕시헤테로시클로알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 시클로알케닐옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤테로시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 술폰아미노, 술폰아미노, 술폰, 알킬술폰, 아릴술폰, 아미노술폰, 술폰, 알킬술폰, 아릴술폰, 아미노술폰아미노알킬, $-COOH$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $CONHR^6$, $NHCOR^6$, $NHCOOR^6$, $NHCONHR^6$, $C(=NOH)R^6$, $-SH$, $-SR^6$, $-OR^6$ 및 아실.

[0240] 기로서 또는 기의 일부로서 "알킬"은 ,달리 언급하지 않으면, 직쇄 또는 측쇄 지방족 탄화수소기, 바람직하게는 C_1-C_{14} 알킬, 더욱 바람직하게는 C_1-C_{10} 알킬, 가장 바람직하게는 C_1-C_6 이다. 적당한 직쇄 및 측쇄 C_1-C_6 알킬 치환기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 헥실 등을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0241] "알킬아미노"는, 달리 언급하지 않으면, 모노알킬아미노 및 디알킬아미노 모두를 포함한다. "모노알킬아미노"는 $-NH-$ 알킬 기를 의미하고, 여기서, 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다. "디알킬아미노"는 $-N(알킬)_2$ 기를 의미하고, 여기서, 각 알킬은 동일 또는 상이할 수 있고, 각각은 알킬에 대해 상기에서 정의한 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C_1-C_6 알킬 기이다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0242] "아릴아미노"는, 특정하지 않으면, 모노-아릴아미노 및 디-아릴아미노 모두를 포함한다. 모노-아릴아미노는 식 아릴 $NH-$ 의 기를 의미하고, 여기서, 아릴은 상기에서 정의한 바와 같고, 디-아릴아미노는 식 $(아릴)_2N-$ 의 기를 의미하고, 여기서, 각 아릴은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 아릴에 대해 상기에서 정의한 바와 같다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0243] "아실"은 알킬- $CO-$ 기를 의미하고, 여기서, 알킬 기는 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 아실의 예는 아세틸 및 벤조일을 포함한다. 알킬 기는 바람직하게는 C_1-C_6 알킬 기이다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0244] 기로서 또는 기의 일부로서 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하고 직쇄 또는 측쇄 사슬 내에 바람직하게는 2-14 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2-12 탄소 원자, 가장 바람직하게는 2-6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 상기 기는 노르말(normal) 사슬 내에 복수의 이중결합을 가지며 각각의 배향은 독립적으로 E 또는 Z 이다. 예시적인 알케닐 기는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐 및 노네닐을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0245] "알콕시"는 $-O-$ 알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의되어 있다. 바람직하게는 알콕시는 C_1-C_6 알콕시이다. 그 예는 메톡시 및 에톡시를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0246] "알케닐옥시" $-O-$ 알케닐 기를 의미하고, 알케닐은 본 명세서에 정의되어 있다. 바람직한 알케닐옥시 기는 C_1-C_6 알케닐옥시 기이다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0247] "알키닐옥시"는 $-O-$ 알키닐 기를 의미하고, 여기서, 알키닐은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 바람직한 알키닐

옥시 기는 C₁-C₆ 알킬닐옥시 기이다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

- [0248] "알콕시카르보닐"은 -C(O)-O-알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 그 예는 메톡시카르보닐 및 에톡시카르보닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0249] "알킬술피닐"은 -S(O)-알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 예시적인 알킬술피닐 기는 메틸술피닐 및 에틸술피닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0250] "알킬숤포닐"은 -S(O)₂-알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 그 예는 메틸숤포닐 및 에틸숤포닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0251] 기로서 또는 기의 일부로서 "알킬닐"은 탄소-탄소 3중결합을 함유하고 사슬 내에 바람직하게는 2-14 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2-12 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 예시적인 구조는 에틸닐 및 프로피닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0252] "알킬아미노카르보닐"은 알킬아미노-C(O)- 기를 의미하고, 여기서 알킬아미노는 상기에서 정의한 바와 같다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0253] "시클로알킬"은, 특정하지 않으면, 바람직하게는 3 - 9개의 탄소/고리를 함유하는 포화 또는 부분 포화, 단일고리 또는 접합 또는 스피로 다환 카르보사이클, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 의미한다. 단일고리계, 예컨대 시클로헥실, 2고리계, 예컨대 데칼린, 및 다환계, 예컨대 아다만테인을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0254] "시클로알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖고, 바람직하게는 고리 1개에 대해 5-10 탄소 원자를 갖는 비(非)방향족 단환 또는 다환 고리계를 의미한다. 예시적인 단환 시클로알케닐 고리는 시클로펜에닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐을 포함한다. 시클로알케닐 기는 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0255] 알킬 및 시클로알킬 치환기의 상기 논의는 또한 제한없이 다른 치환기의 알킬 부분, 예컨대 알콕시, 알킬 아민, 알킬 케톤, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬숤포닐 및 알킬 에스테르 치환기 등에 적용된다.
- [0256] "시클로알킬알킬"은 시클로알킬-알킬- 기를 의미하고, 여기서, 시클로알킬 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와 같다. 예시적인 모노시클로알킬알킬 기는 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸 및 시클로헵틸메틸을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

- [0257] "할로겐"은 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0258] "헤테로시클로알킬"은 질소, 황, 산소로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 1개 이상의 고리 내에 함유하는 포화 또는 부분 포화 단일고리, 2고리 또는 다환 고리를 의미한다. 각 고리는 바람직하게는 3 - 10원, 더욱 바람직하게는 4 - 7원이다. 적당한 헤테로시클로알킬 치환기의 예는 피롤리딘, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오프라닐, 피페리딘, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 1,3-디아자판, 1,4-디아자판, 1,4-옥사제판, 및 1,4-옥사티아판이다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0259] "헤테로시클로알케닐"은 1개 이상의 이중결합을 갖는 상기의 헤테로시클로알킬이다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0260] "헤테로시클로알킬알킬"은 헤테로시클로알킬-알킬 기를 의미하고, 여기서, 헤테로시클로알킬 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와 같다. 예시적인 헤테로시클로알킬알킬 기는 (2-테트라히드로푸릴)메틸, (2-테트라히드로티오프라닐)메틸이다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0261] "헤테로알킬"은 사슬 내에 바람직하게는 2 - 14 탄소, 더욱 바람직하게는 2 - 10 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬 기를 의미하고, 이 중의 하나 이상은 S, O, 및 N 로부터 선택된 헤테로원자에 의해 치환되었다. 예시적인 헤테로알킬은 알킬 에테르, 2차 및 3차 알킬 아민, 알킬 술폰아이드 등을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0262] 기로서 또는 기의 일부로서 "아릴"은 (i) 바람직하게는 5 - 12개의 원자/고리를 갖는, 임의로 치환된 단일고리, 또는 접합 다환, 방향족 카르보사이클 (모두 탄소인 고리 원자를 갖는 고리 구조)를 의미한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸 등을 포함하고; (ii) 임의로 치환된 부분 포화 2고리 방향족 탄소환상 부분, 여기서, 페닐 및 C₅₋₇ 시클로알킬 또는 C₅₋₇ 시클로알케닐 기는 함께 접합되어 환상 구조, 예컨대 테트라히드로나프틸, 인데닐 또는 인다닐을 형성한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0263] "아릴알케닐"은 아릴-알케닐- 기를 의미하고, 여기서, 아릴 및 알케닐은 상기에 기재된 바와 같다. 예시적인 아릴알케닐 기는 페닐알릴을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0264] "아릴알킬"은 아릴-알킬- 기를 의미하고, 여기서 아릴 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와 같다. 바람직한 아릴알킬 기는 C₁₋₅ 알킬 부분을 갖는다. 예시적인 아릴알킬 기는 벤질, 펜에틸 및 나프틸렌메틸을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0265] "아릴아실"은 아릴-아실- 기를 의미하고, 여기서, 아릴 및 아실 부분은 상기에서 정의한 바와 같다. 통상, 아릴 부분은 아실 부분의 알킬 부분, 통상 아실 부분의 알킬 부분의 말단 탄소에 부착된다. 바람직한 아릴아실 기는 아실 부분에서 C₁₋₅ 알킬 부분을 함유한다. 예시적인 아릴아실 기는 2-페닐-아세틸을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.
- [0266] 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 내에 고리 원자로서 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 고리 (바람직하게는 5 또는 6원 방향족 고리)를 함유하는 기를 의미하는데, 고리 원자의 나머지는 탄소 원자이다. 적당한 헤테로원자는 산소, 황, 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴의 예는 티오펜, 벤조

티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 나프토[2,3-b]티오펜, 푸란, 이소인돌리진, 크산톨렌, 펜옥사틴, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 푸린, 4H-퀴놀리딘, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 카르바졸, 펜안트리딘, 아크리딘, 펜아진, 티아졸, 이소티아졸, 펜오티아진, 옥사졸, 옥사졸, 푸라잔, 펜옥사진, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 또는 5-이소퀴놀릴, 1-, 2-, 또는 3-인돌릴, 2-벤조티아졸릴, 2-벤조[b]티에닐, 벤조[b]푸라닐, 2- 또는 3-티에닐 등을 포함한다. 더욱 바람직한 예는 2- 또는 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 2- 또는 3-퀴놀릴, 1-이소퀴놀릴, 1- 또는 2-인돌릴, 2-벤조티아졸릴 등을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0267] "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴-알킬 기를 의미하고, 여기서, 헤테로아릴 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와 같다. 바람직한 헤테로아릴알킬 기는 C₁₋₆ 알킬 부분을 함유한다. 예시적인 헤테로아릴알킬 기는 피리딜메틸을 포함한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0268] 기로서 "저급 알킬"은, 특정하지 않으면, 사슬 내에 1 - 6 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 - 4 탄소를 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 (n-프로필 또는 이소프로필) 또는 부틸 (n-부틸, 이소부틸 또는 3차-부틸)를 의미한다. 상기 기는 말단 기 또는 다리 원자단일 수 있다.

[0269] 식 (I) 뿐만 아니라, 식 (I) 내에 화합물의 하부 세트를 정의한 식 (Ia)-(Ib) 에, 벤즈이미다졸 고리계가 있다. 이 고리계 내에, 4-, 5-, 6-, 및 7 고리 위치가 치환가능하다. 식 (I), (Ia), 및 (Ib) 각각에서, 고리 위치의 하나에서 산(酸) 부분의 부착 요건이 있다. 산 부분은, 산 부분이 가수분해될 때, 히드록삼산 또는 이의 염 유도체를 함유하는 기에 의해 제공될 수 있지만, 그에 한정되는 것은 아니다. 어떤 구현예에서, 산 부분은 알킬렌 기, 예컨대 -CH₂- 또는 -CH₂CH₂-, 또는 알케닐 기, 예컨대-CH=CH- 를 통해 고리 위치에 부착될 수 있다. 산 부분의 바람직한 부착 위치는 5- 및 6- 고리 위치이다.

[0270] 식 (I) 의 화합물류에 "E" 또는 "Z" 배위 이성질체 또는 E 및 Z 이성질체의 혼합물에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체, 및 기하 이성질체를 포함하는 이성질체형이 있는 것으로 이해된다. 또한 어떤 이성질체 형태, 예컨대 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 기하 이성질체는 물리적 및/또는 화학적 방법 및 당업자에 의해 분리될 수 있는 것으로 이해된다.

[0271] 개시된 구현예의 어떤 화합물은 단일 입체이성질체, 라세미체, 및/또는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 입체이성질체, 라세미체 및 그의 혼합물은 기재되고 청구된 요지의 범위 내에 있는 것으로 생각된다.

[0272] 추가적으로, 식 (I) 는, 적용할 경우, 용매화뿐만 아니라 비용매화 형의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 식 각각은 수화뿐만 아니라 비(非)수화형을 포함하는 특정 구조를 갖는 화합물을 포함한다.

[0273] 식 (I) 의 화합물에 추가하여, 다양한 구현예의 HDAC 억제제는 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 및 활성 대사물질 of 그와 같은 화합물, 및 그와 같은 대사물질의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

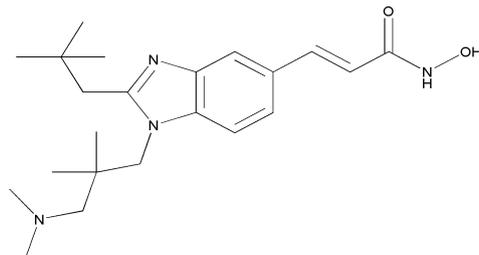
[0274] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 화합물의 목적 생물학적 활성을 유지하는 염을 의미하고 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 식 (I) 의 화합물의 적당한 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 그와 같은 무기 산의 예는 염산, 황산 및 인산이다. 적당한 유기 산은 유기 산의 지방족, 지환족, 방향족, 헤테로환상 카르복실 및 술폰류로부터 선택되고, 그의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트

르산, 푸마르산, 말레산, 알킬술폰산 및 아릴술폰산이다. 식 (I) 의 화합물의 적당한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 리튬, 소듐, 포테슘, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 및 아연으로 만들어진 금속 염, 및 유기 염기, 예컨대 콜린, 디에탄올아민, 모르폴린으로 만들어진 유기 염을 포함한다. 유기 염의 다른 예는 암모늄 염, 4 차 염, 예컨대 테트라메틸암모늄 염; 아미노 산 부가 염, 예컨대 글리신 및 아르기닌을 갖는 염이다. 약학적으로 허용가능한 염에 대한 추가 정보는 Remington's Pharmaceutical Sciences (제9판, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995)에서 발견할 수 있다. 고형인 제제의 경우에, 당업자는, 본 발명의 화합물, 제제 및 염은 상이한 결정성 또는 다형성 형태로 존재할 수 있고 모두는 본 발명 및 특정 화학식의 범위 내에 있는 것으로 이해한다.

[0275] "전구약물"은 대사 수단 (예를 들어, 가수분해, 환원 또는 산화)에 의해 식 (I) 의 화합물로 생체내에서 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 히드록실 기를 함유하는 식 (I) 의 화합물의 에스테르 전구약물은 가수분해에 의해 모분자로 생체내에서 전환될 수 있다. 히드록실 기를 함유하는 식 (I) 의 화합물의 적당한 에스테르는 예를 들어 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르trate이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레이트, 메틸렌-비스-β-히드록시나프토에이드, 게스티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르trate이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 시클로헥실술포네이트 및 퀴네이트이다. 다른 예로서, 카르복실 기를 함유하는 식 (I) 의 화합물의 에스테르 전구약물은 가수분해에 의해 모분자로 생체내에서 전환될 수 있다. (에스테르 전구약물의 예는 F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987 에 기재된 것이다).

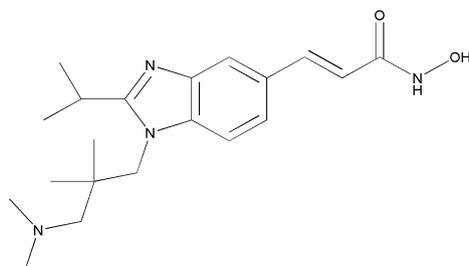
[0276] 바람직한 HDAC 억제제는 10 μm 이하의 IC₅₀ 값을 갖는 것을 포함한다.

[0277] 본 발명의 구체적인 화합물은 하기를 포함한다:



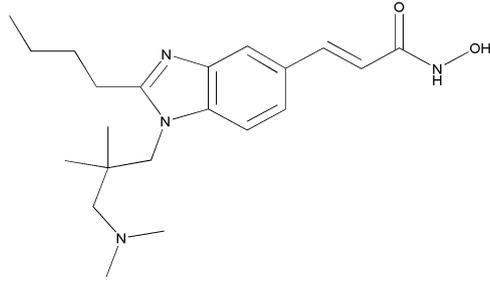
[0278]

[0279] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0280]

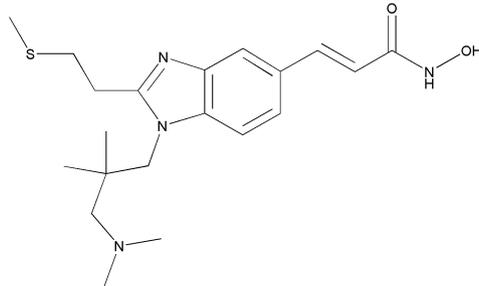
[0281] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0282]

[0283]

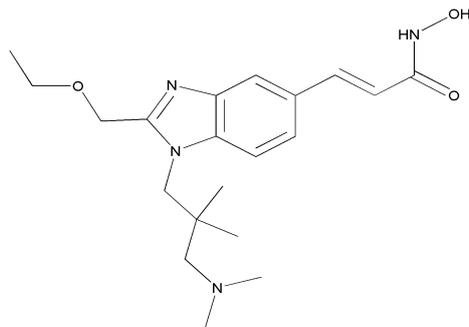
3-[2-부틸-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0284]

[0285]

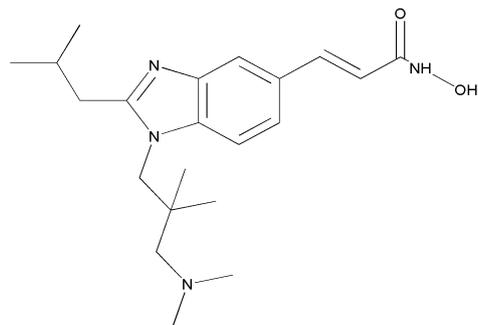
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2-메틸술폰닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0286]

[0287]

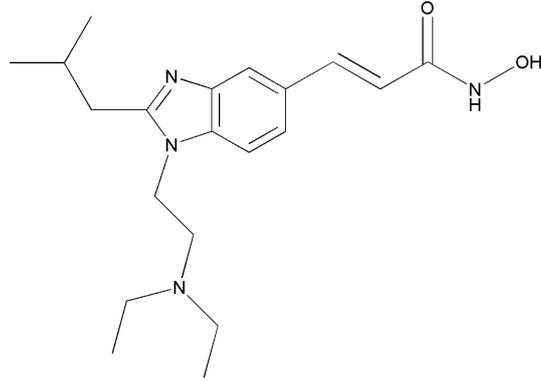
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-에톡시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0288]

[0289]

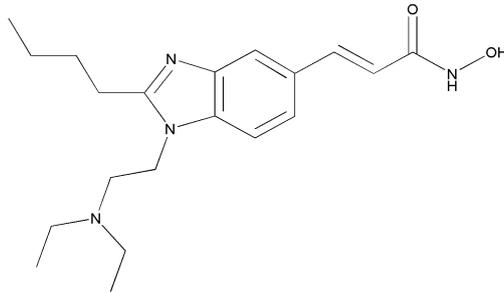
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0290]

[0291]

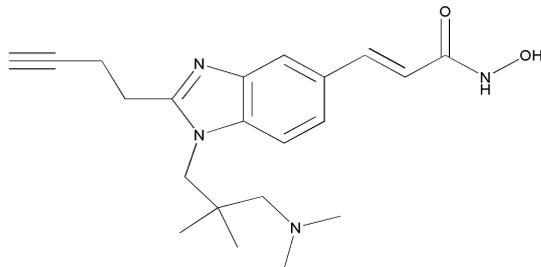
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0292]

[0293]

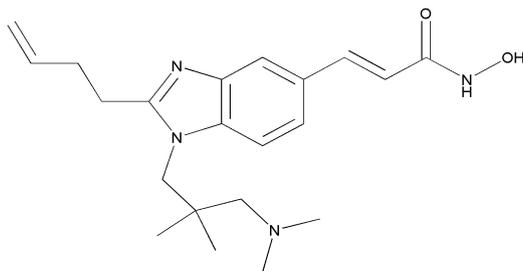
3-[2-부틸-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0294]

[0295]

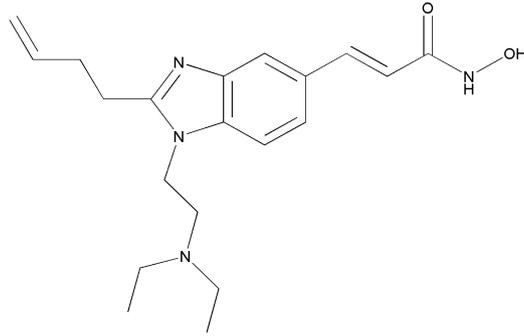
3-[2-부트-3-이닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0296]

[0297]

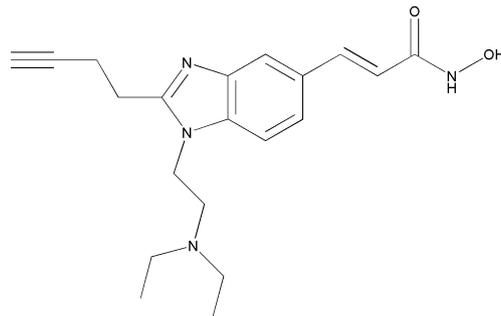
3-[2-부트-3-에닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0298]

[0299]

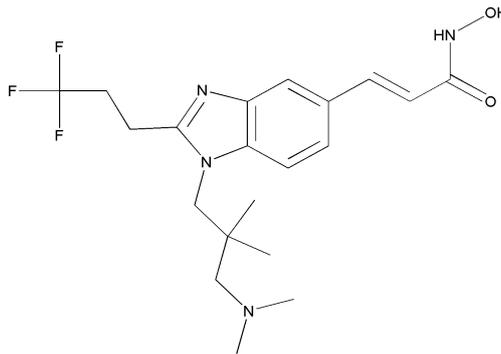
3-[2-부트-3-에닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0300]

[0301]

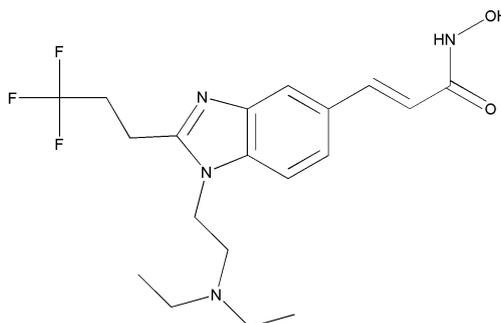
3-[2-부트-3-이닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0302]

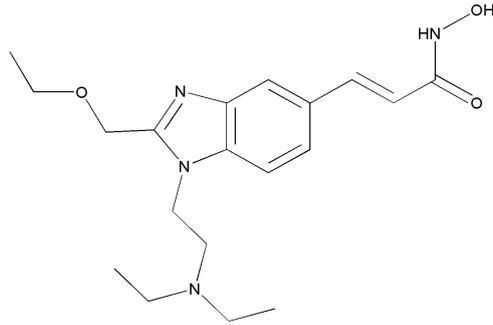
[0303]

3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



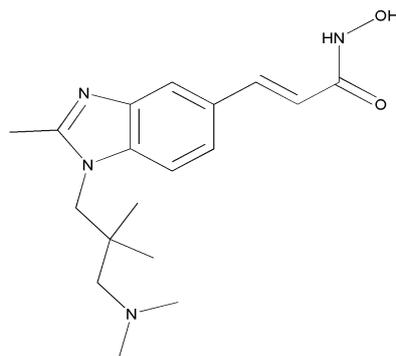
[0304]

[0305] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



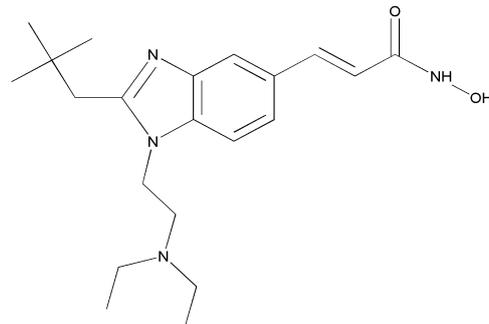
[0306]

[0307] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-에톡시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



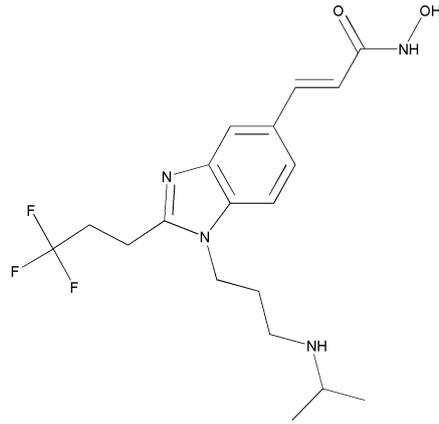
[0308]

[0309] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0310]

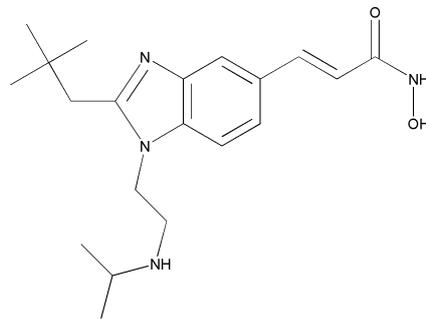
[0311] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0312]

[0313]

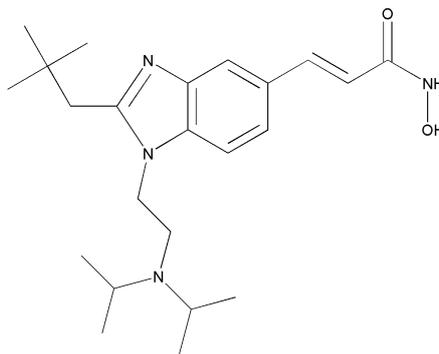
N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0314]

[0315]

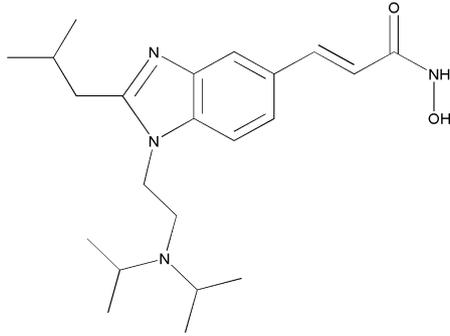
3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0316]

[0317]

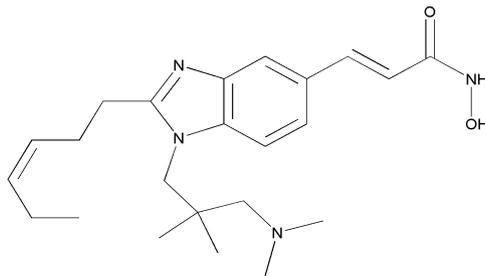
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0318]

[0319]

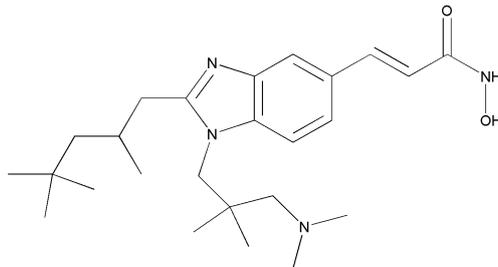
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0320]

[0321]

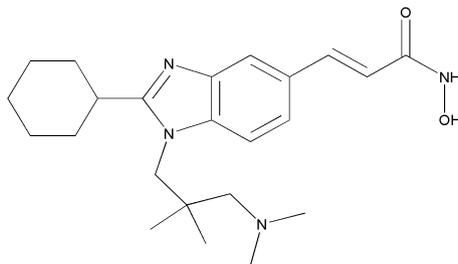
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0322]

[0323]

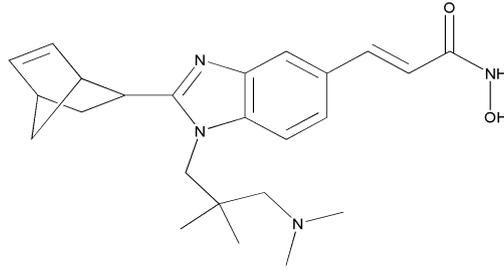
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0324]

[0325]

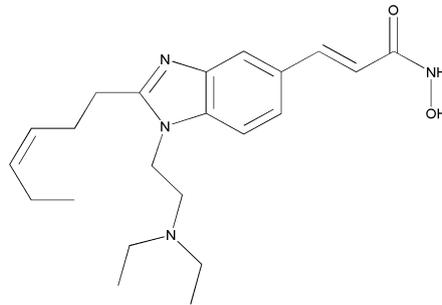
3-[2-시클로헥실-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0326]

[0327]

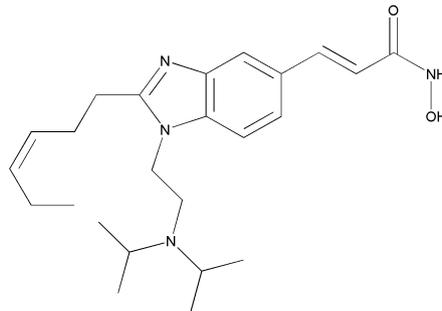
3-[2-비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0328]

[0329]

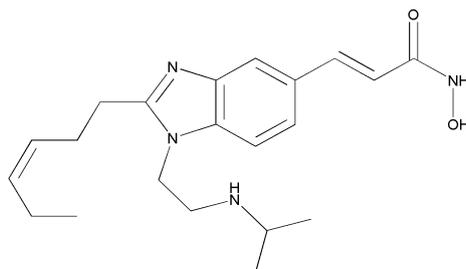
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0330]

[0331]

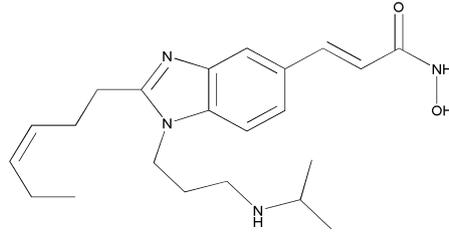
3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0332]

[0333]

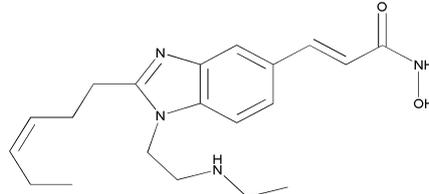
3-[2-헥스-3-에닐-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0334]

[0335]

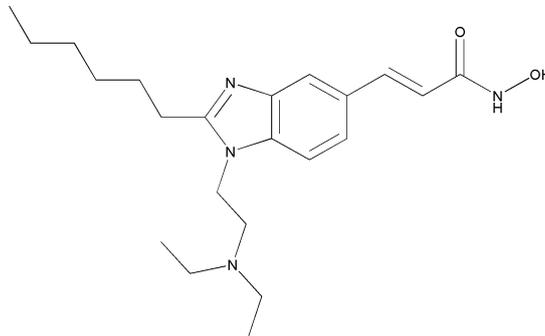
3-[2-헥스-3-에닐-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0336]

[0337]

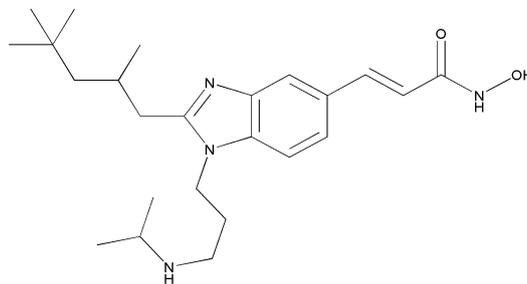
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0338]

[0339]

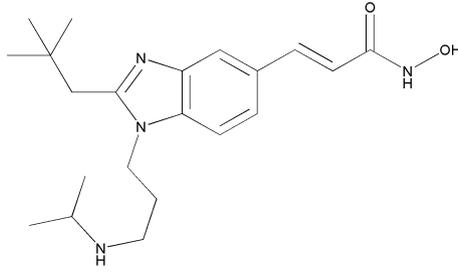
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0340]

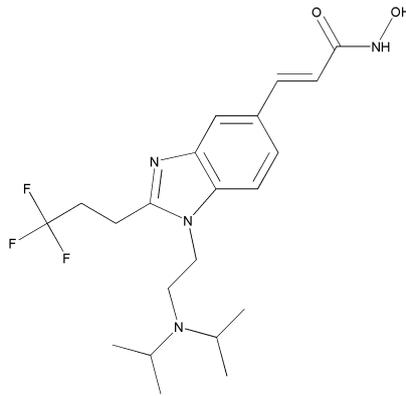
[0341]

N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



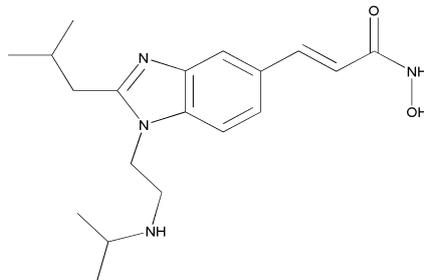
[0342]

[0343] 3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



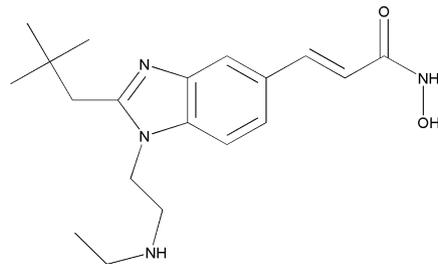
[0344]

[0345] 3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



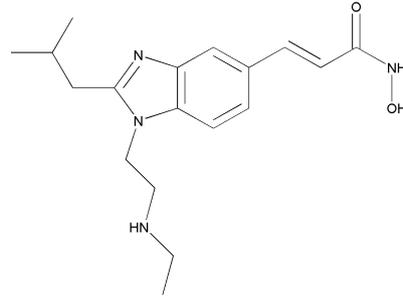
[0346]

[0347] N-히드록시-3-[2-이소부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



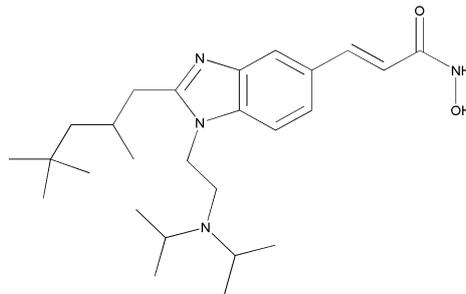
[0348]

[0349] 3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



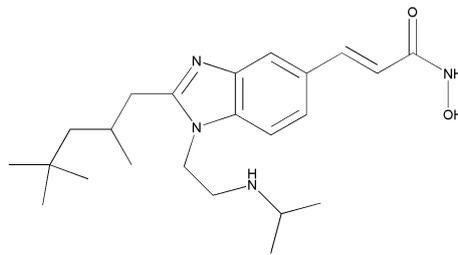
[0350]

[0351] 3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



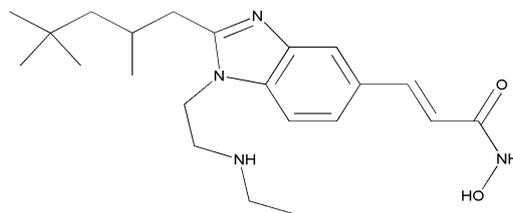
[0352]

[0353] 3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



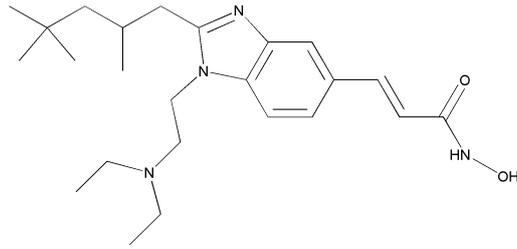
[0354]

[0355] N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0356]

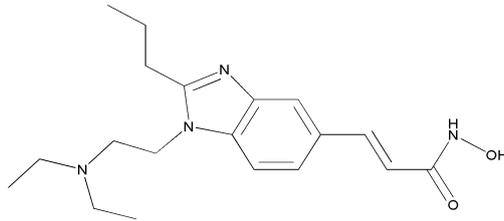
[0357] 3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0358]

[0359]

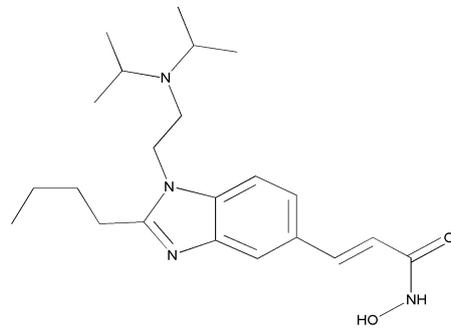
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0360]

[0361]

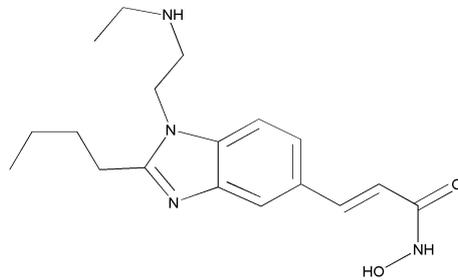
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0362]

[0363]

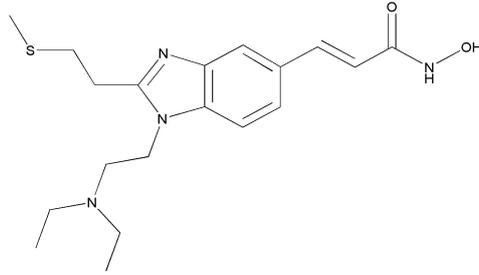
3-[2-부틸-1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0364]

[0365]

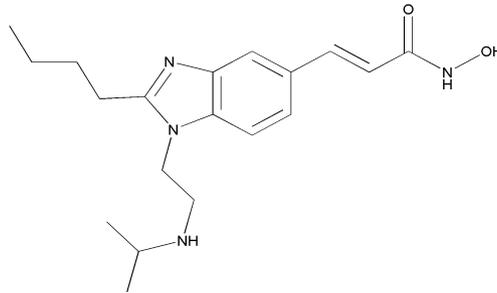
3-[2-부틸-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0366]

[0367]

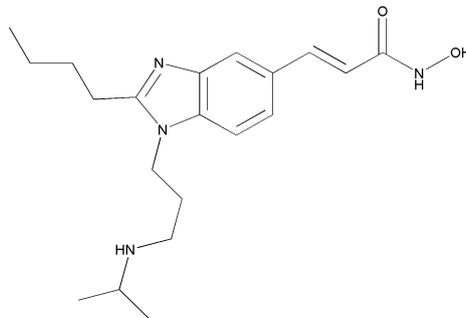
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2-메틸술폰파닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0368]

[0369]

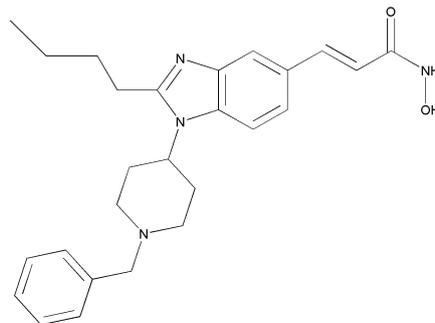
3-[2-부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0370]

[0371]

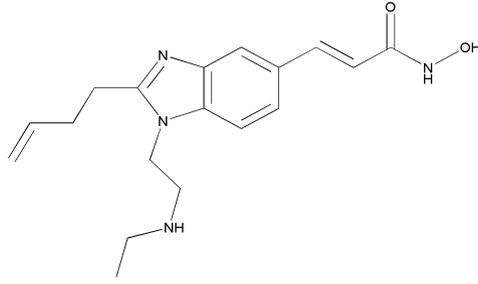
3-[2-부틸-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0372]

[0373]

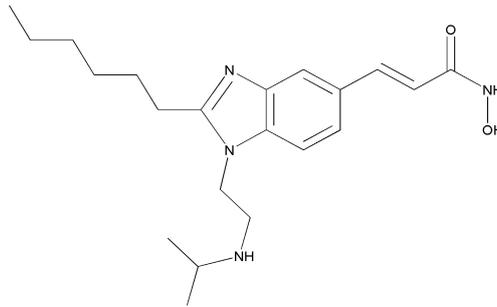
3-[1-(1-벤질-피페리딘-4-일)-2-부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0374]

[0375]

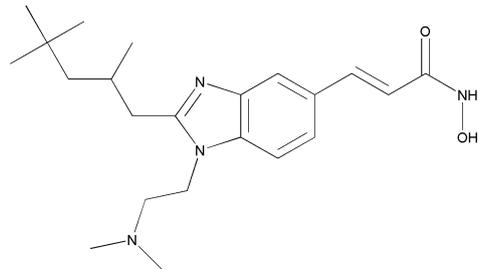
3-[2-부트-3-에닐-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0376]

[0377]

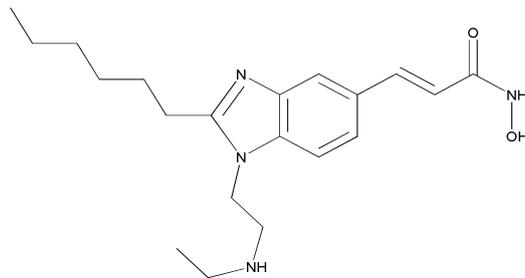
3-[2-헥실-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0378]

[0379]

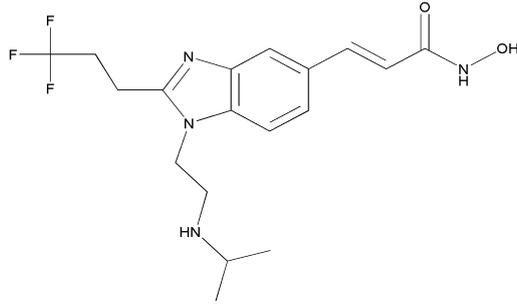
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0380]

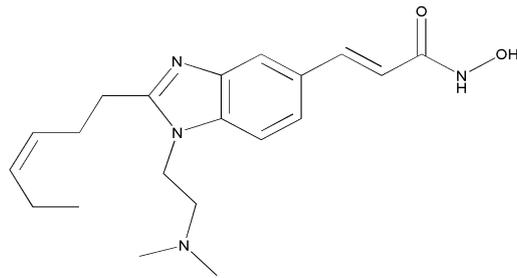
[0381]

3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



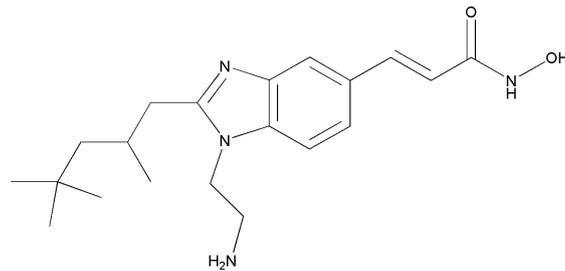
[0382]

[0383] N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



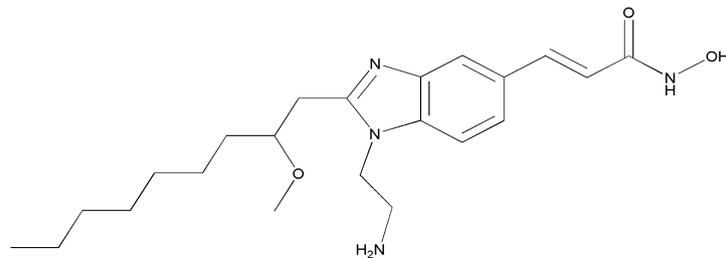
[0384]

[0385] 3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



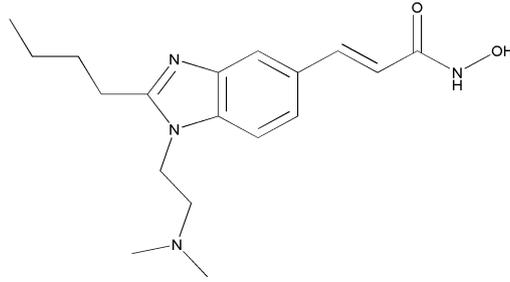
[0386]

[0387] 3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0388]

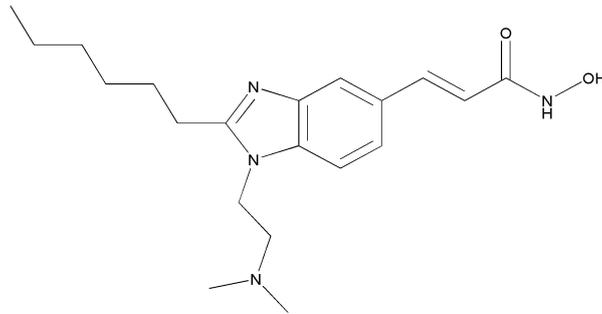
[0389] 3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2-메톡시-노닐)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0390]

[0391]

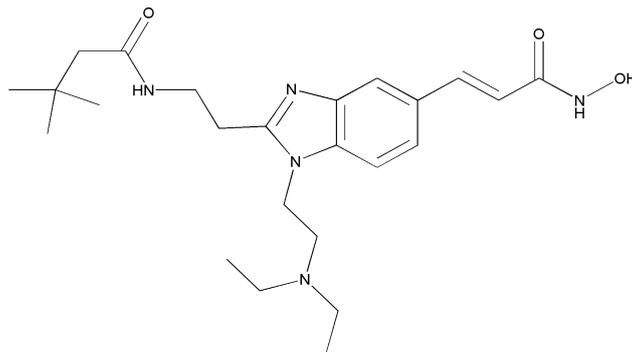
3-[2-부틸-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0392]

[0393]

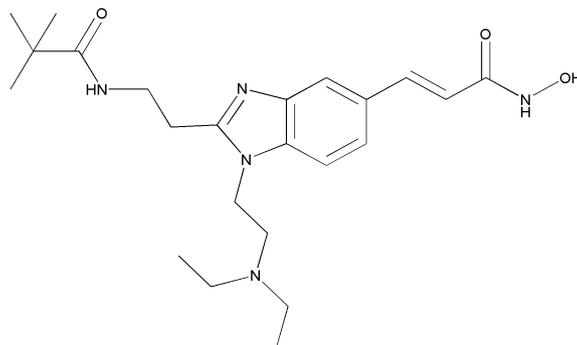
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0394]

[0395]

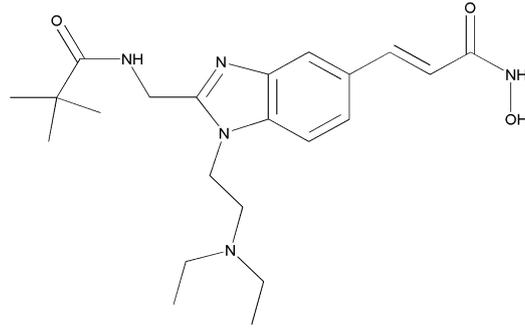
N-(2-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-에틸)-3,3-디메틸-부티르아미드



[0396]

[0397]

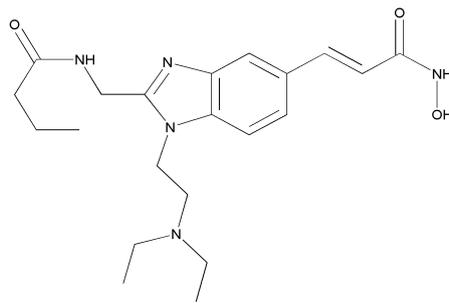
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[2-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0398]

[0399]

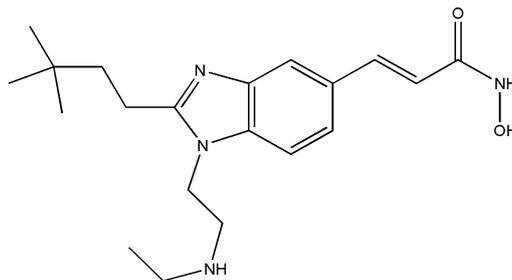
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-메틸]-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0400]

[0401]

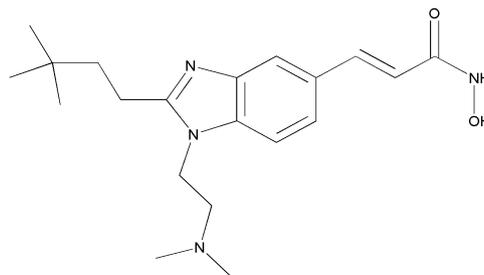
N-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일메틸]-부티르아미드



[0402]

[0403]

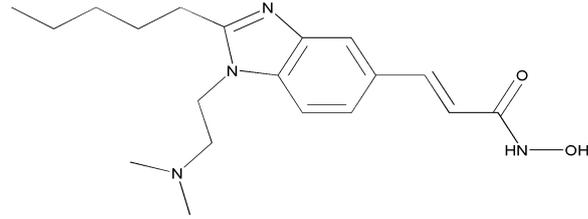
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-(3,3-디메틸-부틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0404]

[0405]

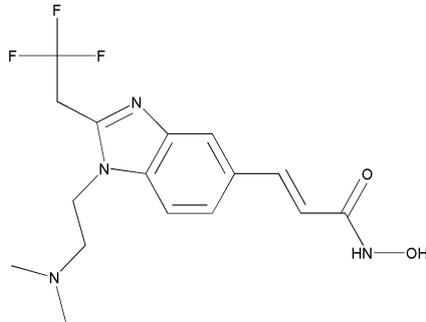
3-[2-(3,3-디메틸-부틸)-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0406]

[0407]

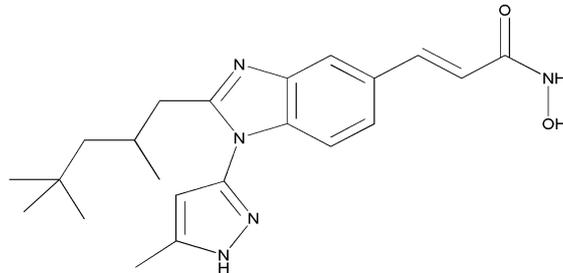
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0408]

[0409]

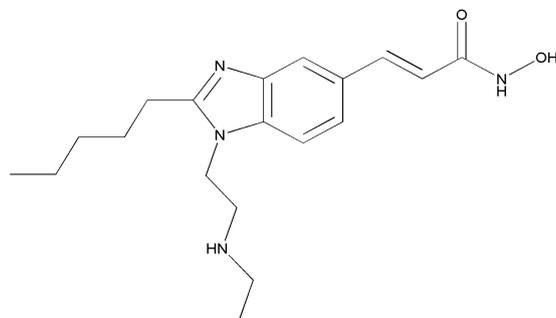
3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0410]

[0411]

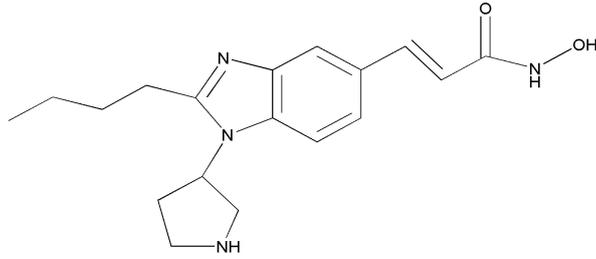
N-히드록시-3-[1-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0412]

[0413]

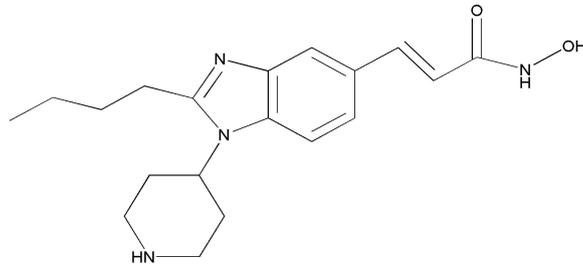
3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0414]

[0415]

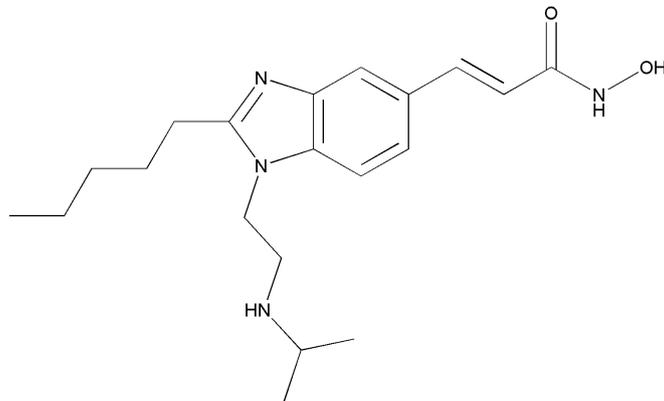
3-(2-부틸-1-피롤리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0416]

[0417]

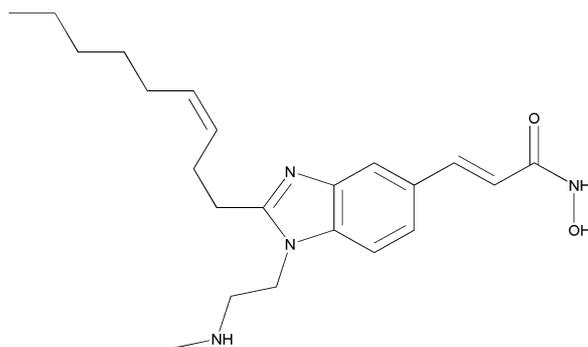
3-(2-부틸-1-피페리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0418]

[0419]

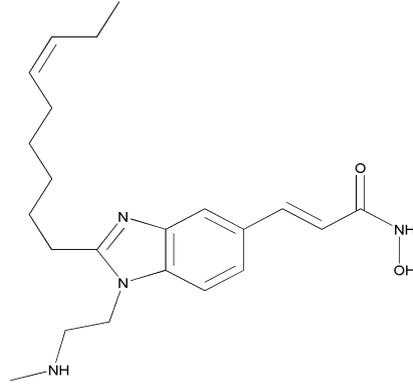
N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0420]

[0421]

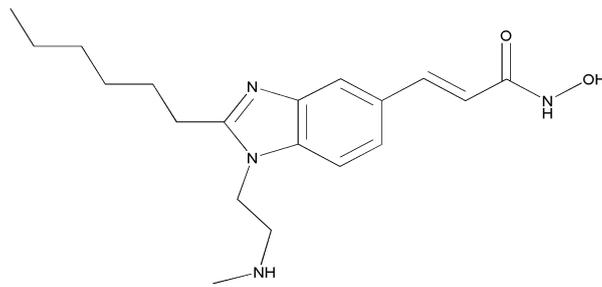
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-논-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0422]

[0423]

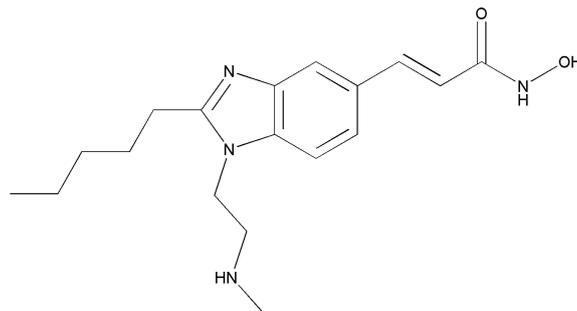
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-논-6-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0424]

[0425]

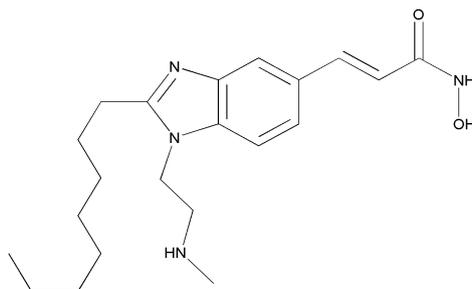
3-[2-헥실-1-(2-메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0426]

[0427]

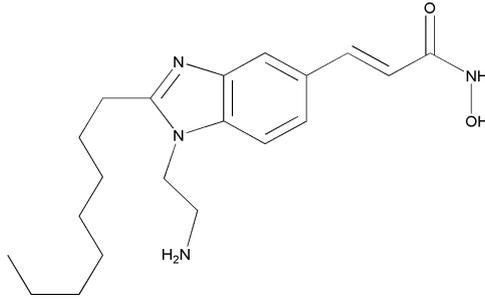
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0428]

[0429]

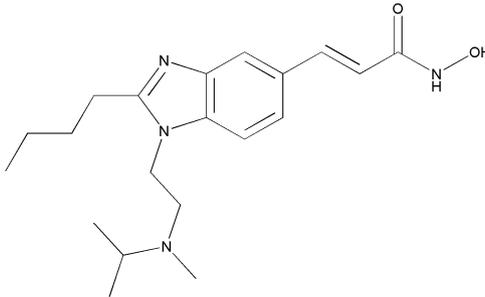
N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-옥틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0430]

[0431]

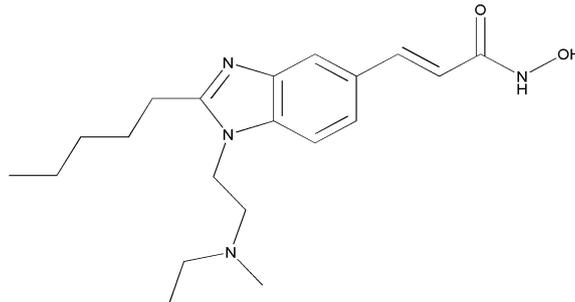
3-[1-(2-아미노-에틸)-2-옥틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0432]

[0433]

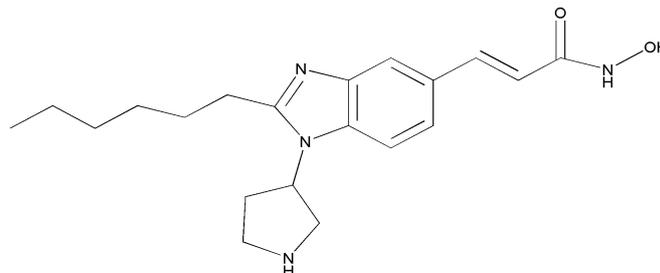
3-{2-부틸-1-[2-(이소프로필-메틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



[0434]

[0435]

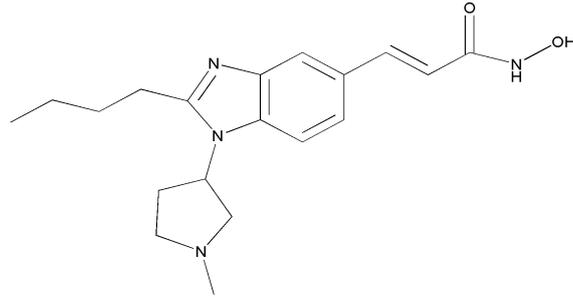
3-[1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0436]

[0437]

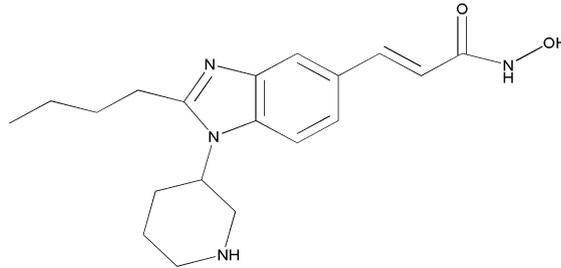
3-(2-헥실-1-피롤리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0438]

[0439]

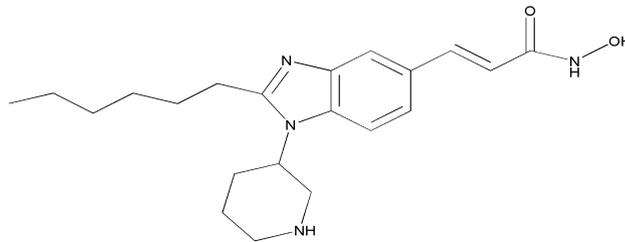
3-[2-부틸-1-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0440]

[0441]

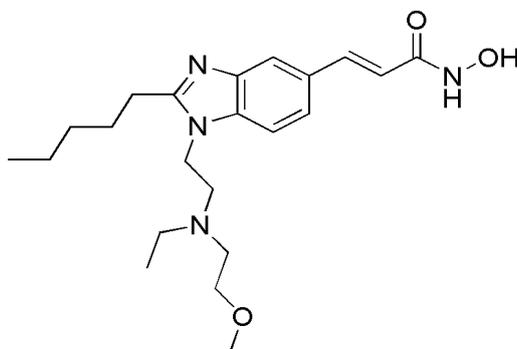
3-(2-헥실-1-피페리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0442]

[0443]

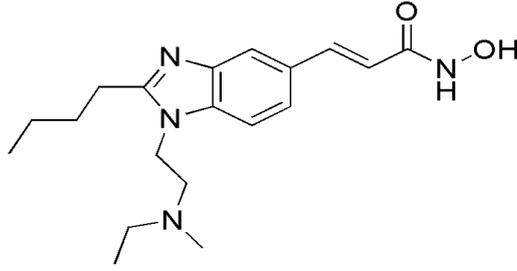
3-(2-부틸-1-피페리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0444]

[0445]

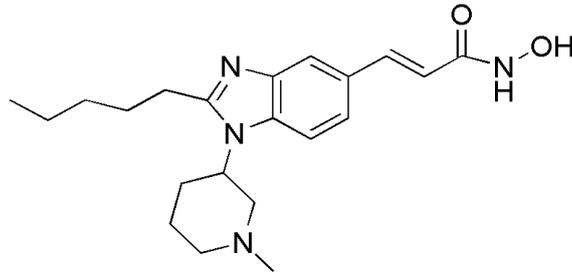
3-(1-(2-[에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0446]

[0447]

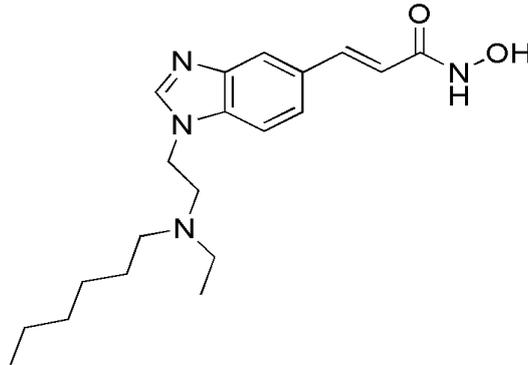
3-(2-부틸-1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0448]

[0449]

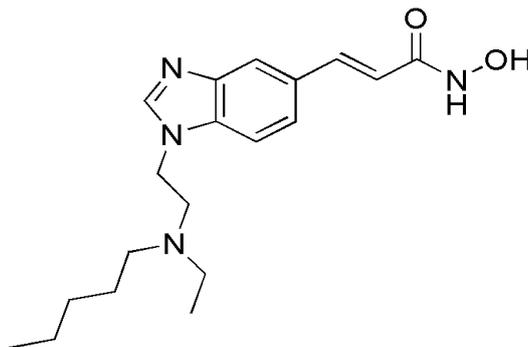
N-히드록시-3-[1-(1-메틸-피페리딘-3-일)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0450]

[0451]

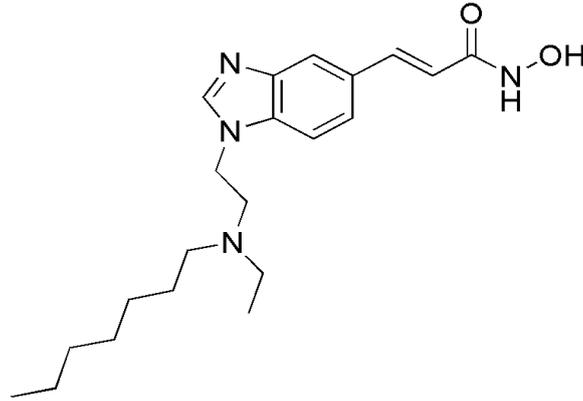
3-[1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0452]

[0453]

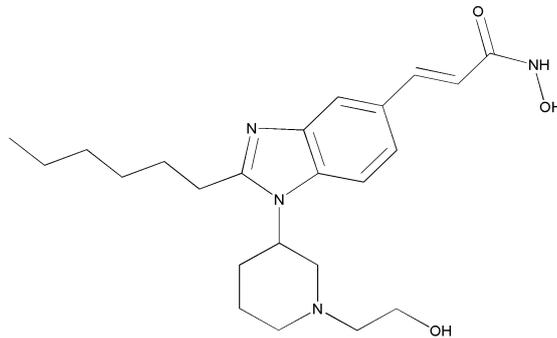
3-[1-[2-(에틸-펜틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0454]

[0455]

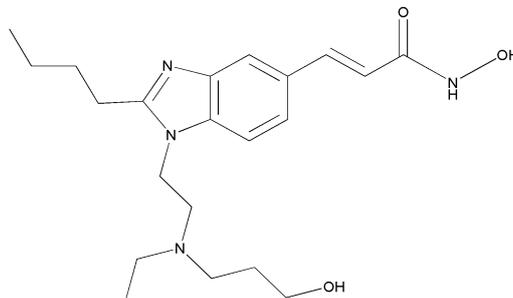
3-{1-[2-(에틸-헵틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



[0456]

[0457]

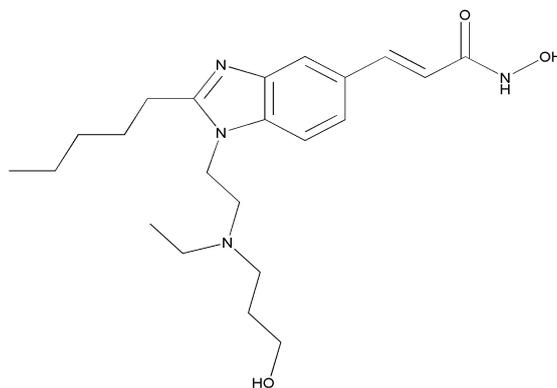
(E)-3-(2-헥실-1-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



[0458]

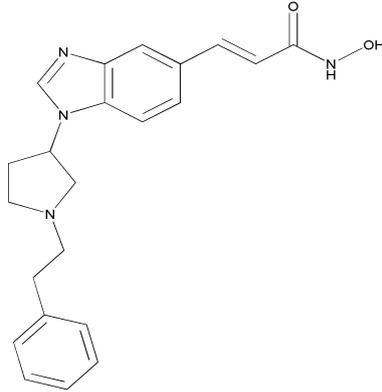
[0459]

3-(2-부틸-1-(2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



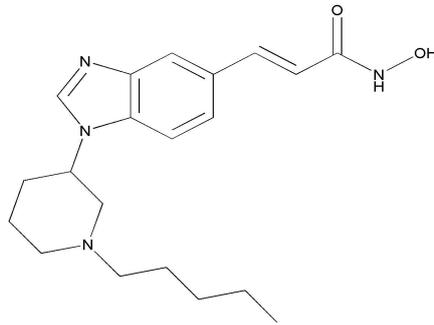
[0460]

[0461] 3-(1-{2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸}-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



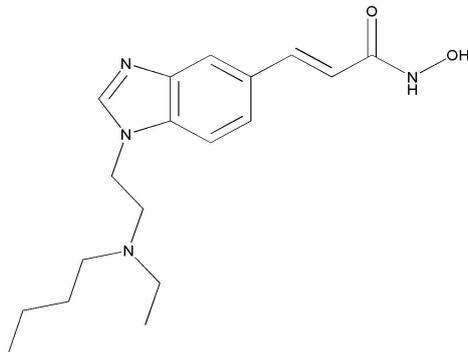
[0462]

[0463] (E)-N-히드록시-3-(1-(1-펜에틸피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



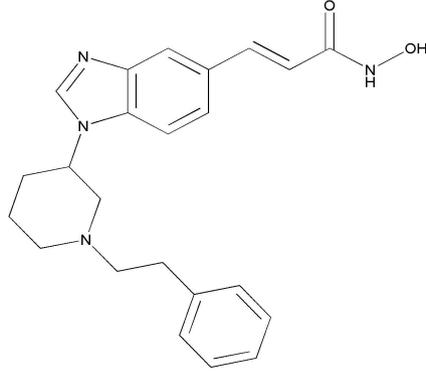
[0464]

[0465] (E)-N-히드록시-3-(1-(1-펜틸피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



[0466]

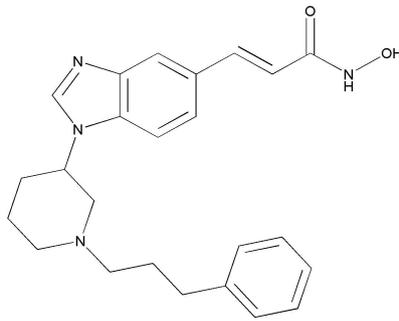
[0467] 3-{1-[2-(부틸-에틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



[0468]

[0469]

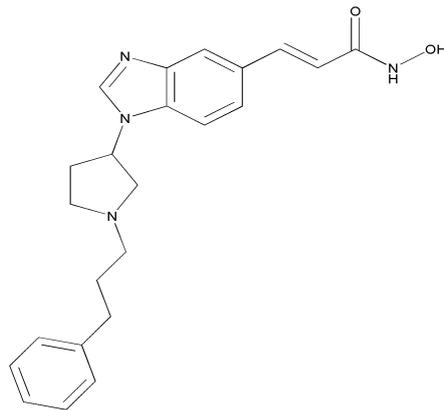
(E)-N-히드록시-3-(1-(1-펜에틸피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



[0470]

[0471]

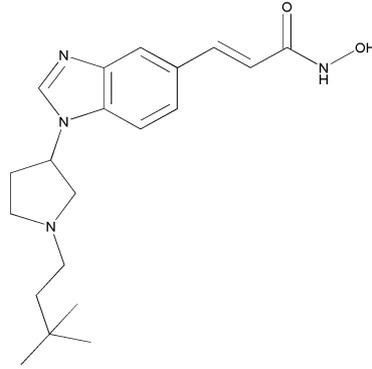
(E)-N-히드록시-3-(1-(1-(3-페닐프로필)피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



[0472]

[0473]

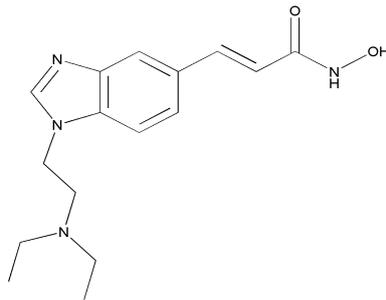
(E)-N-히드록시-3-(1-(1-(3-페닐프로필)피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



[0474]

[0475]

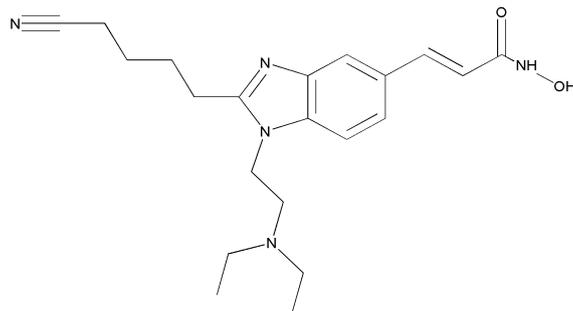
3-(1-[1-(3,3-디메틸-부틸)-피롤리딘-3-일]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0476]

[0477]

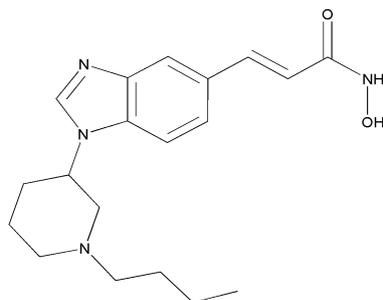
(E)-3-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



[0478]

[0479]

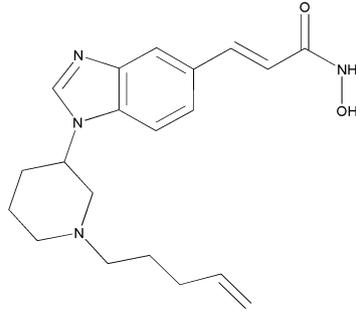
3-[2-(4-시아노-부틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0480]

[0481]

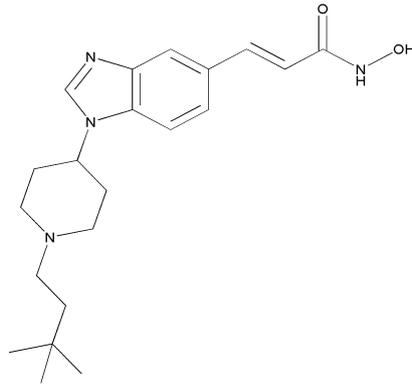
(E)-3-(1-(1-부틸피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



[0482]

[0483]

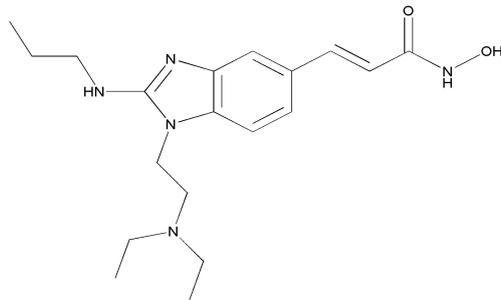
(E)-N-히드록시-3-(1-(1-(펜트-4-에닐)피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



[0484]

[0485]

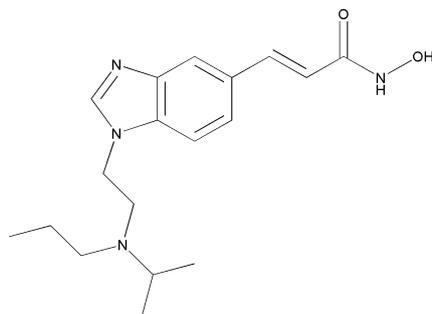
(E)-3-(1-(1-(3,3-디메틸부틸)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



[0486]

[0487]

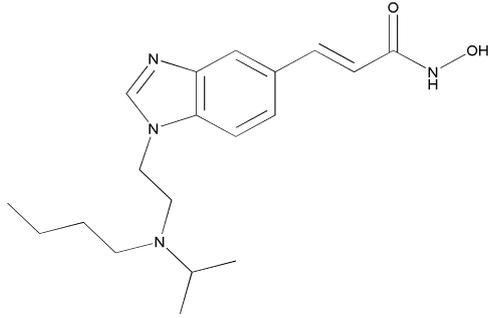
3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0488]

[0489]

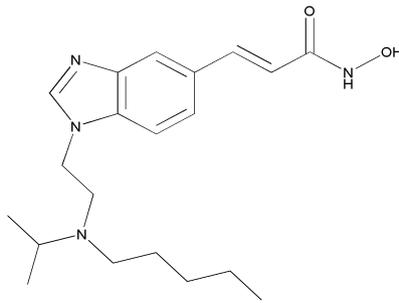
(E)-N-히드록시-3-(1-(2-(이소프로필(프로필)아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



[0490]

[0491]

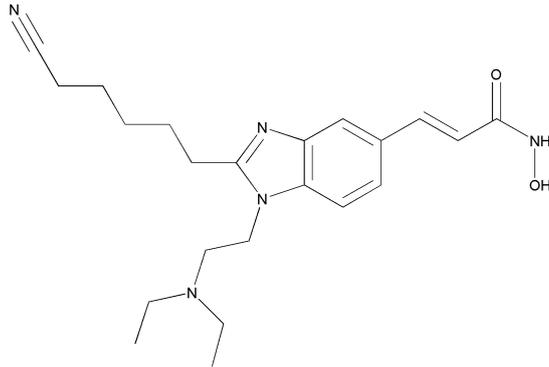
3-(1-[2-(부틸-이소프로필-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0492]

[0493]

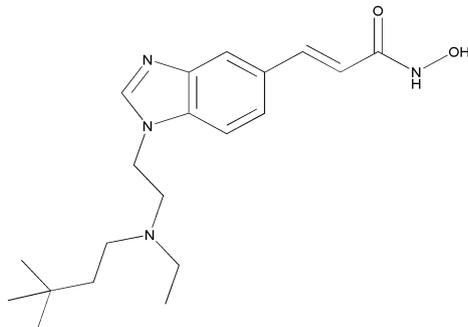
N-히드록시-3-(1-[2-(이소프로필-펜틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드



[0494]

[0495]

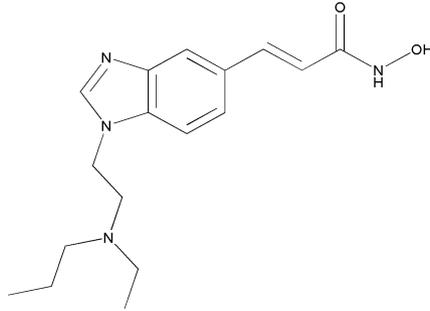
3-[2-(5-시아노-펜틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0496]

[0497]

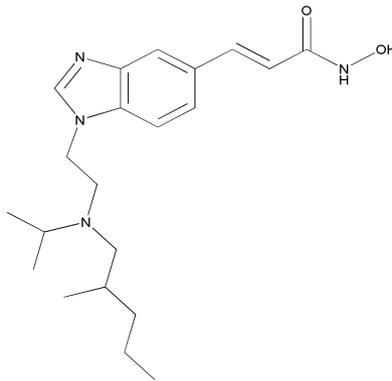
3-(1-[2-[(3,3-디메틸-부틸)-에틸-아미노]-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0498]

[0499]

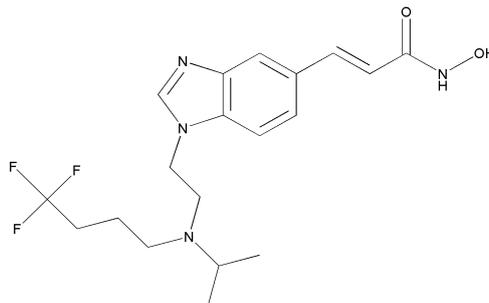
3-(1-[2-(에틸-프로필-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0500]

[0501]

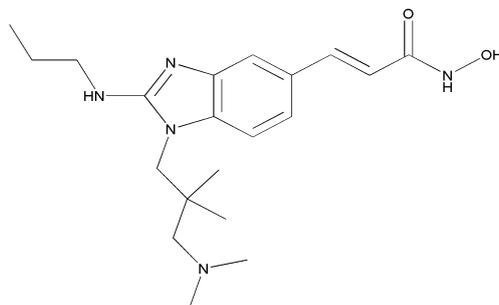
N-히드록시-3-(1-(2-[이소프로필-(2-메틸-펜틸)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드



[0502]

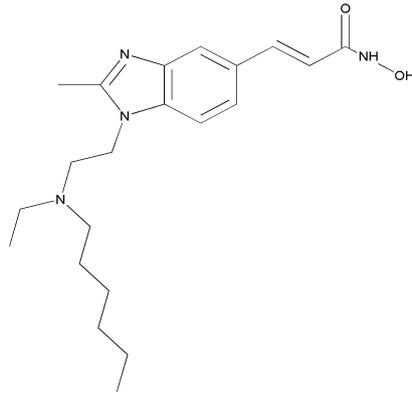
[0503]

(E)-N-히드록시-3-(1-(2-(이소프로필(4,4,4-트리플루오로부틸)아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드



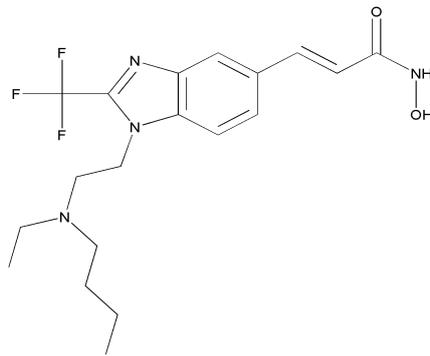
[0504]

[0505] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



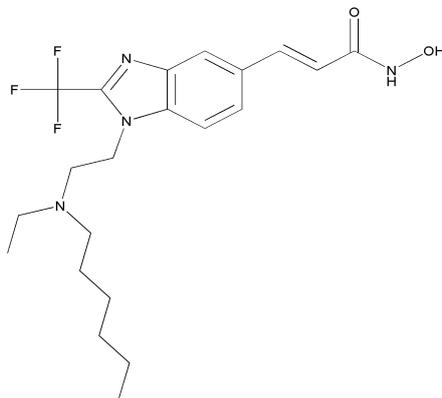
[0506]

[0507] 3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



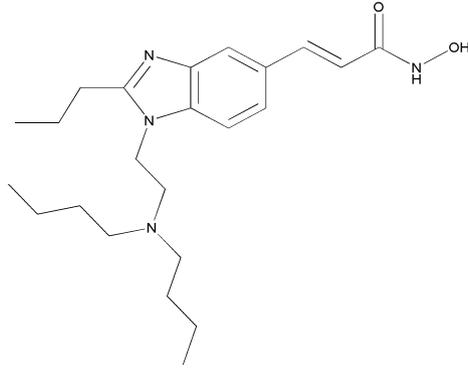
[0508]

[0509] 3-{1-[2-(부틸-에틸-아미노)-에틸]-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



[0510]

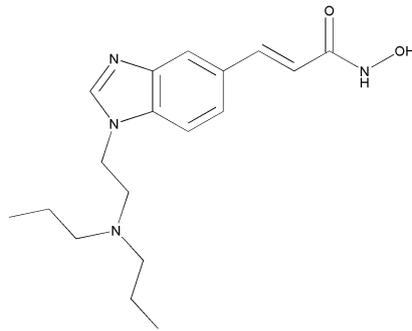
[0511] 3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드



[0512]

[0513]

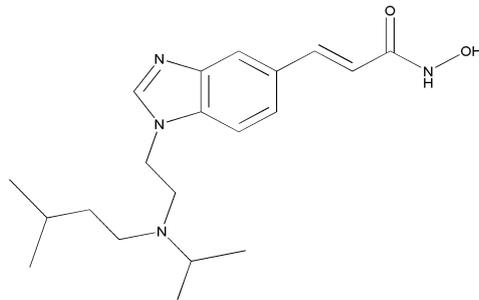
(E)-3-(1-(2-(디부틸아미노)에틸)-2-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



[0514]

[0515]

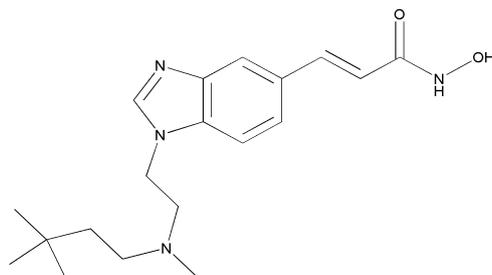
3-[1-(2-디프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0516]

[0517]

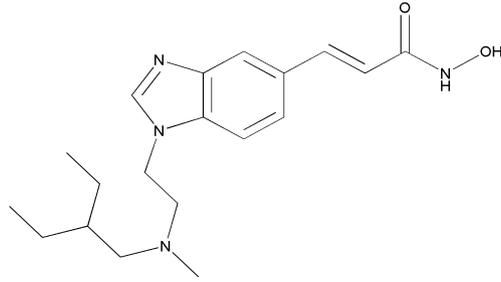
N-히드록시-3-(1-(2-[이소프로필-(3-메틸-부틸)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드



[0518]

[0519]

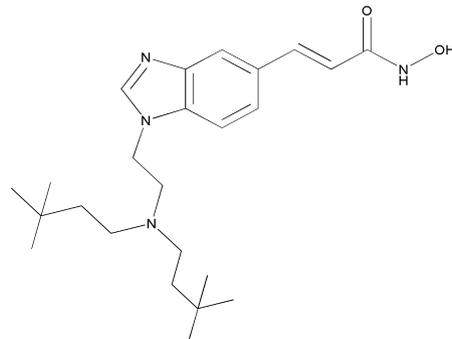
3-(1-(2-[(3,3-디메틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0520]

[0521]

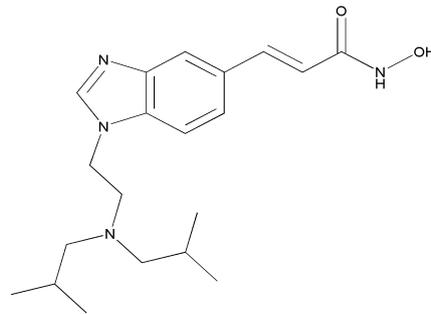
3-(1-(2-((2-에틸-부틸)-메틸-아미노)-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0522]

[0523]

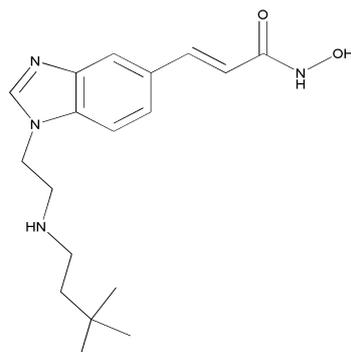
(E)-3-(1-(2-(비스(3,3-디메틸부틸)아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



[0524]

[0525]

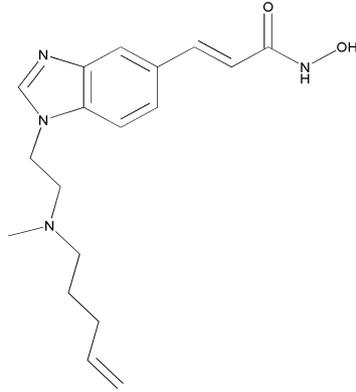
(E)-3-(1-(2-(디이소부틸아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드



[0526]

[0527]

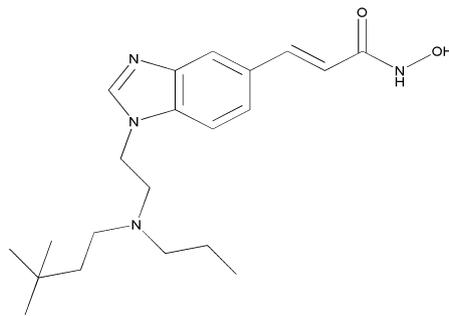
3-(1-(2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0528]

[0529]

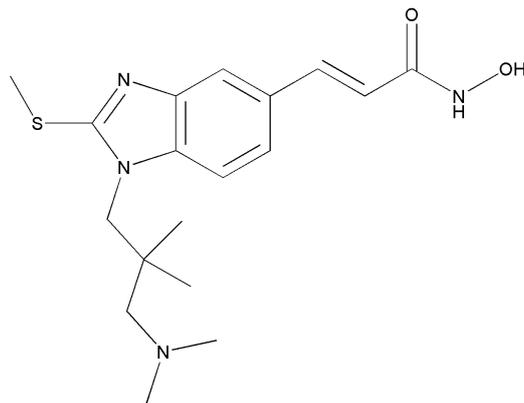
N-히드록시-3-[1-[2-(메틸-펜트-4-에닐-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드



[0530]

[0531]

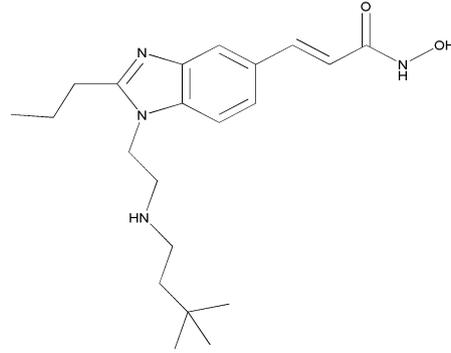
3-(1-[2-[(3,3-디메틸-부틸)-프로필-아미노]-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0532]

[0533]

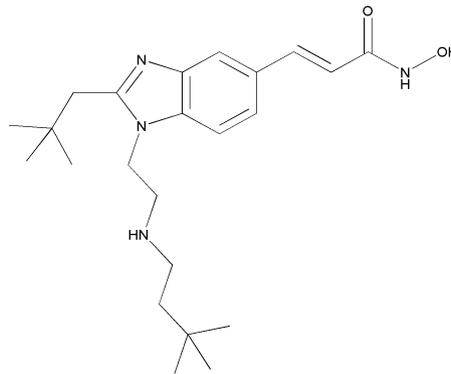
3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸술폰닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0534]

[0535]

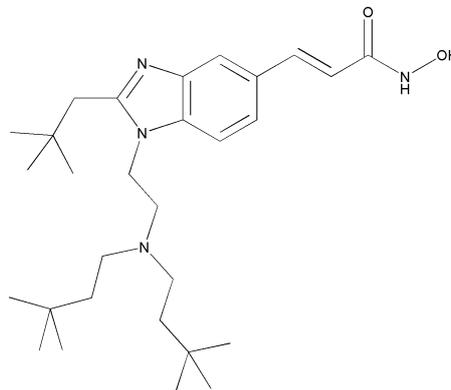
3-[1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0536]

[0537]

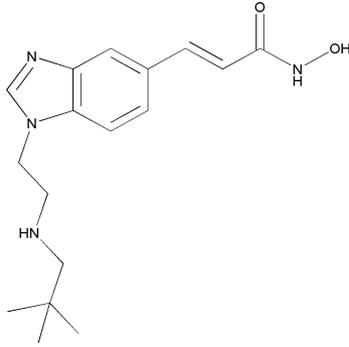
3-[1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0538]

[0539]

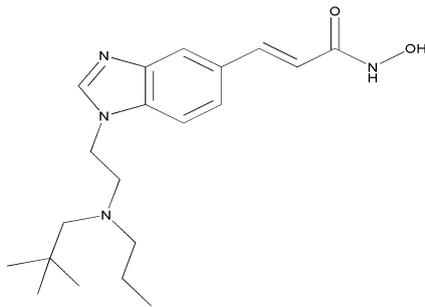
3-[1-[2-[비스-(3,3-디메틸-부틸)-아미노]-에틸]-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드



[0540]

[0541]

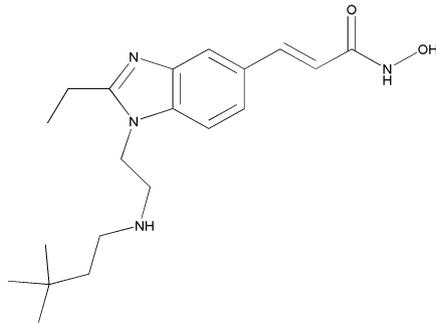
3-(1-[2-(2,2-디메틸-프로필아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0542]

[0543]

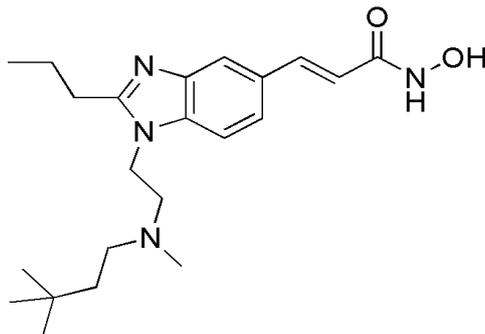
3-(1-[2-[(2,2-디메틸-프로필)-프로필-아미노]-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0544]

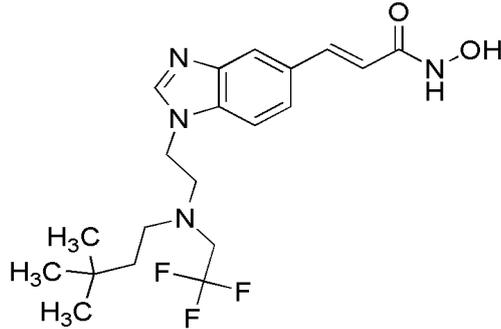
[0545]

3-(1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-에틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



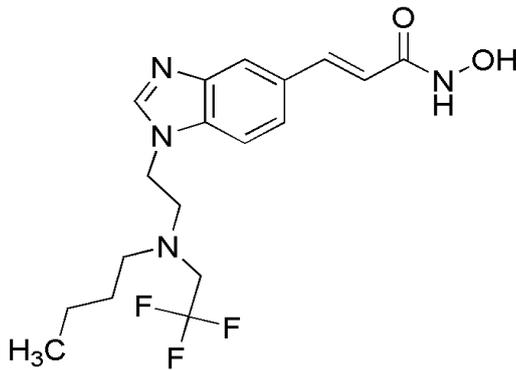
[0546]

[0547] 3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸}-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0548]

[0549] 3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드



[0550]

[0551] 3-(1-{2-[부틸-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드

[0552] 본 발명의 화합물은 치환기 중의 하나에 히드록삼산 부분을 함유하는 히드록사메이트 화합물이고, 이는 히스톤 탈아세틸화효소의 억제제를 포함하지만 그에 한정되지 않는다. 히드록사메이트 화합물은, 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 사용될 때, 세포 증식 및/또는 신생혈관형성의 붕괴에 의해 야기된, 상기 붕괴와 관련된 또는 상기 붕괴에 의해 수반되는 장애의 예방 또는 치료에 적합할 수 있다. 그와 같은 장애의 예는 암이다.

[0553] 식 (I) 의 화합물의 인간에의 투여는 경장 투여, 예컨대 구강 또는 직장에 허용가능한 어떤 것 또는 비경구 투여, 예컨대 피하, 근육내, 정맥내 및 피내 경로에 의할 수 있다. 주사는 볼러스(bolus)이거나 상시 또는 간헐 주사를 통해서 일 수 있다. 활성 화합물은 통상 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 내에 그리고 치료적 유효량을 환자에 전달하는 충분한 양으로 포함된다. 다양한 구현예에서, 억제제 화합물은 선택적으로 독성이거나 정상 세포보다 급속 증식 세포, 암성 종양에 대해 독성이 더 할 수 있다.

[0554] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 용어 '암'은 세포의 억제되지 않는 비정상 성장을 특징으로 하는 수많은 상태를 포함하는 것을 의미하는 일반적인 용어이다.

[0555] 본 발명의 화합물은 하기를 포함하지만 그에 한정되지 않는 다양한 암의 치료에 유용할 것이다: 어빙(Ewing) 육종, 뼈육종, 연골육종 등을 포함하는 뼈암, 청신경종, 신경아세포종, 신경교종 및 다른 뇌 종양을 포함하는 뇌 종양 및 CNS 종양, 척추 손상 종양, 유방암, 결장결장암, 진행 결장대장 선암종, 결장암, 아테노코르디컬

(adenocortical) 암종을 포함하는 내분비암, 췌장암, 뇌하수체암, 갑상선암, 부갑상선암, 흉선암, 다발성 내분비 종양, 위암을 포함하는 위장관암, 식도암, 소장암, 간암, 관간외담암, 위장관 유암성 종양, 담낭암, 고환암을 포함하는 비뇨생식기암, 음경암, 전립선암, 자궁경부암을 포함하는 기내콜로지컬(gynaecological) 암, 난소암, 질암, 자궁/자궁내막암, 외음암, 임신성 용모성 암, 난관암, 자궁 육종, 구강암, 구순암, 침샘암, 후두암, 하인두암, 오르토(ortho)인두암, 비(鼻)암, 파라나이즐(paranasal)암, 나소(naso)인두암을 포함하는 두부암 및 경부암, 어린이 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 털 세포 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 혈장 세포 백혈병을 포함하는 백혈병, 골수종, 골수이형성 증후군을 포함하는 혈액 장애, 골수증식 장애, 재생불량성 빈혈, 판코니(Fanconi) 빈혈, 왈더스트롬스 거대글로불린혈증(Waldenstroms Macroglobulinemia), 소세포 폐암, 비(非)소세포 폐암을 포함하는 폐암, 호지킨(Hodgkin) 질환을 포함하는 임파종, 비(非)호지킨(Hodgkin) 림프종, 피부 T-세포 림프종, 체피 T-세포 림프종, AIDS 관련 림프종, B-세포 림프종, 버키트(Burkitt) 림프종; 망막모세포종, 안내 흑색종을 포함하는 눈 암, 흑색종을 포함하는 피부암, 비(非)흑색종 피부암, 머켈(Merkel) 세포암, 연부조직 육종, 예킨대 어린이 연부조직 육종, 성인 연부조직 육종, 카포시(Kaposi) 육종, 신장암을 포함하는 비뇨기계 암, 윌름즈(Wilms) 종양, 방광암, 요도암, 및 이행 세포암.

[0556] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암의 예는 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두경부암, 신(腎)암 (예를 들어, 콩팥 세포암종), 위암, 결장암, 결장암, 결장직장 암 및 뇌암이다.

[0557] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 백혈병, 예킨대 적백혈병, 급성 전골수세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프종 백혈병, 급성 T- 세포 백혈병 및 림프종, 예킨대 B-세포 림프종 (예를 들어, 버키트(Burkitt) 림프종), 피부 T-세포 림프종 (CTCL) 및 체피 T-세포 림프종을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0558] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 고형 종양 및 혈액 종양을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 바람직한 암은 결장암, 전립선암, 간암 및 난소암이다.

[0559] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 예시적인 암은 비(非)소세포성 폐암, 소세포성 폐암 및 중피종이다.

[0560] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 예시적인 암은 투명세포암종/중간콩팥종, 장암 및 췌장암이다.

[0561] 상기 화합물은 또한 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC)의 조절장애와 관련된 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0562] HDAC 활성과 관련되었던 또는 HDAC 활성에 의해 적어도 부분적으로 매개된 것으로 공지된 수많은 장애가 있고, 여기서, HDAC 활성은 질환 발병에 역할을 하는 것으로 공지되어 있고, 또는 증상은 공지되어 있거나 HDAC 억제제에 의해 완화되었다. 본 발명의 화합물에 의해 치료가 예상되는 장애 유형은 하기를 포함하지만 이들에 의해 한정되는 것은 아니다: 증식 장애 (예를 들어, 암); 헌팅톤병을 포함하는 퇴행성 질병, 폴루글루타민 질병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 발작, 줄무늬체핵질 변성, 진행성 핵상마비, 회전성 근육긴장이상, 경련성 사경 및 이상운동, 가족성 진전, 길데라 뚜렛(Gilles de La Tourette) 증후군, 비만성 루이 소체 질환, 픽(Pick)병, 뇌출혈 원발성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 근위축성 측삭경화증, 비대성 간질성 다발신경병증, 색소성망막염, 유전성 시신경 위축, 유전성 강직성 대마비, 진행성 운동실조 및 샤이 드래거(Shy-Drager) 증후군; 타입 2 당뇨병을 포함하는 대사성 질병; 녹내장을 포함하는 눈의 퇴행성 질환, 나이 관련 황반 변성, 근시 황반 변성, 신생혈관성(Rubeotic) 녹내장, 간질성 각막염, 당뇨병성 망막병증, 피터(Peter) 이상 망막 변성, 셀로판 망막병증; 코간(Cogan) 발육이상; 각막 발육이상; 홍채 혈관신생 (루베오시스, Rubeosis); 각막의 혈관신생막; 미숙아 망막

증; 황반 부종; 황반 원공; 황반 주름; 염안검, 근시, 결막의 비(非)악성 성장; 류마티스성 관절염 (RA), 골관절염, 연소자성 만성 관절염, 이식편대숙주병, 건선, 천식, 척추관절증, 크론씨병, 염증성 소장 질환, 급성 대장염, 알콜성 간염, 당뇨병, 쇼그렌(Sjogrens) 증후군, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 막성 사구체증, 추간반 인성 통증, 전신성 홍반성 루푸스, 알레르기성 접촉피부염을 포함하는 염증성 질병 및/또는 면역계 장애; 암, 건선, 류마티스성 관절염을 포함하는 신생혈관형성 관련 질환; 양극성 병, 정신분열증, 우울증 및 치매를 포함하는 심리적 장애; 심장 마비, 재협착증, 심장 비대 및 동맥경화증을 포함하는 심장혈관 질환; 간 섬유증, 폐 섬유증, 낭성 섬유증 및 섬유종을 포함하는 섬유성 질병; 진균 감염, 예컨대 칸디다 알비칸스(Candida Albicans), 박테리아 감염, 바이러스 감염, 예컨대 단순 헤르페스(Herpes Simplex), 원충성 감염, 예컨대 말라리아, 리슈마니아(Leishmania) 감염, 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei) 감염, 톡소포자충증(Toxoplasmosis) 및 콕시듐증(Coccidiosis)을 포함하는 감염병; 및 지중해빈혈(thalassemia), 빈혈 및 겸상적혈구 빈혈을 포함하는 조혈 장애.

[0563] 본 발명의 화합물을 사용할 때, 화합물을 생체활성으로 만드는 어떤 형태 또는 방식으로 투여될 수 있다. 제형을 제조하는 당업자는 선택된 화합물의 특성, 치료될 병, 치료될 병의 단계 및 다른 관련 상황에 좌우되는 투여의 적합한 형태 및 방식을 쉽게 선택할 수 있다. 추가 정보를 위해 Remingtons Pharmaceutical Sciences (제19판, Mak Publishing Co., 1995) 을 주목한다.

[0564] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 결합하여 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 자체로 유효한 본 발명의 화합물이 통상 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 제형되고 투여되는 것은, 이들 형태가 통상 더 안정하고, 더 쉽게 결정화되고 증가된 용해성을 갖기 때문이다.

[0565] 그러나, 상기 화합물은 통상 원하는 투여 방식에 따라 제형되는 약학적 조성물의 형태로 사용된다. 추가 구현예에서, 본 발명은 식 (I) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 선행기술에 공지된 방식으로 제조된다.

[0566] 다른 구현예에서의 본 발명은 본 발명의 약학적 조성물의 1종 이상의 성분으로 충전된 1개 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 포함한다. 그와 같이 팩 또는 키트는 제제(들)의 단위 투여량을 갖는 용기를 가질 수 있다. 키트는 사용전에 희석될 수 있는 농축물(동결건조 조성물 포함)로서 유효 제제를 함유하는 조성물을 포함하거나, 사용 농도로 제공될 수 있는데, 여기서 비알(vial)은 1개 이상의 투약량을 포함할 수 있다. 편리하게는, 1회 투여량은 살균 비알에 제공될 수 있어서, 의사는 비알을 직접 사용할 수 있는데, 비알은 제제(들)의 원하는 양 및 농도를 가질 것이다. 각종 서면 자료, 예컨대 사용 지침, 또는 제조를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 고시, 제약 또는 생물학적 제품의 사용 또는 판매, 인간 투여용 사용 또는 판매와 같은 각종 서면 자료는 상기 용기(들)과 관련될 수 있다.

[0567] 본 발명의 화합물은 상기에서 언급한 장애/질병의 치료용 화학요법 의약 또는 HDAC 억제제 의약 및/또는 과정(예를 들어, 외과적 처치, 방사선치료)을 포함하는 1종 이상의 추가 의약(들)과 조합하여 사용 또는 투여될 수 있다. 성분은 동일한 제형 또는 별개의 제형으로 투여될 수 있다. 별개의 제형으로 투여되면, 본 발명의 화합물은 다른 의약(들)과 함께 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0568] 화학요법 의약 또는 HDAC 억제제 의약을 포함하는 1종 이상의 추가 의약과 결합하여 투여될 수 있는 것에 추가하여, 본 발명의 화합물은 혼합 요법으로 사용될 수 있다. 이 요법이 수행될 때, 화합물은 통상 각 다른 것과 결합하여 투여된다. 따라서 본 발명의 1종 이상의 화합물은 (결합된 제제로서) 동시에 또는 순차적으로 투여되어 원하는 효과를 달성할 수 있다. 이는, 각 화합물의 치료 프로파일은 상이한 경우에, 특히 바람직하고, 이에 따라 2종 의약의 결합 효과는 개선된 치료 결과를 제공한다.

- [0569] 비경구 주사용 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 살균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액뿐만 아니라, 사용 직전의, 살균 주사가능 용액 또는 분산액으로 재구성용 살균 분말을 포함한다. 적당한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비클(vehicle)의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적당한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브유), 및 주사가능 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적당한 유동성은 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용으로 유지될 수 있다.
- [0570] 이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 에멀전화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 각종 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 퀘올 소르브산 등의 함유에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장화제, 예컨대 당, 소듐 클로라이드 등을 포함하는 것이 바람직하다. 주사가능 약학적 형태의 지속적인 흡수는 흡수 지연 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 함유에 의해 일어날 수 있다.
- [0571] 더욱 효과적인 분배를 위해 필요하다면, 화합물은 느린 방출 또는 표적 전달계, 예컨대 폴리머 매트릭스, 리포솜 및 미소구체에 혼입될 수 있다.
- [0572] 주사가능 제형은 예를 들어 박테리아 보류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 살균수 또는 다른 살균 주사 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 살균 고형 조성물의 형태로 살균제를 혼합하여 살균될 수 있다.
- [0573] 구강 투여용 고형 복용 형태는 캡셀, 당의정, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 그와 같은 고체 복용 형태에서, 활성 화합물은 1종 이상의 불활성의, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, c) 습윤제(humectant), 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카(tapioca) 전분, 알긴산, 임의의 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡셀, 정제 및 알약의 경우에, 복용 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0574] 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토스 또는 밀크 당(糖)뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡셀 내의 충전제로서 적용될 수 있다.
- [0575] 정제, 당의정, 캡셀 및 과립의 고형 복용 형태는 코팅제 및 셀, 예컨대 장용 코팅제, 및 약학적 제형 기술에 공지된 다른 코팅제로 제조될 수 있다. 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 바람직하게는 어떤 장관(腸管)의 일부에서, 지연 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하는 조성물일 수 있다.
- [0576] 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 고분자성 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0577] 더욱 효과적인 분배를 위해 필요하다면, 화합물은 느린 방출 또는 표적 전달계, 예컨대 폴리머 매트릭스, 리포솜 및 미소구체에 혼입될 수 있다.

- [0578] 활성 화합물은 또한 필요에 따라 1종 이상의 상기 첨가제를 갖는 미소캡셀화 형태일 수 있다.
- [0579] 구강 투여용 액체 복용 형태는 약학적으로 허용가능한 유탁액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르(elixir)를 포함한다. 활성 화합물에 추가하여, 액체 복용 형태는 선행기술에 통상 사용된 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 용해제 및 에멀전화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조ate, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 캐스터, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0580] 불활성 희석제 외에, 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 에멀전화제 및 서스펜션화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0581] 현탁액은, 활성 화합물에 추가하여, 서스펜션화제, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천, 및 트라가칸스, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0582] 직장 또는 질 투여용 조성물은 본 발명의 혼합물을 적당한 비(非)자극 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스 - 이는 실온에서는 고형이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 녹고 활성 물질을 방출함 - 와 혼합하여 바람직하게는 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0583] 본 발명의 화합물의 국소 투여용 복용 형태는 분말, 패치, 스프레이, 연고 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 상근 상태에서 약학적으로 허용가능한 담체 및 어떤 필요 보존제, 버퍼, 또는 임의의 추진제와 혼합된다.
- [0584] 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"는 유익한 또는 원하는 결과를 달성하는데 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여 방식으로 투여될 수 있다. 유효량은 통상 질환 상태의 진행을 완화, 개선, 안정, 역전, 느리게 하거나 늦추는데 충분하다. 치료적 유효량은 종래 기술의 사용 및 유사 상황에서 얻은 관찰 결과로 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 유효량의 결정시, 환자의 종류, 크기, 연령, 전반적인 건강, 관련된 특정 질환, 질환의 정도 및 심각도, 각 환자의 개별 환자의 반응, 투여된 특정 화합물, 투여 방식, 화합물의 생체활성, 선택된 투여 계획, 다른 의약의 사용 및 다른 관련 상황을 포함하는 수많은 인자가 고려된다.
- [0585] 바람직한 복용은 약 0.01 - 300 mg /체중 kg/1일의 범위일 것이다. 더욱 바람직한 복용은 0.1 - 100 mg /체중 kg/1일, 더욱 바람직하게는 0.2 - 80 mg /체중 kg/1일, 더욱 더 바람직하게는 0.2 - 50 mg /체중 kg/1일이다. 적당한 복용은 다발성 서브(sub) 복용/1일으로 투여될 수 있다.
- [0586] 상기에서 설명한 바와 같이, 기재된 구현예의 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소를 억제한다. 히스톤 탈아세틸화효소의 효소 활성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다 [Yoshida M. 등, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), J. Taunton 등, Science 1996 272: 408]. 어떤 구현예에서, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 세포 내에서 1종 초과인 공지된 히스톤 탈아세틸화효소의 활성과 상호작용하고/하거나 상기 활성을 감소시키는데, 상기 효소는 히스톤 탈아세틸화효소류와 동일하거나 상이할 수 있다. 어떤 다른 구현예에서, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 주로 하나의 히스톤 탈아세틸화효소, 예를 들어 HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 또는 HDAC-8 - 이는 클래스 I HDAC 효소에 속함 - 와 상호작용하고 상기 활성을 감소시킨다 [De Ruijter A.J. M. 등, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. HDAC 는 또한 비(非)히스톤 기질을 표적으로 하여 질환 병인론과 관련된 다양한 생물학적 기능을 조절할 수 있다. 이들 비(非)히스톤 기질은 Hsp90, α -터블린(tubulin), p53, NFkB 및 HIF1a 을 포함한다 [Drummond 등, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45:495 (2004)]. 어떤 바람직한 히스톤 탈아세틸화

효소 억제제는 종양 생성과 관련된 히스톤 탈아세틸화효소의 활성과 상호작용하거나/ 감소시키는 것이고, 이들 화합물은 증식 질병의 치료에 유용할 수 있다. 그와 같은 세포 증식 질병 또는 상태는 암 (어떤 암전이 포함), 건선, 및 평활근 세포 증식 장애, 예컨대 재협착증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 종양, 예컨대 유방암, 결장암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두경부암, 또는 신장암, 위암, 췌장암 및 뇌암뿐만 아니라 혈액 종양, 예컨대 림프종 및 백혈병의 치료에 특히 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 다른 화학요법에 의해서 치료되지 않는 증식 질환의 치료; 및 과(hyper)증식병, 예컨대 백혈병, 건선 및 재협착증의 치료에 유용할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 가족성 선종성 용종증, 대장 선종성 용종, 골수성 형성이상, 자궁내막 형성이상, 비전형성(atypia)을 갖는 자궁내막 증식, 자궁경부 형성이상, 질 상피내 신생물, 양성 전립선 증식, 후두의 유두종, 광선 및 일광 각화증, 지루 각화증 및 각화극세포종을 포함하는 전암 상태 또는 증식을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 전암 상태 또는 증식증은 가족성 용종증, 대장 선종성 용종 및 이형성증이다.

[0587] 본 명세서에 기재된 다양한 구현예의 추가 화합물은 신경퇴행성 질병, 및 염증성 질병 및/또는 면역계 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0588] 상기 장애는 바람직하게는 암, 염증성 질병 및/또는 면역계 장애 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스), 섬유증, 심장혈관 질병, 섬유성 질병, 당뇨병, 자기면역성 질병, 만성 및 급성 신경퇴행성 질환, 예컨대 헌팅턴병, 파킨슨병, 신경 조직의 붕괴 및 감염병, 예를 들어 진균, 박테리아 및 바이러스 감염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 장애는 증식장애이다. 다른 구현예에서, 증식 장애는 암이다.

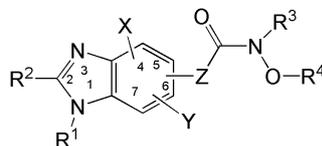
[0589] 본 발명의 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 상당한 항증식 효과를 가지며 분화 및 G1-Phase (분열 초기) 또는 G2-Phase (분열 후기)에서 세포 주기 억제를 촉진하고, 아포토시스(apoptosis)를 유발한다.

[0590] **탈아세틸화효소 억제제의 합성**

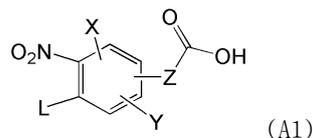
[0591] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 수많은 합성 경로를 제공한다.

[0592] 하나의 구현예에서, 식 (I) 의 화합물의 합성 방법은 상기에 기재된 바와 같이 하기를 포함한다:

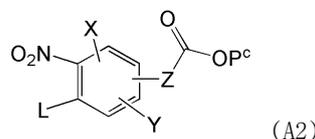
[0593] [화학식 I]



[0594] (a) 식 (A1) 의 화합물을 제공하고:

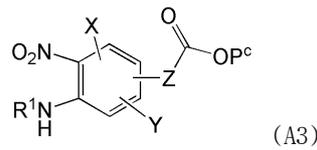


[0595] (b) 카르복실 기를 보호하여 (A2) 의 화합물을 생성하고:



[0598] (A2)

[0599] (c) 이4탈기를 R¹NH₂의 아민으로 치환하여 식 (A3)의 화합물을 생성하고:

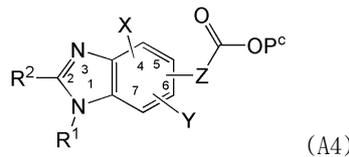


[0600]

[0601] (d) 임의로, 화합물을 반응시켜 R¹을 작용화하고:

[0602] (e) 니트로기를 환원시키고;

[0603] (f) 환원된 생성물을 식 R²CO₂H의 화합물 또는 식 R²CHO의 화합물과 반응시키고, 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 식 (A4)의 화합물을 생성하고:



[0604]

[0605] (g) 상기 화합물 (I)의 화합물로 전환시킴;

[0606] (d)는 (c), (e) 또는 (f)의 어느 하나 후에 수행될 수 있고, (e) 및 (f)는 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있다.

[0607] 본 발명의 반응 순서는 통상 카르복실 보호기를 이용한다. 용어 "보호기"는 하기 특징을 갖는 화학기를 의미한다. 1) 보호될 목적 반응에 대해 안정한 보호 기재(基材)를 얻기 위해 우수한 수율로 목적 작용기와 선택적으로 반응함; 2) 목적 작용기를 산출하기 위해 보호 기재로부터 선택적으로 제거할 수 있음; 및 3) 그와 같은 보호 반응에 존재하거나 상기 반응에서 생성되는 다른 작용기(들)와 상용성이 있는 시약에 의해 우수한 수율로 제거할 수 있음. 적당한 보호기의 예는 하기에 기재되어 있다: Greene et al. (1991) Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York). 수많은 공지된 카르복실 보호기가 사용될 수 있고, 보호기를 부착하기 위해 선택된 방법은, 당업자가 알고 있는 바와 같이, 사용될 보호기의 선택에 달려있다. 하나의 구현예에서, 보호기는 에테르를 형성하는 알킬 보호기이다. 이들은 수많은 방법으로 제조될 수 있지만, 산 조건 하에서 유리 산과 알코올의 반응을 통해 쉽게 이용될 수 있다. 상기 목적을 위한 적당한 알코올의 예는 메탄올이지만, 다른 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올, 부탄올 등을 또한 사용할 수 있다.

[0608] 상세한 반응 순서는 (b)에서 아민과의 반응을 촉진하기 위해 개시 물질 상의 적당한 위치의 이탈기를 이용한다. 이탈기는 목적 도입 화학 부분에 의해 쉽게 치환되는 화학기이다. 따라서, 어떤 위치에서, 이탈기의 선택은 도입 화학 부분에 의해 치환될 특정 기의 능력에 달려있다. 적당한 이탈기는 선행기술에 공지되어 있고 예를 들어 하기를 참조한다: "Advanced Organic Chemistry" Jerry March 4th Edn. pp 351-357, Oak Wick 및 Sons NY (1997). 적당한 이탈기의 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 할로젠, 알콕시 (예컨대 에톡시, 메톡시), 술폰닐옥시, 치환될 수 있는 아릴술폰닐 등. 구체적인 예는 하기를 포함한다: 클로로, 이오도, 브로모, 플루오로, 에톡시, 메톡시, 메톤술폰닐, 트리플레이트 등. 이탈기는 클로로 또는 브로모인 것이 바람직하다. 이탈기의 치환은, 이탈기 함유 화합물과, 이탈기를 치환하기 위해 친핵성 방향족 치환을 경험하는 아민과 같은 친핵성 기의 반응에 의해 통상 수행된다. 이는 통상 비간접 용매에서 이탈기 함유 화합물과 과량의 아민의 반응을 포함한다. 아민은 변할 수 있고 통상 이탈기의 치환 후의 적당한 치환 패턴을 제공하기 위해 선택된다. 치환 반응은 또한 선행기술에 공지된 수많은 촉매, 예컨대 팔라듐, 구리 등의 어떤 것에 의해 촉진될 수 있다.

[0609] 일부 구현예에서, 합성의 이 단계 또는 추후 단계에서 치환에 도입된 R¹ 기를 추가로 작용화하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 도입된 R¹ 기의 정확한 작용기에 달려 있는 수많은 방식으로 달성될 수 있다. 예를 들어, R¹ 기가 NH 기를 갖는다면, 추가 작용기를 추가하기 위한 다른 제제와 반응될 수 있다. 예를 들어 아미드 결합을 도입하기 위해 표준 조건 하에서 산, 산 클로라이드 또는 산 무수물과 반응될 수 있다. 대안적으로 (이민을 통해) 알킬 아민을 형성하기 위해 환원 조건 (환원 아민화) 하에서 알데히드와 반응될 수 있다. 대안적으로 상응하는 알킬화 아민을 생성하기 위해 알킬 할라이드와 같은 알킬화제와 반응될 수 있다. 아민은 또한 아민 상에 아릴 또는 아킬 술포닐 기를 도입하기 위해 아릴 또는 알킬 술포닐 클로라이드과 반응될 수 있다. 도입된 아민은, 아민 보호기가 상기 변성의 수행 전에 표준 상태에서 제거될 필요가 있는 경우에 보호된 형태이다. 이것이 행해지면, 보호기는 통상 (보호기의 정확한 본성에 달려있는) 표준 조건 하에서 제거되고 상기에서 언급한 바와 같이 반응한다.

[0610] 반응 순서는 또한 니트로 기의 환원을 포함한다. 니트로 기의 환원은 종래기술에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, (통상 알콜성 용매에서) 환원제, 예컨대 LiAlH₄ 또는 NaBH₄ 와 같은 강환원제를 사용하여 환원될 수 있다. 또한 물 중 트리페닐 포스핀과의 반응 또는 (통상 알콜성 용매 또는 아세트산 또는 이의 조합에서) SnCl₂ 또는 Zn 과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 상기 반응은 어떤 적당한 용매에서 수행될 수 있지만, 아세트산의 존재에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 히드록실 용매에서 통상 수행된다.

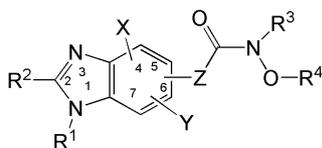
[0611] 상기 방법은 고리화 생성물을 제조하기 위해 고리화된 생성물을 제조하기 위해 환원된 니트로 부분과 카르복실 기 또는 알데히드의 반응을 통상 포함한다. 이는 적당한 반응 조건 하에서 화학양론적 양의 카르복실 기 또는 알데히드의 디아민의 용액에의 첨가를 포함한다. 이들 조건은 딘앤스타크(Dean-and-Stark) 장치와 같은 반응 생성물의 탈수 및 DCC 와 같은 커플링제의 존재를 유발한다.

[0612] 환원된 생성물을 제조하기 위한 니트로 부분의 환원 및 환원된 생성물과 카르보닐 부분 (산 또는 알데히드) 의 반응, 그 다음 분자내 고리화는 순차 방식으로 수행될 수 있거나 원포트(one-pot) 조작으로 동시에 수행될 수 있다..

[0613] 상기 합성은 이렇게 형성된 화합물의 본 발명의 화합물로의 전환을 포함한다. 이는 수많은 방식으로 수행될 수 있지만, 대부분은 유리 히드록삼산을 제조하기 위해 히드록실아민 히드로클로라이드와의 반응에 의해 편리하게 달성된다. 본 발명의 범위 내의 다른 히드록삼산류로의 도입은 상이한 히드록실아민 유도체의 사용을 통해 쉽게 달성될 수 있다.

[0614] 다른 구현예에서, 상기에서 정의된 식 (I) 의 화합물의 합성 방법은 하기를 포함한다:

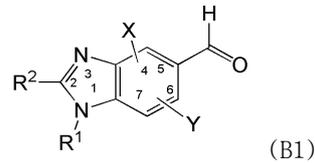
[0615] [화학식 I]



[0616]

[0617] (a) 식 (B1) 의 알데히드를 제공하고:

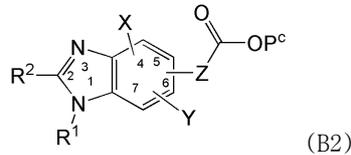
[0618]



[0619]

b) 알데히드를 적당하게 치환된 올레핀화제를 반응시켜 식 (B2) 의 화합물 제조하고:

[0620]



[0621]

(c) 상기 화합물을 식 (I) 의 화합물로 전환함.

[0622]

이 순서는 목적 작용기를 6원 고리에 도입하기 위해 올레핀화를 사용한다. 사용된 올레핀화제는 공지된 어떤 올레핀화제일 수 있다. 하나의 구현예에서, 올레핀화제는 Wittig 시약 (포스포러스 일리드(phosphorous ylide) 또는 포스포란) 이다. 이러한 유형의 시약은 포스포늄 염의 염기와 반응에 의해 쉽게 접근할 수 있다.

다른 구현예에서, 올레핀화제는 아르부조브(Arbuzov) 반응을 통해 쉽게 접근할 수 있는 포스포네이트 일리드 (RO)₂P(O)-CH₂R 인 Horner Emmons 또는 Wadsworth Emmons 시약이다. 이들 각 경우에, 반응은 표준 조건 하에서 수행된다. 시약의 적절한 선택으로 다양한 생성물이 접근될 수 있다.

[0623]

빠른 순서로서, 생성물은 상기의 기술을 사용하여 본 발명의 화합물로 전환된다.

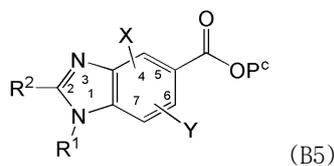
[0624]

상기의 순서로 개시 물질로서 사용된 알데히드는 선행기술에 공지된 어떤 방법에 따라 제공될 수 있다. 하나의 구현예에서, 알데히드는 하기에 의해 제조된다:

[0625]

(1) 상기의 식 (B3) 의 화합물을 제공하고:

[0626]



[0627]

(2) 상기 화합물을 알데히드로 전환함.

[0628]

화합물 (B5) 은 다양한 선행기술을 통해 알데히드로 전환될 수 있다. 하나의 구현예에서, 전환은 먼저 보호 카르복실 기를 알콜로 환원시킨 다음, 알콜의 산화를 포함한다. 카르복실 기의 환원은 어떤 선행기술을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 비방해 용매에서 보호된 카르복실 기를 강환원제, 예컨대 DIBAL, LiAlH₄, LiBH₄, 리튬 트리메틸 보로하이드라이드, (환류 THF 중) BH₃-SMe₂ 및 트리에톡시 실란을 처리하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 보호된 카르복실 기 모두를 알콜로 환원하는 것보다, 표준 조건을 사용하여 알데히드로 직접 선택적으로 환원될 수 있다.

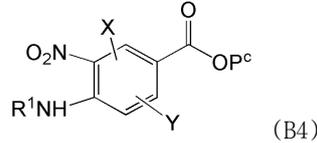
[0629]

일단 알콜을 얻으면, 수많은 종래기술을 사용하여 알데히드로 산화될 수 있다. 이는 알콜과 산화제, 예컨대

산 디크로메이트, KMnO_4 , Br_2 , MnO_2 , 루테늄 테르록시드 등의 반응을 포함할 수 있다. 이 전환은 촉매 탈수소화에 의해 또는 N-브로모숙신이미드 또는 관련 화합물과 같은 제제와의 반응에 의해 수행될 수 있다. 이들 산화 조건은 통상 표준 조건 하에서 수행된다.

[0630] 식 (B5)의 화합물은 선행기술에 공지된 어떤 방식으로 제공될 수 있다. 하나의 구현예에서, 식 (B5)의 화합물을 제공하는 것은 하기를 포함한다:

[0631] (1) 식 (B4)의 화합물을 제공하고:



[0632]

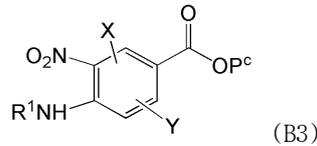
[0633] (2) 니트로기를 환원시키고;

[0634] (3) 환원된 생성물을 식 $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ 의 화합물 또는 식 R^2CHO 의 화합물과 반응시키고 이렇게 제조된 생성물을 고리화하여 (B5)을 제조함.

[0635] 니트로 화합물의 환원 및 이렇게 제조된 환원 생성물의 반응, 그 후의 고리화는 통상 상기의 방법을 사용하여 수행된다.

[0636] 식 (B4)의 화합물을 제공하는 것은 통상 하기를 포함한다:

[0637] (1) 식 (B3)의 화합물을 제공하고:

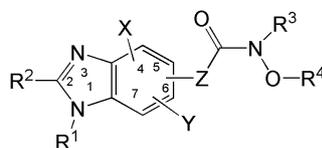


[0638]

[0639] (2) 이탈기를 식 R^1NH_2 의 아민으로 치환하여 식 (B4)의 화합물을 제조한다: 이탈기를 치환하기 위한 아민의 반응은 통상 염기의 존재에서 일어난다. 어떤 적합한 염기가 사용될 수 있고, 그 예는 힌더드 3차 아민, 알칼리 토금속 카르보네이트 및 어떤 무기 염기를 포함하는데, 이는 보호된 카르복실기와 상용성이 있다. 특정 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨 및 중탄산칼륨을 포함한다.

[0640] 다른 구현예에서, 본 발명은 상기에 정의된 식 (I)의 화합물의 합성 방법을 제공한다:

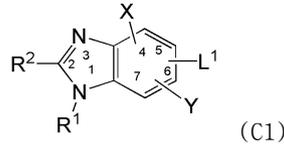
[0641] [화학식 I]



[0642]

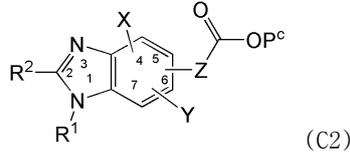
[0643] (a) 식 (C1)의 화합물을 제공하고:

[0644]



[0645] (b) 상기 화합물을 식 (C2) 의 화합물로 전환하고;

[0646]



[0647] (c) 상기 화합물을 식 (I) 의 화합물로 전환한다.

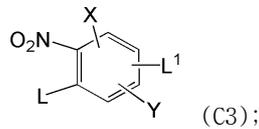
[0648] 식 (C1) 의 화합물의 식 (C2) 의 화합물로 전환은 어떤 선행기술을 사용하여 수행될 수 있다. 통상, 친전자성 방향족 치환 반응은 목적 작용기를 도입하기 위해 사용될 수 있다. 적당한 반응의 예는 헤크(Heck) 반응이다.

[0649] 식 (C1) 의 화합물은 (1) 식 (C4) 의 화합물을 제공하고 식 (C4) 의 화합물을 식 (C1) 의 화합물로 전환시켜서 제공될 수 있다. 이는 통상 (a4) 니트로기를 환원시켜 목적 생성물을 제조하고 환원된 생성물을 R²CO₂H 의 화합물 또는 식 R²CHO 의 화합물과 반응시킨 다음, 이렇게 제조된 생성물을 분자간 고리화를 수행하여 식 (C1) 의 화합물을 제조한다. 이들 공정은 상기의 방법을 사용하여 통상 수행된다.

[0650] 식 (C4) 의 화합물은 하기에 의해 제공된다:

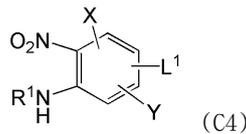
[0651] 식 (C3) 의 화합물의 제공하고:

[0652]



[0653] 이탈기(L)을 식 R¹NH₂ 의 아민으로 치환하여 식 (C4) 의 화합물을 제조한다:

[0654]



[0655] 상기 치환 반응은 상기 방법을 사용하여 통상 수행된다.

[0656] 다양한 구현예의 제제는 쉽게 이용할 수 있는 개시 물질을 사용하여 선행기술에 이용할 수 있는 기술을 적용하는, 하기에 기재된 반응 경로 및 합성식을 사용하여 제조될 수 있다. 구현예의 특정 화합물의 제조는 하기 실시예에 기재되어 있지만, 당업자는, 기재된 화학 반응은 각종 구현예의 수많은 다른 제제를 제조하기 위해 쉽게 적용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 비예시적인 화합물의 합성은 방해기를 적당히

보호하거나, 선행기술에 공지된 다른 적당한 시약으로 변경하거나 반응 조건의 일상적인 변경으로 당업자에게 분명한 변형에 의해 성공적으로 수행될 수 있다. 유기 합성에서의 적당한 보호 기의 목록은 T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(제3판, John Wiley & Sons, 1991) 에 나타나 있다. 대안적으로, 본 명세서에 개시되거나 선행기술에 공지된 다른 반응은 다양한 구현예의 다른 화합물을 제조하기 위해 이용가능성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

[0657] 화합물을 합성하는데 유용한 시약을 얻거나 선행기술에 따라 제조할 수 있다.

[0658] 하기 실시예에서, 달리 언급하지 않으면, 하기 명세서의 모든 온도는 °C 이고, 모든 부 및 % 는 중량에 의한다.

[0659] 다양한 개시물질 및 다른 시약은, 달리 언급하지 않으면, 공급자, 예컨대 Aldrich Chemical Company 또는 Lancaster Synthes는 Ltd. 로부터 구매하고, 추가 정제없이 사용되었다. 테트라히드로푸란(THF) 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF)는 SureSeal bottles 에 있는 Aldrich 로부터 구매하고, 입수한 대로 사용되었다. 모든 용매는, 달리 언급하지 않으면, 선행기술의 표준 방법을 사용하여 정제되었다.

[0660] 하기에 기재되어 있는 반응은 질소, 아르곤의 양압(positive pressure) 하에서, 그리고 건조관과 함께 실온에서 (달리 언급하지 않으면), 무수 용매에서 수행되었고, 반응 플라스크에는 기질 도입용 고무 셉타(septa) 및 주사기를 통한 시약이 구비되어 있다. 유리제품은 오븐에서 건조되었다. 분석용 박층 크로마토그래피는 GB (glass-backed) 실리카겔 60 F 254 플레이트(E Merck (0.25 mm)) 상에서 수행되었고, 적당한 용매비(v/v)로 용출되었다. 반응물은 TLC 로 분석되었고, 개시물질의 소비로 판단하여 종결되었다.

[0661] TLC 플레이트는 UV 흡수에 의해 또는 p-아니스알데히드 분무 시약 또는 열에 의해 활성화된 포스포몰리브덴산 시약 (Aldrich Chemical, 에탄올 중 20 wt%)으로, 또는 요오드 챔버에서의 염색에 의해 눈에 보였다. 마무리는 통상 반응 용매 또는 추출 용매로 반응 체적을 2배로 한 다음, (달리 언급하지 않으면) 20 체적%의 추출 체적을 사용하는 지시 수성 용액으로 세정하여 수행되었다. 생성물 용액은 여과 전에 무수 황산나트륨 상에서 건조되었고, 용매의 증발은 회전 증발기 상에서 감압 하에서 수행되고 진공에서 제거된 용매로 간주된다. 달리 언급하지 않으면, 플래시 칼럼 크로마토그래피 [Still 등, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)은 E Merck 등급 플래시 실리카겔(47-61 mm) 및 실리카겔: 미정제 물질 비 약 20:1 - 50:1 를 사용하여 수행되었다. 가수소분해는 지시 압력 및 실온에서 수행되었다.

[0662] ¹H NMR 스펙트럼은 400 MHz 에서 작동하는 브루커(Bruker) 장치에서 기록되었고, ¹³C-NMR 스펙트럼은 100 MHz 에서 작동, 기록되었다. NMR 스펙트럼은 참조 표준(7.25 ppm 및 77.00 ppm)으로서 클로로포름 또는 CD₃OD (3.4 및 4.8 ppm 및 49.3 ppm), 또는 필요에 따라 내부 테트라메틸실란 표준 (0.00 ppm) 을 사용하여 CDCl₃ 용액 (ppm) 으로서 얻는다. 다른 NMR 용매를 필요할 때 사용했다. 피크 다중성이 보고될 때, 하기의 약어를 사용한다: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broadened, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets. 주어진 결합 상수는 Hertz 이다.

[0663] 질량 스펙트럼은 ESI 또는 APCI 에서 LC/MS 를 사용하여 얻었다. 모든 용점은 보장되지 않는다.

[0664] 모든 최종 생성물은 (파장 245 nm 및/또는 220 nm 에서 HPLC 에 의해) 90% 초과 순도를 가졌다. 순도 체크용 분석 HPLC 조건: Xterra® RP18 3.5 μm 4.6×20mm IS 칼럼; 2.0 ml/min, 4분에 걸쳐 구배 5-65% B, 그 다음, 1분에 걸쳐 65-95% B 및 추가 0.1분 동안 95% B; 용매 A: 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA)을 갖는 H₂O; 용매 B: 0.1% TFA 을 갖는 아세토니트릴.

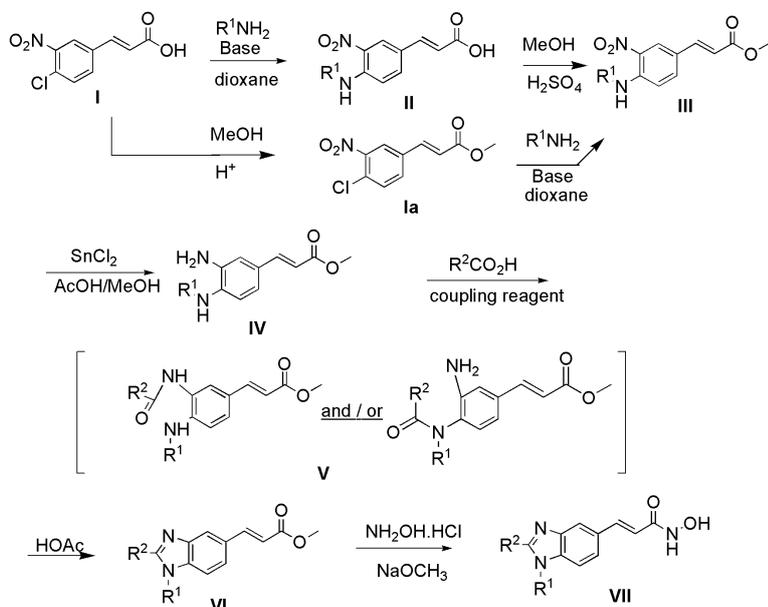
[0665] 하기 실시예는 기재된 구현예를 설명하기 위한 것이지 그에 한정되는 것은 아니다. 하기에 기재된 것 이외의 추가 화합물은 하기의 반응식 또는 이의 적당한 변형 또는 변형으로 제조될 수 있다.

[0666] **합성**

[0667] 반응식 I 및 II 는 식 (Ib) (여기서 X 및 Y 는 수소임) 의 화합물의 제조에 사용되는 절차를 예시하고, 식 Ia 의 화합물 (VII) 는 예를 들어 적당한 개실 물질을 선택하여 유사한 절차로 제조될 수 있다. 예를 들어, Z 가 -CH=CH- 이고, 식 Ib 의 C₅ 위치에 부착되는 경우, 그와 같은 화합물(들)은 치환된 신남산 (예를 들어 트랜스-3-니트로-4-클로로-신남산), 적당한 아민 성분 (R¹NH₂), 카르복실산 성분 (R²CO₂H, 반응식 I) 또는 알데히드 (R²CHO, 반응식 II), 및 적당한 히드록실아민 또는 N-알킬 히드록실아민 (NHR³OH, 여기서 R³ 은 상기의 식 Ia 의 정의와 같음) 로 개시하는 반응식 I 및 II 에 설명된 유사한 방법으로 합성될 수 있다.

[0668] 구체적으로, 히드록사메이트 화합물 식 Ib 는 반응식 I 의 합성 경로로 합성될 수 있다. 적당한 용매 (예를 들어 디옥산) 에서, 염기(예를 들어 트리에틸아민)의 존재에서의 트랜스-4-클로로-3-니트로신남산 (I) 와 아민 R¹NH₂ 의 반응은 (II) 이다. 산 촉매 (예를 들어 황산) 하 메탄올 중 (II) 의 처리는 (III) 을 제공하는 에스테르 화로 귀결되었다. 또는, 카르복실산 (I) 는 메틸 에스테르 (Ia) 로 에스테르화되고, 그 다음, 적당한 아민 성분 R¹NH₂ 에 의해 치환되어 화합물 (III) 을 얻었다. (III) 의 니트로 기는 적당한 환원제 (예를 들어 주석 (II) 클로라이드) 에 의해 환원되고 수득한 페닐렌디아민 (IV) 은 산 R²CO₂H 와 커플링화되어 적당한 용매 (예를 들어 아세트산) 에서 계속해서 고리화된 아미드 (V) 를 얻고, 벤즈이미다졸 (VI) 을 얻었다 (J. Med. Chem. 2001, 44, 1516-1529). 히드록사메이트 화합물 (VI) 은 공지된 합성 방법에 의해 메틸 에스테르 (VI) 으로부터 얻었다 (J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757).

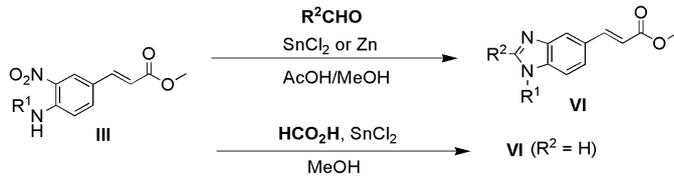
반응식 I



[0669] 대안적으로, 반응식 II 에 나타나 있는 바와 같이, 화합물 (VI) 은 원포트(one-pot)로 니트로 기의 환원제 (예를 들어 주석 (II) 클로라이드, 또는 아연 분말) 의 존재에서 적당한 알데히드 성분 R²CHO 과의 반응에 의해 제조되었다 (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 9871-9874). 포름산은 화합물 (VI) (여기서, R² = H) 을 제조하기

위해 사용되었다.

반응식 II



[0671]

[0672]

반응식 I 및 II 모두에서, 벤즈이미다졸 고리는 알데히드 또는 카르복실산을 포함하는 고리화 단계에 의해 형성된다. 하기 반응 단계 1-4 는 벤즈이미다졸 유도체 (VI) 를 형성하기 위해 (V) 를 통한 (IV) 의 고리화, 에스테르(VI)의 히드록사메이트 (VII) 로의 전환을 위해 카르복실산의 사용을 나타내고 있다. (III) - (VI) 의 원 포트 고리화에 대해, 실시예 1 의 절차를 참조.

[0673]

단계 1: 니트로 기의 환원

[0674]

50 mL 의 공용매 (빙초산: 메탄올 2:8) 중 개시 물질 (III, 1.0 mmol) 의 미리 교반된 용액에, 염화주석(5.0 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 55°C 로 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각했다. 용매를 제거하고, 혼합물을 중탄산나트륨으로 pH 8 로 중화했다. 미정제 생성물을 디클로로메탄 (20 mL) 로 3회 추출했다. 유기 추출물을 결합하고 물 (15 mL) 로 2회 및 염수 (15 mL) 로 1회 세정하고, 1시간 동안 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과하고, 농축하고, 디아미노 생성물을 (IV) 을 플래시 크로마토그래피로 정제했다.

[0675]

단계 2: 아미드 포름화

[0676]

10 mL 의 건조 디클로로메탄 중 카르복실산 (1.1 mmol), 디아미노 생성물 (IV, 1.0 mmol) 및 PyBOP (1.1 mmol) 의 미리 교반된 용액에, 주사기로 DIEA (3.0 mmol) 를 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 아미드 생성물 (V) 을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0677]

단계 3: 고리화

[0678]

단계 2 에서 얻은 아미드 생성물 (V) 을 5 mL 의 빙초산으로 처리하고, 수득한 용액을 75°C 로 24시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 진공 하에서 제거하여 생성물 (VI) 을 정량적으로 얻었다.

[0679]

단계 4: 히드록삼산 포름화

[0680]

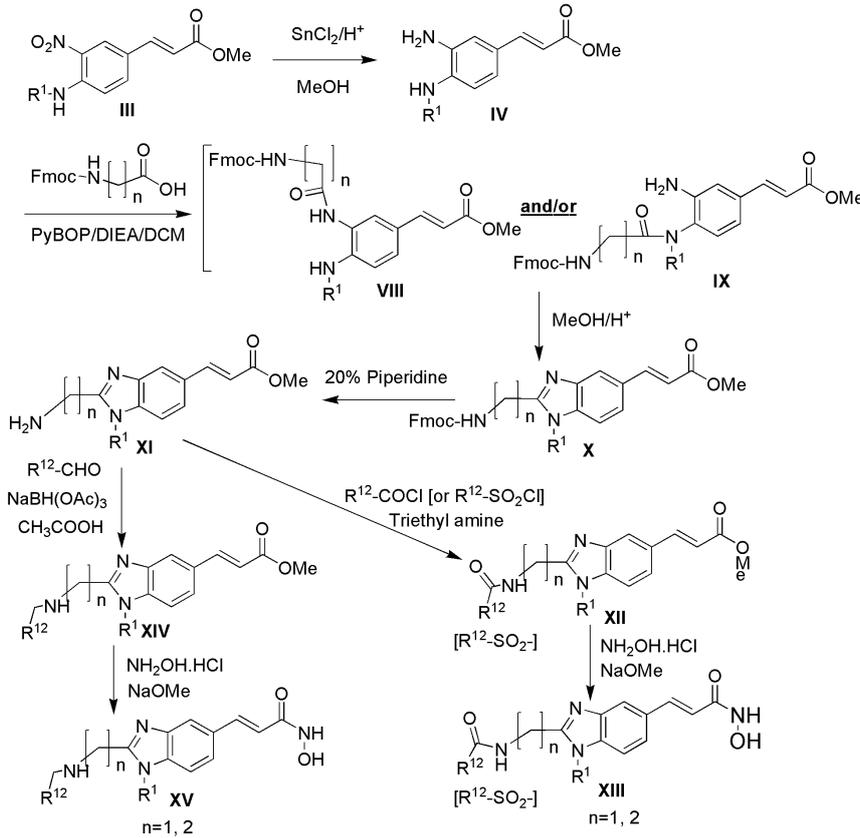
MeOH (0.5 M) 중 에스테르 (VI) 및 $NH_2OH \cdot HCl$ (10 equiv.) 의 교반된 용액에 NaOMe 용액 (20 equiv.) 을 -78 °C 에서 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 서서히 따뜻하게 했다. 반응을 LC/MS 로 모니터링하고, 약 15-60분 내로 완결했다. 그 다음, 1N HCl 을 0 °C 에서 반응 혼합물에 서서히 첨가했다. 목적 생성물을 역상 분취 HPLC 로 분리하고, 목적 생성물을 함유 분획을 냉동 건조했다. 히드록사메이트 생성물 (VI) 을 TFA 염으로서 얻었다 (분리 수율은 40-70% 에서 변한다).

[0681]

반응식 III 은 식 (Ib) (여기서, X 및 Y 는 수소 및 R^2 는 $R^{11}S(O)R^{13}$ -, $R^{11}S(O)_2R^{13}$ -, $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}$ -, $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13}$ - 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨) 의 화합물을 조하기 위해 사용되는 다른 대안적인 절차를 나타내고 있다. 예를 들어, Z 가 -CH=CH- 이고, 식 Ib 의 C_5 위치에 부착되는 경우, 그와 같은 화합물(들) (XIII) 는 적당한 (III), 적당한 Fmoc 보호 아미노산, 적당한 산 클로라이드 또는 알데히드, 및 히드록실아민으로 개시하는 반응식 I 및 II 와 유사한

방법으로 합성될 수 있다.

반응식 III



[0682]

[0683]

더욱 구체적으로, 예를 들어, 히드록사메이트 화합물 식 Ib (여기서, X 및 Y 는 수소 및 R² 는 R¹¹S(O)¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; Z 는 C⁵ 위치에 부착됨) 는 반응식 III 에 기재된 합성 경로에 의해 합성될 수 있다. 적당한 중간체 (III) 은 염화주석에 의해 상응하는 디아민 (IV) 으로 환원되었다. PyBOP 의 존재에서의 적당한 Fmoc 보호 아미노산과의 커플링 반응으로 커플링 생성물(들) (VIII) 및/또는 (IX) 을 얻었다. 추가 분리없이, (VIII) 및/또는 (IX) 에 대해 산 조건 하에서 고리화를 수행하여 벤즈이미다졸 (X) 을 얻었다. 주요 중간체 (X1) 은 (X) 를 20% 피페리딘을 처리하여 얻을 수 있다. (X1) 의 적당한 산 클로라이드 또는 적당한 술폰일 클로라이드에 의한 처리로 (XII) 을 얻었고, 표적 화합물 (XIII) 은 반응식 I 에 기재된 유사한 방법을 사용하여 얻었다.

[0684]

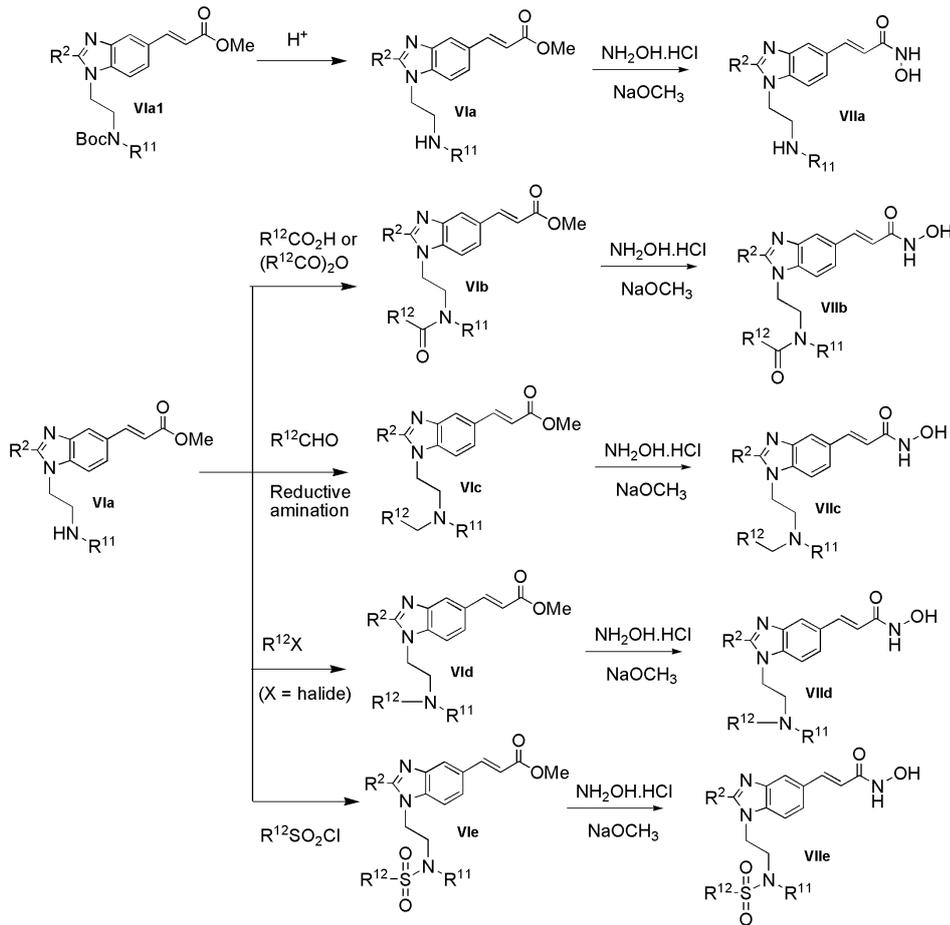
(X1) 을 환원 조건 (NaBH(OAc)₃/CH₃CO₂H) 하에서 적당한 알데히드와 반응시킬 때, (XIV) 을 얻었고 상기와 동일한 방법으로 상응하는 히드록사메이트 유도체 (XV) 로 전환할 수 있다.

[0685]

반응식 IV 는 R¹ 측쇄를 추가로 변경하기 위한 어떤 반응을 나타내고 있다. R¹ 측쇄가 화합물 (VIa1) 내에 보호기를 갖고 있다면, 최종 히드록삼산 (VIIa) 으로 전환하기 전에 제거될 수 있다. 중간체 (VIa) 는 아실화, 환원성 알킬화, 알킬화 또는 술폰일화에 의해 변성되어 새로운 중간체 (VIb, VIc, VId 및 VIe) 를 통해 새로운 유사물(VIIb, VIIc, VIId 및 VIIe) 을 형성한다. 상기 방법은 또한 R¹ = 헤테로사이클, 예를 들어, R¹ = N-Boc-

피페리딘-3-일, N-Boc-피페리딘-4-일 및 N-Boc-피롤리딘-3-일에 적용되었다.

반응식 IV

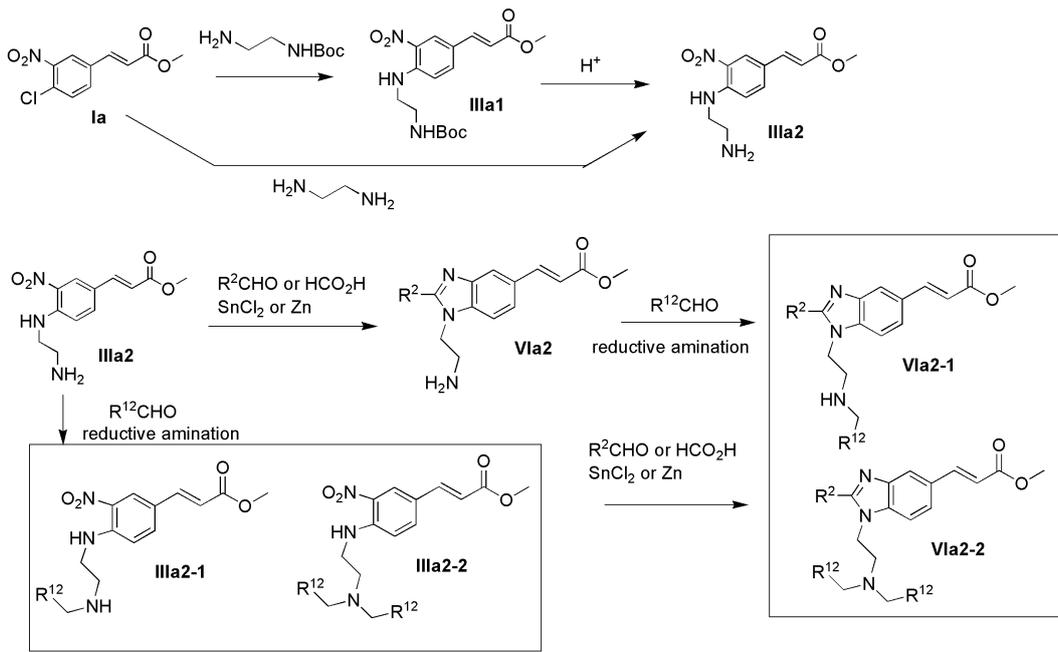


[0686]

[0687]

반응식 V 는 (VIa) 및 (VIc) 을 제조하기 위한 다른 대안적인 방법을 나타내고 있다. 1차 아민 (Ia) 은 (Ia) 로부터 또는 (IIIa1)을 통해 제조되었다. 아민 기의 유도화 (예를 들어, 환원성 아민화) 는 (IIIa2) 또는 (VIa2) 로부터 수행되었다. 생성물, 즉, (IIIa2-1) 및 (VIa2-1) 은 유도화되었다 (예를 들어, 2차 아민의 환원성 아민화).

반응식 V



[0688]

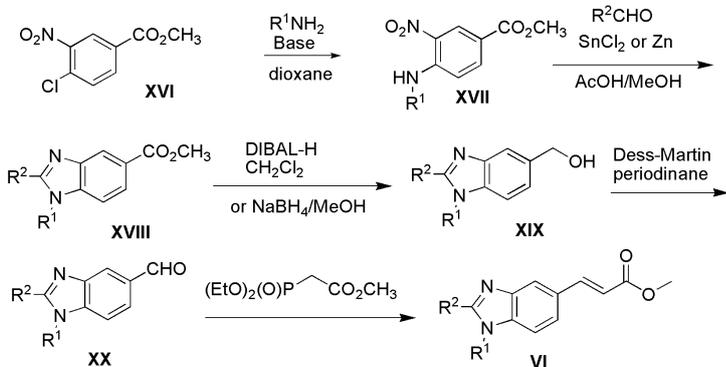
[0689]

반응식 VI 및 VII 은 벤즈이미다졸 고리를 형성하고 그 후 이중결합을 도입하여 (VI) 을 제조하기 위한 어떤 대안적인 방법을 나타내고 있다.

[0690]

반응식 VI 에서, 화합물 (XVI) 은 적당한 용매(예를 들어 디옥산)에서, 염기(예를 들어 트리에틸아민)의 존재에서 아민 R¹NH₂ 과 반응하여 (XVII) 을 얻었다. 벤즈이미다졸 (XVIII) 고리는 원포트(one-pot)로 니트로 기의 환원제 (예를 들어 주석 (II) 클로라이드, 아연 분말 또는 다른 적당한 환원제) 의 존재에서 화합물 (XVII) 을 알데히드 R²CHO 와 반응시켜 형성되었다. 에스테르 (XVIII) 는 환원 및 산화 공정을 통해 알데히드 (XX) 로 전환되었다. 마침내, (VI) 은 알데히드 (XX) 를 Wittig 또는 Wittig-호너(Wittig-Horner) 시약과 반응시켜 얻었다.

반응식 VI



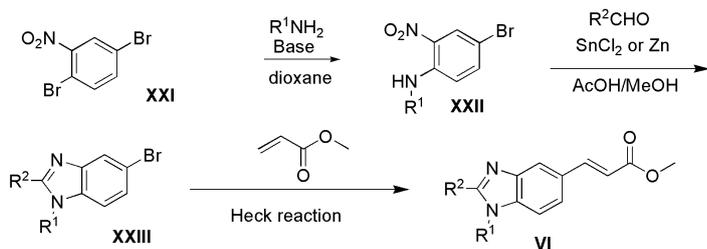
[0691]

[0692]

반응식 VII 에서, 화합물 (XXI) 은 적당한 용매 (예를 들어 디옥산) 에서 염기(예를 들어 트리에틸아민)의 존재에서 아민 R¹NH₂ 과 반응하여 (XXII) 을 얻었다. 벤즈이미다졸 (XXIII) 고리는 원포트(one-pot)로 니트로 기의 환원제 (예를 들어 주석 (II) 클로라이드, 아연 분말 또는 다른 적당한 환원제) 의 존재에서 화합물 (XXII) 을 알데히드 R²CHO 와 반응하여 형성되었다. 마침내, 브로마이드 (XXIII) 는 Heck(Heck) 반응 조건 하에서 (VI)

로 전환되었다.

반응식 VII



[0693]

[0694] 하기의 제조 및 실시예는, 당업자가 본 발명의 요지를 명확히 이해하고 실시하기 위한 것이다. 명세서의 범위를 제한하는 것이 아니고, 단지 예시적이고 대표적인 것이다.

[0695] 중간체 III 의 제조

[0696] 화합물 (III) 을 (II)를 통해 (I) 로부터 또는 (Ia)을 통해 (I)로부터 제조했다 (반응식 I 및 V). 하기는 (III) 의 실시예이다.

[0697] 중간체 1

[0698] 3-[4-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르

[0699] 디옥산(20 mL) 중 3-(4-클로로-3-니트로-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (Ia, 0.658 g, 2.72 mmol), N,N-디메틸 에틸렌디아민 (0.90 mL, 8.20 mmol) 및 트리에틸아민 (1.2 mL, 8.6 mmol) 의 혼합물을 80°C 에서 5시간 동안 가열했다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 DCM 및 수성 Na₂CO₃ 에 첨가했다. DCM(×3) 추출물을 농축하고, 잔류물을 EtOAc-헥산에 첨가했다. 수득한 적색 고형물을 여과하여 표제 화합물 (0.672 g, 84.2%)을 얻었다.

[0700] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.2%; t_R = 1.59 min.

[0701] LCMS (ESI) m/z: 294 ([M+H]⁺).

[0702] ¹H NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ 8.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.20 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.34 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.56 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.23 (6H, s); ¹³C NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ 167.3, 145.4, 142.6, 134.0, 131.1, 127.1, 121.3, 114.8, 114.0, 56.7, 51.1, 44.6, 40.1.

[0703] 중간체 2

[0704] 3-[4-(2-디에틸아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르.

[0705] 황색 고형물.

[0706] LCMS (ESI) m/z: 322 ([M+H]⁺).

[0707] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.73 (1H, t-like, J = 4.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 9.2, 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.35 (2H, td, J = 5.4, 6.0 Hz), 2.77 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.59 (4H, q, J = 7.1 Hz), 1.07 (6H, t, J =

7.1Hz).

[0708] **중간체 3**

[0709] **3-[4-(2-에틸아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르**

[0710] 적색 고형물.

[0711] LCMS (ESI) m/z: 294 ($[M+H]^+$).

[0712] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.49 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 9.1, 1.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.52 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.75 (2H, td, J = 6.5, 6.2 Hz), 3.70 (3H, s), 3.08 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.93 (4H, q, J = 7.2 Hz), 1.17 (6H, t, J = 7.2 Hz).

[0713] **중간체 4**

[0714] **3-[4-(2-이소프로필아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르**

[0715] 적색 고형물.

[0716] LCMS (ESI) m/z: 308 ($[M+H]^+$).

[0717] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.58 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.1, 1.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.70 (3H, s), 3.56 (2H, 물 피크에 의해 가려짐, COSY 에 의해 확인됨), 3.10 (1H, septet, J = 6.4 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.10 (6H, d, J = 6.4 Hz).

[0718] **중간체 5**

[0719] **3-[4-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르.**

[0720] 적색 고형물.

[0721] LCMS (ESI) m/z: 336 ($[M+H]^+$).

[0722] 1H NMR (CDCl $_3$) δ 9.73 (1H, br s 또는 t), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.28 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.21 (2H, d, J = 4.6 Hz), 2.36 (2H, s), 2.34 (6H, s), 1.04 (6H, s).

[0723] **중간체 6**

[0724] **3-[4-(2-디이소프로필아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르**

[0725] 황색 고형물.

[0726] LCMS (ESI) m/z: 350 ($[M+H]^+$).

[0727] 1H NMR (CDCl $_3$) δ 8.76 (1H, t-like, J = 4.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.79 (3H, s), 3.31 (2H, td, J = 5.3, 6.1 Hz), 3.08 (2H, septet, J = 6.6 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.07 (12H, d, J = 6.6 Hz).

- [0728] **중간체 7**
- [0729] **3-[4-(2-메틸아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르**
- [0730] 적색 고형물.
- [0731] LCMS (ESI) m/z: 280 ($[M+H]^+$).
- [0732] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.54 (1H, t-like, J = 4.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.31 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.45 (2H, td, J = 5.8, 5.6 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.50 (3H, s).
- [0733] **중간체 8**
- [0734] **3[4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (IIIa1)**
- [0735] 단계 1:
- [0736] MeOH (40 mL) 및 DCM (20 mL) 중 트랜스-4-클로로-3-니트로신남산 (I, 5.057 g, 22.22 mmol) 의 서스펜션을 교반하고, 드라이 아이스/아세톤 배스에서 냉각했다. SOCl_2 (1.0 mL, 13.8 mmol) 을 상기 혼합물에 첨가했다. 드라이 아이스 배스를 제거한 다음, 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 반응이 완결될 때까지 40 °C 에서 교반했다. 용액을 증발 건조하여 담황색 고형물 (5.364 g, 99.9%) 을 얻었다.
- [0737] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.5%; $t_R = 2.96$ min.
- [0738] LCMS (ESI) m/z: 210 및 212 (아주 약한 신호, $[M+H-\text{MeOH}]^+$).
- [0739] 단계 2:
- [0740] 디옥산 (7 mL) 중 3-(4-클로로-3-니트로-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (Ia, 0.243 g, 1.00 mmol), N-Boc-에틸렌디아민 (0.316 mL, 2.0 mmol) 및 트리에틸아민 (0.50 mL, 3.59 mmol) 의 혼합물을 80 °C 에서 80시간 동안 가열했다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 MeOH 에 첨가했다. 수득한 고형물을 여과하고, MeOH 로 세정했다. 3-[4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (IIIa1) 를 밝은 황색 고형물 (0.193 g, 52.6%) 로서 얻었다.
- [0741] 254 nm 에서 HPLC 순도: 96.0-98.1%; $t_R = 3.27$ min.
- [0742] LCMS (ESI) m/z: 366 ($[M+H]^+$), 310 (M+H-56), 266 (M+H-Boc).
- [0743] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.41 (1H, br t like, NHAr), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.0, 1.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.30 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.45 (2H, m), 1.45 (9H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 166.9, 155.7, 145.8, 142.3, 134.1, 131.5, 127.1, 121.8, 115.4, 113.9, 79.5, 51.2, 42.7, 39.1, 27.9.
- [0744] **중간체 9**
- [0745] **3-[4-(2-아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (IIIa2)**
- [0746] 방법 1:
- [0747] 산성 조건 1) HCl/MeOH; 2) TFA/DCM 하에서 (IIIa1) 로부터 Boc 보호기를 제거
- [0748] 방법 2:
- [0749] 디옥산 (102 mL, 0.1 M) 중 에스테르 (Ia, 2.47 g, 10.2 mmol) 에 에틸렌디아민 (Merck, Product no. 8.00947,

2.04 mL, 30.6 mmol) 을 첨가한 다음, 트리에틸아민 (2.8 mL, 20.47 mmol) 을 첨가했다. 수득한 혼합물을 90 °C 로 가열하고, 20시간 동안 교반했다. 반응 완결을 HPLC (여기서, 생성물 IIIa2 t_R = 1.6 min, 개시 물질 Ia t_R = 3.1 min) 로 확인했다. 완결 시, 용매를 제거하고, 미정제물을 DCM 에 용해시켰다. 용액을 물, 염수로 정제하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과했다. 용매의 제거 후 여과물로 표제 화합물 IIIa2 을 얻었다.

[0750] 수율 = 98 %, LCMS m/z : 266 ($[M+H]^+$).

[0751] 실시예 1

[0752] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (1) 의 제조

[0753] 표제 화합물 (1) 을 반응식 I 및 II 에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0754] 단계 1:

[0755] 디옥산 (200 mL) 중 트랜스-4-클로로-3-니트로신남산 (I, 11g, 48 mmol) 의 예비교반 용액에 트리에틸아민 (20 mL, 126 mmol), 그 다음 3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아민 (20 mL, 143 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을, 개시 물질이 완전히 전환될 때까지, 100 °C 에서 1-2일 동안 교반했다. 그 다음, 용매를 진공 하에서 제거한 다음, H₂O (250 mL)을 첨가하여 잔류물을 용해시켰다. 농축 HCl 을, 오렌지색 침전과 함께 pH \approx 1 일 때 첨가했다. 서스펜션을 여과하고, 잔류물을 H₂O 로 여러 번 세정하여 오렌지색 고형물(13 g, 84%)로서 (II)을 얻었다.

[0756] LCMS (ESI) m/z : 322 ($[M+H]^+$).

[0757] 단계 2:

[0758] 화합물 (11,13 g, 40.5 mmol) 을 MeOH (250 mL)에 용해시킨 다음, 농축 H₂SO₄ (5 mL) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 80 °C 에서 18시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고 H₂O (250 mL) 을 첨가하여 잔류물을 용해시켰다. Na₂CO₃ 을, pH \approx 8-9 일 때까지 첨가하고, 계속해서, MeOH 을 첨가하고, 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 서스펜션을 진공 하에서 여과하고, 잔류물을 H₂O 로 여러 번 세정하여 에스테르 (III) 을 오렌지색 고형물 (10 g, 74%) 로서 얻었다.

[0759] LCMS (ESI) m/z : 336 ($[M+H]^+$).

[0760] 단계 3:

[0761] AcOH 및 MeOH (0.2 M, 1:9 혼합물) 중 에스테르 (III, 1 equiv) 및 SnCl₂ · 2H₂O (5 equiv) 의 교반 용액에 3,3-디메틸 부티르알데히드 (1.5 equiv) 을 첨가했다. 수득한 혼합물을 45 °C 로 교반하면서 가열했다. 반응의 진전을 LC/MS 로 모니터했다. 반응이 완결될 때, 용매를 감압 하에서 30-35°C 에서 제거했다. 수득한 잔류물에, 20 mL 의 물 및 20 mL 의 에틸 아세테이트를 실온에서 첨가하고, 혼합물의 pH 를, 농축 NH₃ · H₂O 의 첨가로 9-10 로 주의 깊게 조정했다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 필요에 따라 원심분리하여 오렌지색 층을 분리했다. 오렌지색 층을 수집했다. 수성 상 및 잔류물 (오일성 고형 침전물) 을, 상기에 기재된 바와 같이 추가 3회 에틸 아세테이트로 추출했다. 결합된 유기 내용물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발 건조했다. 수득한 오일성 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (결정화 생성물(VI)의 분리 수율은 50-90% 에서 변한다) 로 정제했다.

[0762] LCMS (ESI) m/z : 386 ($[M+H]^+$).

- [0763] 단계 4:
- [0764] MeOH (0.5M) 중 에스테르 (VI) 및 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (10 equiv.) 의 교반된 용액에 NaOMe (20 equiv.) 을 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에 서 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 서서히 따뜻하게 했다. 반응을 LC/MS 로 모니터링하고, 약 15 분 내에 완결했다. 그 다음, 1N HCl 을 반응 혼합물에 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 서서히 첨가했다. 목적 생성물을 분취 HPLC 로 분리하고, 목적 생성물을 함유 분획을 냉동 건조했다. 생성물 (VII) 을 TFA 염 (분리 수율은 40-70% 에서 변한다) 으로서 얻었다.
- [0765] 254 nm 에서 HPLC 순도: 100%; $t_R = 0.78\text{ min}$; LCMS (ESI) m/z: 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0766] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.05 (15H, s), 2.91 (6H, s), 2.92 (2H, s), 3.32 (2H, bs), 4.35 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J = 15.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 15.76\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 9.22 (1H, bs), 10.72 (1H, bs); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162.6, 154.2, 138.0, 135.3 (br), 134.7, 131.5, 122.8, 119.2, 115.2, 114.0, 66.5, 51.1, 46.7, 38.4, 38.3, 33.6, 29.1, 22.8.
- [0767] 실시예 2
- [0768] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (2) 의 제조
- [0769] 표제 화합물 (2) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0770] 254 nm 에서 HPLC 순도: 100%; $t_R = 0.54\text{ min}$; LCMS (ESI) m/z: 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0771] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.05 (6H, s), 1.40 (6H, d, $J = 6.36\text{ Hz}$), 2.92 (6H, s), 3.36 (2H, s), 3.58 (1H, m, $J = 6.4\text{ Hz}$), 4.44 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 15.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 15.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 9.71 (1H, bs), 10.80 (1H, bs).
- [0772] 실시예 3
- [0773] 3-[2-부틸-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (3) 의 제조
- [0774] 표제 화합물 (3) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0775] 수율: 74 mg, TFA 염으로서. 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.0%; $t_R = 0.89\text{ min}$; LCMS (ESI) m/z: 373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0776] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.99 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 15.8\text{ Hz}$), 6.53 (1H, d, $J = 15.7\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.24 (2H, 포개진 with CD_2HOD), 3.00 (6H, s), 1.90 (2H, pentet, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.49 (2H, m), 1.21 (6H, s), 0.98 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.5 (br), 158.2, 139.8, 135.3, 135.1, 132.4, 126.4, 120.6 (br), 115.6, 114.3, 68.7, 53.5, 47.8 (Mex2), 39.5, 29.9, 27.2, 23.6 (Mex2), 23.3, 13.9.
- [0777] 실시예 4
- [0778] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2-메틸술폰닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (4) 의 제조
- [0779] 표제 화합물 (4) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0780] 수율: 17 mg, TFA 염으로서. 254 nm 에서 HPLC 순도: 96.2%; $t_R = 0.75\text{ min}$; LCMS (ESI) m/z: 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- [0781] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.49 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (2H, s), 3.03 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.95 (6H, s), 2.18 (3H, s), 1.25 (6H, s); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 163.7, 154.6, 138.2, 133.9, 132.8, 132.5, 124.1, 118.2, 113.3, 113.2, 66.7, 51.5, 45.9 (Mex2), 37.6, 29.9, 26.2, 21.7 (Mex2), 13.7.
- [0782] 실시예 5
- [0783] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (6) 의 제조
- [0784] 표제 화합물 (6) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0785] 254 nm 에서 HPLC 순도: 96.2%; $t_R = 0.82$ min; LCMS (ESI) m/z : 373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0786] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.80 (1H, s), 9.47 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.62 (1H, 6, $J = 15.5$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.39 (2H, s), 3.33 (2H, s), 2.97 (2H, d, $J = 7.26$ Hz), 2.92 (6H, s), 2.35 (1H, qn), 1.09 (6H, s), 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).
- [0787] 실시예 6
- [0788] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (7) 의 제조
- [0789] 표제 화합물 (7) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0790] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.0%; $t_R = 0.56$ min; LCMS (ESI) m/z : 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0791] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.81 (1H, s), 10.13 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (1H, 6, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, 6, $J = 15.8$ Hz), 6.53 (1H, 6, $J = 15.8$ Hz), 4.72 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.30 (2H, d), 2.93 (2H, 6, $J = 7.2$ Hz), 2.27 (1H, m), 1.24 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 162.7, 158.5, 158.2, 155.2, 138.4, 133.9, 131.0, 123.0, 118.6, 116.0, 111.6, 48.8, 46.8, 34.1, 27.1, 22.2, 8.5.
- [0792] 실시예 7
- [0793] 3-[2-부틸-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (8) 의 제조
- [0794] 표제 화합물 (8) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0795] 수율: 61 mg (20%, 2단계로), TFA 염으로서. 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.1%; $t_R = 0.59$ min; LCMS (ESI) m/z : 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0796] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 4.96 (2H, DHO 와 포개짐, COSY 에 의해 확인됨), 3.69 (2H, t-like, $J = 7.6$ Hz), 3.44 (4H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.26 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.94 (2H, pentet, $J = 7.5$ Hz), 1.57 (2H, m), 1.40 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.05 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.5, 157.7, 140.0, 134.8, 134.0, 133.8, 126.5, 119.9, 115.1, 113.6, 50.2, 48.7 (2C), 40.5, 29.4, 26.6, 23.3, 13.9, 8.9 (2C). (TFA 피크 163.4, 163.0, 162.7, 162.3; 122.3, 119.5, 116.6).

- [0797] 8의 디히드로클로라이드 염을 실시예 50, 단계 4 및 5 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0798] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.79 (brs, 1H), 10.92 (very br s, 1H), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.01 (2H, t-like, J = 7.7 Hz), 3.48 (2H, m), 3.30-3.19 (6H, m), 1.87 (2H, pentet, J = 7.8 Hz), 1.47 (2H, sextet, J = 7.5 Hz), 1.29 (6H, t, J = 7.2 Hz), 0.97(3H, t, J = 7.3 Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162.3, 156.0, 137.3 (CH), 132.8, 132.3, 132.0 (br, HMBC 로 확인됨), 124.7 (CH), 120.2 (CH), 113.1 (2xCH), 48.2, 46.3, 39.0, 28.1, 25.0, 21.7, 13.6, 8.3.
- [0799] 실시예 8
- [0800] 3-[2-부트-3-이닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (9) 의 제조
- [0801] 표제 화합물 (9) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0802] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.3 %; t_R = 0.52 min; LCMS (ESI) m/z: 369 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0803] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.49 (brs, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 6.52 (d, J = 15.79 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.26 (t, J = 7.24 Hz, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.88 (t, J = 2.54 Hz, 1H), 2.81 (dt, J = 2.48, 7.70 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162.8, 155.3, 138.4, 138.0, 135.9, 130.5, 122.3, 118.4, 117.8, 116.4, 114.9, 112.9, 111.9, 82.8, 72.3, 66.9, 50.9, 46.7, 25.8, 22.8, 16.2.
- [0804] 실시예 9
- [0805] 3-[2-부트-3-에닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (10) 의 제조
- [0806] 표제 화합물 (10) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0807] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99 %; t_R = 0.80 min; LCMS (ESI) m/z: 371 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0808] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 1.4, 17.1Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 1.1, 10.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.7, 157.6, 140.2, 136.3, 135.9, 134.7, 134.5, 125.9, 120.2, 117.9, 115.2, 103.6, 68.8, 53.4, 39.6, 32.0, 27.2, 23.7.
- [0809] 실시예 10
- [0810] 3-[2-부트-3-에닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (11) 의 제조
- [0811] 표제 화합물 (11) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0812] HPLC: 99.4 %; t_R = 0.52 min; LCMS(ESI) m/z: 357 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0813] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.87$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.96-5.86 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 1.4, 17.1$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 1.1, 10.2$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 6H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.35-1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.8, 157.0, 140.5, 136.6, 135.9, 134.6, 134.2, 126.1, 119.5, 117.7, 116.0, 113.3, 50.4, 40.4, 31.7, 26.7, 9.1.

[0814] 실시예 11

[0815] 3-[2-부트-3-이닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (12) 의 제조

[0816] 표제 화합물 (12) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0817] HPLC: 99.6 %; $t_R = 0.37$ min; LCMS (ESI) m/z : 355 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0818] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.87-4.79 (가려진 피크), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.73 (dt, $J = 2.4, 6.9$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.9, 156.1, 140.9, 138.1, 135.2, 133.4, 125.6, 118.8, 117.0, 112.8, 82.4, 72.1, 50.6, 40.2, 26.7, 26.4, 17.3, 9.1.

[0819] 실시예 12

[0820] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (13) 의 제조

[0821] 표제 화합물 (13) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0822] 254 nm 에서 HPLC 순도: 96.5 %; $t_R = 0.80$ min; LCMS (ESI) m/z : 413 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0823] 실시예 13

[0824] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (14) 의 제조

[0825] 표제 화합물 (14) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0826] HPLC 순도: 96.4%; $t_R = 1.37$ min; LCMS (ESI) m/z : 399 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0827] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (6H, t), 2.96 (2H, m), 3.31 (6H, m), 3.44 (2H, m), 4.72 (2H, m), 6.51 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.83 (1H, m), 10.45 (1H, bs).

[0828] 실시예 14

[0829] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-에톡시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (15) 의 제조

[0830] 표제 화합물 (15) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0831] HPLC 순도: 98.1%; $t_R = 0.48$ min; LCMS (ESI) m/z : 361($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- [0832] 실시예 15
- [0833] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (16) 의 제조
- [0834] 표제 화합물 (16) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0835] HPLC 순도: 99.5%; $t_R = 0.30$ min; LCMS (ESI) m/z : 331 ($[M+H]^+$).
- [0836] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.13 (6H, s), 2.78 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.33 (2H, m), 4.42 (3H, s), 6.57 (1H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 7.95 (2H, m), 9.68 (1H, bs), 10.81 (1H, bs).
- [0837] 실시예 16
- [0838] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (17) 의 제조
- [0839] 표제 화합물 (17) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0840] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; $t_R = 0.95$ min; LCMS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$).
- [0841] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.93 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.54 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.31 (4H, qt, $J = 7.3$ Hz), 3.10 (2H, s), 1.27 (6H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.06 (9H, s); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 163.7, 153.3, 138.3, 133.1, 131.9, 124.5, 118.3, 117.1, 113.5, 111.8, 48.1, 39.1, 37.5, 32.9, 27.8, 7.1.
- [0842] 실시예 17
- [0843] N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (18) 의 제조
- [0844] 표제 화합물 (18) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0845] HPLC 순도: 96.8%; $t^R = 0.72$ min; LCMS (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$).
- [0846] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.18 (6H, d), 2.07 (2H, m), 2.95 (4H, m), 3.27 (3H, m), 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.61 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.65 (2H, bs).
- [0847] 실시예 18
- [0848] 3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (19) 의 제조
- [0849] 표제 화합물 (19) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0850] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.1%; $t_R = 0.86$ min; LCMS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$).
- [0851] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 4.83 (2H, t, $J = 6.42$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.36 (1H, qt, $J = 6.5$ Hz), 3.13 (2H, s), 1.26 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.04 (9H, s); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 161.2, 153.4, 138.3, 133.0, 124.4, 113.6, 112.0, 51.1, 41.8, 41.1, 37.3, 33.1, 27.8, 17.2.

- [0852] 실시예 19
- [0853] 3-[1-(2-디소프로필아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (20) 의 제조
- [0854] 표제 화합물 (20) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0855] 254 nm 에서 HPLC 순도: 96.8%; $t_R = 0.94$ min; LCMS (ESI) m/z : 400 ($[M+H]^+$).
- [0856] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.86 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.96 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.84 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.06 (2H, s), 1.38 (12H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.05 (9H, s); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 160.2, 153.1, 138.2, 133.2, 131.9, 124.6, 113.5, 111.8, 54.9, 423.0, 40.5, 37.7, 33.0, 27.8, 16.3.
- [0857] 실시예 20
- [0858] 3-[1-(2-디소프로필아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (21) 의 제조
- [0859] 표제 화합물 (21) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0860] 254 nm 에서 HPLC 순도: 95.3%; $t_R = 0.76$ min; LCMS (ESI) m/z : 387 ($[M+H]^+$).
- [0861] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (1H, s), 7.71 (2H, s), 7.66 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.75 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 2.98 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.26 (1H, m), 1.41 (12H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.06 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).
- [0862] 실시예 21
- [0863] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (22) 의 제조
- [0864] 표제 화합물 (22) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0865] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; $t_R = 1.24$ min; LCMS (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$).
- [0866] 1H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.69-5.59 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.91 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.7, 157.9, 140.2, 135.8, 134.6, 134.5, 126.1, 125.9, 120.1, 115.2, 114.6, 68.7, 533, 47.9, 39.6, 27.6, 25.9, 23.7, 21.4, 14.4.
- [0867] 실시예 22
- [0868] 3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (23) 의 제조
- [0869] 표제 화합물 (23) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0870] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.6%; $t_R = 1.61$ min; LCMS (ESI) m/z : 429 ($[M+H]^+$).

- [0871] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.52 (brs, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.36 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.6, 157.4, 139.9, 135.2, 135.1, 132.9, 126.4, 120.6, 115.7, 114.6, 68.6, 53.3, 51.4, 47.9, 39.7, 36.3, 31.9, 31.3, 30.2, 23.8, 22.3.
- [0872] **실시예 23**
- [0873] **3-[2-시클로헥실-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (24)**
- [0874] 표제 화합물 (24) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0875] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; t_R = 0.96 min; LCMS (ESI) m/z: 399($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0876] ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.22 (s, 6H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.78-1.59 (m, 3H), 1.41 (s, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.7, 161.3, 140.1, 135.4, 134.8, 134.0, 126.1, 120.3, 119.6, 116.7, 115.5, 114.9, 68.7, 53.1, 47.9, 39.2, 37.0, 32.4, 26.5, 26.3, 23.6.
- [0877] **실시예 24**
- [0878] **3-[2-비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (25) 의 제조**
- [0879] 표제 화합물 (25) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0880] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; t_R = 0.91 min; LCMS (ESI) m/z: 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0881] **실시예 25**
- [0882] **3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (26) 의 제조**
- [0883] 표제 화합물 (26) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0884] HPLC: 99.9%; t_R = 1.14 min; LCMS (ESI) m/z: 385 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [0885] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.57-5.44 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.44 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.35-3.30 (가려진 피크), 2.73 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.6, 157.2, 140.2, 135.9, 134.8, 134.6, 134.2, 126.4, 126.1, 119.8, 115.6, 113.5, 50.4, 40.5, 26.9, 25.4, 21.4, 14.4, 8.9.
- [0886] **실시예 26**
- [0887] **3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (27) 의 제조**
- [0888] 표제 화합물 (27) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

- [0889] HPLC: 99.9%; $t_R = 1.22$ min; LCMS (ESI) m/z : 413 ($[M+H]^+$).
- [0890] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.94-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.63-5.44 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.36-3.26 (가려진 피크), 2.72 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 12H), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.6, 157.0, 140.2, 135.9, 135.4, 134.5, 134.3, 126.6, 126.3, 126.2, 119.8, 115.8, 113.3, 56.9, 45.3, 41.9, 27.2, 25.5, 21.4, 18.2, 14.4.
- [0891] **실시예 27**
- [0892] **3-[2-헥스-3-에닐-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (28) 의 제조**
- [0893] 표제 화합물 (28) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0894] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9 %; $t_R = 1.12$ min; LCMS (ESI) m/z : 371 ($[M+H]^+$).
- [0895] 1H NMR (CD_3OD) δ 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.57-5.42 (m, 2H), 4.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.72 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
- [0896] **실시예 28**
- [0897] **3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (29)**
- [0898] 표제 화합물 (29) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0899] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; $t_R = 1.23$ min; LCMS (ESI) m/z : 385 ($[M+H]^+$).
- [0900] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.57-5.42 (m, 2H), 4.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.32-3.30 (가려진 피크), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (brs, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.6, 156.3, 139.9, 136.8, 136.2, 135.2, 133.8, 132.8, 126.7, 125.8, 120.4, 114.6, 114.1, 52.2, 43.5, 42.9, 27.2, 26.5, 25.5, 21.4, 19.2, 14.4.
- [0901] **실시예 29**
- [0902] **3-[2-헥스-3-에닐-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (30) 의 제조**
- [0903] 표제 화합물 (30) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0904] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; $t_R = 1.04$ min; LCMS (ESI) m/z : 357($[M+H]^+$).
- [0905] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.57-5.42 (m, 2H), 4.87 (가려진 피크), 3.68 (brs, 2H), 3.35-3.30 (가려진 피크), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.72 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.6, 157.3, 140.5, 135.8, 134.9, 134.6, 134.2, 126.2, 126.1, 118.7, 115.9, 113.7, 113.6,

46.5, 45.0, 42.7, 26.4, 25.4, 21.4, 14.4, 11.4.

[0906] 실시예 30

[0907] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (31) 의 제조

[0908] 표제 화합물 (31) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0909] 254 nm 에서 HPLC 순도: 100%; $t_R = 1.31$ min; LCMS m/z: 387 ($[M+H]^+$).

[0910] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.26 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.34 (4H, m), 1.44 (2H, m), 1.85 (2H, m), 3.12 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.31 (4H, m), 3.52 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.81 (2H, t, J = 7.7 Hz), 6.59 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, s).

[0911] 실시예 31

[0912] 3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (32) 의 제조

[0913] 표제 화합물 (32) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0914] 254 nm 에서 HPLC 순도: HPLC: 97.5%; $t_R = 1.68$ min; LCMS m/z: 415 ($[M+H]^+$).

[0915] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.89 (9H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.23 (6H, d, J = 6.5 Hz), 2.08-2.29 (4H, m), 2.27 (1H, m), 2.98-3.12 (4H, m), 3.29 (1H, m), 4.53 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.75 (2H, bs).

[0916] 실시예 32

[0917] 3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (33) 의 제조

[0918] 표제 화합물 (33) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0919] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99%; $t_R = 1.01$ min; LCMS m/z: 375 ($[M+H]^+$).

[0920] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.98 (9H, s), 1.24 (6H, bs), 2.17 (2H, bs), 3.14 (4H, m), 3.28 (1H, bs), 4.53 (2H, bs), 6.65 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.02 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.85 (2H, bs).

[0921] 실시예 33

[0922] 3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (34) 의 제조

[0923] 표제 화합물 (34) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0924] HPLC: 97.5%; $t_R = 0.93$ min; LCMS (ESI) m/z: 427 ($[M+H]^+$).

[0925] 1H NMR (DMSO- d_6) 81.35 (12H, m), 2.94 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.80 (2H, m), 4.68 (2H, t),

6.48 (1H, m), 7.55 (3H, m), 7.85 (1H, m), 9.48 (1H, bs).

[0926] 실시예 34

[0927] N-히드록시-3-[2-이소부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (35) 의 제조

[0928] 표제 화합물 (35) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0929] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.3%; $t_R = 0.51$ min; LCMS (ESI) m/z: 345 ($[M+H]^+$).

[0930] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.42 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.70 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.48 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.37 (1H, m), 3.01 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.21 (1H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 160.3, 155.3, 138.5, 134.1, 131.5, 124.2, 113.9, 111.4, 51.1, 42.0, 40.3, 33.4, 27.3, 20.6, 17.2.

[0931] 실시예 35

[0932] 3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (36) 의 제조

[0933] 표제 화합물 (36) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0934] 수율: 74%. 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; $t_R = 0.71$ min; LCMS (ESI) m/z: 345 ($[M+H]^+$).

[0935] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.81 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.10 (2H, s), 3.06 (2H, qt, J = 7.3 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.04 (9H, s); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 161.0, 153.3, 138.5, 132.7, 132.2, 124.2, 117.5, 113.9, 111.9, 44.2, 43.0, 41.0, 37.4, 33.0, 27.9, 9.5.

[0936] 실시예 36

[0937] 3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (37) 의 제조

[0938] 표제 화합물 (37) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0939] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; $t_R = 0.40$ min; LCMS (ESI) m/z: 331 ($[M+H]^+$).

[0940] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.36 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.74 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.10 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.06 (2H, d, J = 9.5 Hz), 2.21 (1H, m), 1.23 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.04 (6H, d, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 163.7, 161.1, 154.8, 138.6, 133.2, 132.6, 132.4, 124.2, 117.2, 113.9, 111.6, 44.4, 43.0, 40.5, 33.4, 27.3, 20.6, 9.5.

[0941] 실시예 37

[0942] 3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (38) 의 제조

[0943] 표제 화합물 (38) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

- [0944] HPLC: 99.0 %; $t_R = 1.62$ min; LCMS (ESI) m/z : 443 ($[M+H]^+$).
- [0945] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.13-5.06 (가려진 피크), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.33-3.24 (가려진 피크), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.51 (s, 6H), 1.41-1.40 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.5, 156.5, 140.1, 134.8, 134.7, 134.0, 126.5, 120.0, 114.6, 113.6, 56.9, 51.7, 45.2, 42.0, 35.9, 31.9, 30.6, 30.2, 22.6, 18.3.
- [0946] **실시예 38**
- [0947] **N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (39) 의 제조**
- [0948] 표제 화합물 (39) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0949] 254 nm 에서 HPLC 순도: 97.9 %; $t_R = 1.49$ min; LCMS (ESI) m/z : 401 ($[M+H]^*$).
- [0950] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.97-4.89 (가려진 피크), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.34-3.28 (가려진 피크), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H), 1.39-1.38 (m, 9H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.9 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.5, 156.9, 140.5, 134.7, 134.4, 126.3, 118.9, 115.9, 113.8, 53.2, 51.5, 44.2, 42.8, 35.7, 31.9, 30.9, 30.2, 29.6, 19.1, 18.8.
- [0951] **실시예 39**
- [0952] **3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (40) 의 제조**
- [0953] 표제 화합물 (40) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0954] 254 nm 에서 HPLC 순도: 100.0%; $t_R = 1.57$ min; LCMS (ESI) m/z : 387 ($[M+H]^*$).
- [0955] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78-7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.96-4.89 (가려진 피크), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.36-3.28 (가려진 피크), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.31-2.30 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 5H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.6, 156.9, 140.6, 134.9, 134.5, 134.2, 126.2, 118.7, 116.0, 113.7, 51.6, 46.5, 45.0, 42.7, 35.8, 31.9, 30.8, 30.2, 22.6, 11.4.
- [0956] **실시예 40 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (41) 의 제조**
- [0957] 표제 화합물 (41) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0958] 254 nm 에서 HPLC 순도: 85.6%; $t_R = 1.55$ min; LCMS m/z : 415 ($[M+H]^+$).
- [0959] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.91 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.80 (br, d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 15.8$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 4.96 (br, q, 2H), 3.64 (br, q, 2H), 3.43 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (t, 8H), 1.09 (br, d, 4H, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (br, s, 10H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 156.8, 140.4, 135.8, 134.4, 134.3,

126.1, 115.8, 113.2, 119.7, 119.2, 51.6, 50.3, 40.3, 35.8, 31.9, 22.6, 9.0.

[0960] 실시예 41

[0961] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (42) 의 제조

[0962] 표제 화합물 (42) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0963] 254nm 에서 HPLC 순도: 99.0%; $t_R = 0.68 \text{ min}$; LCMS (ESI) m/z : 345 ($[M+H]^+$).

[0964] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.15 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 5.08 (br, t, 2H), 3.70 (br, t, 2H), 3.44 (br, m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.03 (br, m, 2H), 1.44 (t, 6H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.20 (t, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.5, 157.4, 139.8, 135.5, 133.5, 132.3, 120.7, 120.7, 114.5, 114.3, 40.8, 28.5, 21.0, 13.9, 9.1.

[0965] 실시예 42

[0966] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2-메틸술폰닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (45) 의 제조

[0967] 표제 화합물 (45) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0968] 수율: TFA 염으로서 17 mg (2단계로). 254 nm 에서 HPLC 순도: 80%; $t_R = 0.50 \text{ min}$; LCMS (ESI) m/z : 377 ($[M+H]^+$).

[0969] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.79 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.66 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 6.44 (1H, d, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 4.83 (2H, masked by D₂O, COSY 에 의해 확인됨), 3.57 (2H, m), 3.41 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.32 (4H), 3.01 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.89 (3H, s), 1.30-1.25 (9H, 포개진 t).

[0970] 실시예 43

[0971] 3-[2-부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (46) 의 제조

[0972] 표제 화합물 (46) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0973] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.4%; $t_R = 1.56 \text{ min}$; LCMS m/z : 345 ($[M+H]^+$).

[0974] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.95 (3H, t), 1.22 (6H, m), 1.42 (2H, m), 1.80 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.41 (3H, t), 4.69 (2H, t), 6.58 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.90 (2H, m), 9.14 (2H, bs).

[0975] 표제 화합물의 유리 염기의 제조:

[0976] 건조 메탄올 중 메틸 에스테르 (1 eq)의 예비 교반 용액에, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (12 eq.) 을 첨가했다. 혼합물을 빙수 배스에서 약 10분 동안 교반한 다음, 소듐 메톡사이드 용액 (20 eq.) 을 첨가했다. HPLC 에 따르면, 반응은 20 분 후에 완결되었고, 1 % 미만의 산이 관찰되었다.

[0977] 상기 미정제물을, 모든 침전물이 용해될 때까지 (pH 약 1-2) 1 M 의 HCl 로 처리했다. pH 를, NaOH 또는 NaHCO_3 를 사용하여 약 8-9 로 조정했고, 형성된 침전물을 여과로 수집했다. 고형물을 물로 1회 세정했다. 상기 고형물을 메탄올, 그리고 다시 물에 현탁시키고, 모두 용해될 때까지 6N HCl 로 처리했고, pH 를, NaOH 또

는 NaHCO₃ 를 사용하여 약 8-9 로 조정했다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고; 유기 염기 화합물을 진공에서 건조하여 얻고, 수율은 약 80%-85% 였다.

[0978] **표제 화합물의 염산염의 제조:**

[0979] 상기 유리 염기 화합물을 메탄올 및 물에 현탁시키고, 6N HCl (2.8 eq.) 로 처리했다. 용액은 맑게 되었다. 회전식 증발기에서 메탄올을 제거한 후, 염산염을 냉동 건조하여 얻었다. 메탄올로부터 추가 재결정화되었다 (254 nm 에서 HPLC 순도: > 99%).

[0980] **실시예 44**

[0981] **3-[2-부틸-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (47) 의 제조**

[0982] 표제 화합물 (47) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0983] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.2%; t_R = 1.72 min; LCMS (ESI) m/z: 359 ([MH]⁺).

[0984] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.95 (3H, t), 1.22 (6H, m), 1.45 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.14 (2H, m), 3.17 (4H, m), 3.28 (1H, m), 4.52 (2H, t), 6.62 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.89 (2H, m), 8.80 (2H, bs).

[0985] **실시예 45**

[0986] **3-[1-(1-벤질-피페리딘-4-일)-2-부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (48) 의 제조**

[0987] 표제 화합물 (48) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0988] 254 nm 에서 HPLC 순도: 96.7%; t_R = 1.35 min; LCMS m/z: 433 ([M+H]⁺).

[0989] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.94 (3H, s), 1.41 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.68 (2H, m), 4.38 (2H, s), 5.01 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.47-7.49 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.69 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.35 (2H, s), 11.95 (1H, s).

[0990] **실시예 46**

[0991] **3-[2-부틸-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (44) 의 제조**

[0992] 표제 화합물 (44) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[0993] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98%; LCMS m/z: 331 ([M+H]⁺).

[0994] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.88 (br s, 1H), 9.12 (br s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.67 (t-like, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.08 (q, 2H, J = 7.7 Hz, Pr-CH₂), 3.05 (br s, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.95 (t, 3H, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 162.6, 156.2, 138.0, 135.0, 133.5, 131.6, 123.5, 119.2, 114.8, 112.1, 44.5, 42.4, 40.6, 28.2, 25.2, 21.7, 13.5, 10.8.

[0995] **실시예 47**

[0996] **3-[2-부트-3-에닐-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (49) 의 제조**

- [0997] 표제 화합물 (49) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [0998] HPLC: 99.0 %; $t_R = 1.61$ min; LCMS m/z: 329 ($[M+H]^+$).
- [0999] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.02-5.92 (m, 1H), 5.19 (dd, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.2, 0.9 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 178.3, 157.1, 140.7, 136.5, 133.9, 125.9, 118.8, 117.6, 116.2, 113.2, 101.5, 67.6, 46.4, 44.9, 42.4, 31.6, 26.7, 20.7, 11.4.
- [1000] **실시예 48**
- [1001] **3-[2-헥실-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (50) 의 제조**
- [1002] 표제 화합물 (50) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1003] 254 nm 에서 HPLC 순도: 94.4%; $t_R = 1.32$ min; LCMS (ESI) m/z: 373 ($[M+H]^+$).
- [1004] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 13.6 Hz), 6.42 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.65 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.48 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.38 (1H, qt, J = 6.5 Hz), 3.13 (2H, t, J = 5.9 Hz); 1.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.44 (2H, 1, J = 7.0 Hz); 1.29 (7H, m) 0.84 (6H, d, J = 7.0 Hz).
- [1005] **실시예 49**
- [1006] **3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (51) 의 제조**
- [1007] 표제 화합물 (51) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1008] 254 nm 에서 HPLC 순도: 100%; $t_R = 1.49$ min; LCMS m/z: 331 ($[M+H]^+$).
- [1009] 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.85 (9H, s), 1.03 (2H, d, J = 6.4 Hz), 1.34 (2H, m), 2.27 (1H, m), 3.00 (6H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 4.79 (3H, m), 6.53 (1H, d, J = 15.72 Hz), 7.62 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz).
- [1010] **실시예 50**
- [1011] **3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (52) 의 제조**
- [1012] 표제 화합물 (52) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다. 변형된 또는 상세한 절차를 하기에 기재하였다.
- [1013] 단계 3:
- [1014] AcOH 및 MeOH (1:9 v/v, 300mL) 중 3-[4-(2-에틸아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (8.174 g, 27.87 mmol) 및 헵탈데히드 (4.85 g, 42.47 mmol, 1.52 eq) 의 교반된 용액에 $SnCl \cdot 2H_2O$ (31.45 g, 139.4 mmol, 5 eq) 을 나누어서 첨가했다. 수득한 혼합물을, 교반하면서 40 °C 로 가열했다. 반응의 진전을 LC/MS 로 모니터링했다. 반응이 완결될 때, 용매를 감압 하에서 40 °C 미만에서 제거했다. 수득한 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 희석한 다음, 포화 탄산나트륨수로 염기화하고(pH >10), 디클로로메탄(x3)으로 추출했다.

여과물에서 백색 침전물 및 주석 유래의 서스펜션을 제거하여 맑게 분리된 층을 얻는다. 유기 추출물을 결합하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발 건조했다. 수득한 오일성 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, $\phi 67 \times 65$ mm, 용매 MeOH/DCM 구배 0 ~ 10%) 로 정제했다. 3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르를 황색 고형물 (4.445 g, 44.6%) 로서 얻었다.

[1015] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.8%; $t_R = 1.71$ min; LCMS (ESI) m/z: 358 ($[M+H]^+$).

[1016] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.65 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.91 (2H, pentet, J = 7.8 Hz), 1.46 (2H, m), 1.35 (4H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[1017] 고형물을 헥산-에테르로부터 재결정화하여 백색 또는 담황색 고형물을 얻었다. 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.2%.

[1018] 2.725 g 의 3-[4-(2-에틸아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르로 시작하는 다른 실험에서, 표제 화합물을 수율 52.8% (1.753 g) 로 얻었다.

[1019] 단계 4:

[1020] 드라이 아이스 아세톤 배스에서 교반 및 냉각된 건조 MeOH (50 mL) 중 3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르 (4.428 g, 12.39 mmol) 및 NH₂OH HCl (8.66 g, 124.7 mmol) 의 용액에 MeOH (25%, 4.37 M, 55 mL, 240 mmol) 중 NaOMe 용액을 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 교반했다. 반응의 진전을 LC/MS 로 모니터하고(통상 30-90분 내에 완결된 반응), 6N HCl (40 mL) 을 첨가하여 급랭시켰다. 혼합물 (254 nm 에서 HPLC 순도 = 94.6%) 을 Milli-Q 물을 첨가하고, 1 N NaOH 로 pH ~8 로 조정하고, 증발시켜 유기 용매를 제거했다. 수득한 잔류물을 Milli-Q 물($\times 3$)로 세정하고, MeOH-DCM 에서 재용해시키고, 용액을 여과하고, Milli-Q 물로 희석했다. 서스펜션을 증발하여 유기 용매를 제거하고 수득한 잔류물을 Milli-Q 물($\times 2$)로 세정했다. 표제 화합물의 유리 염기를 얻었다 (254 nm 에서 HPLC 순도 = 98%). 유리 염기를 MeOH-에틸 아세이트로부터 재결정화하여 백색 또는 담황색 고형물을 얻었다.

[1021] 단계 5: 염산염 형성.

[1022] 상기 유리 염기를 MeOH 및 과량의 6N HCl (최종 pH <2)에 용해시키고, 맑은 용액을 증발 건조시키고, 그 다음, MeOH 로 희석하고, PhMe ($\times 1$) 및 EtOAc ($\times 2$)로 함께 증발시켰다. 고형물을 MeOH-EtOAc 로부터 재결정화하여 백색 또는 담황색 고형물 (3.298 g, 61.7%)을 얻었다.

[1023] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.4-99.6%; $t_R = 1.23$ min; LCMS (ESI) m/z: 359 ($[M+H]^+$).

[1024] ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.33 (잔류 NH), 8.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.34 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.88 (2H, DHO 와 포개짐, COSY 에 의해 확인됨), 3.63 (2H, br t like), 3.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.15 (2H, q, J = 7.1), 1.94 (2H, pentet, J = 7.1), 1.53 (2H, pentet, J = 6.7 Hz), 1.42-1.31 (4H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 163.4, 155.8, 138.1, 133.0, 132.0, 130.3, 125.1, 117.4, 112.8, 112.5, 44.5, 43.2, 41.1, 30.5, 28.0, 25.3, 25.2, 21.6, 12.4, 9.6. 분석 (C₂₀H₃₀N₄O₂ · 2HCl) C1: 계산치, 16.44; 측정치, 16.00.

[1025] 실시예 51

[1026] N-히드록시-3-t1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (53) 의 제조

[1027] 표제 화합물 (53) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1028] HPLC: 98.1 %; $t_R = 0.63$ min; LCMS m/z : 385 ($[M+H]^+$).

[1029] 실시예 52

[1030] 3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (54) 의 제조

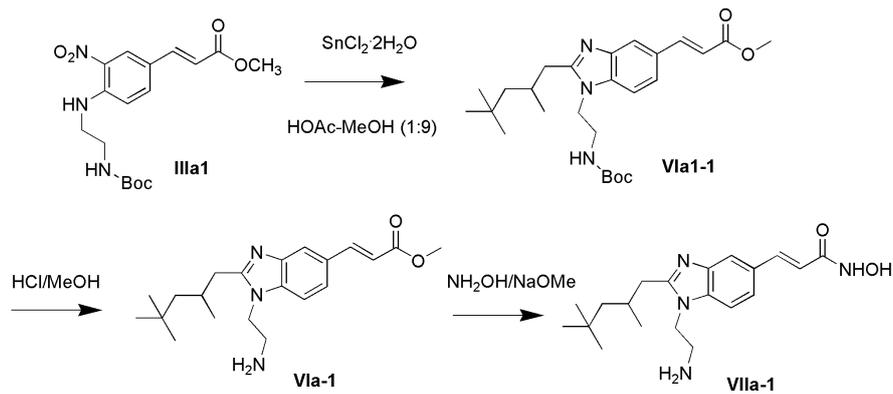
[1031] 표제 화합물 (54) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1032] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9%; $t_R = 0.96$ min; LCMS (ESI) m/z : 357 ($[M+H]^+$).

[1033] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.44 (1H, m), 5.38 (1H, m), 4.84 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.20 (2H, t, $J = 4.2$ Hz); 2.97 (6H, s), 2.61 (4H, qt, $J = 7.1$ Hz), 1.93 (2H, qn, $J = 7.7$ Hz), 0.78 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 163.6, 160.0, 155.1, 138.1, 134.1, 133.1, 131.9, 131.6, 124.7, 123.9, 118.2, 117.2, 114.3, 113.1, 111.8, 53.2, 42.1, 38.8, 24.8, 23.3, 19.4, 12.4.

[1034] 실시예 53

[1035] 3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (55) 의 제조



[1036]

[1037] 단계 1:

[1038] AcOH-MeOH (1:9 v/v, 2 mL) 및 DCM (1 mL) 의 혼합 용매 중 3-[4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (IIIa1, 65.2 mg, 0.178 mmol) 및 3,5,5-트리메틸헥사날 (45 μ L, 0.26 mmol) 의 교반 용액에 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (184 mg, 0.815 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을, 밤새 교반하면서 40 $^{\circ}C$ 로 가열했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 수득한 잔류물을 포화 탄산나트륨수에 첨가하고 EtOAc($\times 3$) 로 추출했다. 추출물로 미정제물(VIa1-1, 91 mg)을 얻었다.

[1039] 254 nm 에서 HPLC 순도: 49.3%; $t_R = 3.02$ min 및 7.9%; $t_R = 1.97$ min (de-Boc 생성물); LCMS (ESI) m/z : 458 ($[M+H]^+$) 및 358 ($[M+H]^+$, de-Boc 생성물).

[1040] 단계 2:

[1041] 상기 미정제물(VIa1-1) 을 MeOH (4 mL) 및 6N HCl (1 mL)에 용해시키고, 70 $^{\circ}C$ 에서 30분 동안 가열했다. 용

액을 증발 건조하고, PhMe (×2) 및 MeOH (×1)로 함께 증발했다. 잔류물 (미정제물 VIa-1, 81.9 mg) 을 2부분(43.4 mg 은 IIIa-1 의 0.0945 mmol 과 같고, 38.5 mg 은 IIIa1 의 0.0839 mmol 과 같다)으로 분리했다.

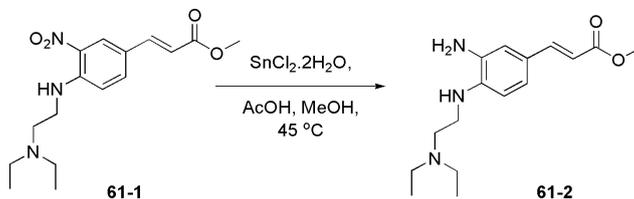
- [1042] 단계 3:
- [1043] 표제 화합물 (55) 을, 실시예 1 에 기재된 단계 4 에 따라 미정제물 (VIa-1, 38.5 mg) 을 제조했다. VIIa-1 을 TFA 염 (2.3 mg, 4.7% from IHaI) 으로서 얻었다.
- [1044] 254 nm 에서 HPLC 순도: 92.7%; $t_R = 1.46$ min; LCMS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$).
- [1045] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.81 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.47 (1H, br d, $J = 14.6$ Hz), 4.63 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 15.3, 8.6$ Hz), 2.20 (1H, br s 또는 m), 1.33 (1H, dd, $J = 14.1, 3.4$ Hz), 1.25 (1H, dd, $J = 14.0, 6.6$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 0.83 (9H, s).
- [1046] 실시예 54
- [1047] 3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2-메톡시-노닐)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (56) 의 제조
- [1048] 표제 화합물 (56) 을, 실시예 53에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1049] 254 nm 에서 HPLC 순도: 91.8%; $t_R = 1.93$ min; LCMS (ESI) m/z : 403 ($[M+H]^+$).
- [1050] 1H NMR (CD_3OD) δ 일부 확인 피크: 7.81 (1H, s), 7.70 ~ 7.58 (3H, m), 6.46 (1H, br d, $J = 14.4$ Hz), 4.62 (2H, m), 3.69 (1H, br s 또는 m), 3.38 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.67 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.50-1.20 (10H, m), 0.82 (3H, t, $J = 6.2$ Hz).
- [1051] 실시예 55
- [1052] 3-[2-부틸-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (57) 의 제조
- [1053] 표제 화합물 (57) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1054] 254 nm 에서 HPLC 순도: 100%; $t_R = 0.42$ min; LCMS m/z : 331 ($[M+H]^+$).
- [1055] 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.49 (3H, m), 1.83 (2H, m), 3.09 (2H, t, $J = 7.72$ Hz), 3.54 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.74 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.97 (1H, s), 10.68 (2H, bs).
- [1056] 실시예 56
- [1057] 3-[2-헥실-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (58) 의 제조
- [1058] 표제 화합물 (58) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1059] 254 nm 에서 HPLC 순도: 100%; $t_R = 0.42$ min; LCMS m/z : 359 ($[M+H]^+$).
- [1060] 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.89 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.28-1.54 (6H, m), 1.85 (2H, m), 2.92 (6H, s), 3.09 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.51 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.76 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (1H, s), 10.68 (2H, bs).

[1061] 실시예 57

[1062] 3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[2-(2,2-디메틸-프로피닐아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (61) 의 제조

[1063] 표제 화합물 (61) 을 하기에 기재된 절차에 따라 제조했고, 단계 1 및 2 를 반응식 I 로 수행했다:

[1064] 단계 3:

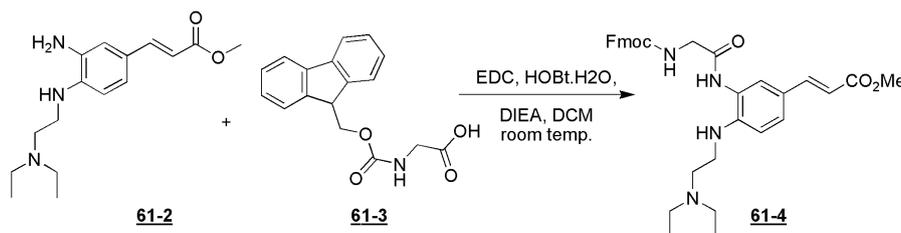


[1065]

[1066] 빙초산 (5 mL) 중 3-[4-(2-디에틸아미노-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (61-1, 280 mg, 1.0 mmol) 의 미리 교반된 용액에 염화주석(1.18 g, 10.0 mmol)을 첨가했다. 수득한 용액을 45°C 로 17시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 물 (20 mL) 및 디클로로메탄 (20 mL) 을 잔류물에 첨가하고, 30분 동안 교반했다. 오렌지색 층을 건조하고(MgSO4), 여과하고, 농축하여 오일성 잔류물을 얻었다. 100 mL 디에틸 에테르를 첨가하고, 4시간 동안 교반했다. 생성물 3-[3-아미노-4-(2-디에틸아미노-에틸아미노)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르를 수율 54.9% 로 얻었다(207.6 mg).

[1067] LCMS m/z: 292 ([M+H]⁺).

[1068] 단계 4

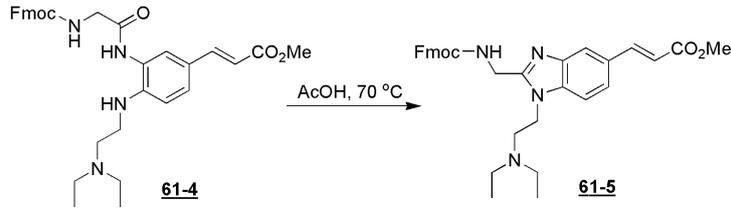


[1069]

[1070] 3-[3-아미노-4-(2-디에틸아미노-에틸아미노)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (61-2, 1.93 g, 6.65 mmol) 및 디클로로메탄 (13.3 mL) 의 미리 교반된 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (2.55 g, 13.31 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (2.04 g, 13.31 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (2.20 mL, 13.31 mmol) 및 디클로로메탄 (26.6 mL) 의 각테일 용액을 첨가했다. 0.5시간 동안 교반한 후, Fmoc-Gly-OH (61-3, 2.97 g, 9.98 mmol) 을 첨가했다. 개시 물질이 완전히 반응할 때, 에틸 아세테이트 (100 mL) 을 첨가하여 혼합물을 희석했다. 유기 내용물을 포화 탄산수소나트륨 (2×25 mL) 및 염수 (2×25 mL)으로 세정하고, 그 후, 황산나트륨에서 건조했다. 그 후, 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축했다. 생성물 3-[3-아미노-4-(2-디에틸아미노-에틸아미노)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르를 수율 67.3% (2.54 g) 로 얻었다.

[1071] LCMS m/z: 571 ([M+H]⁺).

[1072] 단계 5

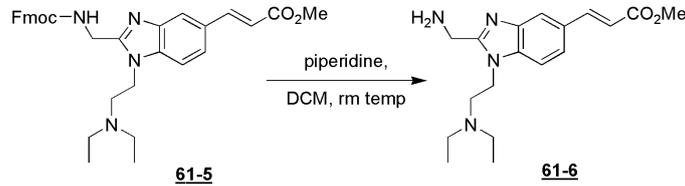


[1073]

[1074] 빙초산 (8.9 mL) 을 3-[3-아미노-4-(2-디에틸아미노-에틸아미노)-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (61-4, 2.54 g, 4.46 mmol) 에 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C 에서 14시간 동안 교반했다. 반응이 완결될 때, 혼합물을 진공에서 농축했다. 포화 탄산수소나트륨 (20 mL) 을 첨가하고, 디클로로메탄 (3×20 mL) 을 사용하여 수성 층을 추출했다. 결합된 유기 내용물을 황산나트륨에서 건조한 후, 여과하고, 진공에서 농축했다. 생성물 3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴산 메틸 에스테르 (61-5) 을 66.1 % (1.62 g) 로 얻었다.

[1075] LCMS m/z: 553 ([M+H]⁺).

[1076] 단계 6

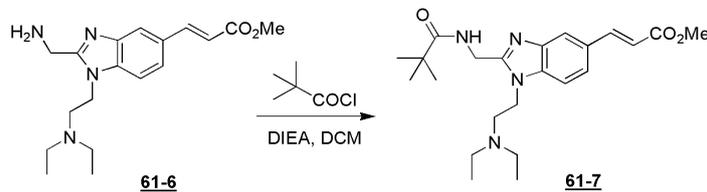


[1077]

[1078] 3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-메틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴산 메틸 에스테르 (61-5, 1.62 g, 2.94 mmol) 및 디클로로메탄 (8.90 mL) 의 미리 교반된 용액에 피페리딘 (1.45 mL, 14.69 mmol) 을 첨가했다. 반응이 완결될 때, 혼합물을 진공에서 농축했다. 목적 생성물을 역상 분취 HPLC 로 분리했다. 냉동 보존 후, 0.52 g (53.6 %) 의 3-[2-아미노메틸-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르를 분말로서 얻었다.

[1079] LCMS m/z: 331 ([M+H]⁺).

[1080] 단계 7

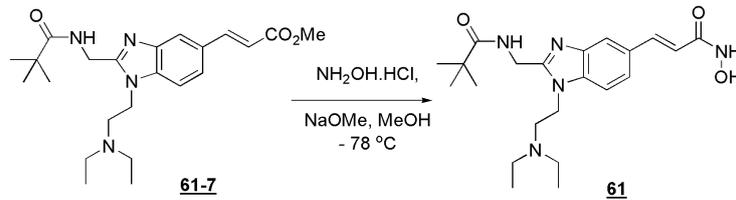


[1081]

[1082] 3-[2-아미노메틸-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르 (61-6, 0.10 g, 0.23 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (97 μL, 0.58 mmol) 및 디클로로메탄 (1.17 mL) 의 미리 교반된 용액에 2,2-디메틸-프로피닐 클로라이드 (34.6 μL, 0.28 mmol) 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완결될 때, 에틸 아세테이트 (20 mL) 을 첨가하여 혼합물을 희석했다. 유기 내용물을 포화 탄산수소나트륨 (2×20 mL) 및 염수 (2×20 mL) 로 세정한 후, 황산나트륨에서 건조했다. 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축했다. 생성물 3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(2,2-디메틸-프로피닐아미노)-메틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴산 메틸 에스테르 (61-7) 을 76.6 % (74.1 mg) 으로 얻었다.

[1083] LCMS m/z: 415 ($[M+H]^+$).

[1084] 단계8



[1085]

[1086] MeOH (0.3 mL) 중 3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-메틸]H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴산 메틸 에스테르 (61-7, 73.8 mg, 0.18 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (124 mg, 1.78 mmol) 의 교반된 용액에 소듐 메톡사이드 (30% in 메탄올) (0.8 mL, 3.6 mmol) 를 -78 °C 에서 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 서서히 따뜻하게 했다. 반응을 LC/MS 로 모니터하고, 약 15분 내에 완결했다. 그 다음, 1N HCl 를 반응 혼합물에 0 °C 에서 서서히 첨가했다. 목적 생성물을 역상 분취 HPLC 로 분리했다. 냉동 보존 후, 22.2 mg (24.3 %) 의 3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-메틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드를 분말로서 얻었다.

[1087] HPLC 순도: 99.5%; $t_R = 0.94\text{min}$; LCMS m/z: 416 ($[M+H]^+$).

[1088] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.22 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 182.5, 168.9, 162.2, 161.9, 154.8, 140.8, 137.9, 135.0, 133.9, 126.0, 119.3, 117.1, 112.9, 50.9, 40.5, 39.7, 36.7, 27.6, 9.1.

[1089] 실시예 58

[1090] N-{2-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-에틸}-3,3-디메틸-부티르아미드 (59) 의 제조

[1091] 표제 화합물 (59) 을, 실시예 57 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1092] 254 nm 에서 HPLC 순도: 94.0%; $t_R = 0.99$ min; LCMS m/z: 444 ($[M+H]^+$).

[1093] 실시예 59

[1094] N-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일메틸]-부티르아미드 (62) 의 제조

[1095] 표제 화합물 (62) 을, 실시예 57 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

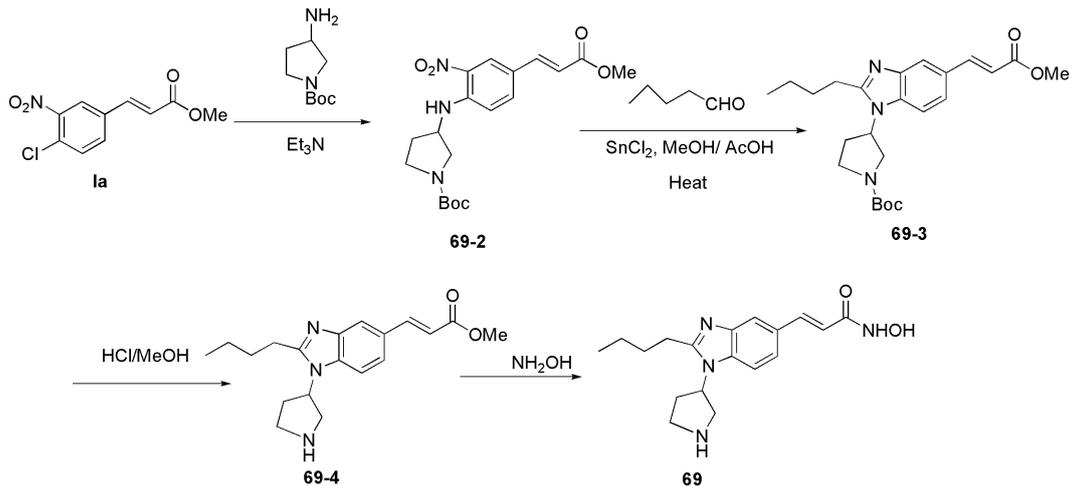
[1096] 254 nm 에서 HPLC 순도: 85.1 %; $t_R = 0.58$ min; LCMS m/z: 402 ($[M+H]^+$).

[1097] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.88-7.56 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.99-4.79 (m, 가려진 피크), 4.81 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.46-3.41 (m, 4H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 117.1, 165.9, 154.6, 140.9, 129.6, 128.4, 127.3, 125.9, 118.6, 112.8, 111.5, 50.7, 40.4, 38.4, 36.4, 19.9, 14.0, 9.0.

- [1098] 실시예 60
- [1099] 3-[2-(3,3-디메틸-부틸)-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (63) 의 제조
- [1100] 표제 화합물 (63) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1101] HPLC: 99.0 %; $t_R = 0.93$ min; LCMS m/z: 359 ($[M+H]^+$).
- [1102] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.5 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.89 (brs, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.29-3.18 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.09 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.7, 158.4, 140.4, 134.9, 134.5, 134.2, 126.2, 122.5, 119.2, 115.6, 113.4, 55.3, 44.0, 40.8, 40.7, 31.3, 29.3, 22.9.
- [1103] 실시예 61
- [1104] 3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(3,3-디메틸-부틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (64) 의 제조
- [1105] 표제 화합물 (64) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1106] HPLC: 99.0 %; $t_R = 0.83$ min; LCMS m/z: 359 ($[M+H]^+$).
- [1107] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.93 (brs, 2H), 3.76 (brs, 2H), 3.22 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 165.4, 158.4, 140.2, 134.5, 134.2, 133.2, 126.5, 118.8, 115.3, 113.9, 46.4, 45.1, 42.9, 40.6, 31.3, 29.2, 22.9, 11.4.
- [1108] 실시예 62
- [1109] 3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (65) 의 제조
- [1110] 표제 화합물 (65) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1111] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.5%; $t_R = 0.78$ min; LCMS m/z: 345($[M+H]^+$).
- [1112] 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.89 (3H, m), 1.38 (4H, m), 1.83 (2H, m), 2.93 (6H, s), 3.04 (2H, m), 3.50 (2H, t), 4.70 (2H, m), 6.55 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.61 (1H, m), 7.81 (2H, m), 10.42 (1H, bs).
- [1113] 실시예 63
- [1114] 3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (64) 의 제조
- [1115] 표제 화합물 (64) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1116] 254 nm 에서 HPLC 순도: 91.1%; $t_R = 0.68$ min; LCMS m/z: 357 ($[M+H]^+$).
- [1117] 실시예 64

- [1118] 3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (68) 의 제조
- [1119] 표제 화합물 (68) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1120] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.4%; $t_R = 0.87$ min; LCMS m/z: 345($[M+H]^+$).
- [1121] 실시예 65
- [1122] N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (71) 의 제조
- [1123] 표제 화합물 (71) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1124] 254 nm 에서 HPLC 순도: 97.4%; $t_R = 0.95$ min; LCMS m/z: 359 ($[M+H]^+$).
- [1125] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.89 (3H, m), 1.22 (6H, d), 1.38 (4H, m), 1.82 (2H, m), 2.99 (3H, m), 4.56 (2H, m), 6.51 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.64 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.74 (2H, bs).
- [1126] 실시예 66
- [1127] 3-[2-헥실-(2-메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (74) 의 제조
- [1128] 표제 화합물 (74) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1129] 254 nm 에서 HPLC 순도: 96.0%; $t_R = 1.12$ min; LCMS m/z: 345 ($[M+H]^+$).
- [1130] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.76 (2H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 4.81 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.49 (2H, bs), 3.15 (2H, dt, $J = 4.8$ Hz), 2.71 (3H, s), 1.85 (2H, qn, $J = 5.1$ Hz), 1.46 (2H, m), 1.33 (4H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 163.7, 157.8, 138.5, 132.7, 124.2, 117.6, 113.7, 111.2, 40.2, 32.2, 30.5, 28.0, 25.6, 25.1, 21.6, 12.3.
- [1131] 실시예 67
- [1132] N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (75) 의 제조
- [1133] 표제 화합물 (75) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1134] 254 nm 에서 HPLC 순도: 97.8%; $t_R = 0.80$ min; LCMS m/z: 331 ($[M+H]^+$).
- [1135] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.89 (3H, m), 1.38 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.38 (2H, t), 4.70 (2H, m), 6.57 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.73 (1H, m), 7.96 (2H, m), 9.13 (2H, s).
- [1136] 실시예 68

[1137] 3-(2-부틸-1-피롤리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (69) 의 제조



[1138]

[1139] 단계 1

[1140] 트리에틸 아민 (5.5 mL, 40 mmol) 중 메틸 트랜스-4-클로로-3-니트로신나메이트 (1a, 4.8 g, 20 mmol) 의 용액에 3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (11.2 g, 60 mmol)을 첨가했고, 그 다음, 수득한 혼합물을 100 °C 로 8시간 동안 가열하고, 그 다음, 다른 부분의 메틸 트랜스-4-클로로-3-니트로신나메이트 (4.8 g, 20 mmol) 및 트리에틸 아민 (5.5 mL, 40 mmol) 을 첨가하고, 수득한 혼합물을 밤새 100 °C 에서 교반하고, 그 다음, 반응물을, 200 mL 의 DCM 및 80 mL 의 1 M HCl 용액을 첨가하여 급랭했다. DCM 층의 분리 후, 수성 용액을 DCM 로 한 번 더 추출하고, 이전의 DCM 용액과 결합하고, 그 다음, 이를 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 그 다음, 실리카겔 숯 칼럼을 통해 여과하고, 오렌지색 칼라 밴드가 완전히 행구어질 때까지, 에틸 아세테이트 및 헥산 혼합물 (2:1) 로 행구었다. 감압 하의 용매의 제거 후에, 잔류물 69-2 를 오렌지색 고형물로서 얻었고(대부분 수율 약 80%), 이는 다음 단계를 위해 충분히 순수하다 (HPLC 로부터 95% 순도). LCMS m/z: 292 ([M-Boc+H]⁺).

[1141] 단계 2

[1142] 100 mL 의 MeOH 및 AcOH 혼합물 (1:9) 중 화합물 69-2 (7.84 g, 20.0 mmol) 의 용액에 상응하는 알데히드 (3.0 mL, 30.0 mmol) 및 염화주석 (22.6 g, 100 mmol) 을 첨가하고, 수득한 혼합물을 42 °C 에서 24시간 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을, 에틸 아세테이트 (300 mL) 을 사용하여 실온에서 희석한 다음, 포함 탄산나트륨 (30 mL) 으로 급랭했다. 수득한 혼합물을 추가 1시간 동안 교반한 다음, 오렌지색 층을 다른 원뿔형 플라스크에 데칸트했다. 반응 플라스크에 남아 있는 고형물을 다른 부분의 에틸 아세테이트 (300 mL) 와 현탁하고, 그 다음, 이를 데칸트하고, 이전 부분의 에틸 아세테이트에 결합한 다음, 실리카겔 숯 칼럼으로 여과하고, 에틸 아세테이트로 행군 후, 감압 하의 여과물의 제거 후, 잔류물은 다음 단계를 위해 충분히 순수했고, 또한 칼럼(헥산: EtOAc = 1:2) 상에서 정제되어 담황색 고형물 69-3 (3.8 g, 44%) 을 얻었다.

[1143] LCMS m/z: 456 ([M+H]⁺).

[1144] 단계 3.

[1145] 화합물 69-3 (456 mg, 1mmol) 에 채워진 플라스크에 MeOH (4 mL) 중 1.25 M HCl 을 첨가하고, 그 다음, 수득한 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하고, 이를 감압 하에서 증발 건조하여 화합물 4 를 HCl 염으로서 얻고, 이는 정제없이 다음 단계를 위해 충분히 순수하다.

[1146] LCMS m/z: 356 ([M+H]⁺).

- [1147] 단계 4
- [1148] MeOH (0.5 mL) 중 상기 미정제물 69-4 (약 0.16 mmol) 생성물의 용액에 미리 제조된 NH₂OH 모액 (2.0 M, 2 mL) 을 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. TFA (0.4 mL) 로 급랭한 후, 수득한 혼합물에 대하여 HPLC 정제를 수행하여 25 mg 의 3-(2-부틸-1-피롤리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드를 얻었다.
- [1149] HPLC 순도: 98%; LCMS m/z: 329 ([M+H]⁺).
- [1150] ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.52-2.82 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.80 (2H, m), 5.55 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78-7.92 (2H, m).
- [1151] **실시예 69**
- [1152] **3-(2-부틸-1-피롤리딘-4-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (70) 의 제조**
- [1153] 표제 화합물 (70) 을, 실시예 68 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1154] HPLC 순도: 98%; LCMS m/z: 343 ([M+H]⁺).
- [1155] ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.60 (2H, m), 4.96 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, s) (1H, d, J = 8.0 Hz).
- [1156] **실시예 70**
- [1157] **3-(2-헥실-1-피롤리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (80) 의 제조**
- [1158] 표제 화합물 (80) 을, 실시예 68 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1159] HPLC 순도: 98%; LCMS m/z: 357 ([M+H]⁺).
- [1160] ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.84 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.38 (4H, m), 1.44 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.52-2.82 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.80 (2H, m), 5.56 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 9.2 Hz).
- [1161] **실시예 71**
- [1162] **3-[2-부틸-1-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (81) 의 제조**
- [1163] 표제 화합물 (81) 을, 실시예 68 에 기재된 절차에 따라 메틸 기를 도입하기 위한 반응성 아민화를 통해 69-4 로 제조했다.
- [1164] HPLC 순도: 98%; LCMS m/z: 343 ([M+H]⁺).
- [1165] ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.99 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.65-2.92 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.15-3.25 (2H, m), 3.58 (1H, br.), 3.90 (2H, m), 5.73 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz).
- [1166] **실시예 72**

- [1167] **3-(2-헥실-1-피페리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (82) 의 제조**
- [1168] 표제 화합물 (82) 을, 실시예 68 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1169] HPLC 순도: 97%; LCMS m/z: 343 ($[M+H]^+$).
- [1170] ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.99 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.04 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.61 (1H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, t, J = 12.0 Hz), 4.98 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz).
- [1171] **실시예 73**
- [1172] **3-(2-부틸-피페리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (83) 의 제조**
- [1173] 표제 화합물 (83) 을, 실시예 68 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1174] HPLC 순도: 97%; LCMS m/z: 371 ($[M+H]^+$).
- [1175] ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.42 (4H, m), 1.47 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.04 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.62 (1H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, t, J = 12.0 Hz), 5.01 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz).
- [1176] **실시예 74**
- [1177] **(E)-N-히드록시-3-(1-(1-메틸피페리딘-3-일)-2-펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드 (86) 의 제조**
- [1178] 표제 화합물 (86) 을, 실시예 71 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1179] HPLC 순도: 99.3 %; t_R = 1.06 min; LCMS m/z: 371 ($[M+H]^+$).
- [1180] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 3.69 (brs, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.37-3.27 (가려진 피크), 3.03 (s, 3H), 2.66 (brs, 1H), 2.29-2.22 (m, 3H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.54-0.94 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.1Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 5165.6, 157.6, 139.9, 134.6, 134.1, 132.5, 126.3, 120.4, 115.5, 115.2, 54.9, 54.4, 53.3, 44.1, 32.4, 27.5, 27.3, 26.8, 23.2, 23.1, 14.2.
- [1181] **실시예 75**
- [1182] **(E)-3-(2-헥실-1-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드 (90) 의 제조**
- [1183] 표제 화합물 (90) 을, 실시예 68 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질 및 2-브로모에탄올과의 피페리딘의 알킬화를 사용하여 제조했다.
- [1184] LCMS m/z: 415 ($[M+H]^+$).
- [1185] **실시예 76**

- [1186] **N-히드록시-3-[1-(1-펜틸-피페리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (94) 의 제조**
- [1187] 표제 화합물 (94) 을, 실시예 68 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질(벤조이미다졸 고리 형성 및 피페리딘 과 펜타날의 환원성 아민화용 포름산) 을 사용하여 제조했다.
- [1188] HPLC 순도: 95%; LCMS m/z: 357 ($[M+H]^+$).
- [1189] ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 7.94 (brs, 2H), 7.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 5.14-5.10 (m, 1H), 3.85(dd, 2H, J = 88.0, 9.0 Hz), 3.48-3.13 (m, 4H), 2.43-2.12 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, J = 6.8 Hz).
- [1190] **실시예 77**
- [1191] **N-히드록시-3-[1-(1-펜에틸-피페리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드 (96) 의 제조**
- [1192] 표제 화합물 (96) 을, 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1193] HPLC 순도: 98.6%; LCMS m/z: 391($[M+H]^+$).
- [1194] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.35-7.24 (m, 6H), 6.56 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.10 (t, 1H, J = 11.4 Hz), 3.91 (dd, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.46-2.13 (m, 6H).
- [1195] **실시예 78**
- [1196] **N-히드록시-3-{1-[1-(3-페닐-프로필)-피페리딘-3-일]-1H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴아미드 (97) 의 제조**
- [1197] 표제 화합물 (97) 을, 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1198] HPLC 순도: 94.5%; LCMS: 405 ($[M+H]^+$).
- [1199] ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.31-7.17 (m, 6H), 6.54 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.71 (dd, 2H, J = 66 Hz, 10.9 Hz), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.38-2.04 (m, 8H).
- [1200] **실시예 79**
- [1201] **3-{1-[1-(3,3-디메틸-부틸)-피롤리딘-3-일]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (99) 의 제조**
- [1202] 표제 화합물 (99) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1203] HPLC 순도: 91.9%; $t_R = 1.10$ min; LCMS m/z: 357 ($[M+H]^+$).
- [1204] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91 (9H, s), 1.52 (4H, m), 3.09 (1H, m), 3.29 (6H, m), 6.52 (1H, d), 7.43 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.25 (1H, bs).
- [1205] **실시예 80**
- [1206] **3-{1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (79) 의 제조**
- [1207] 표제 화합물 (79) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

- [1208] HPLC 순도: 99%; $t_R = 0.68$ min; LCMS m/z: 359 ($[M+H]^+$).
- [1209] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.89 (3H, m), 1.23 (3H, m), 1.38 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.77 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.71 (1H, m), 7.92 (2H, m), 10.48 (1H, bs).
- [1210] **실시예 81**
- [1211] **3-(2-부틸-1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (85) 의 제조**
- [1212] 표제 화합물 (85) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1213] HPLC 순도: 95.8%; $t_R = 1.04$ min; LCMS m/z: 345 ($[M+H]^+$).
- [1214] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.95 (3H, m), 1.25 (3H, m), 1.46 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.13 (2Hr m), 3.27 (2H, m), 3.54 (2H, m), 4.80 (2H, m), 6.60 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.92 (2H, m), 10.59 (1H, bs).
- [1215] **실시예 82**
- [1216] **3-(2-부틸-1-{2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (91) 의 제조**
- [1217] 표제 화합물 (91) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1218] HPLC 순도: 93.5%; $t_R = 0.50$ min; LCMS (m/z): 389 ($[MH]^+$).
- [1219] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.94 (3H, m), 1.25 (3H, m), 1.46 (2H, m), 1.83 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.50 (4H, m), 4.72 (2H, m), 6.54 (1H, d), 7.61 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, m), 10.20 (1H, bs).
- [1220] **실시예 83**
- [1221] **3-(1-{2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸]-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (92) 의 제조**
- [1222] 표제 화합물 (92) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1223] HPLC 순도: 93.5%; $t_R = 0.50$ min; LCMS (m/z): 389 ($[M+H]^+$).
- [1224] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.94 (3H, m), 1.25 (3H, m), 1.46 (2H, m), 1.83 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.50 (4H, m), 4.72 (2H, m), 6.54 (1H, d), 7.61 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, m), 10.20 (1H, bs).
- [1225] **실시예 84**
- [1226] **3-{1-[2-(부틸-에틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (95) 의 제조**
- [1227] 표제 화합물 (95) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1228] HPLC 순도: 99.9%; LCMS m/z: 331($[M+H]^+$).

- [1229] ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.29 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.53 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 5.0-4.95 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.42 (dd, 2H, $J = 13.3, 7.1$ Hz), 3.28-3.26 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.43 (qt, 2H, $J = 7.4, 3.8$ Hz), 1.38 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.00 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).
- [1230] 실시예 85
- [1231] 3-[2-(4-시아노-부틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (101) 의 제조
- [1232] 표제 화합물 (101) 을, 실시예 57 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1233] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9; LCMS (ESI) m/z : 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1234] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.78 (1H, s) 7.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.70 (2H, in 물 피크), 3.50 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.32 (4H, qt, $J = 7.3$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.50 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.99 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.78 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (6H, t, $J = 7.3$ Hz).
- [1235] 실시예 86
- [1236] 3-{1-[2-(부틸-이소프로필-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (108) 의 제조
- [1237] 표제 화합물 (108) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1238] HPLC 순도: 98.8%; $t_R = 1.33$ min; LCMS m/z : 345 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1239] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.90 (3H, m), 1.25 (6H, d), 1.35 (2H, m), 1.64 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.73 (2H, m), 4.74 (2H, m), 6.52 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.62 (1H, m), 9.40 (1H, bs), 10.72 (1H, bs).
- [1240] 실시예 87
- [1241] N-히드록시-3-{1-[2-(이소프로필-펜틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴아미드 (109) 의 제조
- [1242] 표제 화합물 (109) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1243] LCMS m/z : 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1244] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.88 (3H, t), 1.25 (10H, m), 1.64 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.51 (1H, b), 3.60 (1H, b), 3.73 (1H, b), 4.74 (2H, t), 6.51 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.46 (1H, b).
- [1245] 실시예 88
- [1246] 3-[2-(5-시아노-펜틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (110) 의 제조
- [1247] 표제 화합물 (110) 을, 실시예 57 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1248] 254 nm 에서 HPLC 순도: 95.4; LCMS (ESI) m/z : 347 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1249] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90(1H, s) 7.81 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 4.96 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.44 (4H, qt, $J =$

7.2 Hz), 3.31 (2H, MeOD 피크에 묻힘), 2.51 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.05-1.98 (2H, m), 1.78 (2H, m, J = 7.4 Hz), 1.70 (2H, m, J = 6.4 Hz), 1.41(3H, t, J = 7.2 Hz).

[1250] 실시예 89

[1251] 3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-에틸-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (111) 의 제조

[1252] 표제 화합물 (111) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1253] TFA 염. HPLC 순도: 97.7%; LCMS m/z: 359 ([M+H]⁺).

[1254] ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, W, J = 8.6 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.98-4.93 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.38 (dd, 2H, J = 13.3, 7.2 Hz), 3.22-3.18 (m, 2H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.91 (s, 9H).

[1255] HCl 염. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.90 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.76-4.72 (t, 2H, J = 7.0), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.87 (s, 9H).

[1256] 실시예 90

[1257] 3-{1-[2-(에틸-프로필-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (112) 의 제조

[1258] 표제 화합물 (112) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1259] HPLC 순도: 98.1%; LCMS m/z: 315 ([M+H]⁺).

[1260] ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.43 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 5.00-4.96 (m, 2H), 3.78 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.37 (dd, 2H, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.22-3.19 (m, 2H), 1.75 (qt, 2H, J = 7.5 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.99 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[1261] 실시예 91

[1262] N-히드록시-3-(1-{2-[이소프로필-(2-메틸-펜틸)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드 (113) 의 제조

[1263] 표제 화합물 (113) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1264] LCMS m/z: 373[(M+H)⁺].

[1265] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.86-0.97 (7H, m), 1.14-1.28 (12H, m), 4.70 (2H, b), 6.49 (1H, d), 7.58-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.48 (1H, s).

[1266] 실시예 92

[1267] 3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (116) 의 제조

[1268] 표제 화합물 (116) 을, 실시예 57 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

- [1269] 254 nm 에서 HPLC 순도: 98.2%; $t_R = 1.27$ min; LCMS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$).
- [1270] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.81 (2H), 3.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.41 (2H, qt, $J = 7.2$ Hz), 3.29 (2H), 2.82 (3H, s), 1.74 (2H, m), 1.37 (11H, m), 0.93 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).
- [1271] **실시예 93**
- [1272] **3-{1-[2-(부틸-에틸-아미노)-에틸]-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (117) 의 제조**
- [1273] 표제 화합물 (117) 을, 실시예 57 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1274] 254 nm 에서 HPLC 순도: 97.3%; $t_R = 1.50$ min; LCMS (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$).
- [1275] 1H NMR (CD_3OD) δ 7.95 (1H, s), 7.70 (2H, s), 7.62 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.24 (2H), 3.50 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.31 (2H, qt, $J = 7.2$ Hz), 3.17 (2H), 1.63 (2H, m), 1.35 (2H, qt, $J = 7.5$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).
- [1276] **실시예 94**
- [1277] **3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (118) 의 제조**
- [1278] 표제 화합물 (118) 을, 실시예 57 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1279] 254 nm 에서 HPLC 순도: 94.6%; $t_R = 2.07$ min; LCMS (ESI) m/z : 427 ($[M+H]^+$).
- [1280] 1H NMR (CD_3OD) δ 8.04 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.72 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.85 (2H), 3.61 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.42 (2H, qt, $J = 7.2$ Hz), 3.26 (2H), 1.75 (2H, m), 1.39 (9H, m, $J = 7.5$ Hz), 0.93 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).
- [1281] **실시예 95**
- [1282] **3-[1-(2-디프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (120) 의 제조**
- [1283] 표제 화합물 (120) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1284] HPLC 순도: 100; LCMS m/z : 331 ($[M+H]^+$).
- [1285] 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.86 (6H, d), 1.64 (4H, m), 3.09 (4H, m), 3.60 (2H, m), 4.76 (2H, m), 6.53 (1H, d), 7.55 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.75 (1H, m), 9.93 (1H, bs).
- [1286] **실시예 96**
- [1287] **N-히드록시-3-(1-(2-[이소프로필-(3-메틸-부틸)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드 (121) 의 제조**
- [1288] 표제 화합물 (121) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1289] HPLC 순도: 98.7%; $t_R = 1.02$ min; LCMS (m/z): 358 ($[M+H]^+$).

- [1290] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.88 (6H, d), 1.28 (6H, m), 1.59 (3H, m), 3.10 (3H, m), 3.68 (2H, m), 4.71 (2H, m), 6.50 (1H, d), 7.50 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.52 (1H, m), 9.50 (1H, bs), 10.70 (1H, bs).
- [1291] 실시예 97
- [1292] 3-(1-(2-[(3,3-디메틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (122) 의 제조
- [1293] 표제 화합물 (122) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1294] 254 nm 에서 HPLC 순도: 97.8%; $t_R = 0.93$ min; LCMS m/z : 345 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1295] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.84 (9H, s), 1.52 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.17 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.80 (2H, m), 6.58 (1H, d), 7.59 (2H, m), 7.86 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.82 (1H, m), 10.10 (1H, bs).
- [1296] 실시예 98
- [1297] 3-(1-(2-[(2-에틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (123) 의 제조
- [1298] 표제 화합물 (123) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1299] 254 nm 에서 HPLC 순도: 97.7%; $t_R = 0.87$ min; LCMS m/z : 345 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1300] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.81 (6H, m), 1.29 (4H, m), 1.69 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.77 (2H, m), 6.53 (1H, d), 7.52 (2H, m), 7.86 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.80 (1H, m), 9.54 (1H, bs).
- [1301] 실시예 99
- [1302] 3-(1-(2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (126) 의 제조
- [1303] 표제 화합물 (126) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1304] HPLC 순도: 100%; $t_R = 1.01$ min; LCMS m/z : 331 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1305] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.88 (9H, s), 1.44 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.66 (2H, m), 6.54 (1H, d), 7.58 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.74 (1H, m).
- [1306] 실시예 100
- [1307] N-히드록시-3-(1-(2-(메틸-펜-4-에닐-아미노)-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드 (127) 의 제조
- [1308] 표제 화합물 (127) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1309] HPLC 순도: 100%; $t_R = 0.92$ min; LCMS m/z : 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1310] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.17 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.80 (2H, m), 5.03 (2H, m), 5.75 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.69 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.92 (1H, m), 10.29 (1H, bs).
- [1311] 실시예 101

[1312] 3-(1-(2-[(3,3-디메틸-부틸)-프로필-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (128) 의 제조

[1313] 표제 화합물 (128) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

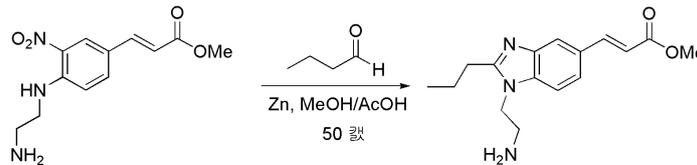
[1314] HPLC 순도: 99.0%; $t_R = 1.18$ min; LCMS m/z : 373 ($[M+H]^+$).

[1315] 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.88 (12H, m), 1.51 (2H, m), 1.64 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.63 (2H, m), 4.76 (2H, m), 6.54 (1H, d), 7.65 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.83 (1H, m), 9.93 (1H, bs).

[1316] 실시예 102

[1317] 3-{1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (130) 의 제조

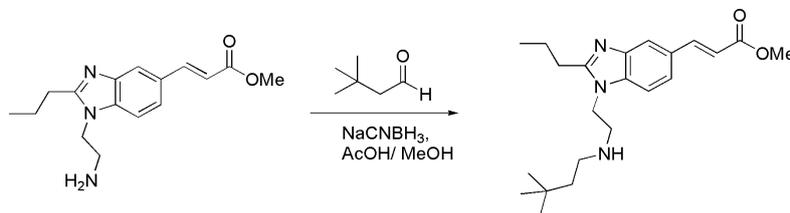
[1318] 단계 1: 고리화



[1319] MeOH (33 mL, 0.2 M) 중 개시 물질 (IIIa2, 3.34 g, 12.6 mmol) 에 부티르알데히드 (1.7 mL, 18.9 mmol), 그 다음에 아연 분말 (4.12 g, 63 mmol) 을 첨가했다. 수득한 혼합물을 50 °C 로 가열하고, 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응 완결을 HPLC 및 LCMS 로 모니터링했다. 그 다음, 용매를 증발 건조하고, 미정제물을 에틸 아세테이트로 용해시키고, 계속해서 포화 탄산나트륨수를, pH = 9 일 때까지 첨가하고, 혼합물을 9000 rpm 에서 10분 동안 원심분리했다. 액체를 데칸트하고, 고형물을 에틸 아세테이트로 행구었다 (초음파 처리). 액체를 에틸 아세테이트로 추출하고, 그 다음, 플래시 크로마토그래피 (실리카, DCM 중 3% MeOH) 로 정제하여 3-[1-(2-아미노-에틸)-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르를 얻었다.

[1321] 수율 = 25 %, LCMS m/z : 288 ($[M+H]^+$).

[1322] 단계 2: 환원성 아민화



[1323] MeOH (40 mL) 중 3-[1-(2-아미노-에틸)-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르 (1.2 g, 4.2 mmol) 에 3,3-디메틸-부티르알데히드 (0.524 mL, 4.2 mmol) 을 첨가했다. 수득한 혼합물을, 아세트산 (2 mL) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.395 g, 6.3 mmol) 의 첨가 전에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응물을 실 온에서 추가 30분 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을, 중탄산나트륨수, 물 및 염수로 세정된 DCM 에 용해시켰다. 검사 후, 결합된 유기 층을 플래시 크로마토그래피 (실리카, DCM 중 4% MeOH) 로 정제했다.

[1325] LCMS m/z : 372 ($[M+H]^+$).

[1326] 단계 3: 히드록삼산 형성

- [1327] 표제 화합물 (130) 을, 실시예 1 에 기재된 절차(단계 4) 에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1328] 130 의 TFA 염: HPLC 순도: 99.9%; LCMS m/z: 373 ($[M+H]^+$).
- [1329] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.89 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.81 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, 7.3 Hz), 0.96 (s, 9H).
- [1330] 130 의 디히드로클로라이드 염을, 실시예 50, 단계 4 및 5 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1331] HPLC 순도: 98.1 %; LCMS m/z: 373 ($[M+H]^+$).
- [1332] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.89 (1H, br s), 9.77 (2H, b, $-\text{NH}_2^+$), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.64 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.88 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.41 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.91 (2H, m), 1.90 (2H, sextet, J = 7.6 Hz), 1.56 (2H, m), 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.88 (9H, s); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 162.4, 155.9, 137.4 (CH), 132.8, 132.4, 131.8 (br), 124.6 (CH), 120.2 (CH), 113.2 (CH), 113.0 (CH), 44.9, 44.0, 41.1, 38.6, 29.4 (Cq), 28.9, 27.1, 19.9, 13.5.
- [1333] 실시예 103
- [1334] 3-[1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (131) 의 제조
- [1335] 표제 화합물 (131) 을, 실시예 102 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1336] HPLC 순도: 92%; LCMS m/z: 401($[M+H]^+$).
- [1337] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.91-4.81 (m, 2H), 3.58 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.13-3.08 (m, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).
- [1338] 실시예 104
- [1339] 3-[1-[2-[비스-(3,3-디메틸-부틸)-아미노]-에틸]-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (132) 의 제조
- [1340] 표제 화합물 (132), 을 실시예 102 에 기재된 절차에 따라, 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.
- [1341] HPLC 순도: 96%; LCMS m/z: 485($[M+H]^+$).
- [1342] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 5.00 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.67 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.13-3.08 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.14 (s, 9H), 0.96 (s, 18H).
- [1343] 실시예 105

[1344] 3-{1-[2-(2,2-디메틸-프로필아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (133) 의 제조

[1345] 표제 화합물 (133) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1346] HPLC 순도: 99.9%; LCMS m/z: 317([M+H]⁺).

[1347] ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.92-4.78 (m, 2H), 3.64 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.98 (s, 2H), 1.09 (s, 9H).

[1348] 실시예 106

[1349] 3-(1-{2-[(2,2-디메틸-프로필)-프로필-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (134) 의 제조

[1350] 표제 화합물 (134) 을 실시예 76 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

[1351] HPLC 순도: 99.9%; LCMS m/z: 359 ([M+H]⁺).

[1352] ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.99-4.97 (m, 2H), 3.74 (t, 2H = 7.0 Hz), 3.32-3.20 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

[1353] 실시예 107

[1354] 3-{1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-에틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (135) 의 제조

[1355] 표제 화합물 (135) 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라2, 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.

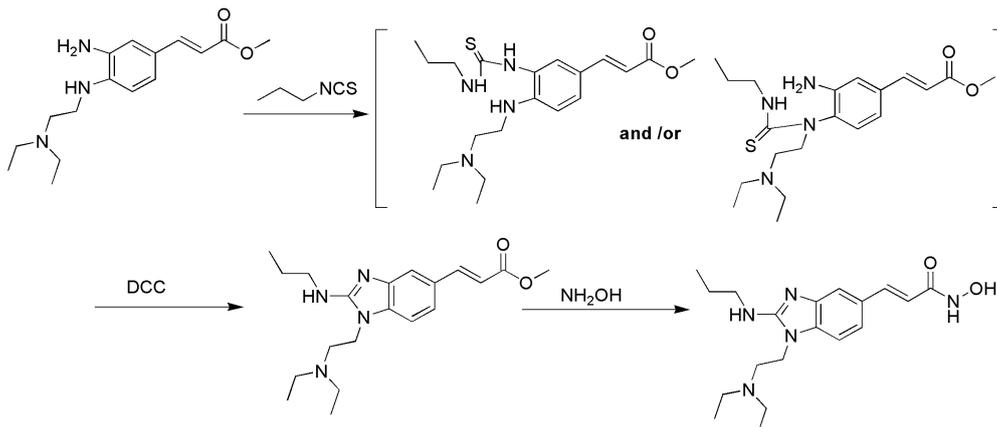
[1356] HPLC 순도: 94.3%; LCMS m/z: 359 ([M+H]⁺).

[1357] ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.08 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.80-4.70 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.20-3.19 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.42 (t, 3H, 7.4 Hz), 0.81 (s, 9H).

[1358] 실시예 108

[1359] 3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (105) 의 제조

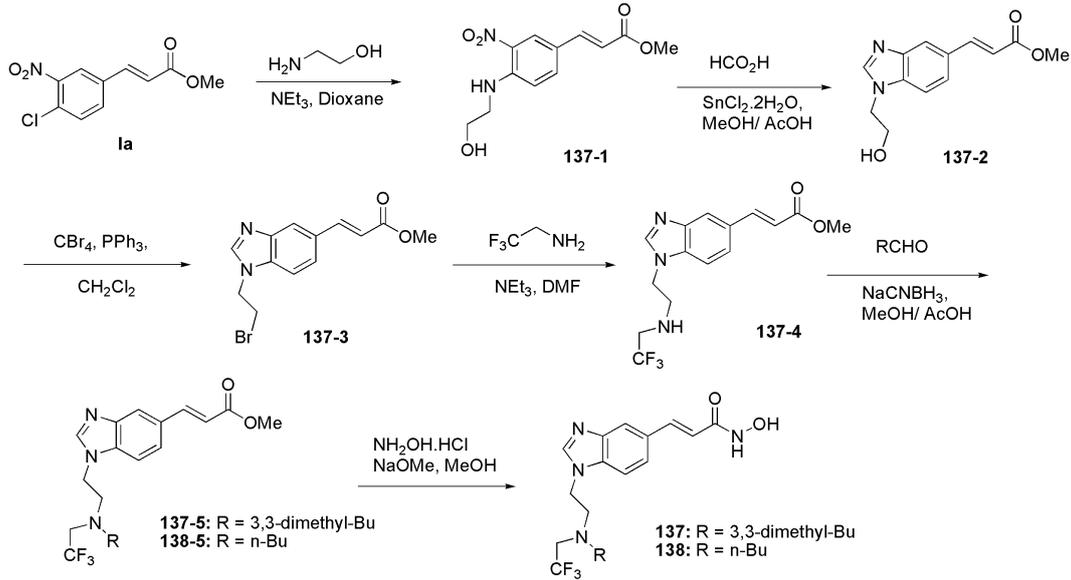
[1360] 표제 화합물 (105) 을 하기의 합성 반응식에 따라 제조했다.



[1361]

- [1362] HPLC 순도: 100%.
- [1363] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.22 (6H, m), 1.68 (2H, m), 3.09-3.60 (10H, m), 6.47 (1H, d, J = 15.80 Hz), 7.52-7.64 (4H, m), 9.03 (2H, bs), 10.10 (1H, s), 10.81 (1H, s).
- [1364] **실시예 109**
- [1365] **3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (115) 의 제조**
- [1366] 표제 화합물 (115) 을, 화합물 (105) 와 유사한 방법으로 제조했다.
- [1367] HPLC 순도: 97%.
- [1368] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t, J = 7.28), 1.15 (6H, s), 1.69 (2H, m, J = 7.28 Hz), 2.89 (6H, s), 3.28 (2H, s), 3.42 (2H, m), 4.15 (2H, s), 6.47 (2H, d, J = 15.80), 7.49-7.75 (4H, m), 8.94 (1H, bs), 9.42 (1H, bs), 10.81 (1H, bs), 13.44 (1H, bs).
- [1369] **실시예 110**
- [1370] **3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸}-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (136) 의 제조**
- [1371] 표제 화합물 (136) 을, 3-{1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (130) 을 MeOH 중 포름알데히드 (10 eq.) 및 NaBH_3CN (3 eq.) 와 반응시켜 제조했다.
- [1372] 136 의 TFA 염:
- [1373] 254 nm 에서 HPLC 순도, 99.8%; LCMS (ESI) m/z : 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- [1374] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.81 (2H, m), 3.62 (2H, br t-like), 3.20 (2H, m), 3.13 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.01 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.93 (9H, s).
- [1375] **실시예 111**
- [1376] **3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (137) 의 제조**

[1377] 표제 화합물 (137) 을, 하기 절차에 따라 TFA 염으로서 제조했다.



[1378]

[1379] 단계 1

[1380] 디옥산 (100 mL) 중 3-(4-클로로-3-니트로-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (Ia, 3 g, 12 mmol) 의 용액에 2-아미노에탄올 (2.2 mL, 37 mmol) 및 트리에틸아민 (3.4 mL, 25 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 °C 에서 48시간 동안 가열하고, 여기서, 모든 개시 물질은 생성물로 전환되었다. 용매를 증발시켜 화합물 137-1 을 얻었다. 고형물을 물 ($\times 3$) 로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조했다.

[1381] 수율: 88%.

[1382] 254 nm 에서의 순도: 98 %; $t_R = 2.4$ min; LCMS m/z: 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[1383] 단계 2

[1384] MeOH (3.7 mL) 중 3-[4-(2-히드록시-에틸아미노)-3-니트로-페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (137-1, 0.200 g, 0.75 mmol) 의 용액에 HCO_2H (0.226 mL, 6 mmol) 및 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.982 g, 3.7 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 50 °C 에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 염기화하고, 그 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다. 미정제물을 다음 단계에 사용했다.

[1385] LCMS m/z: 247 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[1386] 단계 3

[1387] CH_2Cl_2 (3.5 mL) 중 미정제물 3-[1-(2-히드록시-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르 (137-2, 0.120 g, 0.49 mmol) 의 용액에 PPh_3 (0.383 g, 1.46 mmol) 및 CBr_4 (0.485 g, 1.46 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그 다음, 물 ($\times 2$) 및 염수 ($\times 1$) 로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축했다. 화합물 137-3 을 역상 분취 HPLC 로 정제했다.

[1388] 수율: 80%.

[1389] 254 nm 에서의 순도: 99.9 %; $t_R = 1.2$ min; LCMS m/z: 309/311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[1390] 단계 4

[1391] 4 mL 비알 중 무수 N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중 3-[1-(2-브로모-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴산 메틸 에스테르 (137-3, 72 mg, 0.23 mmol) 의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (185 μ l, 2.32 mmol) 및 트리에틸아민 (321 μ l, 2.32 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 80 $^{\circ}$ C 에서 16시간 동안 교반했다. 에틸 아세테이트 및 물을 반응 혼합물에 첨가했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 ($\times 2$) 로 추출했다. 그 다음, 결합된 유기 층을 물 ($\times 1$) 및 염수 ($\times 1$)로 세정했다. 미정제물을 반응의 다음 단계에 사용했다.

[1392] LCMS m/z: 328 ($[M+H]^+$).

[1393] 단계 5

[1394] 상기 미정제물 3-{1-[2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴산 메틸 에스테르 (137-4) 을 MeOH (2 mL) 및 AcOH (0.5 mL) 에 용해시켰다. 그 다음, 3,3-디메틸부티르알데히드 (42 μ l, 0.336 mmol) 을 첨가하고, 수득한 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, NaCNBH₃ (21 mg, 0.336 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 에 재용해시키고, 포화 NaHCO₃ ($\times 2$), 물 ($\times 2$) 및 염수 ($\times 1$) 로 세정했다.

[1395] 미정제물 137-5: LCMS m/z: 412 ($[M+H]^+$).

[1396] 단계 6

[1397] 그 다음, 미정제물 137-5 을, 실시예 1 에 기재된 절차에 따라 TFA 염 으로서 표제 화합물로 화합물 (137) 로 전환했다.

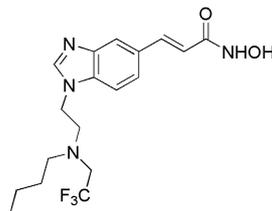
[1398] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9 %; t_R = 2.4 min; LCMS m/z: 413 ($[M+H]^+$).

[1399] ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.79 (9H, s), 1.04-1.08 (2H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.20 (2H, q, J = 9.7 Hz), 4.54 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.61 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.85-7.96 (2H, m), 7.99 (1H, s), 9.11 (1H, s).

[1400] 실시예 112

[1401] 3-(1-(2-[부틸-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (138) 의 제조

[1402] 표제 화합물 (138) 을, 실시예 111 에 기재된 절차에 따라 적당한 개시 물질을 사용하여 제조했다.



[1403]

[1404] 254 nm 에서 HPLC 순도: 99.9 %; t_R = 2.8 min; LCMS m/z: 385 ($[M+H]^+$).

[1405] ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.79 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.15-1.24 (4H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.12 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.20 (2H, q, J = 9.7 Hz), 4.55 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.83-7.92 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.07 (1H, s).

[1406] 하기 화합물은 상기 실시예 1-112 에 기재된 방법 또는 유사한 방법으로 제조된 대표적인 실시예이다.

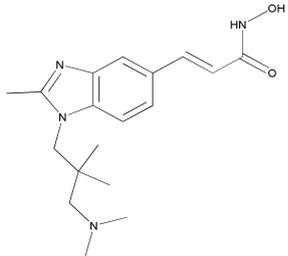
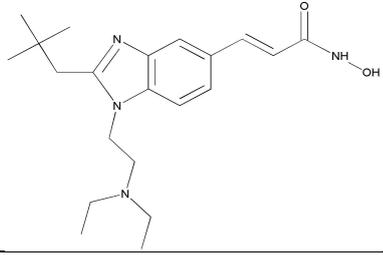
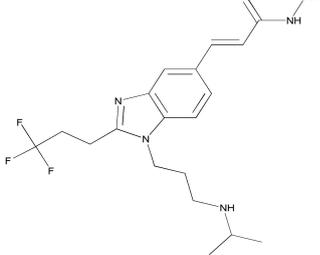
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
1		387	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
2		359	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
3		373	3-[2-부틸-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
4		391	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2-메틸술폰닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
5		375	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-에톡시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
6		373	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
7		359	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

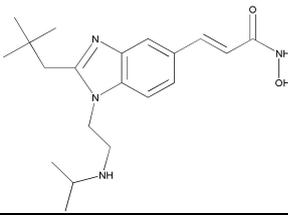
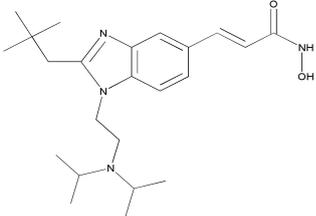
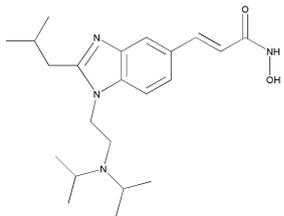
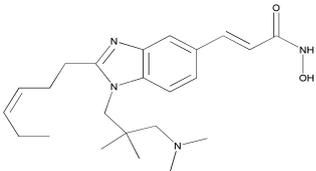
8		359	3-[2-부틸-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
9		369	3-[2-부트-3-이닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
10		371	3-[2-부트-3-에닐-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
11		357	3-[2-부트-3-에닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
12		355	3-[2-부트-3-이닐-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

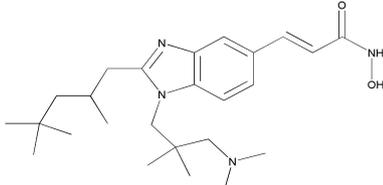
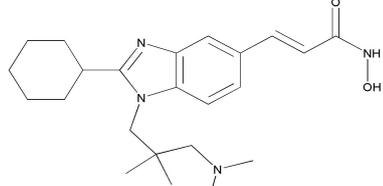
[1409]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
13		413	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
14		399	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
15		361	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-에톡시-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

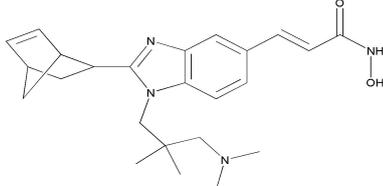
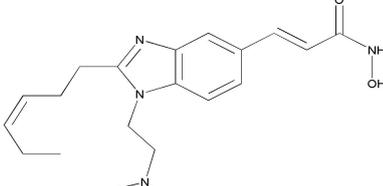
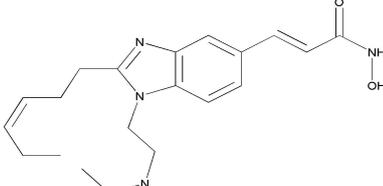
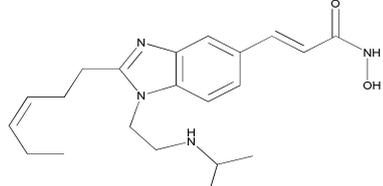
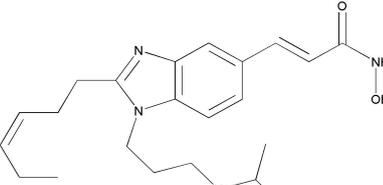
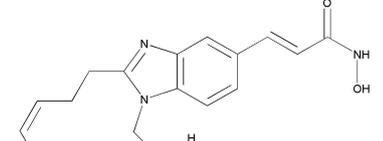
16		331	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
17		373	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
18		399	N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드

[1410]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
19		359	3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
20		401	3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
21		387	3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
22		399	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

23		429	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
24		399	3-[2-시클로헥실-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

[1411]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
25		409	3-[2-비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
26		385	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
27		413	3-[1-(2-다이소프로필아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
28		371	3-[2-헥스-3-에닐-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
29		385	3-[2-헥스-3-에닐-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
30		357	3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

[1412]

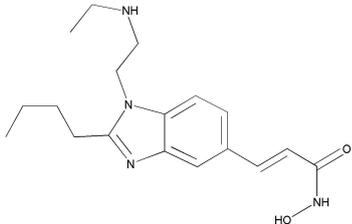
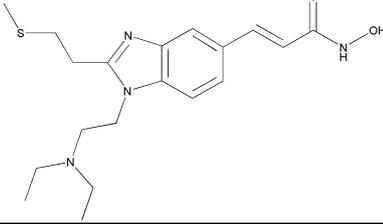
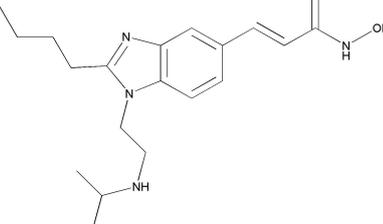
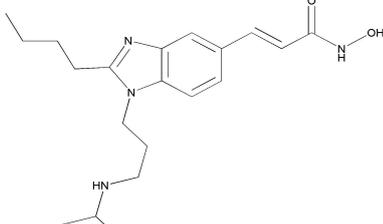
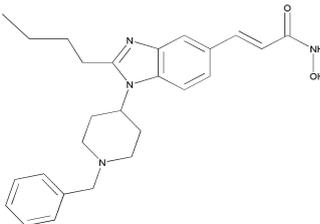
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
31		387	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
32		415	N-히드록시-3-[1-(3-이소프로필아미노-프로필)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
33		373	3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
34		427	3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
35		345	N-히드록시-3-[2-이소부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
36		345	3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

[1413]

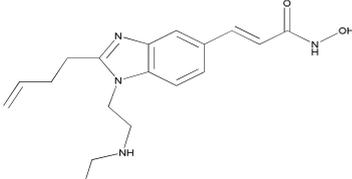
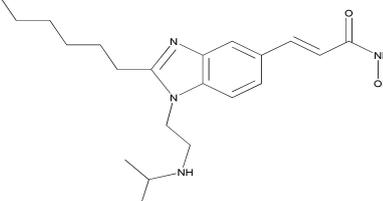
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
37		331	3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-이소부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
38		443	3-[1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
39		401	N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
40		387	3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
41		415	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
42		345	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

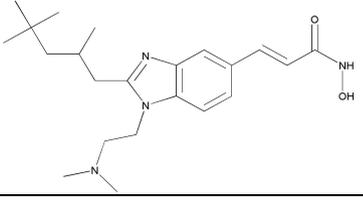
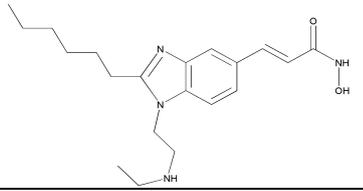
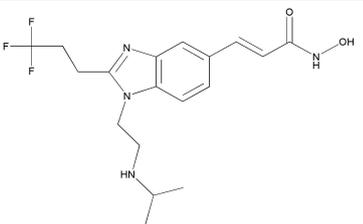
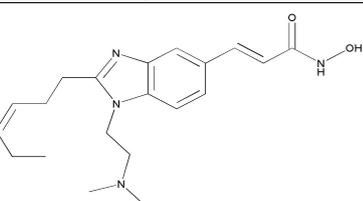
[1414]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
43		387	3-[2-부틸-1-(2-디이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

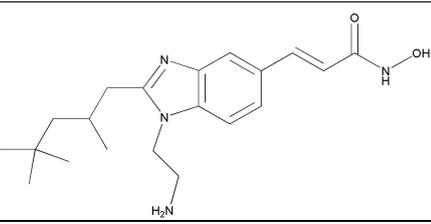
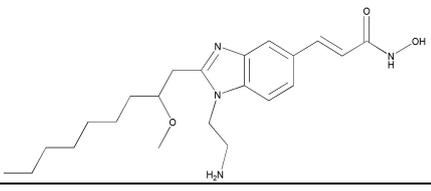
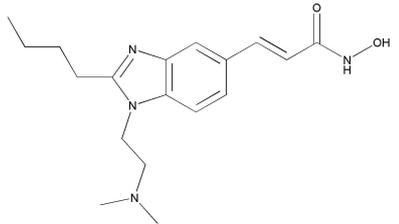
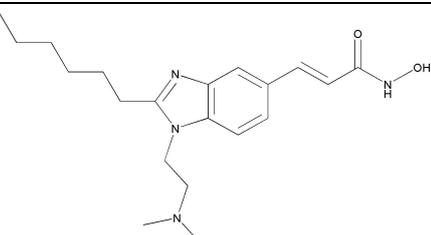
44		331	3-[2-부틸-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
45		377	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(2-메틸술폴라닐-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
46		345	3-[2-부틸-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
47		359	3-[2-부틸-1-(3-이소프로필아미노-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
48		433	3-[1-(1-벤질-피페리딘-4-일)-2-부틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

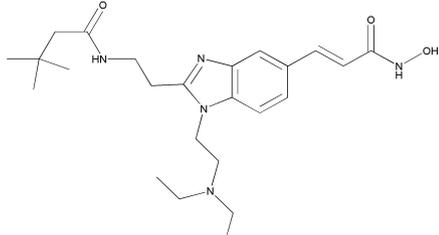
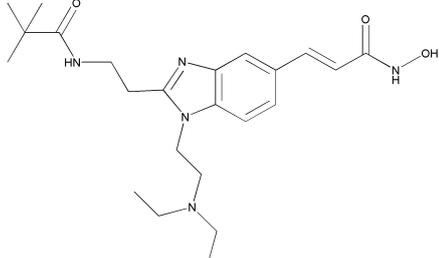
[1415]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
49		329	3-[2-부틸-3-에틸-1-(2-에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
50		373	3-[2-헥실-1-(2-이소프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

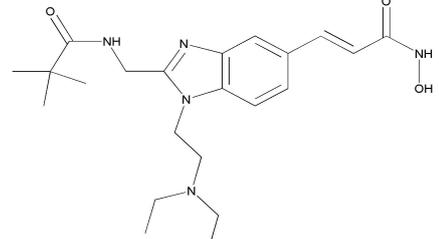
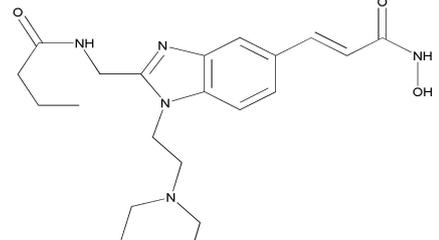
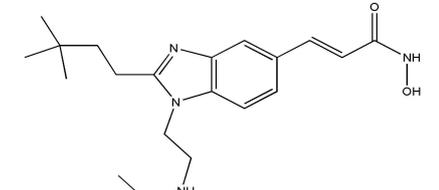
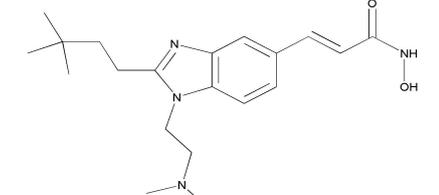
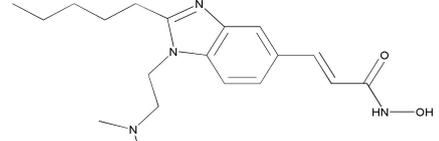
51		387	3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
52		359	3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
53		385	N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
54		357	3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-헥스-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

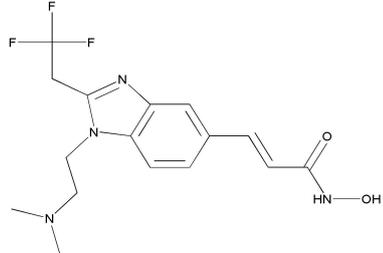
[1416]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
55		359	3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
56		403	3-[1-(2-아미노-에틸)-2-(2-메톡시-노닐)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
57		331	3-[2-부틸-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
58		359	3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-헥실-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

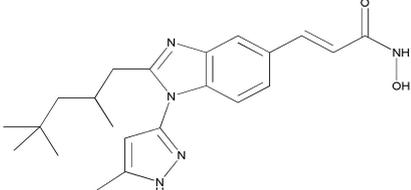
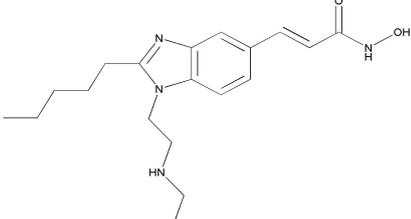
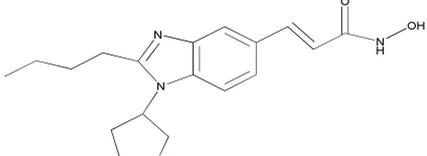
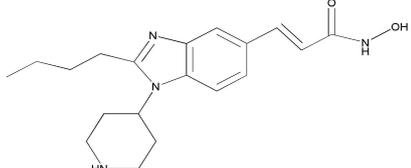
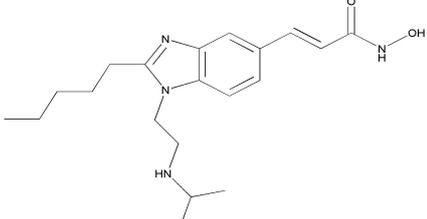
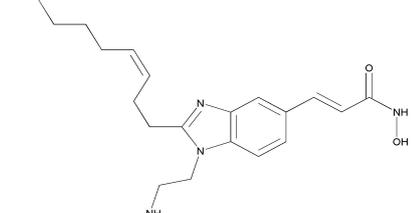
59		444	N-{2-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일]-에틸}-3,3-디메틸-부티르아미드
60		430	3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[2-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드

[1417]

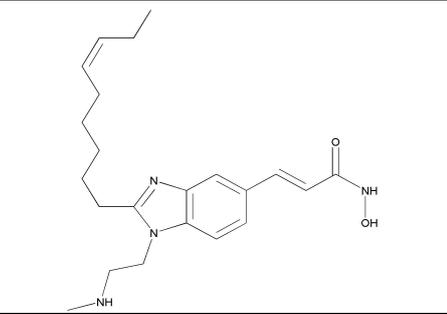
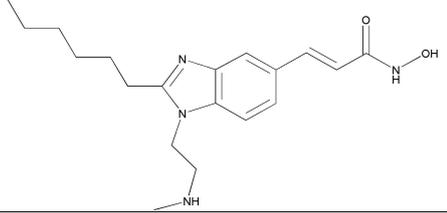
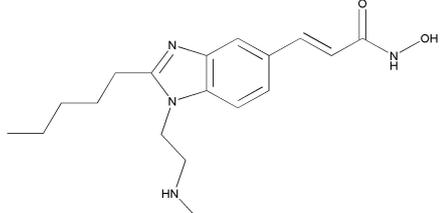
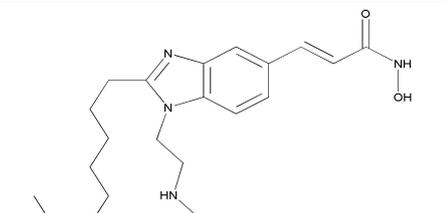
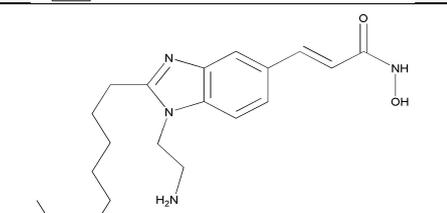
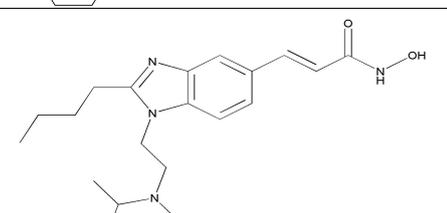
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
61		416	3-{1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-[(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
62		402	N-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-5-(2-히드록시카르바모일-비닐)-1H-벤조이미다졸-2-일메틸]-부티르아미드
63		359	3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-(3,3-디메틸-부틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
64		359	3-[2-(3,3-디메틸-부틸)-1-(2-디메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
65		345	3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

66		357	3-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
----	---	-----	---

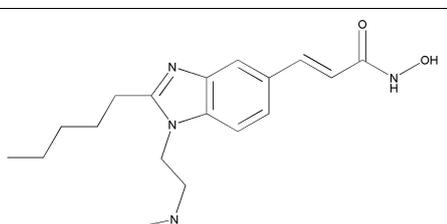
[1418]

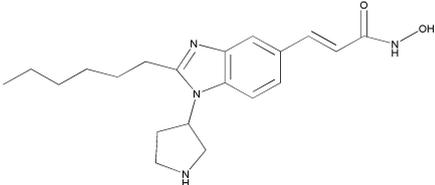
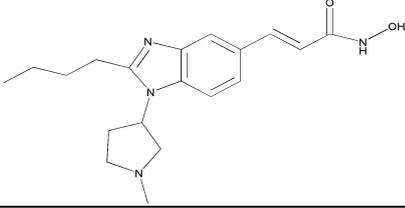
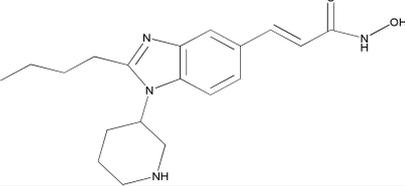
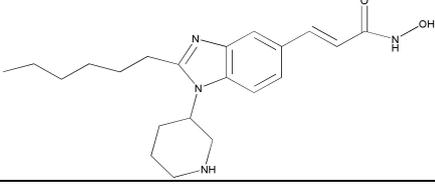
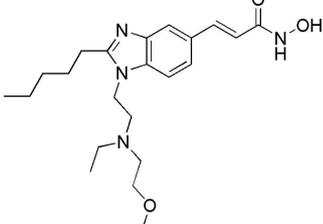
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
67		396	N-히드록시-3-[1-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(2,4,4-트리메틸-펜틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
68		345	3-[1-(2-에틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
69		329	3-(2-부틸-1-피롤리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
70		343	3-(2-부틸-1-피페리딘-4-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
71		359	N-히드록시-3-[1-(2-이소프로필아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
72		385	N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-논-3-에닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드

[1419]

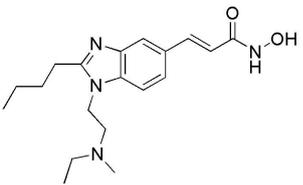
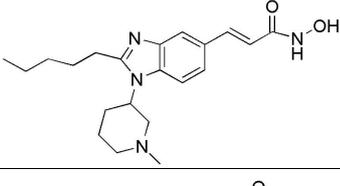
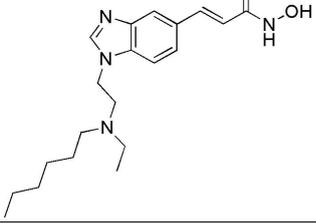
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
73		385	N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-논-6-에틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
74		345	3-[2-헥실-1-(2-메틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
75		331	N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
76		373	N-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-2-옥틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
77		359	3-[1-(2-아미노-에틸)-2-옥틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
78		359	3-{2-부틸-1-[2-(이소프로필-메틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드

[1420]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
79		359	3-[1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

80		357	3-(2-헥실-1-피롤리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
81		343	3-[2-부틸-1-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
82		371	3-(2-헥실-1-피페리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
83		343	3-(2-부틸-1-피페리딘-3-일-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
84		403	3-(1-{2-[에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-에틸}-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드

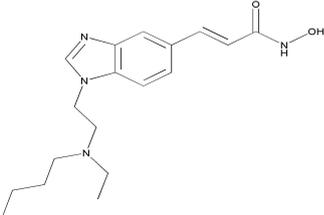
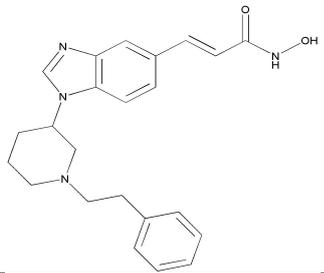
[1421]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
85		345	3-{2-부틸-1-[2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
86		371	N-히드록시-3-[1-(1-메틸-피페리딘-3-일)-2-펜틸-1H-벤조이미다졸-5-일]-아크릴아미드
87		359	3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드

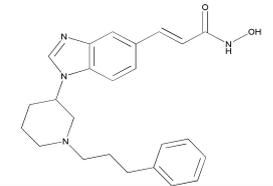
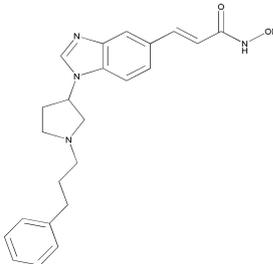
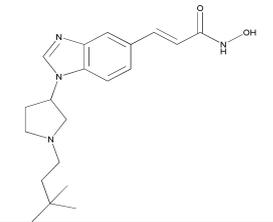
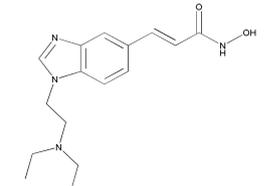
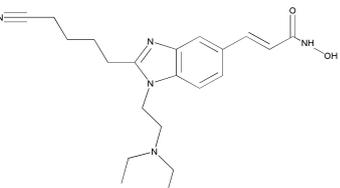
88		345	3-{1-[2-(에틸-헵틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
89		373	3-{1-[2-(에틸-헵틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
90		415	(E)-3-(2-헥실-1-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드

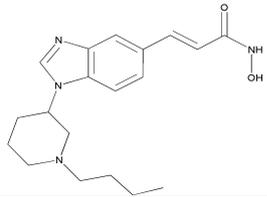
[1422]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
91		389	3-(2-부틸-1-{2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
92		403	3-(1-{2-[에틸-(3-히드록시-프로필)-아미노]-에틸}-2-헵틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
93		377	(E)-N-히드록시-3-(1-(1-펜에틸피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드
94		357	(E)-N-히드록시-3-(1-(1-헵틸피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드

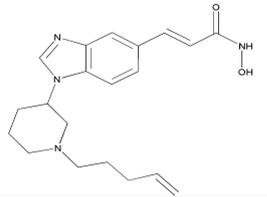
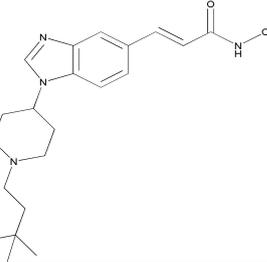
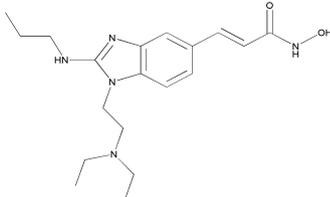
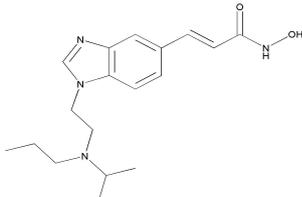
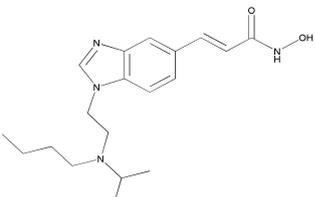
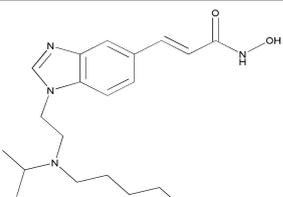
95		331	3-{1-[2-(부틸-에틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
96		391	(E)-N-히드록시-3-(1-(1-펜에틸피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드

[1423]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
97		405	(E)-N-히드록시-3-(1-(1-(3-페닐프로필)피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드
98		391	(E)-N-히드록시-3-(1-(1-(3-페닐프로필)피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드
99		357	3-{1-[1-(3,3-디메틸-부틸)-피롤리딘-3-일]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
100		303	(E)-3-(1-(2-(디에틸아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
101		384	3-[2-(4-시아노-부틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

102		343	(E)-3-(1-(1-부틸피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드
-----	---	-----	--

[1424]

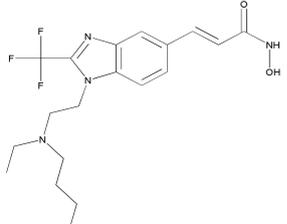
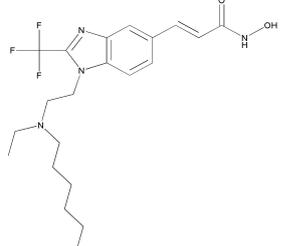
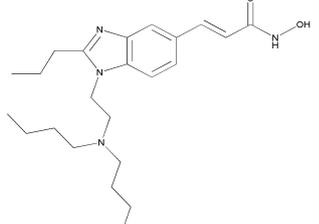
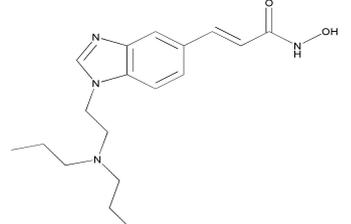
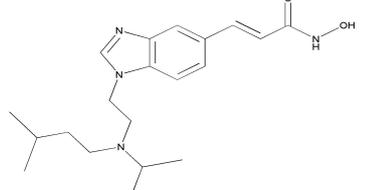
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
103		355	(E)-N-히드록시-3-(1-(1-(펜트-4-에닐)피페리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드
104		371	(E)-3-(1-(1-(3,3-디메틸부틸)피페리딘-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드
105		360	3-[1-(2-디에틸아미노-에틸)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
106		331	(E)-N-히드록시-3-(1-(2-(이소프로필(프로필)아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아크릴아미드
107		345	3-{1-[2-(부틸-이소프로필-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
108		359	N-히드록시-3-{1-[2-(이소프로필-펜틸-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-아크릴아미드

[1425]

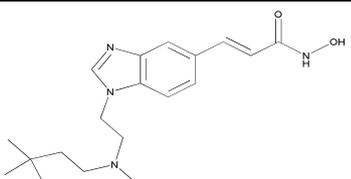
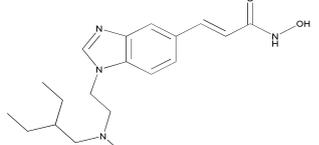
화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
109		398	3-[2-(5-시아노-펜틸)-1-(2-디에틸아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
110		359	3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-에틸-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
111		317	3-{1-[2-(에틸-프로필-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드
112		373	N-히드록시-3-(1-{2-[이소프로필-(2-메틸-펜틸)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드
113		399	(E)-N-히드록시-3-(1-(2-(이소프로필(4,4,4-트리플루오로부틸)아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-아크릴아미드
114		374	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-프로필아미노-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드

[1426]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
115		373	3-{1-[2-(에틸-헥실-아미노)-에틸]-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드

116		399	3-(1-(2-(부틸-에틸-아미노)-에틸)-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
117		427	3-(1-(2-(에틸-헥실-아미노)-에틸)-2-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
118		401	(E)-3-(1-(2-(디부틸아미노)에틸)-2-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드
119		331	3-[1-(2-디프로필아미노-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
120		359	N-히드록시-3-(1-(2-[이소프로필-(3-메틸-부틸)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드

[1427]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
121		345	3-(1-(2-[(3,3-디메틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
122		345	3-(1-(2-[(2-에틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드

123		415	(E)-3-(1-(2-(비스(3,3-디메틸부틸)아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드
124		359	(E)-3-(1-(2-(다이소부틸아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드
125		331	3-(1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드
126		329	N-히드록시-3-(1-[2-(메틸-펜트-4-에닐-아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴아미드

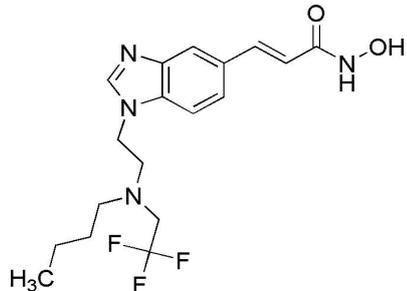
[1428]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
127		373	3-(1-[2-[(3,3-디메틸-부틸)-프로필-아미노]-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드
128		363	3-[1-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-2-메틸술폴닐-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시아크릴아미드
129		373	3-(1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드

130		401	3-[1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
131		485	3-[1-(2-[비스-(3,3-디메틸-부틸)-아미노]-에틸)-2-(2,2-디메틸-프로필)-1H-벤조이미다졸-5-일]-N-히드록시-아크릴아미드
132		317	3-{1-[2-(2,2-디메틸-프로필아미노)-에틸]-1H-벤조이미다졸-5-일}-N-히드록시-아크릴아미드

[1429]

화합물	구조	m/z [M+H] ⁺	명칭
133		359	3-(1-{2-[(2,2-디메틸-프로필)-프로필-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
134		359	3-(1-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-에틸]-2-에틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
135		387	3-(1-[2-[(3,3-디메틸-부틸)-메틸-아미노]-에틸]-2-프로필-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
136		413	3-(1-{2-[(3,3-디메틸-부틸)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-에틸}-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드

137		385	3-(1-(2-[부틸-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일)-N-히드록시-아크릴아미드
-----	---	-----	---

[1430] **생물학적 시험 및 효소 분석**

[1431] **재조합 GST-HDAC 단백질 발현 및 정제**

[1432] 인간 cDNA 라이브러리(library)를, 배양된 SW620 세포를 사용하여 만들었다. 상기 cDNA 라이브러리로부터 인간 HDAC1 암호 부분의 증폭으로, 바큘러바이러스(baculovirus) 발현 pDEST20 벡터로 따로따로 클론을 만들었다(GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). pDEST20-HDAC1 구성체를 DNA 서열측정으로 확인했다. 재조합 바큘러바이러스를, 제조자의 지시에 따라 Bac-To-Bac 법을 사용하여 만들었다(Invitrogen Pte Ltd). 바큘러바이러스 적정량을 플라크(plaque) 시험법으로 약 10⁸ PFU/ml 로 측정했다.

[1433] GST-HDAC1 의 발현을, SF9 세포 (Invitrogen Pte Ltd)를 pDEST20-HDAC1 바큘러바이러스로 MOI=1 에서 48시간 동안 감염시켜서, 수행했다. 용해성 세포 용해물을 미리 균형맞춘 Glutathione Sepharose 4B 비드(Amersham) 와 함께 4 °C 에서 2시간 동안 배양했다. 상기 비드를 PBS 버퍼로 3회 세정했다. 상기 GST-HDAC1 단백질을, 50 mM 트리스(Tris), pH 8.0, 150mM NaCl, 1 % 트리톤(Triton) X-100 및 10mM 또는 20mM 환원된 글루타티온(Glutathione) 을 함유하는 용출 버퍼로 용출했다. 정제된 GST-HDAC1 단백질을, 10 mM 트리스, pH 7.5, 100 mM NaCl 및 3mM MgCl₂ 을 함유하는 HDAC 저장 버퍼와 함께 투석했다. 20% 글리세롤을 정제된 GST-HDAC1 단백질에 첨가한 후, -80 °C 에서 저장했다.

[1434] **IC₅₀ 값의 측정용 생체의 HDAC 분석**

[1435] 분석을 96 웰 포맷에서 수행했고, BIOMOL 형광 기초 HDAC 활성 분석을 적용했다. 25 mM 트리스, pH 7.5, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA, 시험된 화합물, 적당한 농도의 HDAC1 효소, 및 HDAC1 효소용 500 μM 플루데리스(Flur de lys) 유전자 기질을 함유하는 분석 버퍼로 반응물을 구성했고, 실온에서 2시간 동안 배양했다. 플루데리스(Flur de lys) 를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 배양했다. 간단히 말하면, 기질의 탈아세틸화로 인해 디벨로퍼(developer)에 대해 감작되었고, 형광체를 산출했다. 그 형광체는 360 nm 광으로 여기되고 발광 (460 nm) 는 형광측정용 기관 판독기 (Tecan Ultra Microplate detection system, Tecan Group Ltd.) 상에서 탐지된다.

[1436] 분석 소프트웨어, 즉 Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) 는 일련의 데이터로부터 IC₅₀ 을 산출하기 위해 사용되었다. IC₅₀ 은 HDAC 효소 활성의 50% 억제에 필요한 화합물의 농도로서 정의된다.

[1437] 대표적인 화합물의 HDAC 효소 억제 결과는 표 1 (단위는 μmol) 에 나타나 있다.

[1438] **[표 1a]**

[1439] HDAC 1 효소 활성 IC₅₀ (단위: μmol)

화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)
1	0.042	47	0.21	93	0.23
2	0.38	48	0.43	94	0.064
3	0.15	49	0.11	95	0.052
4	0.12	50	0.036	96	0.080
5	0.17	51	0.066	97	0.10
6	0.18	52	0.025	98	0.32
7	0.091	53	0.10	99	0.12
8	0.052	54	0.048	100	0.19
9	0.21	55	0.037	101	0.08
10	0.14	56	0.029	102	0.54
11	0.070	57	0.090	103	0.10
12	0.064	58	0.030	104	0.41
13	0.42	59	0.077	105	0.13
14	0.077	60	0.10	107	0.074
15	0.085	61	0.070	108	0.043
17	0.13	62	0.054	109	0.048
19	0.064	63	0.051	110	0.044
20	0.26	64	0.10	111	0.029
21	0.38	65	0.078	112	0.12
22	0.064	66	0.34	113	0.016
23	0.045	68	0.034	114	0.063
24	0.51	70	0.068	116	0.10
25	0.23	71	0.040	117	0.19
26	0.040	72	0.017	118	0.48
27	0.23	73	0.026	119	0.18
28	0.021	74	0.028	120	0.11
29	0.13	75	0.050	121	0.079
30	0.021	76	0.018	122	0.037
31	0.045	77	0.026	123	0.027
32	0.060	78	0.044	124	0.085
33	0.23	79	0.040	125	0.16
34	0.88	80	0.040	126	0.042
35	0.082	81	0.12	127	0.078
36	0.096	82	0.10	128	0.031

[1440]

[1441]

[표 1b]

화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)
37	0.091	83	0.19	129	0.77
38	0.56	84	0.063	130	0.036
39	0.024	85	0.11	131	0.066
40	0.027	86	0.16	133	0.072
41	0.062	87	0.10	134	0.22
42	0.15	88	0.047	135	0.074
43	0.33	89	0.080	136	0.053
44	0.054	90	0.51	137	0.093
45	0.053	91	0.060	138	0.10
46	0.049	92	0.050		

[1442]

[1443] **GI₅₀ 값의 측정용 세포 기반 증식 분석**

[1444] 인간 결장암 세포주 (Colo205, HCT116), 난소암 세포주 (A2780), 간암 세포주 (HEP3B), 전립선암 세포주 (PC3) 를 ATCC 또는 ECACC 로부터 얻었다. Colo205 세포를, 2 mM L-글루타민, 5 % FBS, 1.0 mM Na 피루베이트, 1 U/ml 의 페니실린 및 1 µg 의 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640 에서 배양했다. HCT116 세포를, 2 mM L-글루타민, 5% FBS, 1 U/ml 의 페니실린 및 1 µg 의 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640 을 함유하는 McCoy's 에서 배양했다. A2780 세포를, 2 mM L-글루타민, 5% FBS, 1 U/ml 의 페니실린 및 1 µg 의 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640 에서 배양했다. HEP3B 세포를, 2 mM L-글루타민, 5% FBS, 1% non essential 아미노산, 1 mM Na 피루베이트, 1 U/ml 의 페니실린 및 1 µg 의 스트렙토마이신을 함유하는 EMEM 에서 배양했다. PC3 세포를, 2 mM L-글루타민, 5% FBS, 1 U/ml 의 페니실린 및 1 µg 의 스트렙토마이신을 함유하는 F12K 에서 배양했다. PC3, Colo205, 및 HCT116 세포를 96-웰 플레이트 내에 1000, 5000 및 6000 세포/웰로 각각 뿌렸다. A2780 및 HEP3B 세포를 96-웰 플레이트 내에 4000 세포/웰로 각각 뿌렸다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂, 24시간 동안 배양했다. 세포를 다양한 농도의 화합물로 처리했다. 그 다음, 세포 성장을, CyQUANT[®] 세포 증식 분석기(Invitrogen Pte Ltd)를 사용하여 모니터했다. 선량 반응(Dose response) 곡선을 그려서, 화합물에 대해 GI₅₀ 값을 XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA)로 측정했다. GI₅₀ 은 세포 성장의 50% 억제에 필요한 화합물의 농도로서 정의된다.

[1445] 대표적인 화합물의 세포 또는 성장 억제 활성 결과는 표 2 및 3에 나타나 있다. 데이터에 따르면, 본 발명의 화합물은 중앙 세포 성장의 억제에서 활성을 보여준다.

[1446] **[표 2]**

[1447] Colo205 세포에서의 세포 또는 성장 억제 활성 (단위: μmol)

화합물	GI ₅₀ (μM)	화합물	GI ₅₀ (μM)	화합물	GI ₅₀ (μM)
1	0.50	47	3.6	93	2.14
2	2.12	48	0.78	94	0.60
3	2.22	49	1.75	95	0.57
4	2.62	50	0.17	96	0.70
5	2.58	51	0.26	97	0.67
6	2.69	52	0.21	99	1.89
7	0.81	53	1.05	100	2.25
8	0.56	54	0.46	101	2.44
9	1.87	55	0.91	102	2.08
10	1.77	56	0.90	103	0.48
11	0.48	57	0.65	104	1.99
12	0.51	58	0.38	105	1.77
13	5.5	59	2.28	107	0.63
14	0.63	60	2.48	108	0.44
15	1.50	61	1.32	109	0.49
17	1.19	62	2.60	110	1.74
19	0.53	63	0.54	111	0.21
20	2.66	64	0.73	112	0.88
21	2.51	65	0.56	113	0.61
22	0.75	66	8.8	114	0.72
23	0.19	68	0.52	116	0.70
24	2.99	70	7.0	117	1.80
25	2.38	71	0.24	118	1.88
26	0.37	72	0.16	119	0.77
27	1.42	73	0.23	120	0.49
28	0.18	74	0.55	121	0.49
29	1.92	75	1.20	122	0.15
30	0.31	76	0.29	123	0.15
31	0.42	77	0.67	124	0.54
32	0.74	78	0.54	125	0.68
33	2.11	79	0.45	126	0.42

[1448]

[1449] [표 2b]

화합물	GI ₅₀ (μM)	화합물	GI ₅₀ (μM)	화합물	GI ₅₀ (μM)
34	4.4	80	1.37	127	0.34
35	0.66	81	1.00	128	0.14
36	0.86	82	1.23	129	3.9
37	1.09	83	4.9	130	0.15
38	1.94	84	1.03	131	0.33
39	0.23	85	1.52	133	0.56
40	0.16	86	2.08	134	2.30
41	0.92	87	1.07	135	0.26
42	0.98	88	0.55	136	0.39
43	1.86	89	0.87	137	1.97
44	0.87	90	8.1	138	1.96
45	0.54	91	2.40		
46	0.48	92	1.82		

[1450]

[1451] [표 3]

[1452] 다양한 세포주에서의 세포 또는 성장 억제 활성

화합물	세포주			
	HCT116	A2780	PC3	HEP3B
1	++	+++	+++	++
7	+	+	++	
8	++	++	+++	+
22	+	+++	+++	
23	++	+++	+++	
30	++	+++	+++	
40	+++	+++	+++	
44	+	++	+++	
46	+++	+++	+++	++
50	+++	+++	+++	
52	+++	+++	+++	
58	+++	+++	+++	+++
71	+++	+++	+++	
111				+++
130	+++	+++	+++	

[1453]

[1454] ("+++": GI₅₀ < 0.5 μM, "++": GI₅₀ 0.5 - 1.0 μM, "+" GI₅₀ 1.0 μM - 5.0 μM)

[1455] 히스톤 H3 아세틸화 분석

[1456] 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제의 특징은 히스톤의 아세틸화 레벨의 증가이다. H3, H4 및 H2A 를 포함하는 히스톤 아세틸화를 면역 블로팅(immuno-blotting; 웨스턴 블롯(western-bolt)) 으로 탐지할 수 있다. Colo205 세포, 약 5×10⁵ 개의 세포를 24시간 동안 배양된 상기의 배지에 뿌리고, 계속해서 HDAC 억제제 및 포지티브 컨트롤(positive control)로 μM 최종 농도에서 처리했다. 24시간 후, 세포를 거둬들이고, Sigma Mammalian Cell Lysis Kit 의 지시에 따라 분리했다. 단백질 농도를, BCA 법 (Sigma Pte Ltd) 을 사용하여 정량화했다. 단백질 용해물을, 4-12% 비스-트리스 SDS-PAGE 겔 (Invitrogen Pte Ltd) 를 사용하여 분리했고, PVDF 막 (BioRad Pte Ltd) 상에 옮겼다. 그 막을, 아세틸화 히스톤 H3 (Upstate Pte Ltd)에 특이적인 1차 항체를 사용하여 탐침으로 조사했다. 탐지 항체, FRP 와 결합된 고트 안티라빗(goat anti rabbit) 항체를,

(Pierce Pte Ltd) 의 지시에 따라 사용했다. 막으로부터 탐지 항체를 제거한 후, HRP 의 탐지용 개선된 화학 발광 기질(Pierce Pte Ltd)을 막 상에 첨가했다. 기질을 제거한 후, 막을, X선 필름 (Kodak) 에 1초 - 20분 동안 노출했다. X선 필름을, X선 필름 프로세서를 사용하여 현상했다. 현상된 필름 상에서 관찰된 각 밴드의 밀도를, UVP Bioimaging 소프트웨어 (UVP, Inc, Upland, CA) 를 사용하여 정량적으로 분석할 수 있었다. 그 다음, 그 값을, 단백질의 발현을 얻기 위해 상응하는 샘플에서 액틴의 밀도에 대해서 표준화했다.

[1457] 아세틸화 히스톤 H3 항체를 사용하는 면역 블로팅 분석의 결과는 본 발명의 대표적인 화합물에 대해 표4에 나타나 있다.

[1458] [표 4]

화합물	히스톤 아세틸화 활성 (Histone-3)	화합물	히스톤 아세틸화 활성 (Histone-3)	화합물	히스톤 아세틸화 활성 (Histone-3)
1	활성	30	활성	49	활성
2	활성	32	활성	50	활성
3	활성	35	활성	52	활성
7	활성	36	활성	55	활성
8	활성	37	활성	58	활성
11	활성	39	활성	63	활성
12	활성	40	활성	65	활성
14	활성	41	활성	68	활성
17	활성	42	활성	71	활성
19	활성	44	활성	74	활성
22	활성	45	활성	130	활성
26	활성	46	활성		
28	활성	48	활성		

[1459]

[1460] 이들 데이터에 따르면, 본 발명의 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소를 억제하고, 이에 따라 H3와 같은 아세틸화 히스톤이 축적된다.

[1461] **마이크로솜 안정성의 측정**

[1462] 간 마이크로솜을 사용하는 생체의 물질대사 안정성 측정은 생체내 간 클리어런스(clearance)의 예보, 및 P450 유사효소에 의해 중개되는 상(phase) I 생물학적 변성 반응을 향한 화합물 안정성에 도움이 된다.

[1463] 풀드(Pooled) 인간 간 마이크로솜 (HLM 을 BD Gentest (BD BioSciences)로부터 구매했다). 배양은 100 mM 포테슘 포스페이트 버퍼 (pH 7.4) 중 시험 화합물 (5 μM) 또는 대조군 화합물 (Verapamil), NADPH 산출 시스템 용액 A (25 mM NADP⁺, 66 mM 글루코스-6-포스페이트, H₂O 중 66 mM MgCl₂), NADPH 산출 시스템 용액 B (5 mM 소듐 시트레이트 중 40 U/ml 글루코스-6-포스페이트 탈수소효소) 및 1.0 mg/ml 마이크로솜 단백질로 각각 구성되었다. 샘플을 0, 5, 15, 30, 45, 60분 동안 배양했다. 반응을 빙냉의 80% 아세토니트릴 및 20% DMSO 로 종결했다. 계속해서 샘플을 4℃ 에서 15분 동안 2,000 rpm 에서 원심분리했다. 100 μL 의 상청액을 분석용 LCMS 플레이트에 이송했다. 정량 분석 전에, 화합물을 LC/MS 분석기에 넣어 최적의 MS 상태를 얻었다. 액체 크로마토그래피를 Luna C18 칼럼 (Phenomenex U.S.A, Torrance, CA) (2×50mm, 5 μM) 상에서 수행했다. 각 시점에서 남아 있는 화합물의 % (면적) 은 시간 0분에 대해 계산된다. 시간(분)에 대해 잔류하는 % 플롯팅(plotting)하여 곡선을 얻고 프리즘 소프트웨어(Prism software)를 사용하여 t_{1/2} 을 얻는다. 이들은 표5 에

나타나 있다.

[1464] [표 5]

화합물	t _{1/2} (min)	화합물	t _{1/2} (min)
1	>30	52	>30
2	>30	58	>30
8	>30	63	>30
11	>30	68	>30
12	>30	71	>30
14	>30	74	>30
19	>30	78	>30
35	>30	80	>30
40	>30	88	>30
44	>30	108	>30
46	>30	130	>30

[1465]

[1466] 상기 화합물에 대한 생체의 t_{1/2}(분)>30 측정에 따르면, 물질대사에 기인한 화합물의 클리어언스를 향한 기로 인해 생체내 상태에서 낮고 이에 따라 더 긴 반감기 및 증가된 노출의 화합물을 얻는데 도움이 된다.

[1467] 상기 결과는, 식 (1) 의 화합물이 인간 간 마이크로솜 분석에서 물질대사적으로 안정하다는 것을 나타낸다. 적당한 물리화학적 성질, 예를 들어, 분자량, logP 및 고용해도와 함께, 상기 화합물은, 정맥주사로, 특히 구강으로 투여될 때, 신체에 대해 적당한 약리 노출 및 효과를 나타낼 수 있다.

[1468] **생체내 약동학(PK) 연구**

[1469] 화합물을, 정맥(IV) 투여로, 1 mg/ml 로 적당한 용액 (염수, 또는 염수 중 DMA 및 Cremaphor) 에, 또는 구강 투여로, 5 mg/ml 로 물 중 0.1% Tween 80, 0.5% 메틸 셀룰로스에 용해시켰다. 시점 당 3그룹의 체중으로 마우스를 임의로 추출했다. 마우스의 꼬리 정맥을 통해 단일 IV 복용량(10 mg/kg)을 투여했고, 또는 위관을 통해 단일 구강 복용량(50 mg/kg)을 투여했다. 예정된 시점(예비복용, 5 또는 10, 30분, 1, 2, 4, 8, 및 24시간)에서, 1그룹의 마우스를 과량의 CO₂ 로 죽이고, 혈액 샘플을 심장천자(cardiac puncture)로 수집했다. 혈액 샘플을 10분 동안 3000 rpm 에서 원심분리하여 플라즈마를 분리하고, 플라즈마를, LC/MS/MS 로 분석할 때까지 -80 °C 에서 냉동했다. 샘플 분석 전에, 그 방법을 LC/MS/MS 분석을 위해 개발했다. 방법은 검정 표준의 단일 응답을 위해 확인되었고, ~15시간 하루 동안 및 양일간 검정 곡선의 오토샘플러(auto-sampler) 안정성 및 양일간 검정 곡선은 블랭크 플라즈마를 제외한 8개의 검정 표준을 사용한다. 트리플레이트 중 3개의 상이한 농도에서의 QC 샘플을 만들어서 정확성 및 정밀성을 측정했다. 추출된 QC 샘플을 미추출 샘플과 비교하여 분석물의 추출 효율을 측정했다. LLOQ 를, 1 ng/mL 및 2 ng/mL 의 트리플레이트 샘플의 사용으로 측정하여 낮은 정확성 및 정밀성을 얻었다. 샘플을 확인된 방법으로 분석했다. 데이터를, WinNolin 4.0 소프트웨어 (Pharsight, Mountain View, CA, USA)을 사용하는 논컴파트먼트 모델(non-compartmental model)로 분석했다. 플라즈마 화합물 농도-시간 프로파일의 평균 값을 마우스 PK 연구에서 사용했다.

[1470] 생체내 의약의 전부 노출에 대한 정보를 제공하는 PK 파라미터 AUC_{0-마지막} 은 항암 화합물의 효능의 예측에 도움이 되는 주요 PK/PD 파라미터 중의 하나이다. AUC 값이 높을수록, 생체의 효능에서와 마찬가지로 화합물의 생체내 효능이 더 좋다. 표5 중 선택된 화합물의 약동학 데이터는 하기의 표6에 나타나 있다.

[1471] [표 6]

[1472] 대표적인 약동학 데이터 [화합물은 염산염 형태(2HCl) 였고, 50 mg/kg, p.o. 로 복용됨]

화합물	AUC _{0-last} (ng.h/ml)
1	1868
8	1836
130	1050

[1473]

[1474] 표6의 데이터에 따르면, 적합한 물리화학적 성질, 예를 들어 분자량, logP, 및 고용해도와 함께 표5의 대표적인 화합물에 의해 나타난 물질대사 안정성을 갖는 화합물은 구강으로 투여될 때 동물의 적합한 약리 노출 및 효과를 얻을 수 있는 것을 추가로 설명한다.

[1475] **HDAC 억제제의 생체내 항신생물 (즉, 항종양) 효과:**

[1476] 그 다음, 본 발명의 화합물의 효능을, 종양 이종이식 연구로 측정할 수 있다. 종양 이종이식 모델은 생체내 암 모델에 통상적으로 사용되는 것 중의 하나이다.

[1477] 이 연구에서, 12 - 14 주령의 실험용 마우스 암컷 (athymic nude mice; Harlan)에 옆구리의 피하로 5×10^6 세포의 HCT116 인간 클론 암 세포, 5×10^6 세포의 A2780 인간 난소암 세포, 또는 5×10^6 세포의 PC3 전립선 암 세포를 이식했다. 종양의 크기가 100 mm^3 에 도달할 때, 이종이식 실험용 마우스는 다양한 처리 그룹으로 썬을 이룰 것이다. 선택된 HDAC 억제제를 적당한 비클(vehicle) 에 용해시키고, 이종이식 실험용 마우스에 복막 또는 구강으로 14-21일 동안 매일 투여했다. 투여량은 0.01 ml/체중 1 g 이다. 포지티브 컨트롤로서 사용될 수 있는 파클리탁솔(Paclitaxol)은 적당한 비클 내에 정맥내 투여를 위해 준비된다. 파클리탁솔의 투여량은 0.01 ml/체중 1 g 이다. 종양 부피는 하기 식으로 주사 후 2일에 한 번 또는 1주일에 2번 계산한다: 부피 (mm^3) = $(w^2 \times L)/2$ (여기서, w 는 HCT116, 또는 A2780, 또는 PC3 종양의 폭(mm)이고, L 은 길이(mm)임). 테스트된 본 발명의 화합물은 비클(vehicle)만으로 처리된 대조군에 대해 종양 부피에서 상당한 감소를 보여준다. 비클 처리 대조군에 대한 아세틸화 히스톤은 축적될 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물이 암과 같은 증식성 질병의 처리에 효과적이라는 것을 알 수 있다.

[1478] 본 발명에 기재된 특정 구현예의 상세한 것은 제한되는 것을 이해되어서는 안된다. 다양한 동등물 및 변형은 본 발명의 본질 및 범위를 벗어나지 않으면서 만들어 질 수 있고, 그와 같은 동등한 구현예는 본 발명의 일부인 것으로 이해된다.