



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0132345
(43) 공개일자 2015년11월25일

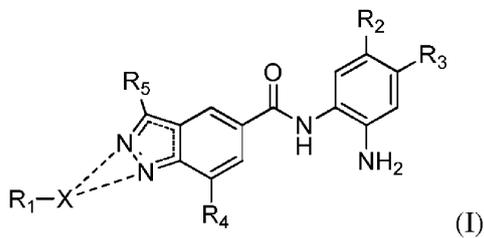
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 231/56 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7028913</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년10월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/027633</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/143666
국제공개일자 2014년09월18일</p> <p>(30) 우선권주장
61/800,170 2013년03월15일 미국(US)
61/863,235 2013년08월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
바이오마린 파머수티컬 인크.
미합중국, 캘리포니아 94949, 노바토, 디지털 드
라이브 105</p> <p>(72) 발명자
자크, 빈센트
미국, 메사추세츠주 02144, 소머빌, #2, 로저스
에비뉴 118
루셰, 제임스, 알.
미국, 메사추세츠주 01702, 프레이밍햄, 브리검
로드 18</p> <p>(74) 대리인
김영철, 김 순 영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 124 항

(54) 발명의 명칭 HDAC 저해제

(57) 요약

하기 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 사용하여 히스톤 데아세틸라제("HDAC") 효소(예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)를 저해하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/416 (2013.01)

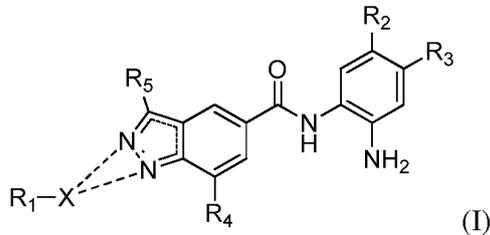
C07D 401/06 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



식 중,

R_1-X 는 고리 질소 원자 중 오직 하나에 부착되고;

X 는

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

(ii) 직접 결합; 또는

(iii) $C=O$, $C(R^j)_2-C(=O)$, $C(=O)-C(R^j)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ 또는 $NR^k-C(=O)$ 이며;

Y 는 결합, $CR^c=CR^d$, O , NR^e 또는 $S(O)_m$ 이고;

A 및 B 는 각각 독립적으로 결합, O , NR^f 또는 $S(O)_m$ 이며;

a 는 1, 2 또는 3이고;

b 는 0, 1, 2 또는 3이며;

m 은 0, 1 또는 2이고;

R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6$ 알킬), $OCO-(C3-C6$ 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되거나;

하기 중 하나 이상은 R^a 및 R^b 와 관련하여 적용될 수 있으며:

임의의 2개의 R^a 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 함께 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O, $S(O)_m$ 및 NR^e 로부터 선택되거나;

하나의 R^a 및 하나의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하며, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; $S(O)_m$ 및 NR^e 로부터 선택되거나;

임의의 2개의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 고리 원자 중 하나는 O; $S(O)_m$ 및 NR^e 로부터 선택되며;

R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C5 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6$ 알킬), $OCO-(C3-C5$

사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 선택되거나;

R^c 및 R^d 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C5-C7 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로 사이클릴을 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 1개 또는 2개는 O, S(O)_m 및 NR^g로부터 독립적으로 선택되며;

R^e , R^f , R^g 및 R^h 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, -C(=O)H, -C(=O)R^h, C(=O)O(C1-C6 알킬), C(=O)N(Rⁱ)₂ 및 SO₂-R^h로부터 독립적으로 선택되고; R^h 는 C1-C6 알킬, CH₂-(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH₂-(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 선택되며; R^i 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, CH₂-(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH₂-(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

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

R^j -C-R^j는 C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 함께 형성하며, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^j로부터 선택되고;

$R^{j'}$ 및 R^k 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, -C(=O)H, -C(=O)R^m, C(=O)O(C1-C6 알킬), C(=O)N(Rⁿ)₂ 및 SO₂-R^m로부터 독립적으로 선택되며, R^m 은 C1-C6 알킬, CH₂-(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH₂-(C6-C10아릴) 및 C6-C10아릴로부터 선택되고; R^n 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, CH₂-(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH₂-(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 독립적으로 선택되며, R^m 및 Rⁿ 내의 아릴 및 헤테로아릴 부분은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 치환기 F, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 또는 사이아노로 임의로 치환될 수 있고;

추가로

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

(b) b가 0 또는 1일 때, A 및 B는 둘 다 이중원자일 수 없고;

(c) A 또는 B가 질소 고리 원자에 대한 X의 연결 지점으로 작용할 때, A 또는 B는 이중원자일 수 없으며;

R1은

(i) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임);

(ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는

(iii) 각각 1개 내지 6개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;

(iv) 1개 내지 6개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임);

(v) 수소이고;

R4는 H 또는 R^o이며, R^o의 각각의 경우는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; -N*(R^o)₂(여기서, R^o-N*-R^o는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의

고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 포밀; 포밀(C₁-C₄) 알킬; 사이아노; 사이아노(C₁-C₄) 알킬; 벤질; 벤질옥시; (헤테로사이클릴)-(C0-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, 상기 알킬 부분이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R에 대한 부착 지점으로서 작용하고, 상기 알킬 부분이 존재하지 않을 때, 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함); 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^{o''} 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^{o''}로 임의로 치환됨); SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{o''}의 각각의 경우는 할로겐; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 포밀; 포밀(C₁-C₄) 알킬; 사이아노; 사이아노(C₁-C₄) 알킬; 벤질; 벤질옥시; (헤테로사이클릴)-(C0-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, 상기 알킬 부분이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로서 작용하고; 상기 알킬 부분이 존재할 않을 때, 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함); 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-(C1-C6 알킬) 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

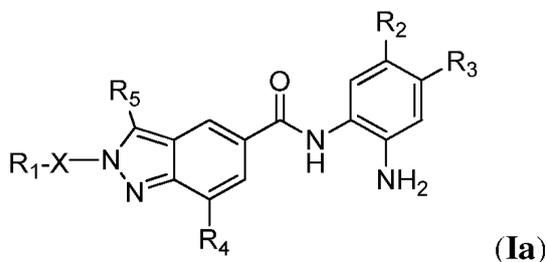
R5는 수소, 할로겐; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; (C1-C6 알킬)C(O)-; 포밀; 포밀(C₁-C₄) 알킬; 사이아노; 사이아노(C₁-C₄) 알킬; 벤질; (헤테로사이클릴)-(C0-C6)알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며, 상기 알킬 부분이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로서 작용하고; 상기 알킬 부분이 존재할 않을 때, 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함); 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^{o''} 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^{o''}로 임의로 치환됨); SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및 나이트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R2는 H, F, Cl, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, 페닐; 또는 1개 내지 3개의 R^o로 치환된 페닐로부터 선택되며;

R3은 H, F 또는 Cl이다.

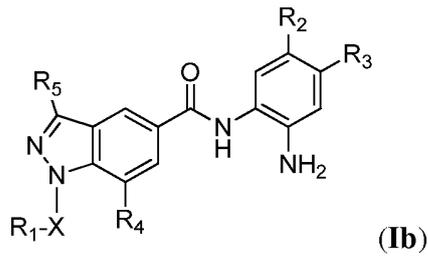
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 하기 화학식 (Ia)를 갖는 화합물 또는 염:



청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 하기 화학식 (Ib)를 갖는 화합물 또는 염:



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ 인 화합물 또는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, A가 결합이거나, B가 결합이거나, A 및 B 둘 다가 각각 결합인 화합물 또는 염.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6 \text{ 알킬})$, $OCO-(C3-C6 \text{ 사이클로알킬})$, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H인 화합물 또는 염.

청구항 9

제4항에 있어서, Y는 결합인 화합물 또는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, A는 결합, O 또는 NR^c 인 화합물 또는 염.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, A는 결합인 화합물 또는 염.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6 \text{ 알킬})$, $OCO-(C3-C6 \text{ 사이클로알킬})$, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H인 화합물 또는 염.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, a는 1인 화합물 또는 염.

청구항 16

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, b는 0인 화합물 또는 염.

청구항 17

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, X는 CH_2 인 화합물 또는 염.

청구항 18

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, b는 1, 2 또는 3인 화합물 또는 염.

청구항 19

제9항 내지 제15항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $(CH_2)_{2-4}$ 인 화합물 또는 염.

청구항 20

제4항에 있어서, Y는 $CR^c=CR^d$ 인 화합물 또는 염.

청구항 21

제20항에 있어서, CR^c 와 CR^d 사이의 이중 결합은 트랜스 구성을 갖는 화합물 또는 염.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, R^c 및 R^d 는 각각 H인 화합물 또는 염.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, A는 결합이거나, B는 결합이거나, A 및 B는 각각 결합인 화합물 또는 염.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , OCO -(C1-C6 알킬), OCO -(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로 부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H인 화합물 또는 염.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, (i) a가 1 또는 2인 경우 및 (ii) b가 0 또는 1인 경우 중 하나 또는 둘 다가 적용되는 화합물 또는 염.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, b는 0인 화합물 또는 염.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^a)_2-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_2-$ 인 화합물 또는 염.

청구항 30

제4항에 있어서, Y는 0인 화합물 또는 염.

청구항 31

제4항에 있어서, Y는 NR^e 인 화합물 또는 염.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, A가 결합이거나, B가 결합이거나, A 및 B가 각각 결합인 화합물 또는 염.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $\text{OCO}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 알킬})$, $\text{OCO}-(\text{C}3-\text{C}6 \text{ 사이클로알킬})$, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로 부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 35

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H인 화합물 또는 염.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, a는 2 또는 3이고, b는 임의로 0이 아닌 화합물 또는 염.

청구항 37

제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_{2-3}$ 인 화합물 또는 염.

청구항 38

제4항, 제5항, 제9항 내지 제11항, 제15항, 제16항, 제18항, 제20항 내지 제23항, 제27항, 제28항 및 제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 중 하나 이상이 적용되는 화합물 또는 염:

임의의 2개의 R^a 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 함께 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O, S(O)_m 및 NR^f 로부터 선택되는 것; 또는

하나의 R^a 및 하나의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O, S(O)_m 및 NR^f 로부터 선택되는 것; 또는

임의의 2개의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 고리 원자 중 하나는 O, S(O)_m 및 NR^g로부터 선택되는 것.

청구항 39

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X는 결합인 화합물 또는 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐인 화합물 또는 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬인 화합물 또는 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화합물 또는 염.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 사이클로프로필인 화합물 또는 염.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 비치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화합물 또는 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 비치환된 사이클로프로필인 화합물 또는 염.

청구항 46

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴인 화합물 또는 염.

청구항 47

제1항 내지 제39항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸인 화합물 또는 염.

청구항 48

제1항 내지 제39항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 비방향족 고리에 융합된 페닐 고리를 함유하고, 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, C8-C10 아릴인 화합물 또는 염.

청구항 49

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자인 화합물 또는 염.

청구항 50

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 헤테로아릴이고, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자인 화합물 또는 염.

청구항 51

제1항 내지 제39항 및 제49항 중 어느 한 항에 있어서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 8개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 이환식 헤테로아릴이고, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자인 화합물 또는 염.

청구항 52

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴이고, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자인 화합물 또는 염.

청구항 53

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, **R1**은 H인 화합물 또는 염.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, **R4**는 H 또는 할로인 화합물 또는 염.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, **R4**는 H인 화합물 또는 염.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, **R5**는 H인 화합물 또는 염.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, **R2**는 수소이고, **R3**은 F 또는 Cl인 화합물 또는 염.

청구항 59

제1항 내지 제56항 및 제58항 중 어느 한 항에 있어서, **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로인 화합물 또는 염.

청구항 60

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, **R2** 및 **R3**은 각각 수소인 화합물 또는 염.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, **R^o**는 각각 독립적으로 할로겐; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C1-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; -N*(R^o)₂(여기서, R^o-N*-R^o'는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 사이아노; 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는

O, N, N-H, N-R^{o''} 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^{o''}로 임의로 치환됨); 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R^o는 각각 독립적으로 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^o는 각각 독립적으로 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는

(i) -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-;

(ii) 직접 결합; 또는

(iii) C=O, C(R^j)₂-C(=O), C(=O)-C(R^j)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k 또는 NR^k-C(=O)이고;

R1은

(i) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임);

(ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴;

(iii) 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;

(iv) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임); 또는

(v) 수소이며;

R^o는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; -N^{*}(R^o)₂(여기서, R^o-N^{*}-R^o'는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임); 사이아노; 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^{o''} 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^{o''}로 임의로 치환됨); 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) R2 및 R3은 각각 수소가거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 65

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고;

R1은

(i) 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^\circ$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);

(ii) 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는

(iii) 각각 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;

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

(v) 수소이며;

R° 는 할로겐; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; $-N^*(R^{\circ'})_2$ (여기서, $R^{\circ'}-N^*-R^{\circ'}$ 는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 사이아노; 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^{\circ''}$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 $R^{\circ''}$ 로 임의로 치환됨); 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소이거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 66

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고, **Y**는 결합이며;

R1은

(i) 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^\circ$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);

(ii) 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는

(iii) 각각 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;

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

(v) 수소이고;

R^o는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R4는 수소 또는 할로이고;

R5는 수소이며;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 67

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-이고, Y는 결합이며, R^a 및 R^b의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;

R1은

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

(ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는

(iii) 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;

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

(v) 수소이며;

R^o는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 68

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는

(i) -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-;

(ii) 직접 결합; 또는

(iii) C=O, C(R^j)₂-C(=O), 또는 C(=O)-C(R^j)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k 및 NR^k-C(=O)이고;

R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐이며;

R^o는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 69

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고;

R1은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C3-C10사이클로알킬 또는 C3-C10사이클로알케닐이며;

R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; $-N^*(R^{o'})_2$ (여기서, $R^{o'}-N^*-R^{o'}$ 는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임); 사이아노; 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^{o''}$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 $R^{o''}$ 로 임의로 치환됨); 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 70

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고;

R1은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C3-C10사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐이며;

R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 71

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고, **Y**는 결합이며;

R1은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐이고;

R^o 는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R4는 수소 또는 할로이고;

R5는 수소이며;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 72

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고, Y는 결합이며, R^a 및 R^b의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;

R^o는 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10사이클로알킬 또는 C3-C10사이클로알케닐이며;

R^o는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 73

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

(ii) 직접 결합; 또는

(iii) C=O, C(R^j)₂-C(=O), 또는 C(=O)-C(R^j)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k 및 NR^k-C(=O)이고;

R1은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이며; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이고;

R^o는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R4는 수소 또는 할로이고;

R5는 수소이며;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 74

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고;

R1은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아틸이며; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^{\circ}$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이고;

R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R4는 수소 또는 할로이고;

R5는 수소이며;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 75

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고, **Y**는 결합이며;

R1은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아틸이고; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^{\circ}$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이며;

R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 76

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고, **Y**는 결합이며, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;

R1은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아틸이며; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^{\circ}$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이고;

R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R4는 수소 또는 할로이고;

R5는 수소이며;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 77

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

(ii) 직접 결합; 또는

(iii) $C=O$, $C(R^j)_2-C(=O)$, $C(=O)-C(R^j)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ 및 $NR^k-C(=O)$ 이고;

R1은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이며;

R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO_2 -(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소이거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 78

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고;

R1은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이며;

R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO_2 -(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소이거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 79

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고;

R1은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이며;

R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO_2 -(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 80

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고, Y는 결합이며;

R1은 1개 내지 3개의 R°로 임의로 치환된 C6-C10 아틸이고;

R°는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C1-C4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

청구항 81

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고, Y는 결합이며, R^a 및 R^b의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;

R1은 1개 내지 3개의 R°로 임의로 치환된 C6-C10 아틸이며;

R°는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C1-C4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

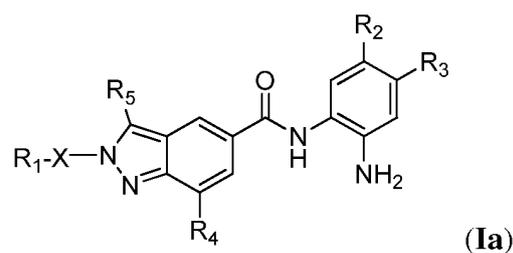
R4는 수소 또는 할로이며;

R5는 수소이고;

(i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소인 화합물 또는 염.

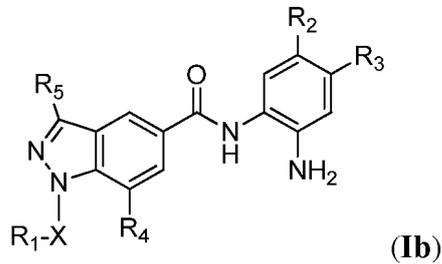
청구항 82

제64항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 하기 화학식 (Ia)를 갖는 화합물 또는 염:



청구항 83

제64항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 하기 화학식 (Ib)를 갖는 화합물 또는 염:



청구항 84

제64항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, A는 결합인 화합물 또는 염.

청구항 85

제64항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b의 각각의 경우는 H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 염.

청구항 86

제64항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 및 R^b의 각각의 경우는 H인 화합물 또는 염.

청구항 87

제64항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, a는 1인 화합물 또는 염.

청구항 88

제64항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, b는 0인 화합물 또는 염.

청구항 89

제64항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, X는 CH₂인 화합물 또는 염.

청구항 90

제64항 내지 제87항 및 제89항 중 어느 한 항에 있어서, b는 1, 2 또는 3인 화합물 또는 염.

청구항 91

제64항 내지 제88항 및 제90항 중 어느 한 항에 있어서, X는 (CH₂)₂₋₄인 화합물 또는 염.

청구항 92

제64항 내지 제72항 및 제82항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R₁은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬인 화합물 또는 염.

청구항 93

제92항에 있어서, R₁은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화합물 또는 염.

청구항 94

제93항에 있어서, R₁은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 사이클로프로필인 화합물 또는 염.

청구항 95

제93항에 있어서, R1은 비치환된 C3-C6 사이클로알킬인 화합물 또는 염.

청구항 96

제95항에 있어서, R1은 비치환된 사이클로프로필인 화합물 또는 염.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 화합물은 A1 내지 A16으로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 99

제97항에 있어서, 상기 화합물은 A6 내지 A8, A10 및 A12로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 100

제97항에 있어서, 상기 화합물은 A1, A4 내지 A8 및 A13 내지 A15로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 101

제97항에 있어서, 상기 화합물은 A2, A3, A9 및 A10으로부터 선택된 화합물 또는 염.

청구항 102

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, -X-R₁은 할로 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 CH₂페닐인 화합물 또는 염.

청구항 103

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, -XR₁은 할로 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 CH₂피리딜인 화합물 또는 염.

청구항 104

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, -XR₁은 CH₂사이클로알킬이고, 상기 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로부터 선택되고, C1-C3알킬, C1-C3알콕시 및 할로 중 하나 이상으로 임의로 치환된 화합물 또는 염.

청구항 105

제104항에 있어서, -XR₁은 C1-C3알킬, C1-C3알콕시 및 할로 중 하나 이상으로 임의로 치환된 CH₂사이클로프로필인 화합물 또는 염.

청구항 106

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, -XR₁은 메틸 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 CH₂피라졸릴인 화합물 또는 염.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, R₂ 및 R₃은 각각 수소인 화합물 또는 염.

청구항 108

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 수소이고, R₃은 F 또는 Cl인 화합물 또는 염.

청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, R₄는 수소인 화합물 또는 염.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 111

HDAC3을 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제110항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 HDAC3을 선택적으로 저해하는 방법.

청구항 113

HDAC1 또는 HDAC2를 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제110항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 HDAC1 또는 HDAC2를 선택적으로 저해하는 방법.

청구항 115

HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제110항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 116

HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제110항의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 117

HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제110항의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 118

HDAC1, HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제110항의 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 119

신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증; 및 약물 중독의 치료를 필요로 하는 환자에서 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스(Pitt Hopkins), 척수성 및 연수성 근 위축, 알츠하이머병으로부터 선택된 신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증; 및 약물 중독을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제110항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 120

제119항에 있어서, 상기 장애는 프리드라이히 운동실조인 방법.

청구항 121

제119항에 있어서, 상기 장애는 헌팅턴병인 방법.

청구항 122

약제의 제조에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 123

HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애, HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 또는 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 알츠하이머병으로부터 선택된 신경학적 장애; 미생물 또는 바이러스 감염을 포함하는 감염; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증 및 약물 중독의 치료를 위한, 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 124

HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애, HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 또는 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스, 척수성 및 연수성 근 위축, 알츠하이머병으로부터 선택된 신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증 및 약물 중독의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 가출원 제61/800,170호 및 2013년 8월 7일자로 출원된 미국 가출원 제61/863,235호의 이익(이들의 개시내용은 그 전문이 참고로 포함됨)을 주장한다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 히스톤 데아세틸라제("HDAC") 효소(예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)를 저해할 수 있는 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 현재까지, 18개의 HDAC가 인간에서 확인되었고, 인간에서 18개의 히스톤 데아세틸라제(HDAC)가 기능이 불필요하지 않는다는 증거가 증가하고 있다. HDAC는 효모 단백질에 대한 이의 상동성에 기초하여 3개의 주요 그룹으로 분류된다. I형은 HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC8을 포함하고, 효모 RPD3에 대한 상동성을 갖는다. HDAC4, HDAC5, HDAC7 및 HDAC9는 IIa형에 속하고, 효모 HDAC1에 대한 상동성을 갖는다. HDAC6 및 HDAC10은 2개의 촉매 자리를 함유하고, IIb형으로 분류되지만, HDAC11은 I형 및 II형 데아세틸라제 둘 다가 공유하는 이의 촉매 중심에서 보존된 잔기를 갖고, IV중에 위치한다. 이 HDAC는 이의 촉매 자리에서 아연을 함유하고, 트리코스타틴 A(TSA) 및 보리노스타트[수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA)]와 같은 화합물에 의해 저해된다. III형 HDAC는

시르투인으로 공지되어 있다. 이것은 효모 Sir2에 대한 상동성을 갖고, 보조인자로서 NAD⁺를 요하고, 촉매 자리에서 아연을 함유하지 않는다. 일반적으로, 아연 의존적 HDAC의 HDAC 저해제는 Zn 결합 기, 및 표면 인식 도메인을 포함한다.

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

[0007] 염색질 변형을 통해 유전자 발현을 변경하는 것은 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 효소를 저해함으로써 성취될 수 있다. 히스톤 아세틸화 및 탈아세틸화가 세포에서의 전사 조절(세포 분화, 증식 및 아포토시스에서의 주요 사건)이 성취되는 기전인 증거가 있다. 뉴클레오솜에서 코일로 된 DNA에 대한 히스톤 단백질의 친화도를 변경함으로써 염색질의 구조의 변경을 통해 이 효과가 발생하는 것으로 가정된다. 히스톤 단백질의 저아세틸화(hypoacetylation)는 히스톤과 DNA 포스페이트 골격의 상호작용을 증가시키는 것으로 생각된다. 히스톤 단백질과 DNA 사이의 더 치밀한 결합은 DNA가 전사 조절 요소 및 기계에 접근 가능하지 않게 할 수 있다. HDAC는 코어 히스톤의 N 말단 연장 내에 존재하는 라이신 잔기의 ε-아미노기로부터 아세틸기의 제거를 촉매화하여, 히스톤의 저아세틸화, 및 전사 기계 및 조절 요소의 차단을 발생시키는 것으로 밝혀졌다.

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

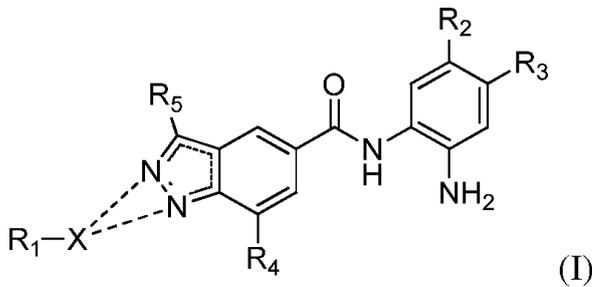
[0009] 이 증거는 다양한 유형의 암을 치료하는 데 있어서의 HDAC 저해제의 용도를 지지한다. 예를 들어, 보리노스타트(수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA))는 경피 T 세포 림프종을 치료하는 것으로 FDA에 의해 승인받았고, 고형 및 혈액학적 종양의 치료를 위해 조사되고 있다. 추가로, 다른 HDAC 저해제는 급성 골수성 백혈병, 호지킨병, 골수형성이상 증후군 및 고형 종양 암의 치료를 위해 개발 중에 있다. 선택적 HDAC1/2 저해제는 B 세포 급성 림프아구성 백혈병(B-ALL)을 치료하는 데 또한 유용할 수 있다(Stubbs, et al., Selective Inhibition of HDAC1 and HDAC2 is a Potential Therapeutic Option for B-ALL, Molecular Pharmacology, Drug Resistance: Poster II, Poster Board II-780 (December 5, 2010) 및 Witter et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 18:726-731 (2008) and Fournel et al., Mol. Cancer Ther. 7(4):759-68 (2008)).

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

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

[0012] HDAC 저해제는 인지 관련 병증 및 질환에서 또한 역할을 할 수 있다. 이것은 전사가 아마도 장기간 기억 과정에

- [0022] OPD는 공지된 동물 발암물질 및 의심스러운 인간 발암물질이다. 이것은 염료, 색소 및 살진균제의 합성에서 화학 중간체로서 주로 사용된다. OPD는 심지어 이의 고체 상태에서 비교적 불안정한 분자이다. OPD는 동물에서 급성 중독을 야기하여 진전, 경기, 타액분비 및 호흡기 이상을 발생시킬 수 있다[1]. OPD가 동물 발암물질로서 인식되지만, 인간에 대한 이의 관련성 및 인간에서의 단일 및 반복 OPD 노출의 효과를 확립하기 위한 연구는 결정적이지 않다[2]. 유전 독성, 생식 독성, 알레르기성 반응 및 발암성과 같은 OPD의 부작용은 몇몇 동물 연구에서 보고되었다[1]. 손타그(Sontag) 등(1981)은 78주간 경구 OPD 투여가 수컷 랫트에서 간 종양을 상당히 증가시켰다고 보고하였다 - 16000mg/kg 고용량의 OPD가 투여된 그룹에서 16마리 중 5마리의 랫트가 영향을 받는 것으로 밝혀졌지만, 8000mg/kg 저용량 그룹에서 17마리 중 5마리가 종양이 관찰되었다[3, 4]. NCI로부터의 논문은 수컷 및 암컷 랫트 둘 다의 방광 및 전위에 대한 종양 형성 및 OPD의 투약 후 마우스의 성별 둘 다에서의 간세포 암종을 기술하였다[5]. 이것은 또한 피셔(Fischer) 344 랫트 및 B6C3FI 마우스에서 OPD를 확정적 발암물질로서 보고하였다[5].
- [0023] 반대로, 사루타(Saruta) 등에 의한 연구(1962)는 랫트에 대한 OPD의 피하 투여로 인해 종양이 형성되지 않았다는 것을 나타낸다. 5마리의 랫트의 그룹은 11개월 동안 2일마다 45mg/kg의 저용량 및 5개월 동안 2일마다 90mg/kg의 고용량이 투여되었다. 어느 그룹에서도 종양이 관찰되지 않았다[1, 6]. 그럼에도 불구하고, OPD는 1989년에 ACGIH에 의해 의심스러운 인간 발암물질로 분류되었다[2].
- [0024] 그러나, 본 발명자들은, 화학식 (I) 화합물이 생체내 대사 경로를 모방하도록 의도되는 조건으로 처리될 때, 화학식 (I) 화합물 대사물질이 OPD를 실질적으로 포함하지 않는다는 것을 발견하였다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "OPD를 실질적으로 포함하지 않는다"는 (i) 화학식 (I) 화합물과 인간, 원숭이, 개 및 랫트 간세포와의 항온처리 및 (ii) 유기 용매 중의 페닐글라이옥살의 산성 용액에 의한 대사물질 환경의 처리(이 첨가는 낮은 정량 하한(lower limit of quantitation: LLOQ)으로 용이하게 정량화될 수 있는 2-페닐퀴녹살린을 정량적으로 형성함) 후에 OPD가 LC-MS/MS에 의해 검출되지 않는다는 것을 의미한다. 실시예 부문을 참조한다.
- [0025] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물은 비교적 감소한 혈장-단백질 결합(예를 들어, 99% 미만의 결합, 예를 들어 65% 내지 95%의 결합, 예를 들어 75% 내지 95%의 결합, 예를 들어 75%의 결합)을 나타냄으로써 예를 들어 약제학적으로 유용한 화합물로서 개발하기에 가치있는 추가의 속성을 나타낸다.
- [0026] 따라서, 일 양상에서, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 특징으로 한다:



- [0027] 식 중,
- [0028] R_1-X 는 고리 질소 원자 중 오직 하나에 부착되고;
- [0029] X 는
- [0030] (i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;
- [0031] (ii) 직접 결합; 또는
- [0032] (iii) $C=O$, $C(R^j)_2-C(=O)$, $C(=O)-C(R^j)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ 또는 $NR^k-C(=O)$ 이며;
- [0033] Y 는 결합, $CR^c=CR^d$, O , NR^e 또는 $S(O)_m$ 이고;

- [0035] A 및 B는 각각 독립적으로 결합, 0, NR^f 또는 $S(O)_m$ 이며;
- [0036] a는 1, 2 또는 3이고;
- [0037] b는 0, 1, 2 또는 3이며;
- [0038] m은 0, 1 또는 2이고;
- [0039] R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0040] 하기 중 하나 이상은 R^a 및 R^b 와 관련하여 적용될 수 있으며;
- [0041] 임의의 2개의 R^a 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 함께 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 0, $S(O)_m$ 및 NR^f 로부터 선택되거나;
- [0042] 하나의 R^a 및 하나의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하며, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 0; $S(O)_m$ 및 NR^f 로부터 선택되거나;
- [0043] 임의의 2개의 R^b 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 고리 원자 중 하나는 0; $S(O)_m$ 및 NR^f 로부터 선택되며;
- [0044] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C5 사이클로알킬, NH_2 , OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C5 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 선택되거나;
- [0045] R^c 및 R^d 는, 각각 부착된 탄소와 함께, C5-C7 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 1개 또는 2개는 0, $S(O)_m$ 및 NR^f 로부터 독립적으로 선택되며;
- [0046] R^e , R^f , R^g 및 R^h 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^h$, $C(=O)O(C1-C6 알킬)$, $C(=O)N(R^i)_2$ 및 SO_2-R^h 로부터 독립적으로 선택되고; R^h 는 C1-C6 알킬, CH_2 -(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH_2 -(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 선택되며; R^i 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, CH_2 -(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH_2 -(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0047] R^j 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0048] R^j-C-R^j 는 C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 함께 형성하며, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 0; $S(O)_m$ 및 NR^j 로부터 선택되고;
- [0049] R^i 및 R^k 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^m$, $C(=O)O(C1-C6 알킬)$, $C(=O)N(R^n)_2$ 및 SO_2-R^m 로부터 독립적으로 선택되며, R^m 은 C1-C6 알킬, CH_2 -(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH_2 -(C6-C10아릴) 및 C6-C10아릴로부터 선택되고; R^n 의 각각의 경우는 H, C1-C6 알킬, CH_2 -(5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴), CH_2 -(C6-C10 아릴) 및 C6-C10 아릴로부터 독립적으로 선택되며, R^m 및 R^n 내의 아릴 및 헤테로아릴 부분은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 치환기 F, C1-C6 알킬, 플루오로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 또는 사이아노로 임의로 치환될 수 있고;

- [0050] 추가로
- [0051] (a) A 및 B가 각각 결합이고, b가 0일 때, X는 $-Y-[C(R^a)]_b-$ 의 화학식을 갖가지며;
- [0052] (b) b가 0 또는 1일 때, A 및 B는 둘 다 이중원자일 수 없고;
- [0053] (c) A 또는 B가 질소 고리 원자에 대한 X의 연결 지점으로서 작용할 때, A 또는 B는 이중원자일 수 없으며;
- [0054] R1은
- [0055] (i) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임);
- [0056] (ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는
- [0057] (iii) 각각 1개 내지 6개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;
- [0058] (iv) 1개 내지 6개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임);
- [0059] (v) 수소이고;
- [0060] R4는 H 또는 R^o이며, R^o의 각각의 경우는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C1-C4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; -N*(R^o)₂(여기서, R^o-N*-R^o'는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임); 포밀; 포밀(C1-C4) 알킬; 사이아노; 사이아노(C1-C4) 알킬; 벤질; 벤질옥시; (헤테로사이클릴)-(C0-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자이며, 상기 알킬 부분은 R에 대한 부착 지점으로서 작용하고, 상기 알킬 부분이 존재하지 않을 때, 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함); 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o' 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^o'로 임의로 치환됨); SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0061] R^o'의 각각의 경우는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C1-C4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 포밀; 포밀(C1-C4) 알킬; 사이아노; 사이아노(C1-C4) 알킬; 벤질; 벤질옥시; (헤테로사이클릴)-(C0-C6) 알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자이며, 상기 알킬 부분이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로서 작용하고; 상기 알킬 부분이 존재하지 않을 때, 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함); 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-(C1-C6 알킬) 및 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자임); SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및 나이트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0062] R5는 수소, 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C1-C4)알킬; (C1-C6 알킬)C(O)-; 포밀; 포밀(C1-C4) 알킬; 사이아노; 사이아노(C1-C4) 알킬; 벤질; (헤테로사이클릴)-(C0-C6)알킬(여기서, 헤테로사이클릴 부분은 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이중원자이며, 상기 알킬 부분이 존재할 때, 상기 알킬 부분은 R1에 대한 부착 지점으로서 작용하고; 상기 알킬 부분이 존재하지 않을 때, 헤테로사이클릴 탄소 고리 원자는 R1에 대한 헤테로사이클릴의 부착 지점으로서 작용함); 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자

중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^{q1} 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^{q1}로 임의로 치환됨); SO₂-(C1-C6)알킬; SO-(C1-C6)알킬; 및 나이트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0063] R²는 H, F, Cl, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, 페닐; 또는 1개 내지 3개의 R⁰로 치환된 페닐로부터 선택되며;

[0064] R³은 H, F 또는 Cl이다.

[0065] 또 다른 양상에서, 화학식 (Ia)의 화합물을 특징으로 한다.

[0066] 또 다른 양상에서, 화학식 (Ib)의 화합물을 특징으로 한다.

[0067] 추가의 양상에서, 본 명세서에 구체적으로 기재된 화학식 (I) 화합물(또는 이의 염, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 염)(예를 들어, 화합물 A1-A24 또는 A1-A15, 예를 들어 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23 또는 A24)을 특징으로 한다.

[0068] 일 양상에서, 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0069] 또 다른 양상에서, 약 0.05밀리그램 내지 약 2,000밀리그램(예를 들어, 약 0.1밀리그램 내지 약 1,000밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 500밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 250밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 100밀리그램, 약 0.1밀리그램 내지 약 50밀리그램, 또는 약 0.1밀리그램 내지 약 25밀리그램)의 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 투약량 형태를 특징으로 한다. 투약량 형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0070] 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)에 의해 하나(또는 초과)의 HDAC(예를 들어, HDAC1 또는 HDAC2; 예를 들어, HDAC3) 또는 하나 초과 HDAC(예를 들어, HDAC1 및 HDAC2; 예를 들어, HDAC1 및 HDAC3; 예를 들어, HDAC2 또는 HDAC3; 예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)을 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 예를 들어 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 하나(또는 초과)의 HDAC(예를 들어, HDAC1 또는 HDAC2; 예를 들어, HDAC3)를 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 따라서, 훨씬 또 다른 양상에서, 하나 이상의 HDAC(예를 들어, HDAC1 또는 HDAC2; 예를 들어, HDAC3, 예를 들어 HDAC1 및 HDAC2; 예를 들어, HDAC1 및 HDAC3; 예를 들어, HDAC2 또는 HDAC3; 예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)를 저해하는(예를 들어, 선택적으로 저해하는) 화합물을 스크리닝하는 방법이 제공된다.

[0071] 일 양상에서, HDAC3을 선택적으로 저해하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 HDAC3을 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계; 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0072] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2(예를 들어, HDAC1)를 선택적으로 저해하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 HDAC1 또는 HDAC2(예를 들어, HDAC1)를 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계; 또는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0073] 일 양상에서, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 선택적으로 저해하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 하나 이상의 샘플(예를 들어, 세포 또는 조직) 중의 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 단계; 또는 본 명세서에 어

딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0074] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0075] 일 양상에서, HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0076] 일 양상에서, 2개 이상의 HDAC에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 2개 이상의 HDAC(예를 들어, HDAC1 및 HDAC2; 예를 들어, HDAC1 및 HDAC3; 예를 들어, HDAC2 또는 HDAC3; 예를 들어, HDAC1, HDAC2 및 HDAC3)에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0077] 일 양상에서, 신경학적 장애; 암; 염증성 질환; 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 플라즈모듦 팔시파룸 감염, 및 다른 기생충 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병과 같은 신경학적 장애; 암(예를 들어, 경피 T 세포 림프종, B 세포 림프종 및 대장직장 암 및 B 세포 급성 림프아구성 백혈병); 염증성 질환(예를 들어, 건선, 류마티스성 관절염 및 골관절염); 기억 손상 병증; 기분 장애, 염색질 매개 신경가소성과 연관된 뇌 장애, 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 겸상 세포 빈혈, β -지중해빈혈(bT), 플라즈모듦 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*) 감염(예를 들어, 말라리아), 및 다른 기생충 감염을 치료하는(예를 들어, 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는) 방법 또는 예방하는(예를 들어, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0078] 일 양상에서, 약제에서 사용하기 위한, 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 특징으로 한다.

[0079] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3 및 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC1 및 HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; 신경학적 장애, 예컨대 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병 질환, 피트 홉킨스 질환, 척수성 및 연수성 근 위축 및 알츠하이머병; 암(예를 들어, 경피 T 세포 림프종, B 세포 림프종 및 대장직장 암); 염증성 질환(예를 들어, 건선, 류마티스성 관절염 및 골관절염); 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 감염성 질환, 예컨대 HIV; 플라즈모듦 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아), 및 다른 기생충 감염, B-ALL, bT, 겸상 세포 빈혈, 기분 장애, 또는 염색질 매개 신경가소성과 연관된 뇌 장애의 치료를 위한, 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 특징으로 한다.

[0080] 일 양상에서, HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC3 및 HDAC1 또는 HDAC2에 의해 매개되는 질환 또는 장애; HDAC1 및 HDAC2 및 HDAC3에 의해 매개되는 질환 또는 장애; 신경학적 장애, 예컨대 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X

중후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병 질환, 피트 홉킨스 질환, 척수성 및 연수성 근 위축, 및 알츠하이머병; 암(예를 들어, 경피 T 세포 림프종, B 세포 림프종, B-ALL 및 대장직장 암); 염증성 질환(예를 들어, 건선, 류마티스성 관절염 및 골관절염); 기억 손상 병증; 기분 장애, 염색질 매개 신경가소성이 변경된 뇌 장애, 겸상 세포 빈혈, β -지중해빈혈, 외상후 스트레스 장애; 약물 중독; 감염성 질환, 예컨대 HIV; 플라스모듐 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아), 및 다른 기생충 감염의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)의 용도를 특징으로 한다.

[0081] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 확인된 대상체, 예컨대 본 명세서에 기재된 하나 이상의 질환 또는 병증을 갖거나, 이를 갖는 위험에 있는 대상체)일 수 있다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상체를 확인하는 것은 대상체 또는 건강 관리 전문가의 판단에 있을 수 있고, 주관적(예를 들어, 의견) 또는 객관적(예를 들어, 시험 또는 진단 방법에 의해 측정 가능)일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 포유동물일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간일 수 있다.

[0082] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하는 방법을 특징으로 한다. 실시형태에서, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 중간체 화합물 중 임의의 하나를 취하는 단계 및 하나 이상의 단계에서 이를 하나 이상의 화학시약과 반응시켜 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염)을 생성하는 단계를 포함한다.

[0083] 본 명세서에 화학식 (I) 기재된 화합물 중 몇몇은 산에서 증대된(예를 들어, 다른 σ -아미노아닐리드 HDAC 저해제와 비교하여, 예를 들어 증가한, 예를 들어 약 2 이상의 인자로 증가한) 안정성을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I) 화합물은, 산성 pH, 예를 들어 위에서 이를 모방하도록 의도되는 산성 조건, 예를 들어 약 4시간 동안 50°C에서 및 약 2.0의 pH에서 항온처리(예를 들어, 10 μ M 용액으로서)에 노출될 때, 분해, 예를 들어 약 25% 미만의 분해(예를 들어, 약 20% 미만의 분해, 약 15% 미만의 분해, 또는 약 10% 미만의 분해)에 대한 증대된 내성을 갖는다. 산성 pH에서의 대사 또는 분해에 대한 화합물의 내성은 약제학적 물질(예를 들어, 약물)에 대한 유용한 특징일 수 있다. 낮은 pH에서의 증가한 안정성은, 예를 들어 공정 제조 단계, 예컨대 염 형성이 원하는 염의 상당한 분해 없이 일어나게 허용할 수 있다. 또한, 경구로 투여된 의약품이 위의 산성 pH에 안정한 것이 바람직하다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 pH 2 및 50°C에서, 예를 들어 12시간 초과 또는 예를 들어 18시간 또는 예를 들어 24시간의 안정성 반감기로 산성 pH에 노출될 때 증대된 안정성을 나타낸다.

[0084] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물은 HDAC3을 선택적으로 저해하고, 예를 들어 HDAC1 및 HDAC2에 비해 HDAC3을 선택적으로 저해한다(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도를 나타냄). 이론에 구속되고자 함이 없이, HDAC3 선택적 저해제가 프라탁신의 발현을 증가시킬 수 있고, 따라서 신경학적 병증(예를 들어, 감소한 프라탁신 발현과 연관된 신경학적 병증, 예컨대 프리드라이히 운동실조)의 치료에서 유용할 수 있다고 생각된다. HDAC3 저해가 기억 통합에 중요한 역할을 하는 것으로 또한 생각된다(McQuown SC *et al*, J Neurosci 31: 764 (2011)). HDAC3의 선택적 저해제는 다른 HDAC의 저해와 연관된 독성을 감소시킴으로써 광범위한 스펙트럼의 HDAC 저해제의 사용에 걸쳐 신경학적 병증의 치료에 이점을 제공할 수 있다. 이러한 특이적 HDAC3 저해제는 더 높은 치료학적 지수를 제공하여, 만성 또는 장기간 치료 동안 환자에 대한 관용성이 더 우수하다.

[0085] 몇몇 추가의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 HDAC2를 선택적으로 저해한다(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도를 나타냄).

[0086] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물은 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3을 저해한다. 이론에 구속되고자 함이 없이, HDAC3 선택적 저해제가 프라탁신의 발현을 증가시킬 수 있고, 따라서 신경학적 병증(예를 들어, 감소한 프라탁신 발현과 연관된 신경학적 병증, 예컨대 프리드라이히 운동실조)의 치료에서 유용할 수 있다고 생각된다.

[0087] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물은 I형 히스톤 데아세틸라제를 저해하는 것으로 밝혀졌고, 이 저해는 프리드라이히 운동실조 환자 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 및 프리드라이히 운동실조 환자 세포주로부터 생성된 유도된 다능성 줄기 세포로부터 유도된 뉴런에서 실험실내 프라탁신 mRNA 발현을 증가시킨다.

[0088] 몇몇 양상에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 용량 의존적 방식으로 대장직장 암 세포의 실험실내 증식을 저해한다. 추가의 실시형태에서, HDAC3 저해에 특이적이고 CNS에 대한 분포를 나타낸 본 명세서에 개시된 화합물은

새로운 물체 인식 패러다임을 이용하여 생체내 장기간 기억을 증가시키는 것으로 예상된다.

- [0089] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물은 증대된 뇌 침투를 나타낸다. 마우스에 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물 중 몇몇이 투약될 때, 예를 들어 약 0.25 초과(예를 들어, 약 0.50 초과, 약 1.0 초과, 약 1.5 초과, 또는 약 2.0 초과)의 뇌/혈장 비율이 관찰된다. 이러한 화합물은 따라서 뇌(예를 들어, 신경학적 병증, 예컨대 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 니만 피크병, 피트 홉킨스, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축 및 알츠하이머병; 기억 손상 병증; 외상후 스트레스 장애; 약물 중독)를 표적화하는 치료에 특히 적합한 것으로 예상된다.
- [0090] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물은 HDAC3을 선택적으로 저해하고, 예를 들어 HDAC1 및 HDAC2에 비해 HDAC3을 선택적으로 저해하고(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도를 나타냄), (예를 들어, 상기 기재된 바대로) 증대된 뇌 침투를 나타낸다.
- [0091] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물은 HDAC1 및/또는 HDAC2를 선택적으로 저해하고, 예를 들어 HDAC3에 비해 HDAC1 및/또는 HDAC2를 선택적으로 저해하고(예를 들어, 5배 이상의 선택도, 예를 들어 25배 이상의 선택도), (예를 들어, 상기 기재된 바대로) 증대된 뇌 침투를 나타낸다.
- [0092] 실시형태는 상세한 설명 및 청구범위에 기재된 특징 중 임의의 하나 이상을 또한 포함할 수 있다.
- [0093] **정의**
- [0094] 용어 "간세포"는 마우스, 랫트, 개, 원숭이 또는 인간 간 조직으로부터 얻어질 수 있는 간 조직 유래 세포의 제제, 예를 들어 상업적으로 구입 가능한 제제를 의미한다.
- [0095] 용어 "포유동물"은 마우스, 랫트, 소, 양, 돼지, 토끼, 염소, 말, 원숭이, 개, 고양이 및 인간을 포함하는 유기체를 포함한다.
- [0096] "유효량"은 치료된 대상체에 대해 치료학적 효과를 부여하는(예를 들어, 질환, 장애 또는 병증, 또는 이의 증상을 치료하는, 예를 들어 조절하거나, 완화시키거나, 개선하거나, 경감시키거나, 이의 진행을 느리게 하는; 또는 예방하는, 예를 들어 이의 발병을 지연시키거나, 이의 발생의 위험을 감소시키는) 화합물의 양을 의미한다. 치료학적 효과는 객관적(즉, 몇몇 시험 또는 마커에 의해 측정 가능) 또는 주관적(즉, 대상체는 효과를 느끼거나 이의 표시를 제공함)일 수 있다. 상기 기재된 화합물의 유효량은 약 0.01mg/kg 내지 약 1000mg/kg(예를 들어, 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 100mg/kg)의 범위일 수 있다. 유효량은 투여 경로, 및 다른 물질과의 병용 사용의 가능성에 따라 또한 변할 것이다.
- [0097] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 의미한다.
- [0098] 일반적으로, 달리 기재되지 않은 한, 치환기(라디칼) 접두사 명칭은 (i) 모 수소화물 내의 "안"을 접미사 "일"로 대체함으로써; 또는 (ii) 모 수소화물 내의 "에"를 접미사 "일"로 대체함으로써(여기서, 자유 원자가를 갖는 원자(들)는, 기재될 때, 모 수소화물의 임의의 확립된 넘버링과 일치하게 낮게 번호가 제공됨); 모 수소화물로부터 유래한다. 허용되는 축약 명칭, 예를 들어 퓨릴, 피리딜 및 피페리딜 및 속명, 예를 들어 페닐 및 티에닐이 또한 본 명세서에 걸쳐 사용된다. 종래의 숫자 쓰기/글자 쓰기 시스템은 또한 치환기 숫자 쓰기에 대해 고수된다.
- [0099] 달리 기재되지 않은 한, 하기 정의를 사용한다. 라디칼, 치환기 및 범위에 대해 하기 기재된 구체적인 및 일반적인 값은 오직 예시 목적을 위한 것이고; 이것은 라디칼 및 치환기에 대해 다른 한정된 값 또는 한정된 범위 내의 다른 값을 배제하지 않는다. 알킬, 알콕시 등은 직쇄기 및 분지쇄기 둘 다를 나타낸다.
- [0100] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화된 탄화수소기를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 12개, 1개 내지 8개, 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는 화학 기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 아이소부틸, sec-부틸; 고차의 동족체, 예컨대 2-메틸-1-부틸, n-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 1,2,2-트라이메틸프로필, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬 모이어티는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 2,4,4-트라이메틸펜틸이다.
- [0101] 정의에 걸쳐, 용어 "Cy-Cz"(예를 들어, C1-C6 등)를 사용하고, 여기서 y 및 z는 정수이고 탄소의 수를

나타내며, y-z는 중점을 포함하는 범위를 나타낸다.

- [0102] 본 명세서에 언급되는 바와 같은, 용어 "알콕시기"는 화학식 O(알킬)의 기를 의미한다. 알콕시는 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 아이소프로톡시, 뷰톡시, 아이소-뷰톡시, sec-뷰톡시, 펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시 또는 헥실옥시일 수 있다.
- [0103] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "아릴"은, 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는, 단환식 방향족 탄화수소 모이어티 또는 다환식 탄화수소 모이어티(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 융합 연결된 고리를 가짐)를 의미한다. 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 인다닐 및 테트라리닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0104] 본 명세서에 언급되는 바대로, "헤테로아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리(이들은 각각 적어도 1개(통상적으로 1개 내지 약 3개)의 독립적으로 선택된 질소, 산소 또는 황 고리 원자(하나 초과와 고리가 존재할 때 독립적으로 선택됨)를 함유함)를 포함하는, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 방향족 단환식 또는 융합 이환식 또는 다환식 고리를 의미한다. 헤테로아릴기의 예는 피리딜, 피라졸릴, 피롤릴, 2-옥소-인돌릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-아이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 벤조다이옥사닐, 벤조다이옥솔릴(메틸렌다이옥시페닐로 공지됨) 및 상응하는 다이플루오로(CF₂) 유사체, 티아졸릴, 2-옥소피리디닐, 피리디닐 N-옥사이드, 피리미디닐, 티에닐, 퓨라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 아이소티아졸릴, 1,2-티아지닐-1,1-다이옥사이드, 벤즈이미다졸릴, 티아디아아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 옥사디아아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 다이옥소인돌릴(이사틴), 프탈이미도; 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴, 예컨대 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리아지닐, 트리아아졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴); 및 완전 불포화 고리 시스템의 다이하이드로 및 테트라하이드로 동질체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0105] 본 명세서에 사용되는 바대로, 구절 "임의로 치환된"은 비치환(예를 들어, H로 치환된) 또는 치환을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "치환된"은 수소 원자가 치환기에 의해 제거되거나 대체된다는 것을 의미한다. 소정의 원자에서의 치환이 원자기에 의해 제한된다고 이해된다. "임의로 치환된" 또는 "치환된"의 수식어 없이 알킬과 같은 치환기(라디칼) 접두사 명칭의 사용은 특정한 치환기가 비치환된다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 그러나, "임의로 치환된" 또는 "치환된"의 수식어 없이 "플루오로 Cy-Cz 알킬"의 사용은 적어도 하나의 수소 원자가 플루오로에 의해 대체된 알킬기를 의미하는 것으로 여전히 이해된다.
- [0106] 달리 기재되지 않은 한, 본 명세서에 명확히 정의되지 않은 치환기의 명명법은 작용기의 말단 부분 이어서 부착 지점을 향한 인접한 작용기를 부름으로써 도래한다. 일반적으로, 치환기에 대한 부착 지점은 기 내의 마지막 용어로 표시된다. 예를 들어, (헤테로사이클릴)-(C1-C6) 알킬은 헤테로사이클릴-알킬렌-의 모이어티를 의미하고, 알킬렌 링커는 1개 내지 6개의 탄소를 갖고, 치환기는 알킬렌 링커를 통해 부착된다.
- [0107] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "사이클로알킬"은 3개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 포화된, 사이클릭 탄화수소 모이어티를 의미한다. 예시적인 사이클로알킬기는, 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥틸을 포함한다. 2개의 치환기가 연결되어 사이클로알킬기를 형성할 때, 이것이 사이클로알킬렌일 수 있는 것으로 이해된다.
- [0108] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "사이클로알케닐"은 3개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 부분적으로 포화된, 사이클릭 탄화수소 모이어티를 의미한다. 예시적인 사이클로알케닐기는 사이클로헥세닐이다. 2개의 치환기가 연결되어 사이클로알케닐기를 형성할 때, 이것이 사이클로알케닐렌일 수 있는 것으로 이해된다.
- [0109] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "시아노"는 화학식 -CN의 기를 의미하고, 탄소 및 질소 원자는 삼중 결합에 의해 함께 결합한다.
- [0110] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "할로 Cy-Cz 알킬" 등은 1개의 할로젠 원자로부터 동일하거나 상이할 수 있는 2n+1개의 할로젠 원자를 갖는 알킬기를 의미하고, "n"은 알킬기 내의 탄소 원자의 수이다. 몇몇 실시형태에서, 할로젠 원자는 플루오로 원자이다.
- [0111] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, "할로알콕시"는 화학식 -O-할로알킬의 기를 의미한다. 할로알콕시기의 예는 OCF₃이다. 몇몇 실시형태에서, 할로젠 원자는 플루오로 원자이다.

[0112] 본 명세서에 사용되는 바대로, 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는, 용어 "헤테로사이클릴"은 탄소 고리 원자 및 질소, 황 및 산소(하나 초과가 존재할 때 독립적으로 선택됨)로부터 선택된 적어도 하나의 이중원자 고리 원자를 갖는, 3개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는, 포화된 고리 시스템을 의미한다. 헤테로사이클릴기가 하나 초과인 이중원자를 함유할 때, 이중원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단환식 또는 이환식 또는 다환식(예를 들어, 2개의 융합 고리를 가짐) 고리 시스템을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 브릿지헤드 헤테로사이클로알킬기를 또한 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "브릿지헤드 헤테로사이클릴기"는 적어도 하나의 브릿지헤드 이중원자(예를 들어, 질소)를 함유하는 헤테로사이클릴 모이어티를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기의 고리(들) 내의 탄소 원자 또는 이중원자는 카보닐 또는 설폰닐기(또는 다른 산화된 연결)로 산화될 수 있거나, 질소 원자는 4급화될 수 있다. 2개의 치환기가 연결되어 헤테로사이클로알킬기를 형성할 때, 이것이 헤테로사이클로알킬렌일 수 있는 것으로 이해된다.

[0113] 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 상기 기와 관련하여, 이러한 기가 입체적으로 수행 불가능 및/또는 합성으로 실행 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 물론 이해된다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물은 이 화합물의 치환으로부터 발생한 모든 입체화학 이성질체를 포함한다.

[0114] 달리 정의되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 분야의 당업자가 보통 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 명세서에 기재된 실시형태의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재되어 있다. 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 다른 참조문헌은 그 전문이 참조문헌으로 포함된다. 상충하는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서가 지배할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 오직 예시를 위한 것이고, 제한으로 의도되지 않는다.

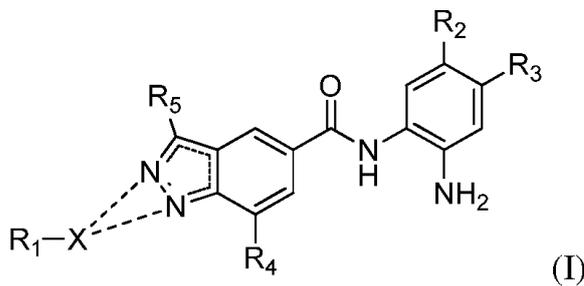
[0115] 본 개시내용의 다른 특징 및 이점이 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명확할 것이다.

[0116] 명확성을 위해 별개의 실시형태의 맥락으로 기재된 본 개시내용의 소정의 특징이 단일 실시형태로 조합되어 또한 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간단함을 위해 단일 실시형태의 맥락에서 기재된 본 개시내용의 다양한 특징은 별개로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0117] 따라서, 설명의 용이를 위해, 본 명세서에서, 기가 "본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같은"(또는 기타 등등)으로 정의되는 경우, 그 특정한 기에 대한 정의가 처음 발생하고 광범위한 포괄적인 정의, 및 본 명세서에 어딘가에 설명된 바의 임의의 하위포괄적이고 구체적인 정의를 포함하는 것으로 또한 이해된다. 또한, 설명의 용이를 위해, 정의 "수소 이외의 치환기"는 그 특정한 변수에 대한 수소가 아닌 가능성을 총체적으로 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0118] 본 개시내용은 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이들을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물) 및 이들을 사용하는 방법을 특징으로 한다:



[0119] .
 [0120] I. 화합물
 [0121] A. 변수 X

[0122] 1.

[0123] 몇몇 실시형태에서, X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ 이다. 실시형태는 하기 [a] - [d]에 기재된 특징 중 하나 이상을 또한 포함할 수 있다.

- [0124] a.
- [0125] A는 결합이고/이거나, B는 결합이다(몇몇 실시형태에서, A 및 B는 각각 결합이고; A 및 B 중 하나(예를 들어, B)는 결합이고, A 및 B 중 다른 하나(예를 들어, A)는 결합이 아니고, 예를 들어 O 또는 NR^f, 예를 들어 O이고; 실시형태에서, A 및 B는 각각 S(O)_m이 아니다).
- [0126] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시 C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택된다.
- [0127] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0128] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H이다.
- [0129] 하기 중 하나 이상(예를 들어, 하나)이 적용된다:
- [0130] 임의의 2개의 R^a는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 함께 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^g로부터 선택되고; 이 실시형태에서, R^a의 임의의 나머지 경우 및 R^b의 임의의 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b와 관련하여 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의되거나;
- [0131] 하나의 R^a 및 하나의 R^b는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 헤테로사이클릴 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^g로부터 선택되고; 이 실시형태에서, 다른 R^a, 다른 R^b, 및 R^a 및 R^b의 임의의 다른 나머지 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b와 관련하여 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의되거나;
- [0132] 임의의 2개의 R^b는, 각각 부착된 탄소와 함께, C3-C6 사이클로알킬 또는 3개 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 고리 원자 중 하나는 O; S(O)_m 및 NR^g로부터 선택되고; 이 실시형태에서, R^a의 각각의 경우 및 R^b의 임의의 다른 나머지 경우는 각각 독립적으로 R^a 및 R^b와 관련하여 상기 또는 하기 정의 중 임의의 하나 이상에 따라 정의된다.
- [0133] b.
- [0134] 몇몇 실시형태에서, Y는 CR^c=CR^d이다(몇몇 실시형태에서, CR^c와 CR^d 사이의 이중 결합은 트랜스 구성을 갖고; 다른 실시형태에서, CR^c와 CR^d 사이의 이중 결합은 시스 구성을 가짐). 실시형태는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0135] CR^c와 CR^d 사이의 이중 결합은 트랜스 구성을 갖는다. R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C5 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C5 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^c 및 R^d는 각각 H이다.
- [0136] A는 결합이고/이거나, B는 결합이다(몇몇 실시형태에서, A 및 B는 각각 결합이다).
- [0137] R^a 및 R^b는 각각 본 명세서에 어딘가에 설명된 바와 같을 수 있다(예를 들어, 부문 [I][A][1][a]에서 상기 기재된 R^a 및 R^b 특징을 참조한다).
- [0138] a는 1 또는 2(예를 들어, 1)이다. b는 0 또는 1(예를 들어, 0)이다.
- [0139] a는 1 또는 2, 예를 들어 1이고; b는 0 또는 1, 예를 들어 0이다(추가 실시형태에서, A 및 B는 각각 또한 결합이다).
- [0140] b는 0이다(실시형태에서, a는 1 또는 2, 예를 들어 1이고; 추가 실시형태에서, A 및 B는 각각 또한 결합이

다).

- [0141] X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^a)_2$ -이다. 소정의 실시형태에서, R^a 는 각각 수소이다. 다른 실시형태에서, R^a 는 각각 수소 이외의 치환기(예를 들어, C1-C6 알킬)이고, R^a 는 각각 동일하거나 상이할 수 있고, 예를 들어 동일할 수 있다. 예를 들어, R^a 는 각각 동일한 C1-C6 알킬, 예컨대 CH_3 일 수 있다.
- [0142] X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^a)$ -이다. 소정의 실시형태에서, R^a 는 수소이고; 다른 실시형태에서, R^a 는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 상기 기재된 바와 같음)이다.
- [0143] X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^a)_2-\text{C}(\text{R}^a)_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^a 는 각각 수소이다. 다른 실시형태에서, R^a 는 각각 수소 이외의 치환기(예를 들어, C1-C6 알킬)이고, R^a 는 각각 동일하거나 상이할 수 있고, 예를 들어 동일할 수 있다. 예를 들어, R^a 는 각각 동일한 C1-C6 알킬, 예컨대 CH_3 일 수 있다. 훨씬 다른 실시형태에서, R^a 의 하나의 제르미날(germinal) 쌍에서, R^a 는 각각 수소이고; R^a 의 다른 제르미날 쌍에서, R^a 는 각각 수소 이외의 치환기(예를 들어, 상기 기재된 바와 같음)이다.
- [0144] X는 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{R}^a)\text{CH}(\text{R}^a)$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^a 는 각각 수소이고; 다른 실시형태에서, R^a 는 각각 수소 이외의 치환기이고; 훨씬 다른 실시형태에서, 하나의 R^a 는 수소이고, 다른 하나는 수소 이외의 치환기이다.
- [0145] 예를 들어, X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 이다(예를 들어, 상기 실시형태에서, 이중 결합은 트랜스 구성을 가질 수 있고; 추가로 A 및 B는 각각 결합일 수 있다). 소정의 실시형태에서, X는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (예를 들어, 트랜스)이다.
- [0146] c.
- [0147] 몇몇 실시형태에서, Y는 0, NR^e 또는 $\text{S}(\text{O})_m$ 이고; 예를 들어 Y는 0 또는 NR^e 이다. 실시형태는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0148] Y는 0이다.
- [0149] Y는 NR^e (예를 들어, R^e is C1-C6 알킬)이다.
- [0150] A는 결합이고/이거나, B는 결합이다(몇몇 실시형태에서, A 및 B는 각각 결합이다).
- [0151] R^a 및 R^b 는 각각 본 명세서에 어딘가에 설명된 바와 같을 수 있다(예를 들어, 부문 [I][A][1][a]에서 상기 기재된 R^a 및 R^b 특징을 참조한다).
- [0152] a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 임의로 0이 아니고(예를 들어, 1 또는 2); 실시형태에서, A는 결합이거나; A는 결합이 아니고, 예를 들어 0 또는 NR^f , 예를 들어 0이고; B는 결합이다. 몇몇 예가 하기 제공된다: a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 0이고; A 및 B는 각각 결합이다. a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 0이 아니고(예를 들어, 1 또는 2), A 및 B는 각각 결합이다. a는 2 또는 3(예를 들어, 2)이고, b는 0이 아니고(예를 들어, 2 또는 3), A는 결합이 아니고, 예를 들어 0 또는 NR^f , 예를 들어 0이고, B는 결합이다.
- [0153] 예를 들어, X는 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}$ (예를 들어, 2) 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_{2-3}$ (예를 들어, 2)이다.
- [0154] d.
- [0155] 몇몇 실시형태에서, Y는 결합이다. 실시형태는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0156] A는 결합, 0 또는 NR^e 이고/이거나(예를 들어, A는 결합 또는 0이고, 예를 들어, A는 결합임), B는 결합이다. 소정의 실시형태에서, A는 결합이고, B는 결합이다.
- [0157] R^a 및 R^b 는 각각 본 명세서에 어딘가에 설명된 바와 같을 수 있다(예를 들어, 부문 [I][A][1][a]에서 상기 기재

된 R^a 및 R^b 특징을 참조한다).

[0158] b는 0이다(실시형태에서, a는 1, 2 또는 3(예를 들어, 1)일 수 있고, 하기 중 하나 이상이 적용될 수 있다: A는 결합이고, A는 결합이 아니고, 예컨대 0이고; B는 결합이고, R^a 는 각각 H이고; 예를 들어, A는 결합이고, a는 1이고, B는 결합이고; 예를 들어, X는 CH_2 이다).

[0159] b는 1, 2 또는 3이다(실시형태에서, a는 1, 2 또는 3일 수 있고, 하기 중 하나 이상이 적용될 수 있다: A는 결합이고, A는 결합이 아니고, 예컨대 0이고; B는 결합이고, R^a 는 각각 H이고, R^b 는 각각 H이다). 소정의 이 실시형태에서, X는 4개 이하의 원자의 범위를 갖는다.

[0160] 2.

[0161] 몇몇 실시형태에서, X는 결합이다.

[0162] **B. 변수 R4 및 R5**

[0163] 몇몇 실시형태에서, R4는 수소 또는 할로(예를 들어, 클로로)이다.

[0164] 몇몇 실시형태에서, R4는 수소이다.

[0165] 몇몇 실시형태에서, R5는 수소이다.

[0166] 몇몇 실시형태에서, R4 및 R5는 각각 H이다.

[0167] 몇몇 실시형태에서, R4 및 R5는 각각 H 이외의 치환기이다.

[0168] **C. 변수 R1**

[0169] 1.

[0170] 몇몇 실시형태에서, R1은 1개 내지 3개의 R^0 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이다. 소정의 실시형태에서, R1은 1개 내지 3개의 R^0 로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸(예를 들어, 페닐)이다(실시형태에서, R^0 는 각각 독립적으로 F, OH, C1-C6 알킬, 플루오로(C1-C6) 알킬 C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 선택된다).

[0171] 다른 실시형태에서, R1은 비방향족 고리에 융합된 페닐 고리를 포함하고, 1개 내지 3개의 R^0 로 임의로 치환된, C8-C10 아릴(예를 들어, 임의로 치환된 인다닐 또는 테트라리닐)이다.

[0172] 2.

[0173] 몇몇 실시형태에서, R1은 1개 내지 3개의 R^0 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고; 고리 원자 중 1-4개는 O, N, N-H, N- R^0 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이다.

[0174] 소정의 실시형태에서, R1은 단환식 헤테로아릴, 예컨대 피리딘이다.

[0175] 다른 실시형태에서, R1은 이환식 헤테로아릴, 예컨대 완전 방향족인 것, 예컨대 인돌릴 등이다.

[0176] 훨씬 다른 실시형태에서, R1은 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 포함하는 이환식 헤테로아릴, 예컨대 인돌리지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리아지닐, 트리아자졸로피리디닐, 이미다조티아졸릴, 이미다조옥사졸릴이다.

[0177] R1 헤테로아릴기의 다른 예는, 제한 없이, 피라졸릴, 피롤릴, 2-옥소-인돌릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-아이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 벤조다이옥사닐, 벤조다이옥솔릴(메틸렌다이옥시페닐로 알려짐) 및 상응하는 다이플루오로(CF_2) 유사체, 티아졸릴, 2-옥소피리디닐, 피리디닐 N-옥사이드, 피리미디닐, 티에닐, 퓨라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 아이소티아졸릴, 1,2-티아지닐-1,1-다이옥사이드, 벤즈이미다졸릴, 티아다리아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 옥사다리아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 다이옥소인돌릴(이사틴), 프탈이미도, 및 완전 불포화

고리 시스템의 다이하이드로 및 테트라하이드로 동질체를 포함한다.

3.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 4개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로 사이클릴(예를 들어, 브릿지헤드 질소 고리 원자 및 임의로 다른 이종원자 고리 원자를 포함하는 이환식 헤테로 사이클릴)이고; 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자이다.

R1 헤테로사이클릴기의 예는, 제한 없이, 피페리디닐, 모폴리닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 아이속사 줄리디닐, 옥사줄리디닐, 티아줄리디닐, 이미다줄리닐, 퀴놀리디닐, 아이소티아줄리디닐, 테트라하이드로푸라 닐, 테트라하이드로피라닐, 티아모폴리닐, 티아모폴리닐 설피록사이드, 티아모폴리닐 설피론, 다이옥사닐, 트로파닐 및 다른 브릿징된 이환식 아민, 퀴놀리디닐을 포함한다.

4.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 H이다.

5.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 C3-C10(예를 들어, C3-C8, C3-C6, C3-C5) 사이클로알킬 또는 C3-C10(예를 들어, C3-C8, C3-C6, C3-C5)사이클로알케닐이고, 이들은 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된다.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬이다.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로알킬이다.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬이다.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C5 사이클로알킬이다.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 비치환된 C3-C10 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에서, **R1**은 비치환된 C3-C8 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에서, **R1**은 비치환된 C3-C6 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에서, **R1**은 비치환된 C3-C5 사이클로알킬이다.

R1 사이클로알킬의 예는, 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 2,6-다이메틸사이클로헥실, 2,2,6,6-테트라메틸사이클로헥실을 포함한다.

몇몇 실시형태에서, **R1**은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 사이클로프로필이다. 몇몇 실시형태에서, **R1**은 비치환된 사이클로프로필이다.

D. 변수 R2 및 R3

1.

몇몇 실시형태에서, **R2**는 수소 이외의 치환기(예를 들어, 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 티아졸릴 및 피라졸-1-일)이고, **R3**은 수소이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC1 및/또는 2에 대한 선택도를 나타낼 수 있다.

2.

몇몇 실시형태에서, **R2**는 수소이고, **R3**은 수소 이외의 치환기(예를 들어, 플루오로)이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 HDAC3에 대한 선택도를 나타낼 수 있다.

3.

몇몇 실시형태에서, **R2** 및 **R3**은 각각 수소이다.

E. 비제한적인 조합

몇몇 실시형태에서, 변수, X, R1, R2, R3, R4, R5 및 R^o(및 이의 부수하는 하위정의)는 하기 제공된 바대로 조합될 수 있다:

- [0201] (a)
- [0202] X는
- [0203] (i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;
- [0204] (ii) 직접 결합; 또는
- [0205] (iii) $C=O$, $C(R^j)_2-C(=O)$, $C(=O)-C(R^j)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ 또는 $NR^k-C(=O)$ 이고;
- [0206] R1은
- [0207] (i) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);
- [0208] (ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴;
- [0209] (iii) 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;
- [0210] (iv) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);
- [0211] (v) 수소이며;
- [0212] R^o는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C1-C4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; -N^{*}(R^o)₂(여기서, R^o-N^{*}-R^o'는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 사이아노; 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o' 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^o'로 임의로 치환됨); 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0213] R4는 수소 또는 할로이며;
- [0214] R5는 수소이고;
- [0215] (i) R2 및 R3은 각각 수소이거나; (ii) R2는 수소이고, R3은 플루오로이거나; (iii) R2는 수소 이외의 치환기이고, R3은 수소이거나;
- [0216] (b)
- [0217] X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고;
- [0218] R1은
- [0219] (i) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);
- [0220] (ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는
- [0221] (iii) 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;
- [0222] (iv) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 또는

- [0223] (v) 수소이며;
- [0224] R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; -N^{*}(R^{o'})₂(여기서, R^{o'}-N^{*}-R^{o'}는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 사이아노; 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^{o''} 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^{o''}로 임의로 치환됨); 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0225] R₄는 수소 또는 할로이며;
- [0226] R₅는 수소이고;
- [0227] (i) R₂ 및 R₃은 각각 수소이거나; (ii) R₂는 수소이고, R₃은 플루오로이거나; (iii) R₂는 수소 이외의 치환기이고, R₃은 수소이거나;
- [0228] (c)
- [0229] X는 -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-이고, Y는 결합이며;
- [0230] R₁은
- [0231] (i) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);
- [0232] (ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는
- [0233] (iii) 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;
- [0234] (iv) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 또는
- [0235] (v) 수소이고;
- [0236] R^o는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0237] R₄는 수소 또는 할로이고;
- [0238] R₅는 수소이며;
- [0239] (i) R₂ 및 R₃은 각각 수소이거나; (ii) R₂는 수소이고, R₃은 플루오로이거나; (iii) R₂는 수소 이외의 치환기이고, R₃은 수소이거나;
- [0240] (d)
- [0241] X는 -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-이고, Y는 결합이며, R^a 및 R^b의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;
- [0242] R₁은
- [0243] (i) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임);

- [0244] (ii) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C6-C10 아릴; 또는
- [0245] (iii) 각각 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐;
- [0246] (iv) 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된, 3개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 헤테로사이클릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 또는
- [0247] (v) 수소이며;
- [0248] R^o는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0249] R⁴는 수소 또는 할로이며;
- [0250] R⁵는 수소이고;
- [0251] (i) R² 및 R³은 각각 수소이거나; (ii) R²는 수소이고, R³은 플루오로이거나; (iii) R²는 수소 이외의 치환기이고, R³은 수소이거나;
- [0252] (e)
- [0253] X는
- [0254] (i) -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-;
- [0255] (ii) 직접 결합; 또는
- [0256] (iii) C=O, C(R^j)₂-C(=O), 또는 C(=O)-C(R^j)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k 및 NR^k-C(=O)이고;
- [0257] R¹은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐이며;
- [0258] R^o는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0259] R⁴는 수소 또는 할로이며;
- [0260] R⁵는 수소이고;
- [0261] (i) R² 및 R³은 각각 수소이거나; (ii) R²는 수소이고, R³은 플루오로이거나; (iii) R²는 수소 이외의 치환기이고, R³은 수소이거나;
- [0262] (f)
- [0263] X는 -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-이고;
- [0264] R¹은 1개 내지 3개의 R^o로 임의로 치환된 C3-C10사이클로알킬 또는 C3-C10사이클로알케닐이며;
- [0265] R^o는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)C(O)-; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; -N^{*}(R^o)₂(여기서, R^o-N^{*}-R^o'는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 고리를 함께 형성하고, 1개 또는 2개의 고리 원자는 임의로 NH, N(C1-C6알킬), O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임); 사이아노; 페닐; 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, N-R^o' 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)(이들은 각각 1개 내지 3개의 R^o'로 임의로 치환됨); 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0266] R⁴는 수소 또는 할로이며;
- [0267] R⁵는 수소이고;

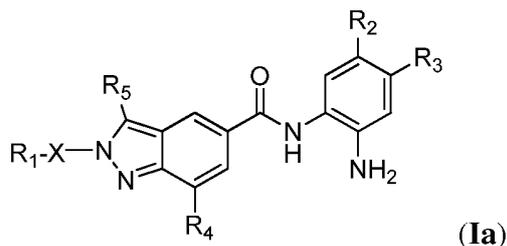
- [0268] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소가거나;
- [0269] (g)
- [0270] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고;
- [0271] **R1**은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C3-C10사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐이며;
- [0272] R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0273] **R4**는 수소 또는 할로이며;
- [0274] **R5**는 수소이고;
- [0275] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소가거나;
- [0276] (h)
- [0277] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고, **Y**는 결합이며;
- [0278] **R1**은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬 또는 C3-C10 사이클로알케닐이고;
- [0279] R° 는 할로젠, C1-C6 알킬 및 플루오로(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0280] **R4**는 수소 또는 할로이고;
- [0281] **R5**는 수소이며;
- [0282] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소가거나;
- [0283] (i)
- [0284] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고, **Y**는 결합이며, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;
- [0285] **R1**은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C3-C10사이클로알킬 또는 C3-C10사이클로알케닐이며;
- [0286] R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0287] **R4**는 수소 또는 할로이며;
- [0288] **R5**는 수소이고;
- [0289] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소가거나;
- [0290] (j)
- [0291] **X**는

- [0292] (i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;
- [0293] (ii) 직접 결합; 또는
- [0294] (iii) $C=O$, $C(R^j)_2-C(=O)$, 또는 $C(=O)-C(R^j)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ 및 $NR^k-C(=O)$ 이고;
- [0295] **R1**은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^o$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)이며;
- [0296] R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로 (C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO_2 -(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립 적으로 선택되고;
- [0297] **R4**는 수소 또는 할로이며;
- [0298] **R5**는 수소이고;
- [0299] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소이거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이 고, **R3**은 수소이거나;
- [0300] (k)
- [0301] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고;
- [0302] **R1**은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^o$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)이며;
- [0303] R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로 (C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO_2 -(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립 적으로 선택되고;
- [0304] **R4**는 수소 또는 할로이며;
- [0305] **R5**는 수소이고;
- [0306] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소이거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이 고, **R3**은 수소이거나;
- [0307] (l)
- [0308] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$ 이고, **Y**는 결합이며;
- [0309] **R1**은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로 아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^o$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)이고;
- [0310] R^o 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로 (C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO_2 -(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립 적으로 선택되며;
- [0311] **R4**는 수소 또는 할로이고;
- [0312] **R5**는 수소이며;
- [0313] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소이거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이 고, **R3**은 수소이거나;

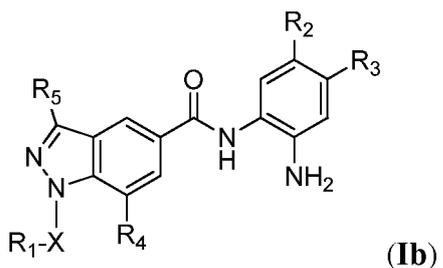
- [0314] (m)
- [0315] X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ 이고, Y는 결합이며, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH_2 , $OCO-(C1-C6 \text{ 알킬})$, $OCO-(C3-C6 \text{ 사이클로알킬})$, C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;
- [0316] R^1 은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된, 5개 내지 10개의 고리 원자를 포함하는, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴(여기서, 고리 원자 중 1개 내지 4개는 O, N, N-H, $N-R^o$ 및 S로부터 독립적으로 선택된 이종원자임)이며;
- [0317] R^o 는 할로겐; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C_1-C_4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬) $_2$ N-; 사이아노; 및 $SO_2-(C1-C6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0318] R_4 는 수소 또는 할로이며;
- [0319] R_5 는 수소이고;
- [0320] (i) R_2 및 R_3 은 각각 수소이거나; (ii) R_2 는 수소이고, R_3 은 플루오로이거나; (iii) R_2 는 수소 이외의 치환기이고, R_3 은 수소이거나;
- [0321] (n)
- [0322] X는
- [0323] (i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$;
- [0324] (ii) 직접 결합; 또는
- [0325] (iii) $C=O$, $C(R^j)_2-C(=O)$, $C(=O)-C(R^j)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ 및 $NR^k-C(=O)$ 이고;
- [0326] R_1 은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이며;
- [0327] R^o 는 할로겐; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C_1-C_4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬) $_2$ N-; 사이아노; 및 $SO_2-(C1-C6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0328] R_4 는 수소 또는 할로이며;
- [0329] R_5 는 수소이고;
- [0330] (i) R_2 및 R_3 은 각각 수소이거나; (ii) R_2 는 수소이고, R_3 은 플루오로이거나; (iii) R_2 는 수소 이외의 치환기이고, R_3 은 수소이거나;
- [0331] (o)
- [0332] X는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ 이고;
- [0333] R_1 은 1개 내지 3개의 R^o 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이며;
- [0334] R^o 는 할로겐; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C_1-C_4)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬) $_2$ N-; 사이아노; 및 $SO_2-(C1-C6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0335] R_4 는 수소 또는 할로이며;
- [0336] R_5 는 수소이고;

- [0337] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소가거나;
- [0338] (p)
- [0339] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고;
- [0340] **R1**은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이며;
- [0341] R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0342] **R4**는 수소 또는 할로이며;
- [0343] **R5**는 수소이고;
- [0344] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소가거나;
- [0345] (q)
- [0346] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고, **Y**는 결합이며;
- [0347] **R1**은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이고;
- [0348] R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0349] **R4**는 수소 또는 할로이고;
- [0350] **R5**는 수소이며;
- [0351] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소가거나;
- [0352] (r)
- [0353] **X**는 $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B$ -이고, **Y**는 결합이며, R^a 및 R^b 의 각각의 경우는 H, F, OH, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, NH₂, OCO-(C1-C6 알킬), OCO-(C3-C6 사이클로알킬), C1-C6 알콕시, C1-C6 플루오로알콕시 및 사이아노로부터 독립적으로 선택되고;
- [0354] **R1**은 1개 내지 3개의 R° 로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이며;
- [0355] R° 는 할로젠; C1-C6 알킬; 플루오로(C1-C6)알킬; 하이드록실; 하이드록시(C₁-C₄)알킬; C1-C6 알콕시; 플루오로(C1-C6)알콕시; (C1-C6 알킬)NH-; (C1-C6 알킬)₂N-; 사이아노; 및 SO₂-(C1-C6)알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0356] **R4**는 수소 또는 할로이며;
- [0357] **R5**는 수소이고;
- [0358] (i) **R2** 및 **R3**은 각각 수소가거나; (ii) **R2**는 수소이고, **R3**은 플루오로이거나; (iii) **R2**는 수소 이외의 치환기이고, **R3**은 수소이다.
- [0359] 실시형태는 하기 특징 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0360] 상기 화합물 또는 염은 하기 화학식 (Ia)를 가질 수 있다:



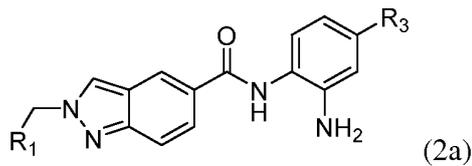
[0361]
[0362] 상기 화합물 또는 염은 하기 화학식 (Ib)를 가질 수 있다:



- [0363] A는 결합일 수 있다.
- [0364] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H, F, C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0365] R^a 및 R^b의 각각의 경우는 (존재할 때) H일 수 있다.
- [0366] a는 1일 수 있다.
- [0367] b는 0일 수 있다.
- [0368] a는 1일 수 있고, b는 0일 수 있다. 실시형태에서, X는 CH₂일 수 있다.
- [0369] b는 1, 2 또는 3이다. 실시형태에서, a는 또한 1일 수 있고; 예를 들어, X는 (CH₂)₂₋₄일 수 있다.
- [0370] R¹은 1개 내지 3개의 R⁰로 임의로 치환된 C3-C10 사이클로알킬일 수 있고; 예를 들어, R¹은 1개 내지 3개의 R⁰로 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬일 수 있고; 예를 들어, R¹은 1개 내지 3개의 R⁰로 임의로 치환된 사이클로프로필일 수 있고; 예를 들어, R¹은 비치환된 C3-C6 사이클로알킬일 수 있고; 예를 들어, R¹은 비치환된 사이클로프로필일 수 있다.
- [0371] 다양한 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 갖고, -X-R₁은 CH₂페닐이고, 페닐은 할로(예를 들어, 플루오로) 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 몇몇 실시형태에서, -XR₁은 CH₂피리딜이고, 피리딜은 할로(예를 들어, 플루오로) 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 몇몇 실시형태에서, -XR₁은 CH₂사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)이다. 몇몇 경우에, -XR₁은 CH₂사이클로프로필이다. 사이클로알킬은 C1-C3알킬, C1-C3알콕시 및 할로 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, -XR₁은 CH₂피라졸릴이고, 피라졸릴은 메틸 및 할로(예를 들어, 플루오로)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 다양한 실시형태에서, R₂ 및 R₃는 각각 수소이다. 몇몇 실시형태에서, R₂는 수소이고, R₃는 할로(예를 들어, 플루오로)이다. 다양한 실시형태에서, R₄는 수소이다.
- [0372] 다양한 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 (Ib)의 구조를 갖고, -X-R₁은 CH₂페닐이고, 페닐은 할로(예를 들어, 플루오로) 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 몇몇 실시형태에서, -XR₁은 CH₂피리딜

이고, 피리딜은 할로(예를 들어, 플루오로) 및 메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 몇몇 실시형태에서, $-XR_1$ 은 CH_2 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)이다. 몇몇 경우에, $-XR_1$ 은 CH_2 사이클로프로필이다. 사이클로알킬은 C1-C3알킬, C1-C3알콕시 및 할로 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, $-XR_1$ 은 CH_2 피라졸릴이고, 피라졸릴은 메틸 및 할로(예를 들어, 플루오로)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 다양한 실시형태에서, R_2 및 R_3 은 각각 수소이다. 몇몇 실시형태에서, R_2 는 수소이고, R_3 은 할로(예를 들어, 플루오로)이다. 다양한 실시형태에서, R_4 는 수소이다.

[0374] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 염은 하기 화학식 (2a)의 구조를 가질 수 있다:



[0375]

[0376]

식 중,

[0377]

R1은 C3-C6 사이클로알킬, 페닐 또는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴이고, **R1**은 Cl, F 및 C1-C4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의로 치환되며;

[0378]

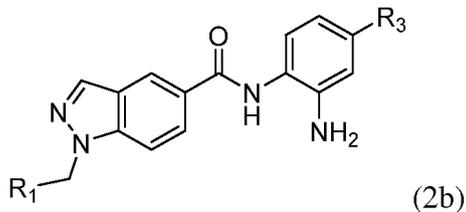
R3은 H 또는 F이다.

[0379]

화학식 (2a)의 화합물에 대한 다른 실시형태에서, **R1**은 사이클로프로필, 페닐, 또는 5개 또는 6개의 고리 원자 및 1개 또는 2개의 N 원자를 갖는 헤테로아릴이고, 페닐 및 헤테로아릴은 F 및 C1-C4 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환된다. 추가의 실시형태에서, **R1**은 사이클로프로필, 페닐, 피리딜 또는 피라졸릴이고, 페닐, 피리딜 및 피라졸릴기는 F 및 C1-C4 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.

[0380]

다양한 실시형태에서, 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 염은 하기 화학식 (2b)의 구조를 가질 수 있다:



[0381]

[0382]

식 중,

[0383]

R1은 C3-C6 사이클로알킬, 페닐 또는 5개 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴이고, **R1**은 Cl, F 및 C1-C4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의로 치환되며;

[0384]

R3은 H 또는 F이다.

[0385]

화학식 (2b)의 화합물에 대한 다른 실시형태에서, **R1**은 사이클로프로필, 페닐, 또는 5개 또는 6개의 고리 원자 및 1개 또는 2개의 N 원자를 갖는 헤테로아릴이고, 페닐 및 헤테로아릴은 F 및 C1-C4 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환된다. 추가의 실시형태에서, **R1**은 사이클로프로필, 페닐, 피리딜 또는 피라졸릴이고, 페닐, 피리딜 및 피라졸릴기는 F 및 C1-C4 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.

[0386]

몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 표 1에 기재된 것 중 하나 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 A1 내지 A16 및 A24로부터 선택된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 A1 내지 A16로부터 선택된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 A6 내지 A8, A10, A12 및 A24로부터 선택된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 A6 내지 A8, A10 및 A12로부터 선택된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 A1, A4 내지 A8 및 A13 내지 A15로부터 선택된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 A2, A3, A9 및 A10으로부터 선

택된 것이다.

표 1

A1		A13	
A2		A14	
A3		A15	
A4		A16	
A5		A17	
A6		A18	
A7		A19	
A8		A20	

[0387]

A9		A21	
A10		A22	
A11		A23	
A12		A24	

II. 화합물 형태

본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 개별적인 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 발생한다. 화학식 (I)에서 입체화학 관련 없이 도시되어 있지만, 본 명세서에 개시된 화합물은 광학 이성질체 거울상이성질체 및 부분입체이성질체; 및 라세미 및 분할된, 거울상이성질체상 순수한 입체이성질체; 및 입체이성질체의 다른 혼합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 이러한 화합물의 사용은 라세미 혼합물 또는 키랄 입체이성질체 중 어느 하나를 포괄하는 것으로 의도된다.

본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 또한 연결(예를 들어, 탄소-탄소 결합, 탄소-질소 결합, 예컨대 아마이드 결합)을 포함할 수 있고, 결합 회전은 그 특정한 연결에 대해 제한되고, 예를 들어 고리 또는 이중 결합의 존재로부터 생기는 제한이 생긴다. 따라서, 모든 시스/트랜스 및 E/Z 이성질체 및 회전 이성질체는 본 명세서에 명확히 포함된다.

당해 분야의 당업자는 호변이성질체가 본 명세서에 기재된 화합물에 대해 존재할 수 있다는 것을 또한 인식할 것이다. 본 명세서에 화학식으로 도시되지 않았더라도 모든 이러한 호변이성질체가 고려된다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 본 명세서에 명확히 포함된다.

광학 이성질체는 당해 분야의 당업자에게 공지된 표준 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있고, 부분입체이성질체 염 형성, 동역학적 분할 및 비대칭 합성을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌 [Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조하고, 이들은 각각은 본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함된다. 본 개시내용이, 본 명세서에 개시된 모든 화합물(예를 들어, 화학식 (1), (1a), (1b), (2a) 및 (2b)의 화합물)에 대해, 모든 가능한 위치이성질체 및 이들의 혼합물(당해 분야의 당업자에게 공지된 표준 분리 절차에 의해 순수한 형태로 얻어질 수 있고, 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않음)을 고려하는 것으로 또한 이해된다.

본 명세서에 기재된 화합물은 화합물의 다양한 수화물 및 용매화물 형태를 또한 포함한다.

본 명세서에 기재된 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 또한 포함할 수 있다. 동위원소는 상이한 질량수를 갖지만 동일한 원자 번호를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원

소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.

[0396] 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 개시된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 또한 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 명세서에 개시된 화합물에 대한 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기의 첨가에 의해 형성된 염을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 구절 "약제학적으로 허용되는"은 독성학적 관점으로부터 약제학적 분야에서의 사용에 대해 허용되고 활성 성분과 부정적으로 상호작용하지 않는 물질을 의미한다. 단염 및 이염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 염은 유기산 및 무기산, 예컨대 아세트산, 락트산, 시트르산, 신남산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 옥살산, 프로피온산, 염산, 브롬산, 인산, 질산, 황산, 글라이콜산, 피루브산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 툴루엔설폰산, 살리실산, 벤조산(이들로 제한되지는 않음) 및 유사하게 공지된 허용되는 산으로부터 유래한 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 염의 목록은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); 및 "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8](이들은 각각 본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함됨)]에서 확인된다.

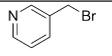
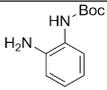
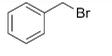
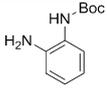
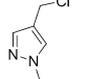
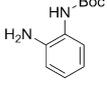
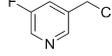
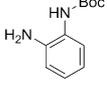
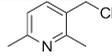
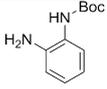
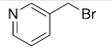
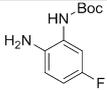
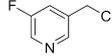
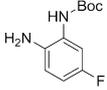
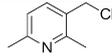
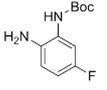
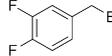
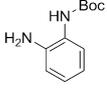
[0397] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 프로드럭이다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "프로드럭"은 환자에게 투여될 때 본 명세서에 기재된 화합물을 방출하는 모이어티를 의미한다. 프로드럭은, 변형이 모 화합물로 일상적 조차 또는 생체내 개열되는 방식으로, 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드럭의 예는 화합물의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실기에 부착된 하나 이상의 분자 모이어티를 함유하고, 환자에게 투여될 때, 각각 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실기로 생체내 개열되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예는 본 명세서에 기재된 화합물 내의 알콜 및 아민 작용기의 아세테이트, 폼에이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 프로드럭의 제법 및 용도는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987(이들 둘 다 본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함됨)]에 기재되어 있다.

[0398] **III. 화학식 (I)의 화합물의 합성**

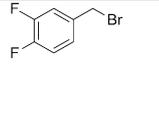
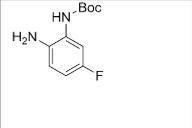
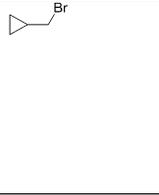
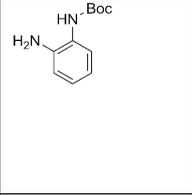
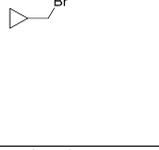
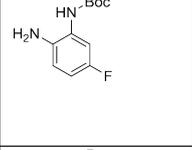
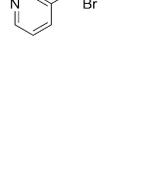
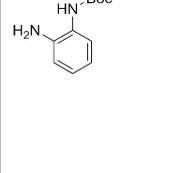
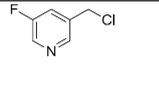
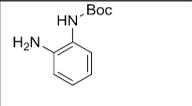
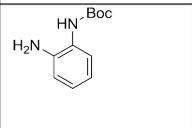
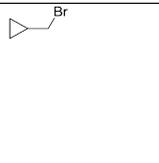
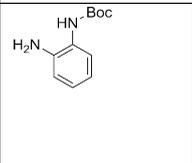
[0399] 본 명세서에 기재된 화합물은 유기 합성의 분야의 당업자에게 공지된 다양한 방식에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물은, 합성 유기 화학의 분야에 공지된 합성 방법 또는 당해 분야의 당업자가 이해하는 바와 같은 이의 변형과 함께, 하기 기재된 하기한 바와 같은 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0400] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하기 표 2에 표시된 출발 물질 및 적절히 치환된 인다졸을 사용하여 제조될 수 있다.

표 2

화합물	R-X 또는 알데하이드	다이아민	MS	NMR
A1			ES ⁺ (M+H) ⁺ 344	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.60 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.7, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 5.93 (s, 2H)
A2			ES ⁺ (M+H) ⁺ 343	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.34 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.44 (br. d, 1H), 7.35-7.15 (m, 8H), 5.72 (s, 2H)
A3			ES ⁺ (M+H) ⁺ 347	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.60 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (br. d, J = 7.8, 1H), 7.5-7.3 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)
A4			ES ⁺ (M+H) ⁺ 362	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.72 (br. s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 4H), 5.92 (s, 2H)
A5			ES ⁺ (M+H) ⁺ 372	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.65 (s, 1H), 8.33 (br. s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (2 d, J = 8.7, 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)
A6			ES ⁺ (M+H) ⁺ 362	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.88 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.99 (s, 2H)
A7			ES ⁺ (M+H) ⁺ 380	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.71 (br. s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (br. m, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 2H), 5.91 (s, 2H)
A8			ES ⁺ (M+H) ⁺ 390	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (br. m, 1H), 7.21 (br. m, 2H), 5.90 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)
A9			ES ⁺ (M+H) ⁺ 379	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.60 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 4H), 7.3-7.0 (m, 3H), 5.69 (s, 2H)

[0401]

A10			ES ⁺ (M+H) ⁺ 397	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.58 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.48 (br. dd, 1H), 7.3-7.0 (m, 5H), 5.69 (s, 2H)
A11			ES ⁺ (M+H) ⁺ 307	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.59 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 8.27 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.33-7.62 (m, 4H), 4.37 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.25-1.36 (m, 1H), 0.47-0.54 (m, 2H), 0.38-0.44 (m, 2H)
A12			ES ⁺ (M+H) ⁺ 325	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9, 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.38 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)
A13			ES ⁺ (M+H) ⁺ 344	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.59 (s, 1H), 8.96 (br. s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.84 (br. d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (br. d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H)
A14			ES ⁺ (M+H) ⁺ 362	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.76 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 4H), 5.92 (s, 2H)
A15			ES ⁺ (M+H) ⁺ 372	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.77 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (2 d, J = 9, 8.4 Hz, 2H), 7.6-7.4 (m, 4H), 5.96 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)
A16			ES ⁺ (M+H) ⁺ 307	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.61 (s, 1H), 8.70 (dd, J=1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=9.1, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.34-7.67 (m, 4H), 4.34 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.38-1.48 (m, 1H), 0.56-0.61 (m, 2H), 0.45-0.50 (m, 2H)

[0402]

[0403]

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

[0404]

본 명세서에 기재된 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 변환은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2d.ed., Wiley-VCH Publishers (1999); P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley and Sons (2007); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)] 및 이의 후속하는 간행본에 기재된 것을 포함한다. 화합물의 제법은 다양한 화학 기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호기의 선택은 당해 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들어 문헌[Wuts PGM and Greene TW, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic*

Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA)(본 명세서에서 그 전문이 참조문헌으로 포함됨)에서 확인될 수 있다. 본 명세서에 기재된 보호기 및 형성 및 개열 방법에 대한 조정은 다양한 치환기의 견지에서 필요한 바대로 조정될 수 있다.

[0405] 본 명세서에 기재된 공정의 반응을 유기 합성의 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에 수행할 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 즉 용매 어는점 내지 용매 비점의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물질), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 소정의 반응을 일 용매 또는 하나 초과 용매의 혼합물 중에 수행할 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라, 특정한 반응 단계에 적합한 용매를 선택할 수 있다.

[0406] 본 명세서에 기재된 공정을 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성을 분광 수단, 예컨대 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 및/또는 ¹³C NMR) 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 또는 질량 분광법, 또는 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피에 의해 모니터링할 수 있다.

[0407] 본 명세서에 기재된 화합물은 반응 혼합물로부터 분리되고, 칼럼 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 또는 재결정화와 같은 방법에 의해 추가로 정제될 수 있다.

[0408] 당해 분야의 당업자는 실시예 부문에 기재된 것 이외에 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 추가의 방법이 있다는 것을 인식할 것이다.

[0409] **IV. 용도**

[0410] 본 명세서에 기재된 바와 같은 히스톤 탈아세틸라제(HDAC)는 아세틸화 표적 단백질로부터 아세틸기의 제거(탈아세틸화)를 촉매화하는 폴리펩타이드에 특징적인 특징을 갖는 임의의 폴리펩타이드일 수 있다. HDAC에 특징적인 특징은 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Finnin et al., 1999, Nature, 401:188] 참조). 따라서, HDAC는, 뉴클레오솜을 형성하는 H3, H4, H2A 및 H2B와 같은, 히스톤의 N 말단에 위치한 보전된 라이신 잔기의 ε-아미노기를 탈아세틸화함으로써 유전자 전사를 억제하는 폴리펩타이드일 수 있다. HDAC는 다른 단백질, 예컨대 p53, E2F, α-튜블린 및 MyoD를 또한 탈아세틸화한다(예를 들어, 문헌[Annemieke et al., 2003, Biochem. J., 370:737] 참조). HDAC는 핵으로 또한 국제화될 수 있고, 소정의 HDAC는 핵 및 또한 세포질 둘 다에서 확인될 수 있다.

[0411] 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 임의의 HDAC와 상호작용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물은, 하나 이상의 다른 HDAC(예를 들어, IIa형, IIb형 또는 IV형의 하나 이상의 HDAC)와 비교하여, 하나 이상의 I형 HDAC(예를 들어, HDAC1, HDAC2 또는 HDAC3)를 저해하는 적어도 약 2배(예를 들어, 적어도 약 5배, 10배, 15배 또는 20배) 초과 활성을 가질 것이다.

[0412] 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 HDAC2 및 HDAC3과 비교하여 HDAC1에 선택적이다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 HDAC1 및 HDAC3과 비교하여 HDAC2에 선택적이다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 HDAC1 및 HDAC2와 비교하여 HDAC3에 선택적이다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 HDAC3과 비교하여 HDAC1 및 HDAC2에 선택적이다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 HDAC2와 비교하여 HDAC1 및 HDAC3에 선택적이다. 다양한 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 HDAC1과 비교하여 HDAC2 및 HDAC3에 선택적이다.

[0413] 일 양상은 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 HDAC 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 암은 고형 종양, 신생물, 암종, 육종, 백혈병 또는 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병, 예컨대 급성 림프성 백혈병(ALL), B 세포 급성 림프아구성 백혈병(B-ALL), 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 모발 세포 백혈병; 림프종, 예컨대 경피 T 세포 림프종(CTCL), 비경피 말초 T 세포 림프종, 인간 T 세포 림프구항성 바이러스(fITLV)와 연관된 림프종, 예컨대 성인 T 세포 백혈병/림프종(ATLL), 호지킨병 및 비호지킨 림프종, 대세포 림프종, 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL); 버킷 림프종; 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종; 다발성 골수종; 어린이 고형 종양, 예컨대 뇌 종양, 신경아세포종, 망막아세포종, 윌름스 종양, 골 종양 및 연조직 육종, 성인의 흔한 고형 종양, 예컨대 두경부암(예를 들어, 경구, 후두 및 식도), 비뇨 생식기 암(예를 들어, 전립선암, 방광암, 신장암, 자궁암, 난소암, 고환암, 직장암 및 대장암), 폐암, 유방암을 포함한다.

[0414]

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

[0415]

또 다른 양상에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 염증성 장애는 급성 및 만성 염증성 질환, 자가면역 질환, 알레르기 질환, 산화 스트레스와 연관된 질환 및 세포 과증식을 특징으로 하는 질환이다. 비제한적인 예는 류마티스성 관절염(RA) 및 건선성 관절염을 포함하는 관절의 염증성 병증; 염증성 장 질환, 예컨대 크론병 및 궤양성 대장염; 척추관절증; 피부경화증; 건선(T 세포 매개 건선 포함) 및 염증성 피부병, 예컨대 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기 접촉 피부염, 두드러기; 혈관염(예를 들어, 괴사성, 경피성 및 과민성 혈관염); 호산구성 근염, 호산구성 근막염; 피부 또는 장기의 백혈구 침윤을 갖는 암, 뇌 허혈(예를 들어, 외상의 결과로서의 뇌 손상, 뇌전증, 출혈 또는 뇌졸중(이들은 각각 신경퇴행을 발생시킬 수 있음))을 포함하는 허혈성 손상; HIV, 심부전, 만성, 급성 또는 악성 간 질환, 자가면역 갑상선염; 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 폐 질환(예를 들어, ARDS); 급성 췌장염; 근위축성 측삭 경화증(ALS); 알츠하이머병; 악액질/거식증; 천식; 죽상동맥경화증; 만성 피로 증후군, 열; 당뇨병(예를 들어, 인슐린 당뇨병 또는 소아 발병 당뇨병); 사구체신염; 이식편 대 숙주 거부(예를 들어, 이식 시); 출혈성 쇼크; 통각과민: 염증성 장 질환; 다발성 경화증; 근육병(예를 들어, 특히 패혈증에서의 근육 단백질 대사); 골관절염; 골다공증; 파킨슨병; 통증; 조기 분만; 건선; 재관류 손상; 사이토카인 유도 독성(예를 들어, 패혈증 쇼크, 내독소 쇼크); 방사성 치료로부터의 부작용, 측두골 턱 관절 질환, 종양 전이; 또는 좌상, 염좌, 연골 손상, 외상, 예컨대 화상, 정형외과 수술, 감염 또는 다른 질환 과정으로부터 생긴 염증성 병증이다.

[0416]

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

[0417]

또 다른 양상에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 기억 관련 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 기억 관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 화학식 (I)의 화합물은 직접적인 인지 장애, 예컨대 기억상실증, 치매 및 섬망과 연관된 기억 손상; 불안 장애, 예컨대 공포증, 공황 장애, 심리사회적 스트레스(예를 들어, 재해, 재난 또는 폭력 희생자에서 관찰되는), 강박성 장애, 범불안 장애 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 우울증 및 양극성 장애; 및 정신병 장애, 예컨대 정신분열증 및 망상 장애를 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될

수 있다. 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 척수소뇌 운동실조(이들로 제한되지는 않음), 및 노화의 특징인 기억 손상은 화학식 (I)의 화합물을 사용함으로써 또한 치료될 수 있다. 또한, 본 명세서에 개시된 화합물은 약물 추구 거동의 소멸을 통해 약물 중독을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0418] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 헤모글로빈 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 헤모글로빈 장애를 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물은 겸상 세포 빈혈 또는 β -지중해빈혈을 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 경우에, 상기 화합물은 선택적 HDAC_1 및/또는 HDAC_2 저해제이고, 헤모글로빈 장애(예를 들어, 겸상 세포 빈혈 또는 β -지중해빈혈)를 예방하거나 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0419] 추가의 양상에서, 본원은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 신경학적 병증을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 신경학적 병증(예를 들어, 프리드라이히 운동실조(FRDA), 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스 질환, 척수성 및 연수성 근 위축, 알츠하이머병 또는 정신분열증, 양극성 장애 및 관련 질환)을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0420] 또 다른 양상에서, 본원은 신경학적 병증(예를 들어, 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 니만 피크병, 피트 홉킨스 질환, 척수성 및 연수성 근 위축 또는 알츠하이머병); 기억에 영향을 미치는 병증 또는 질환, 암; 또는 염증성 장애, 또는 플라스모뎀 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아)의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 용도를 특징으로 한다.

[0421] 추가의 양상에서, 본원은 (i) 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 (ii) 상기 환자에 상기 화합물을 투여하는 지시를 포함하는 설명서를 포함하는, 하기 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 신경학적 장애(예를 들어, 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축 또는 알츠하이머병), 기억에 영향을 미치는 병증 또는 질환, 암, 염증성 장애, 또는 플라스모뎀 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아)으로부터 선택된 장애의 치료 또는 예방을 위한 키트를 제공한다.

[0422] 상기 방법의 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 신경학적 병증(예를 들어, 프라탁신, 헌팅턴, 뇌 유래 신경영양 인자(BDNF), 과산화효소 증식체 활성화 수용체-감마, 공활성체 1, 알파(PGC1A), 어택신, 취약 X 정신 지체(FMR1), 근긴장성 이영양증 단백질 키나제(DMPK), 또는 안드로젠 수용체)에서 발현이 감소한 하나 이상의 유전자의 발현을 증가시키는 후보 화합물의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 신경학적 병증에서 발현이 감소한 하나 이상의 유전자의 발현을 증가시키는 후보 화합물의 활성은 동물, 예를 들어 신경학적 병증의 동물 모델에서 측정된다.

[0423] 상기 방법의 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 복수의 시험 화합물(예를 들어, 적어도 10개, 20개, 50개, 100개, 200개, 500개 또는 1000개의 시험 화합물)에 대해 반복된다.

[0424] 또 다른 양상에서, 본원은 임의의 상기 방법을 수행하는 단계, 약제학적 조성물 내에 후보 화합물을 제형화하는 단계 및 약제학적 조성물을 신경학적 병증을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 신경학적 병증(예를 들어, 프리드라이히 운동실조, 근긴장성 이영양증, 척수성 근 위축, 취약 X 증후군, 헌팅턴병, 척수소뇌 운동실조, 케네디병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 및 연수성 근 위축 또는 알츠하이머병)을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0425] HDAC 저해제는 항말라리아 활성을 갖는 것으로 나타났다(Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., 30:761-768; Andrews et al., Antimicrob. Agents Chemother., 52:1454-61). 소정의 실시형태는 플라스모뎀 팔시파룸 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 플라스모뎀 팔시파룸 감염(예를 들어, 말라리아)을 치료하는 방법을 포함한다.

[0426] HDAC 저해제는 감염성 질환, 예컨대 바이러스 감염을 치료하는 데 또한 유용할 수 있다. 예를 들어, HDAC 저해제 및 항레트로바이러스 약물에 의한 HIV 감염된 세포의 치료는 치료된 세포로부터 바이러스를 박멸할 수 있다 (Blazkova j et al J Infect Dis. 2012 Sep 1;206(5):765-9; Archin NM et al Nature 2012 Jul 25, 487(7408):482-5). 소정의 실시형태는 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 포

함한다.

[0427] **V. 약제학적 조성물**

[0428] HDAC 저해제는 온전히 투여되거나 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 적절한 담체 및 임의로 다른 유용한 성분과 조합되어 적절한 양의 HDAC 저해제를 포함한다.

[0429] 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물의 허용되는 염은 하기 산으로부터 제조된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: 1개 내지 4개의 하이드록실로 임의로 치환된 1개 내지 20개의 탄소 원자의 알킬, 알케닐, 아릴, 알킬아릴 및 알케닐아릴 모노-, 다이- 및 트라이카복실산; 1개 내지 4개의 하이드록실로 임의로 치환된 1개 내지 20개의 탄소 원자의 알킬, 알케닐, 아릴, 알킬아릴 및 알케닐아릴 모노-, 다이- 및 트라이설포산; 이염기성 산 및 광산. 예는 염산; 브롬산; 황산; 질산; 인산; 락트산((+)-L-락트산, (+/-)-DL-락트산 포함); 푸마르산; 글루타르산; 말레산; 아세트산; 살리실산; p-톨루엔설포산; 타르타르산((+)-L-타르타르산 포함); 시트르산; 메탄설포산; 폼산; 말론산; 숙신산; 나프탈렌-2-설포산; 및 벤젠설포산을 포함한다. 또한, 약제학적으로 허용되는 염은 아민염, 암모늄염, 또는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 예컨대 카복실산 기의 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염으로서 제조될 수 있다. 이들은 알칼리 금속 염기 또는 알칼리 토금속 염기 또는 아민 화합물로부터 형성된다.

[0430] 경구 투여에 적합한 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물의 약제학적 조성물은 (1) 별개 단위, 예컨대 선결정된 양의 HDAC 저해제를 각각 함유하는 캡슐, 사세, 정제 또는 로젠지제; (2) 분말 또는 과립; (3) 불루스, 연약 (electuary) 또는 페이스트; (4) 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 (5) 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션의 형태일 수 있다. 입에서의 국소 투여, 예를 들어 협측 또는 설하 투여에 적합한 조성물은 로젠지제를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 조성물은 수성 및 비수성 무균 현탁액 또는 주사 용액을 포함한다. 직장 투여에 적합한 조성물은 좌제로 제시될 수 있다.

[0431] 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 화합물의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 담체를 사용하여 제형화될 수 있다. 고체 또는 액체 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 수혜자에게 해롭지 않아야 한다. 약제학적 조성물이 정제 형태인 경우, HDAC 저해제는 적절한 비율로 필요한 압축 특성을 갖는 담체와 혼합되고, 원하는 형상 및 크기에서 압축된다. 상기 조성물이 분말 형태인 경우, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합된 미분된 고체이다. 분말 및 정제는 99% 이하의 활성 성분을 함유할 수 있다. 적합한 고체 담체는 예를 들어 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다. 고체 담체는 향료, 활택제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 유동화제, 압축 조절제, 결합제 또는 정제 붕괴제로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 적합한 담체는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.

[0432] 상기 조성물이 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽, 엘릭시르제 또는 가압 조성물인 경우, 액체 담체를 사용할 수 있다. 이러한 경우에, HDAC 저해제는 약제학적으로 허용되는 액체 담체 중에 용해되거나 현탁된다. 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 적합한 예는 (1) 물; (2) 알콜, 예를 들어 1가 알콜 및 다가 알콜, 예컨대 글라이콜 및 이들의 유도체; 및 (3) 오일, 예를 들어 분별 코코넛 오일 및 땅콩 오일을 포함한다. 비경구 투여를 위해, 담체는 또한 오일 에스터, 예컨대 에틸 올레에이트 및 아이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 가압 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화 탄화수소 또는 다른 약제학적으로 허용되는 추진제를 포함한다. 액체 담체는 다른 적합한 약제학적 첨가제, 예컨대 가용화제; 유화제; 완충제; 보존제; 감미료; 향료; 현탁제; 점증제; 색상; 점도 조절제; 안정화제; 삼투압 조절제; 셀룰로스 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스; 향산화제; 및 정균제를 함유할 수 있다. 다른 담체는 로젠지제를 제형화하기 위해 사용되는 것, 예컨대 수크로스, 아카시아, 트라카칸스, 젤라틴 및 글라이세린, 및 좌제를 제형화하기 위해 사용되는 것, 예컨대 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글라이콜을 포함한다.

[0433] 상기 조성물을 점적주사 또는 주사에 의해 정맥내 또는 복강내 투여하고자 하는 경우, HDAC 저해제의 용액은 비독성 계면활성제와 임의로 혼합되어 물 중에 제조될 수 있다. 분산액은 글라이세롤, 액체 폴리에틸렌 글라이콜, 트리아세틴 및 이들의 혼합물 중에 및 오일 중에 또한 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 일반 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 막기 위해 보존제를 함유한다. 주사 또는 점적주사에 적합한 조성물은, 임의로 리포솜 내에 캡슐화된 무균 주사용 또는 점적주사용 용액 또는 분산액의 즉시 제조를 위해 적합한, 활성 성분을 포함하는, 무균 분말 또는 무균 수용액 또는 분산액을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 최종 투약량 형태는 무균 유체이고, 제조 및 저장의 조건 하에 안정해야 한다. 액체 담체 또는 비히클은 상기 기재된 바와 같은 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성이, 예를 들어 리포솜의 형성에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의

유지에 의해 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용이 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 펜올, 소르브산, 티메로살 등에 의해 예방될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 물질, 예를 들어 당, 완충제 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 흡수가 흡수를 지연시키는 물질, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에서의 사용에 의해 지연될 수 있다. 무균 주사용 용액은 적절한 용매 중의 필요한 양의 HDAC 저해제를 상기 열거된 다른 성분 중 일부와 필요한 배대로 혼합한 후, 무균 여과시켜 제조된다. 무균 주사용 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기법이고, 이 기법은 HDAC 저해제와, 이전에 무균 여과된 용액에 존재하는 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성시킨다.

[0434]

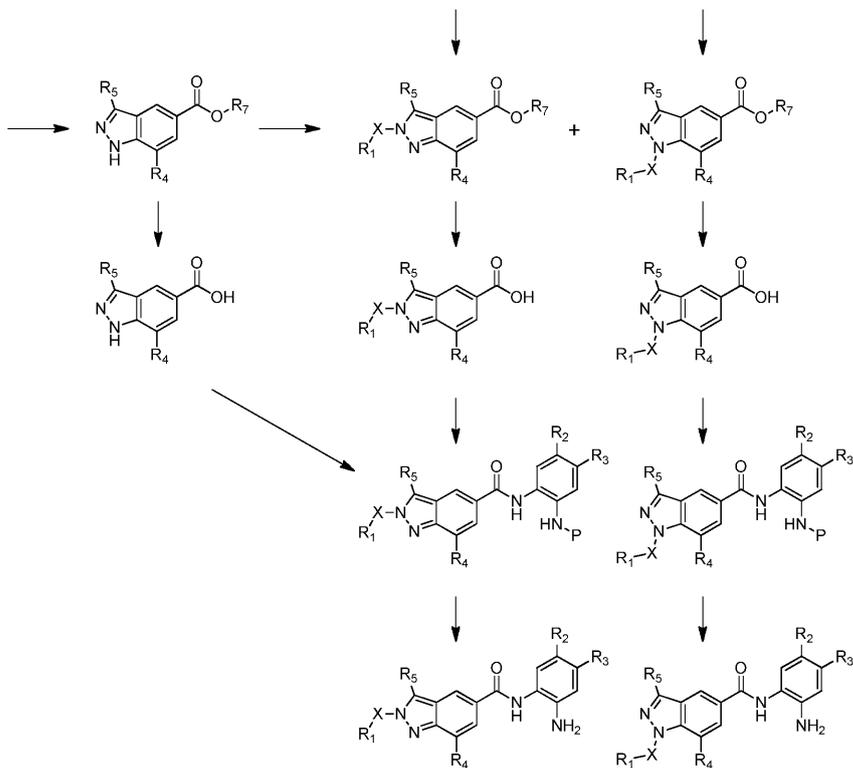
약제학적 조성물은 단일 용량 또는 다중 용량 형태, 또는 HDAC 저해제의 서방 또는 제어 방출을 허용하는 형태일 수 있다. 각각의 단위 용량은 정제, 캡슐 또는 충전된 조성물, 예를 들어 액체를 함유하는 충전 분말, 바이알, 앰플, 프리필드 주사기 또는 사세의 형태일 수 있다. 단일 용량 형태는 또한 패키지 형태의 적절한 수의 임의의 이러한 조성물일 수 있다. 다중 용량 형태 내의 약제학적 조성물은 용기, 예컨대 밀봉 앰플 및 바이알에 충전될 수 있다. 이러한 경우에, HDAC 저해제는 사용 직전 무균 액체 담체의 첨가만을 요하는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

[0435]

IV. 실시예

[0436]

화학식 (I) 화합물의 합성/일반적인 합성 반응식



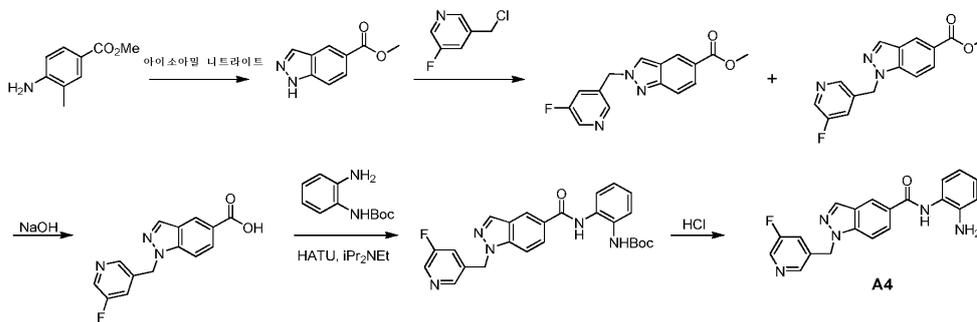
[0437]

[0438]

화학식 (Ia) 및 (Ib)의 본 명세서에 기재된 화합물(여기서, R1, X, R2, R3, R4, R5는 본 명세서에 어딘가에 정의된 바와 같음)을 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 헤크(Heck) 커플링, 스즈키(Suzuki) 커플링, 알킬화, 아실화(이들로 제한되지는 않음)(예를 들어, 문헌[Joule JA and Mills K, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA] 참조)를 이용하여 임의로 치환된 인다졸 카복실레이트 에스터(R7, 예를 들어 C1-C4 알킬, 페닐, 벤질, 알릴)와 R1-X- 함유 모이어티의 반응에 의해 얻을 수 있다. 치환 또는 비치환 인다졸 카복실레이트를 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고 예를 들어 문헌[Wiley R.H., Behr L.C., Fusco R., Jarboe C. H., Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings, Volume 22, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 요약된 방법에 의해 제조할 수 있다. 대안적으로, 인다졸 고리가 지어질 때 R1-X 치환을

도입할 수 있다. (R₇에 대한 적절한 방법, 예컨대 비누화, 수소화, 산 가수분해(이들로 제한되지는 않음)를 사용하여) 에스터 COOR₇의 탈보호 후, 치환 또는 비치환 N-(*o*-아미노페닐)아마이드는 아크릴산과 보호 또는 비보호 치환 또는 비치환 *o*-페닐렌다이아민(여기서, P는 문헌[Wuts PGM and Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 정의된 바와 같은 보호기임)의 아마이드 형성 반응에 의해 제조된다. 대안적으로, 인다졸 에스터는 카복실산을 생성하도록 탈보호될 수 있고, 카복실산은 보호 또는 비보호, 치환 또는 비치환, *o*-페닐렌다이아민과 반응할 수 있다. 이후, 중간체 아마이드는 상기 기재된 바대로 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 R₁-X 모이어티를 전달하는 시약과 반응될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물은 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Wuts PGM and Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA]에 기재되어 있는 방법을 이용하여 필요한 경우 탈보호 후 얻어질 수 있다.

[0439] 실시예 1: N-(2-아미노페닐)-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복사아미드, A4의 합성



[0440]

[0441] **메틸 인다졸-5-카복실레이트**: 아이소아밀 니트라이트(26.8g, 22.8mmol)를 아세트산(AcOH, 20ml) 중의 메틸 4-아미노-3-메틸벤조에이트(3.4g, 20.8mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안, 이어서 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 이것을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 10:1 내지 2:1)로 정제하여 순수한 메틸 1H-인다졸-5-카복실레이트를 얻었다.

[0442] **메틸 1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복실레이트**: DMF(20ml) 중의 메틸 1H-인다졸-5-카복실레이트(694mg, 3.94mmol)의 용액에 실온에서 3-(클로로메틸)-5-플루오로피리딘(3.94mmol, 1.2당량), SOCl₂와 알콜로부터 제조 및 Cs₂CO₃(3.85g)을 첨가하였다. 65 °C에서 3시간 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 염화암모늄으로 급랭시켰다. 상기 혼합물(적은 규모의 반응과 조합됨)을 H₂O로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이것을 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 7:1 내지 0:1)로 정제하여 위치이성질체 생성물 메틸 1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복실레이트(422mg) 및 메틸 2-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2H-인다졸-5-카복실레이트(230mg)를 얻었고, 전자를 이 합성 프로토콜에서 앞에 수행하고, 후자를 사용하여 위치이성질체 N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2H-인다졸-5-카복사아미드 **A14**를 형성하였다.

[0443] **1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복실산**: 수성 NaOH(3N, 2ml)를 실온에서 MeOH/THF(1:1, 10ml) 중의 메틸 1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복실레이트(422mg, 0.94mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거한 후, 생성된 수상을 pH=2-3으로 산성화시켰다. 고형물을 여과로 수집하고 건조시켜 메틸 1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복실레이트(328mg)를 얻었다.

[0444] **tert-부틸(2-(1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복사아미도)페닐)카바메이트**: HATU(185mg, 1.5당량), DIPEA(0.226ml) 및 tert-부틸(2-아미노페닐)카바메이트(81mg, 1.2당량)를 0 °C에서 DMF(3ml) 중의 상기 기재된 바대로 제조된 산(100mg, 0.325mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이것을 수성 염화암모늄으로 급랭시키고, 물로 희석하고, 다이클로로메탄으로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 이것을 이후 Na₂SO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여 생성물 tert-부틸(2-(1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복사아미도)페닐)카바메이트(130mg)를 생성시켰다.

[0445] **N-(2-아미노페닐)-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-인다졸-5-카복사아마이드, A4:** Boc 보호된 물질(130mg)을 0°C에서 2시간 동안, 이어서 실온에서 밤새 다이옥산(3ml) 및 MeOH(1ml) 중의 HCl(다이옥산 중의 4M, 1ml)과 향온처리하여 탈보호시켰다. 혼합물을 이후 농축시키고, HCl 염이 침전되었다. 이것을 여과시키고 MeOH/EtOAc로 세척하여 HCl 염(106mg)으로서 **A4**를 생성시켰다. HPLC/UV: 순도 >97%. LC/MS: m/z 362(M+H)⁺ ¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.72 (br. s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 4H), 5.92 (s, 2H).

[0446] **HDAC 효소 저해**

[0447] HDAC 효소 활성을 저해하는 시험 화합물의 능력을 결정하기 위해 하기한 바대로 HDAC 활성 저해 검정을 수행하였다. HDAC 저해제의 연속 희석물을 96웰 검정 플레이트(피셔 사이언티픽(Fisher scientific), #07-200-309) 내에서 HDAC 검정 완충제(25mM 트리스/HCl, pH 8.0, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂, pH 8) 중에 제조하고, 125µg/ml의 BSA 및 각각 1.25, 1.32 및 0.167µg/ml의 농도의 정제된 HDAC1(BPS 바이오사이언시스(BPS Bioscience), 캘리포니아주 샌 디에고, #50051), HDAC2(BPS 바이오사이언시스, #50053), 또는 HDAC3/NcoR2(BPS 바이오사이언시스, #50003)의 존재 하에 실온에서 2시간 동안 예비향온처리하였다. 예비향온처리 후, Fluor-de-Lys(상표명) 기질(엔조 라이프 사이언시스(Enzo Life Sciences), 펜실베이니아주 플레이마우스 미팅, BML-KI104-0050)을 10 µM의 최종 농도로 첨가하고, 플레이트를 실온에서 30분 동안 추가로 향온처리하였다. 효소 반응을 트리코스타틴(Trichostatin) A(시그마-알드리치((Sigma-Aldrich), 미주리주 세인트 루이스, #T8552, 최종 농도: 100nM)의 첨가에 의해 중단시키고, 100µg/ml의 최종 농도에 도달하도록 트립신(MP 바이오메디칼스(MP Biomedicals), 오하이오주 솔론, #02101179)을 첨가하였다. 실온에서 15분 향온처리 후, 365nm에서의 여기 및 460nm에서의 방출로 스펙트라맥스(Spectramax) M2 형광계(몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices), 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 형광을 기록하였다. 윈도우용 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)(등록상표) 5(그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software), 캘리포니아주 라 줄라)에서의 S자형 용량-반응(가변 기울기) 식을 이용함으로써 IC50 값을 계산하였다. HDAC 활성 저해 검정에서의 선택된 화합물에 대한 결과가 표 5에 제시되어 있다 (IC50 범위: IA > 20 µM, A < 1 µM, 1 < B < 5 µM, 5 < C < 10 µM, 10 < D < 20 µM, ND: 결정되지 않음)

[0448] **산 안정성 결정**

[0449] 시험 화합물의 100 µM 용액을 탈이온수 중의 HCl의 0.01M 용액 중의 10mM DMSO 스톡 용액의 희석에 의해 제조하였다. 혼합 직후, 분취액(100µl)을 샘플링하고 HPLC/UV에 의해 분석하였다. 화합물 피크 아래의 면적을 결정하고 0시간 기준점으로서 사용하였다. 산 샘플의 나머지를 50°C에서 향온처리하고, 향온처리 2시간, 4시간 및 24시간 후 샘플을 취했다. 몇몇 경우에, 24시간보다는 30시간에 샘플을 취했다. 이것을 동일한 HPLC/UV 방법에 의해 분석하고, 시험 화합물에 상응하는 피크의 면적을 측정하였다. 이후, 0시간 배수 100에서의 피크 아래의 면적에 대한 향온처리 후 이 면적의 비율로서 소정의 시점에 남은 백분율을 계산하였다. 30시간 시점을 기록하는 경우에, 단일분자 과정, 즉 단일지수 감쇠를 가정하여 시간에 대한 남은 백분율의 곡선의 내삽에 의해 24시간에 남은 백분율을 얻었다. 24시간 향온처리 후에 남은 백분율은 하기 표 5에 제시되어 있고, 여기서 A는 60% 초과에 상응하고, B는 40% 내지 60%이고, C는 20% 내지 40%를 포괄하고, D는 20% 미만을 의미한다.

[0450] **뇌 침투 연구**

[0451] 시험 화합물을 30% 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 100mM 아세트산나트륨(pH 5.5), 5% DMSO 중의 0.5mg/ml 또는 5mg/ml로 제조하였다. C57/BL6/J 마우스에 5mg/kg 또는 50mg/kg로 s.c. 투약하거나, 5mg/kg로 i.v. 투약하였다. 동물을 투약 전, 투약 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간 및 4시간에 안락사시키고, 혈장 및 뇌를 얻었다. 시점마다 용량마다 3마리의 동물을 사용하였다. 표준 LC/MS/MS 방법에 의해 혈장 및 뇌에서의 화합물의 수치를 결정하였다. C_{max}(뇌)/C_{max}(혈장)의 비율로서 뇌/혈장 비율(BPR)을 계산하였다. 결과가 표 5에 기재되어 있고, 여기서 IA는 0.1 미만의 BPR에 상응하고, D는 0.1 내지 0.2이고, C는 0.2 내지 0.5이고, B는 0.5 내지 1을 포함하고, A는 1 초과이다.

[0452] **세포내 데아세틸라제 저해 검정(DAC 검정)**

[0453] GM 15850(립프아구세포 세포주) 세포를 96웰 플레이트 내에서 10% v/v 소 태아 혈청(FBS), 1% v/v 페니실린/스트렙토마이신 및 1% v/v L-글루타민을 함유하는 90µl의 RPMI1640 배지 중의 적절한 밀도(100,000개의 세포/웰)로 시딩하였다. 화합물 희석물을 100% DMSO 중에 만들고, 2% DMSO에 의해 배지 중에 평행 희석시켰다. 10µl의 화합물 희석물을 세포에 첨가하여 원하는 농도를 성취하였다. 각각의 웰에서의 DMSO의 최종 농도는 0.2%였다.

세포를 5% CO₂에 의해 37°C에서 4시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 원심분리하고, 상청액을 제거하였다. 세포 펠렛을 100 μ l의 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척하고, 이후 45 μ l의 용해 완충제(HDAC 검정 완충제 (pH 8.0)(25mM 트리스/HCl, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂) + 1% v/v 이계팔(Igepal) CA-630)로 용해시켰다. 반응을 개시하기 위해, HDAC 기질 KI-104(엔조 라이프 사이언시스, 뉴욕주 파밍데일)를 50 μ M의 최종 농도로 첨가하였다. 50 μ l의 현상제(developer)(HDAC 검정 완충제 중의 6mg/ml의 트립신)의 첨가에 의해 30분 항온처리 후 반응을 중단시켰다. 반응이 실온에서 30분 동안 진행되게 하고, 각각 360nm의 여기 파장 및 470nm의 방출 파장으로 형광계(스펙트라맥스 M2, 몰레큘러 디바이시스, 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 형광 신호를 검출하였다. 데이터를 그래프패드 프리즘 5.0(그래프패드 소프트웨어, 캘리포니아주 라 줄라)에서 가변 기울기로 S 자형 용량 반응 식에 대입하여 IC50을 결정하였다. 곡선의 하부 및 상부를 각각 세포를 갖지 않은 대조군 웰 및 세포를 갖지만 화합물을 갖지 않은 대조군 웰의 평균 형광 반응에 대입하였다. IC50은 표 5에 기록되어 있고, 여기서 A는 1 μ M 미만의 IC50을 나타내고, B는 1 μ M 내지 5 μ M이고, C는 5 μ M 내지 10 μ M이고, D는 10 μ M 내지 20 μ M이고, IA는 20 μ M 초과인 IC50을 나타낸다.

[0454]

프라탁신(FXN) mRNA 발현에 대한 HDAC 저해제의 효과

[0455]

프리드라이히 운동실조 환자 도너로부터 응고방지 EDTA를 함유하는 관 내로 혈액을 수집하였다. 1차 림프구를 제조업자의 지시에 따라 레플리겐(Repligen)이 만든 몇몇 변형을 포함하는 림프구 분리 배지(MP 바이오메디칼스, 오하이오주 솔론)를 사용하여 단리하였다. 인산염 완충 식염수(PBS) 중의 최종 세척 후, 세포를 세포 성장 배지 중의 6웰 세포 배양 플레이트 내로 분포시켰다. 시험 HDAC 저해제 화합물을 용량 상승 방식(보통 1 μ M 내지 10 μ M의 농도 범위)으로 세포에 첨가하고, 0.1% DMSO를 비처리 대조군으로서 세포의 하나의 웰에 첨가하였다. 세포를 CO₂ 항온처리기 내에서 37°C에서 48시간 동안 항온처리하고; 카운트리스(Countess) 자동화 세포 계수기(인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드)를 사용하여 세포 계수를 취했다. 모든 처리 조건에 대한 세포의 동등한 수를 원심분리에 의해 펠렛화하고, 세포 용해 완충제 중에 재현탁시켰다. 제조업자의 지시에 따라 임의의 온-칼럼 DNase 분해 단계를 포함하는 RNeasy 미니 키트(RNeasy Mini Kit)(퀴아젠(Qiagen), 캘리포니아주 발렌시아)를 사용하여 대략 1x10⁶개의 1차 림프구로부터 전체 RNA를 단리시켰다. 단리를 수동으로 또는 단리 절차의 수를 자동화하는 장치인 QIAcube(퀴아젠, 캘리포니아주 발렌시아)를 사용하여 수행하였다. RNA 수율 및 농도를 나노드롭(Nanodrop) 분광광도계(써모 피셔 사이언티픽, 메사추세츠주 월탐)를 사용하여 결정하고, RNA 농도에 따라, 2개의 프로토콜 중 하나를 사용하여 프라탁신(FXN) 전사체 수치를 측정하였다. 적어도 15ng/ μ l의 RNA를 함유하는 샘플의 경우, TaqMan(등록상표) 프로브 기반(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems), 캘리포니아주 칼스배드) qRT-PCR 방법을 이용하지만, 15ng/ μ l 미만의 RNA를 함유하는 샘플의 경우, SYBR 그린 qRT-PCR 방법을 이용하였다. TaqMan(등록상표) 프로브 기반 방법에서, FXN 및 GAPDH에 대한 특이적 프라이머/프로브 쌍을 각각의 반응에서 시분할(multi-plexing)하였다. SYBR 그린 방법에서, FXN 및 GAPDH를 별개의 반응에서 증폭시켰다. 방법 둘 다에서, 단일 연속 반응에서 cDNA 합성 및 PCR 증폭에 필요한 성분을 모두 함유하는 1단계 qRT-PCR 마스터 혼합물을 사용하여 각각의 RNA 샘플을 3회(바람직하게는) 또는 2회(최소로) 분석하였다. 사이클링을 완료한 후, MxPro 소프트웨어(애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies), 캘리포니아주 산타 클라라)를 사용하여 수집된 데이터를 분석하고 대조군 샘플과 비교하여 FXN mRNA의 상대 양을 결정하였다. 기준치 보정에 적응형(adaptive) 기준치 방법을 이용하는데, 이에 의해 알고리즘은 각각의 웰 및 각각의 염료에 대한 적절한 기준치 사이클을 자동으로 선택한다. 증폭 기반 역치를 설정하고, 표적 농도를 계산하기 위해 상응하는 역치 사이클, 또는 Ct를 얻었다. 각각의 복제물 시리즈에 대한 각각의 표적 유전자(FXN 및 GAPDH)에 대한 Ct 값을 평균한다. 구경측정기(calibrator)에 대한 상대 수량으로서 샘플 내의 FXN(또는 GAPDH)의 양을 결정하고, 여기서 구경측정기 샘플은 1의 임의의 수량이 배정된다. 하기 식을 이용한다: 구경측정기에 대한 상대 수량 = 2^{- Δ Ct}(여기서, Δ Ct = (Ct_{유전자})_{미지} - (Ct_{유전자})_{구경측정기}이고, 유전자는 FXN 또는 GAPDH이며, 구경측정기는 DMSO 대조군 샘플이고, 미지는 HDACi 처리된 샘플임). FXN의 상대 수량을 세포 수 및 RNA 입력에 정규화하였다. 데이터는 하기 표 5에 보고되어 있고, 여기서 FXN mRNA의 2배 증가에 필요한 농도는 5 μ M 미만인 경우 A로서, 5 μ M 내지 10 μ M인 경우 B로서, 10 μ M 초과인 경우 C로서 보고된다.

[0456]

간세포 프로토콜

[0457]

간세포에서 RGFP 화합물의 안정성 및 대사를 평가하고 대사물질을 정량화하기 위해, LC-MS/MS를 이용하여 모 약물 소실 또는 대사물질 출현을 모니터링함으로써 인간, 원숭이, 개 및 랫트 간세포와의 항온처리 후 RGFP 화합물의 대사를 평가하기 위해 이 검정을 설계하였다. 결과는 표 5에 기재되어 있다((Hep 중에 남은 %: IA < 10%,

50% < A, 50% > B > 30%, 30% > C > 10%, ND: 결정되지 않음).

[0458] **장비**

[0459] 어플라이드 바이오시스템 트리플 쿼드러폴 LC/MS/MS; 아이스 버커(ice bucket), 타이머; 96웰 플레이트; 팔콘 (Falcon), 카탈로그 353072호; 96웰 플레이트 진탕기; 다양한 피펫: 10 μ l, 20 μ l, 200 μ l 및 1000 μ l; 시험관: 카탈로그 VWR 47729-572호, 13x100mm

표 3

물질 및 시약

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

[0460]

[0461]

절차: 수욕 가열기를 37 $^{\circ}$ C로 켜고, KHB 완충제를 꺼내고, 이것이 사용 전에 실온에 있도록 한다. DMSO 스톱 중의 RGFP 화합물의 2.5mM 농도를 준비한다. 10 μ l의 상기 DMSO 스톱을 2490 μ l의 KHB 완충제에 첨가하고; RGFP 화합물의 최종 농도는 10 μ M이 될 것이다. 45ml의 인비트로 HT 배지(InVitro HT Medium)를 무균 50ml의 원뿔 관 내에서 37 $^{\circ}$ C로 예열한다. 45ml의 인비트로 HT 배지마다 1.0ml의 토르페도 항생제 혼합물(Torpedo Antibiotic Mix)을 첨가한다. 토르페도 항생제 혼합물을 갖는 13ml의 따뜻한 HT 배지를 15ml의 원뿔 관으로 옮긴다. 액체 질소(액상)로부터 간세포 바이알을 조심스럽게 제거한다. 바이알을 37 $^{\circ}$ C 수욕에서 즉시 액침시킨다. 얼음이 완전히 녹을 때까지 온화하게 진탕시킨다. 37 $^{\circ}$ C 수욕 내에서 세포를 필요한 것보다 길게 유지시키지 않는다. 바이알의 내용물을 항생제를 갖는 13ml의 예열된 인비트로 HT 배지로 즉시 비운다. 완전한 이동을 보장하기 위해 간세포를 막 옮긴 HT 배지로 바이알을 세정한다. 실온에서 5분 동안 600RPM으로 세포 현탁액을 원심분리한다. 일 움직임으로 붓거나(부분적으로 붓지 않고 원심분리기 관을 다시 뒤집지 않음), 진공 펌프를 이용하여 흡입시킴으로써 상청액을 버린다. (실온의) 1.0ml의 KHB 완충제를 간세포 펠렛의 관에 첨가하여, 원심분리기 관을 온화하게 소용돌이치게 함으로써 세포 펠렛을 느슨하게 한다. 100 μ l의 상기 용액을 상이한 관으로 옮기고, 900 μ l의 KHB 완충제를 첨가하여 세포를 계수한다. 트립판 블루 배제 방법(Trypan Blue exclusion method)을 이용하여 전체 세포 계수 및 생육성 세포의 수를 결정한다. 세포 계수를 얻으면, 그 수에 10(희석 인자에 기여함)을 곱한다. 필요한 용적의 KHB 완충제를 간세포를 함유하는 관에 첨가하여, 최종 계수가 200만개의 세포/ml가 될 것이다. 50 μ l의 200만개의 세포/ml를 96웰 플레이트에 분배하고, 이후 50 μ l의 DMSO 스톱을 각각의 웰에 첨가한다(이에 의해, RGFP 화합물의 농도는 5 μ M이고, 세포의 수는 각각의 웰에서 100000이다). 플레이트를 5% CO₂를 갖는 37 $^{\circ}$ C 항온처리기 내에서 진탕기에 위치시킨다. 각각의 시점에 대한 별개의 플레이트가 바람직하다(시점: 0 시간, 1시간, 2시간 및 6시간). 각각의 시점 후, 100 μ l의 급랭 용액을 첨가한다. 급랭 용액은 RGFP531(10 μ M) 내부 표준품, 0.1% 폼산 및 페닐글라이옥살(400 μ M)을 포함하는 아세트나이트릴 용액이다. 폼산 및 페닐글라이옥살을 상기 언급된 OPD의 확인 및 정량화에 사용한다. 몇 시간 위아래로 피펫을 움직여서 반응의 완전한 중단을 보장한다. 모든 용액을 1.5ml 관으로 옮기고, 완전히 와류시키고, 14000RPM에서 4 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 원심분리하여 세포 부스러기를 침전시킨다. LC-MS/MS에서 분석을 위해 150 μ l의 상청액을 바이알로 옮긴다.

[0462]

RGFP 화합물 및 OPD를 포함하는 대사물질에 대한 LC-MS/MS 매개변수: API 2000 QTrap에 대한 LC-MS/MS 매개변수: 시스템: HPLC 1100; 칼럼: 제미니(Gemini) C18, 5 μ M 4.6x50mm; 칼럼 온도: 주변; MS: API 2000 QTrap(MI 방식); 이동상 A: HPLC 물과 0.05% 폼산; 이동상 B: 아세트나이트릴과 0.05% 폼산. 표 4는 본 명세서에서 개시된 다른 화합물에 대해 변형될 수 있는 화합물 A11에 대한 예시적인 HPLC 방법을 보여준다.

표 4

2000QTrap LCMS에 대한 HPLC 방법

전체 시간(분)	유속($\mu\text{l}/\text{분}$)	A%	B%	C%	D%
0	750	85	15	0	0
0.5	750	85	15	0	0
2.5	750	5	95	0	0
5	750	5	95	0	0
5.5	750	85	15	0	0
7.5	750	85	15	0	0

[0463]

표 5

코딩	구조	MW	clogP	IPSA	HDAC1 IC50 (μM)	HDAC2 IC50 (μM)	HDAC3 IC50 (μM)	BPR	Cmax 뇌 (ng/mL)	DAC IC50 (μM)	6시간 남은 인간 간세포(%)	형성된 산 (결태)	OPD (ng/mL)	Fxn >2X μM	24시간 후 남은 산 안정성(%)
A1		A	1.51	83	A	A	A	C	C	A	A	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	측정 안됨
A2		A	3.01	71	A	A	A	A	C	A	B	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	B
A3		A	1.12	86	A	A	A	C	C	A	A	A	OPD 없음	측정 안됨	측정 안됨
A4		A	1.74	83	A		A	C	C	A	A	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	측정 안됨
A5		A	2.51	83	A	A	A	C	C	A	B	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	측정 안됨
A6		A	1.86	83	A	A	A	ND	ND	B	B	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	A
A7		A	2.08	83	A	A	A	C	C	B	B	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	B
A8		A	2.85	83	A	B	A	ND	ND	B	A	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	A
A9		A	3.22	71	A	A	A	A	C	ND	B	산 없음	OPD 없음	A	A
A10		A	3.57	71	A	A	A	A	B	ND	C	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	C
A11		A	2.21	71	A	A	A	C	B	ND	B	산 없음	OPD 없음	측정 안됨	B
A12		A	2.56	71	B	C	A	B	B	IA	C	산 없음	OPD 없음	C	B
A13		A	1.51	83	A	A	A	IA	C	A	A	A	OPD 없음	측정 안됨	측정 안됨
A14		A	1.74	83	A		A	C	C	A	A	A	OPD 없음	측정 안됨	측정 안됨
A15		A	2.51	83	A	B	A	IA	C	A	A	A	OPD 없음	측정 안됨	측정 안됨

[0464]

[0465]

참조문헌

- 1) 2012. o-Phenylenediamine [MAK Value Documentation, 1999]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 216-235.
- 2) A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances by Pradyot Patnaik, 3rd edition, Pg 257-258.
- 3) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG, Chu KC (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* 2: 325-356.
- 4) Sontag JM (1981) Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. *J Nat Cancer Inst* 66: 591-601.
- 5) Bioassay of 4-Chloro-o-phenylenediamine for possible carcinogenicity. National Cancer Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series No. 63, 1978.
- 6) Saruta N, Yamaguchi S, Matsuoka T (1962) Sarcoma produced by subdermal administration of metaphenylenediamine and metaphenylenediamine hydrochloride. *Kyushu J Med Sci*, 13: 175-179.

[0466]

[0467]

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