



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년08월30일
(11) 등록번호 10-1300831
(24) 등록일자 2013년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7023609

(22) 출원일자(국제) 2006년03월20일

심사청구일자 2011년02월25일

(85) 번역문제출일자 2007년10월15일

(65) 공개번호 10-2008-0005207

(43) 공개일자 2008년01월10일

(86) 국제출원번호 PCT/SG2006/000064

(87) 국제공개번호 WO 2006/101455

국제공개일자 2006년09월28일

(30) 우선권주장

60/663,265 2005년03월21일 미국(US)

60/759,544 2006년01월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20050005471 A1

WO2004021989 A2

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 정명주

(54) 발명의 명칭 이미다조[1,2-a]피리딘 유도체, 이의 제조 방법 및 그의약학적 용도

(57) 요 약

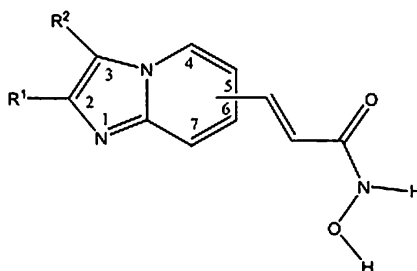
본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)의 억제제인 히드록사메이트 화합물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 이미다조[1,2-a]피리딘 함유 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 이들 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 활성을 갖는 효소에 관한, 또는 그 효소와 관련된 증식 장애 및 이와 관련된 기타 질병의 치료용 의약으로서 유용할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



(식 중,

R^1 은 H, C_1 - C_{14} 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_{14} 알킬, 및 CO_2H 로 구성된 군으로부터 선택되고;

R^2 는 L이고, 이때 L은 $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$ 이고;

이때 각 R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, C_1 - C_{14} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; 또는

R^{20} 및 R^{21} 는 함께 식 =O 또는 =S의기를 형성할 수 있고,

R^{22} 및 R^{23} 는 함께 식 =O 또는 =S의기를 형성할 수 있고,

R^{24} 및 R^{25} 는 함께 식 =O 또는 =S의기를 형성할 수 있고;

각 R^{26} 및 R^{27} 는 독립적으로 H, C_1 - C_{14} 알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 갖는 C_2 - C_{14} 헤테로알킬, C_3 - C_9 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, C_3 - C_9 시클로알킬 C_1 - C_{14} 알킬, 아릴 C_1 - C_{14} 알킬 및 G로 구성된 군으로부터 선택되고, 또는

R^{26} 및 R^{27} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6 원자 헤테로시클로알킬기를 형성하고, 상기 헤테로시클로알킬은 임의로 치환될 수 있고;

여기서, 상기 헤테로시클로알킬기에 치환될 수 있는 임의의 치환체는 H, 메틸, 에틸 및 벤질로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있고,

여기서, 상기 아릴기에 임의로 치환될 수 있는 치환체는 H, 메톡시, 메틸렌디옥시 및 페페리디닐기로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있고,

m, n 및 o는 각각 0, 1, 2, 3 및 4로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

여기서, 상기 R^1 의 아릴 또는 아릴 C_1 - C_{14} 알킬의 "아릴", 또는 상기 R^{26} 및 R^{27} 의 아릴 C_1 - C_{14} 알킬의 "아릴"은 페닐 또는 할로젠으로 치환된 페닐이고;

G는 하기 식의 기이고:



여기서,

L^3 는 C_1 - C_5 알킬렌이고;

W^3 는 $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, 및 $-C(O)N(R^{12})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

R^{12} 는 H, $-CN$, C_1-C_{14} 알킬, C_2-C_{14} 알킬닐, C_1-C_{14} 할로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 갖는 C_2-C_{14} 헤테로알킬, 히드록시 및 히드록시 C_1-C_{14} 알킬로 구성된 군으로부터 선택될 수 있음).

청구항 2

청구항 1 에 있어서, 상기 알킬렌 치환기는 고리 위치 5 또는 6에서 부착되는 화합물.

청구항 3

청구항 1 에 있어서, 상기 알킬렌 치환기는 고리 위치 6에서 부착되는 화합물.

청구항 4

청구항 1 에 있어서, R^1 는 C_1-C_{14} 알킬인 화합물.

청구항 5

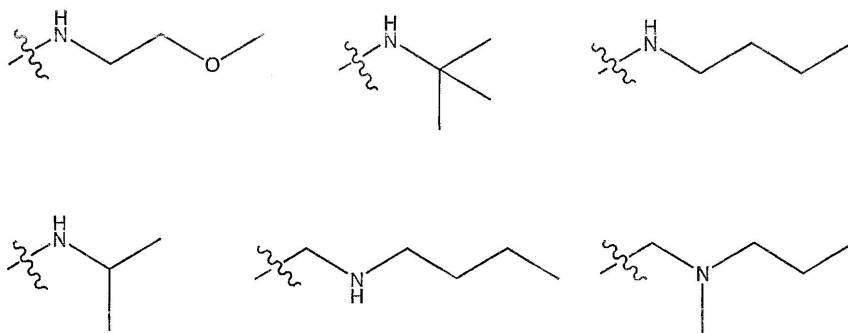
삭제

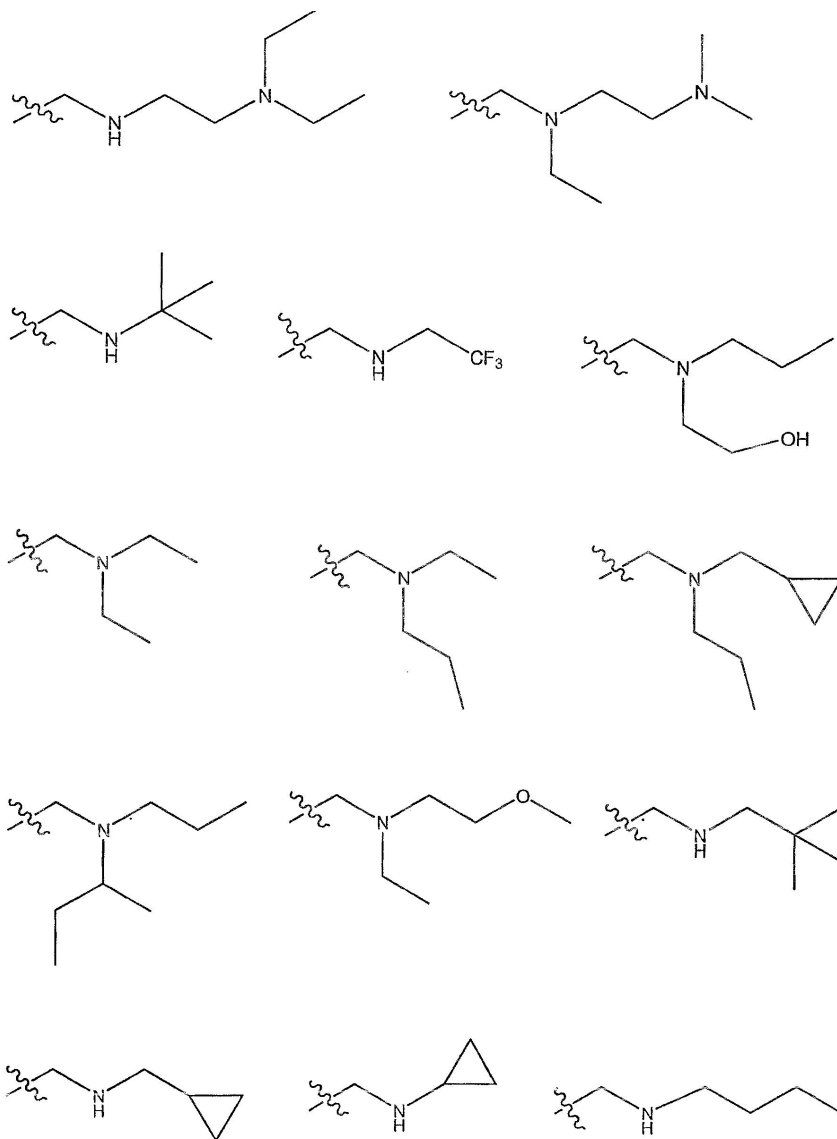
청구항 6

청구항 1 에 있어서, R^1 는 메틸, 에틸, 2-카르복시-에틸, 프로필, 이소프로필, 2,2-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 2,4,4-트리메틸-펜틸, 헥실, 2-페닐-에틸, 페닐 및 4-플루오로-페닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

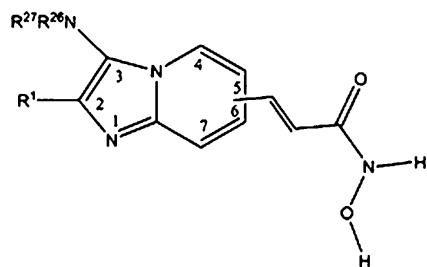
청구항 1 에 있어서, R^2 는 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:





청구항 8

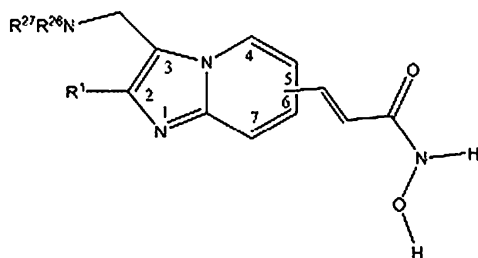
청구항 1 에 있어서, 상기 화합물은 하기 식을 갖는 화합물:



(식중, R^1 , R^{26} 및 R^{27} 은 청구항 1에 정의된 바와 같음).

청구항 9

청구항 1 에 있어서, 상기 화합물은 하기 식을 갖는 화합물:



(식중, R¹, R²⁶ 및 R²⁷은 청구항 1에 정의된 바와 같음).

청구항 10

삭제

청구항 11

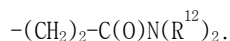
청구항 1에 있어서, R²⁶ 및 R²⁷는 독립적으로 H, 3,4,5-트리메톡시페닐, 3,4-메틸렌디옥시벤질, 4-피페리딘-1-일-페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2-메톡시-에틸, 시클로프로필, 시클로헥실, 메틸, 시클로프로필-메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2,2-디메틸-프로필, 부틸, t-부틸, sec-부틸, 2-(디에틸아미노)-에틸, 2-(디메틸아미노)-에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, R²⁶는 G이고 R²⁷는 H 또는 C₁-C₁₄알킬이고, 이때 G는 청구항 1에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, G는 하기 식의 기인 화합물:

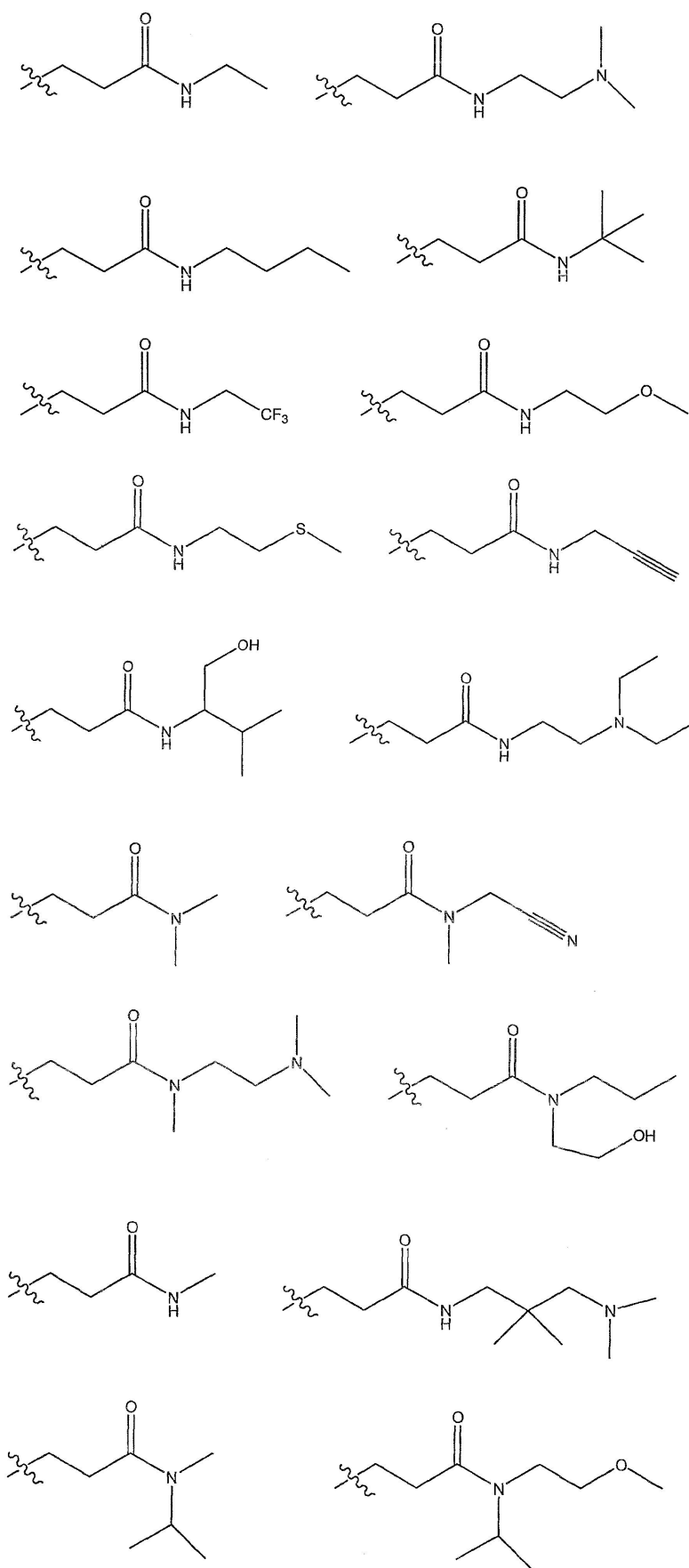


청구항 14

청구항 13에 있어서, 각 R¹²는 독립적으로 H, C₁-C₁₄알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 헤테로원자를 갖는 C₂-C₁₄헤테로알킬; 및 C₂-C₁₄알킬닐로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

청구항 13 에 있어서, G 는 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

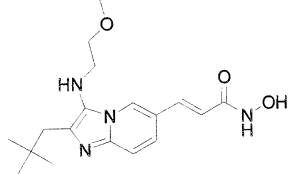
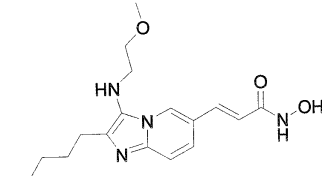
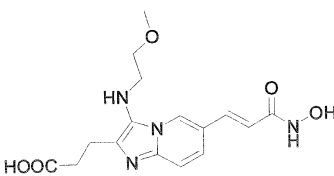
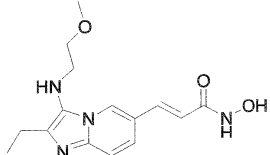
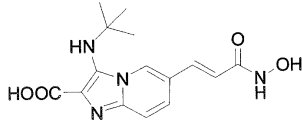


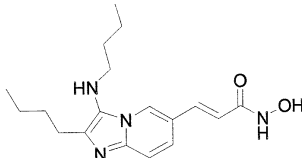
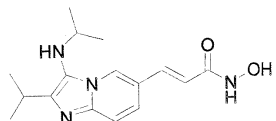
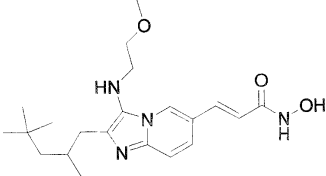
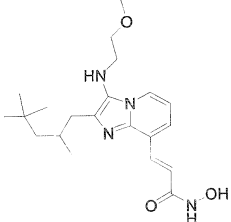
청구항 16

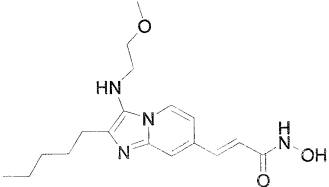
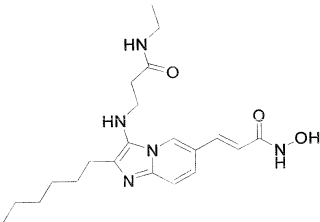
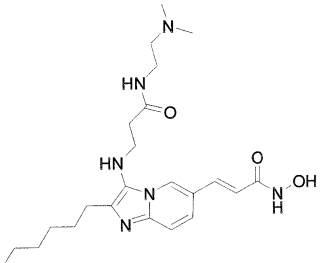
청구항 1 에 있어서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물:

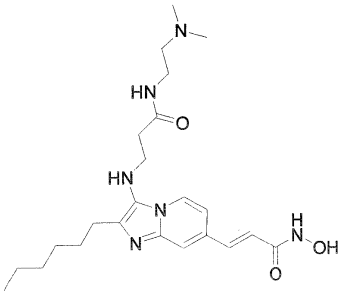
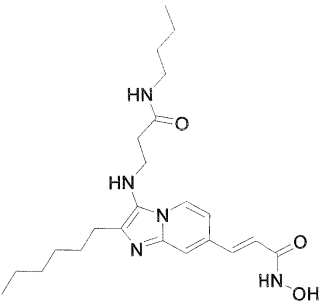
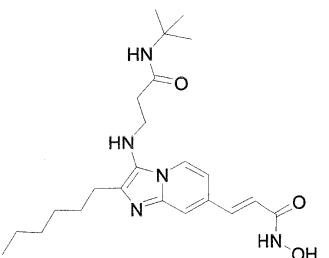
구조	화합물명
	(E)-N-히드록시-3-(2-펜에틸-3-(3,4,5-트리메톡시페닐아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)아크릴아미드
	(E)-3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸아미노)-2-펜에틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드
	N-히드록시-3-[2-펜에틸-3-(4-피페리딘-1-일-페닐아미노)-이미다조[1,2- a]피리딘-6-일]-아크릴아미드
	(E)-3-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-2-펜에틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드

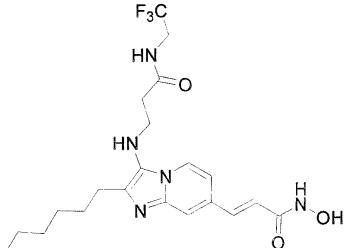
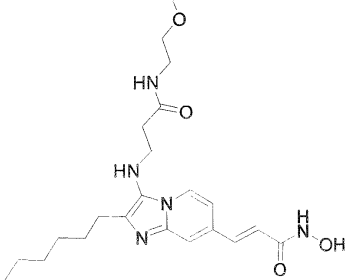
구조	화합물명
	(E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-펜에틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)아크릴아미드
	(E)-3-(3-(시클로헥실아미노)-2-펜에틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드
	(E)-N-히드록시-3-(2-이소프로필-3-(2-메톡시에틸아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)아크릴아미드

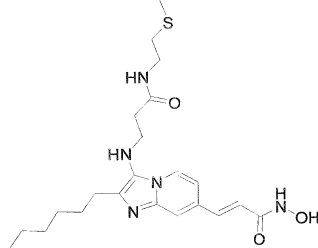
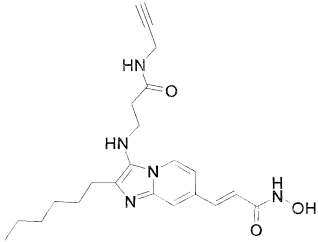
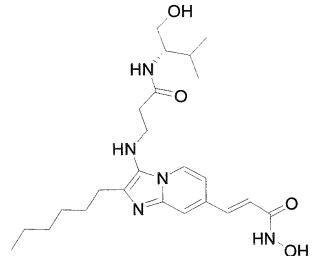
	3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-3-(2-메톡시-에틸아미노)-이미다조[1,2- a]피리딘-6-일]-N-히드록시-아크릴아미드
	(E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-펜틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)아크릴아미드
	3-[6-(2-히드록시카르바모일-비닐)-3-(2-메톡시-에틸아미노)-이미다조[1,2- a]피리딘-2-일]-프로피온산
	3-[2-에틸-3-(2-메톡시-에틸아미노)-이미다조[1,2- a]피리딘-6-일]-N-히드록시-아크릴아미드
	(E)-3-(tert-부틸아미노)-6-(3-(히드록시아미노)-3-옥소프로프-1-에닐)이미다조[1,2- a]피리딘-2-카르복실산

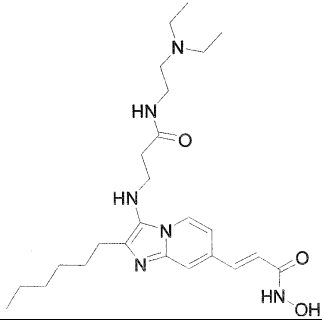
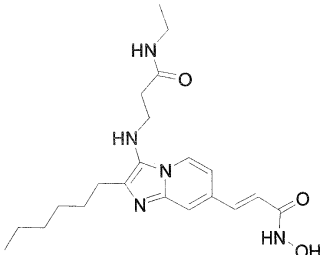
구조	화합물명
	(E)-3-(2-부틸-3-(부틸아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드
	(E)-N-히드록시-3-(2-이소프로필-3-(이소프로필아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)아크릴아미드
	(E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-(2,4,4-트리메틸펜틸)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)아크릴아미드
	(E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-(2,4,4-트리메틸펜틸)이미다조[1,2- a]피리딘-8-일)아크릴아미드

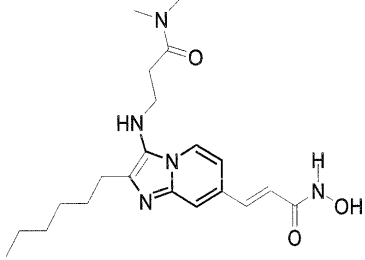
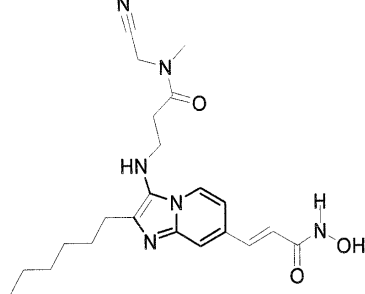
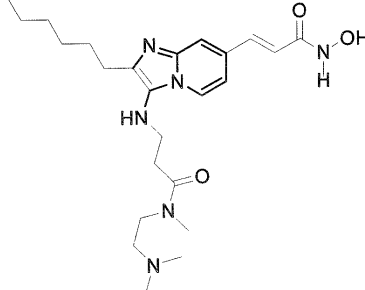
	(E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-헥실이미다조[1,2- a]피리딘-7-일)아크릴아미드
	(E)-3-(3-(3-(에틸아미노)-3-옥소프로필아미노)-2-헥실이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드
	(E)-3-(3-(3-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-3-옥소프로필아미노)-2-헥실이미다조[1,2- a] 피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드

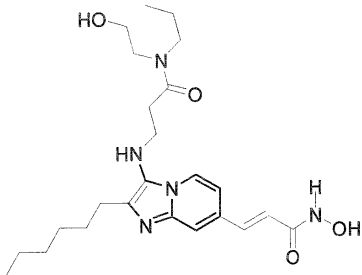
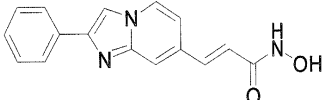
구조	화합물명
	3-{3-[2-(2-디메틸아미노-에틸카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-(2-부틸카르바모일-에틸아미노)-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-(2-tert-부틸카르바모일-에틸아미노)-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드

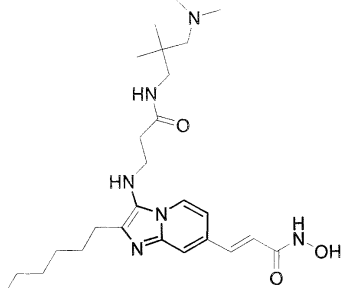
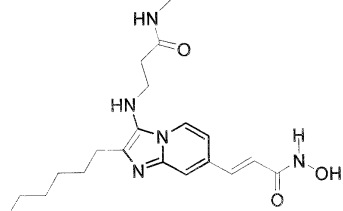
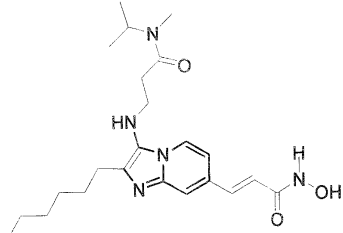
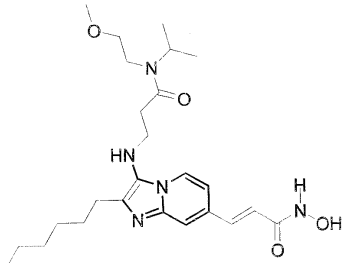
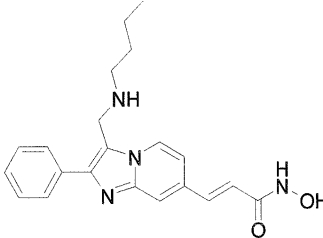
	<p>3-{2-헥실-3-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-{2-헥실-3-[2-(2-메톡시-에틸카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드</p>

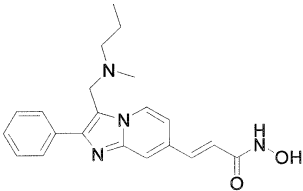
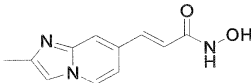
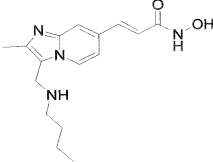
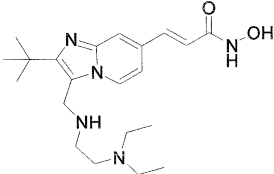
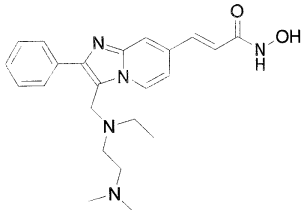
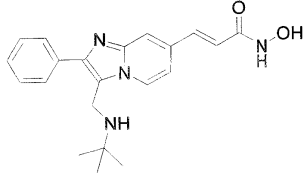
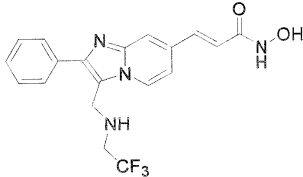
구조	화합물명
	<p>3-{2-헥실-3-[2-(2-메틸술폰닐-에틸카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-[2-헥실-3-(2-프로프-2-이닐카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-{2-헥실-3-[2-(1-히드록시메틸-2-메틸-프로필카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드</p>

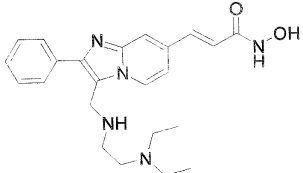
	<p>3-{3-[2-(2-디에틸아미노-에틸카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-{3-[2-(2-에틸카르바모일-에틸아미노)-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드</p>

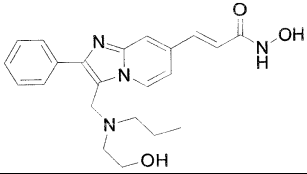
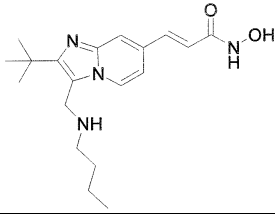
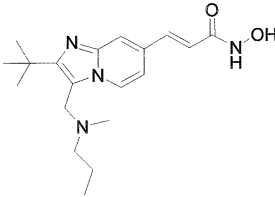
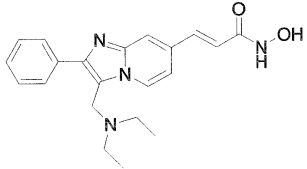
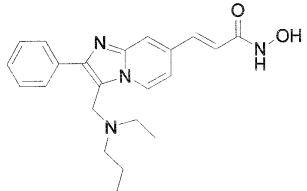
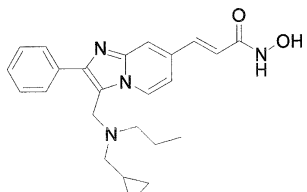
구조	화합물명
	<p>3-{3-[2-(2-디메틸카르바모일-에틸아미노)-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-{3-[2-(2-시아노메틸-메틸-카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-{3-[2-(2-(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2- a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드</p>

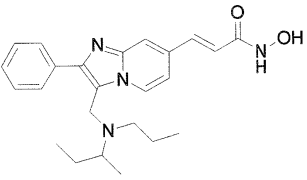
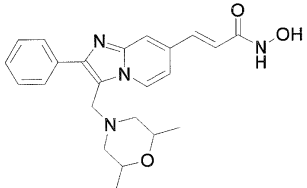
	<p>3-(2-헥실-3-{2-[(2-히드록시-에틸)-프로필-카르바모일]-에틸아미노}-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>N-히드록시-3-(2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드</p>

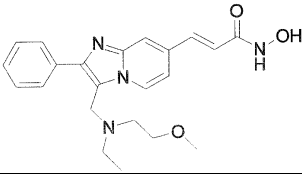
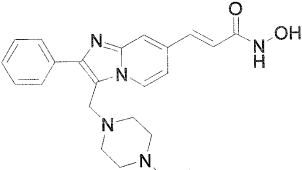
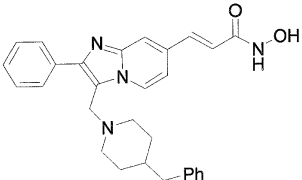
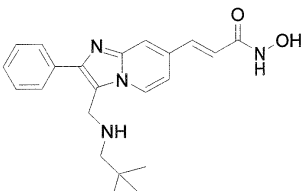
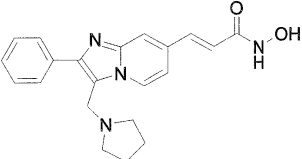
구조	화합물명
	<p>3-{3-[2-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸프로필-카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-[2-헥실-3-(2-메틸카르바모일-에틸아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-{2-헥실-3-[2-(이소프로필-메틸-카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-(2-헥실-3-{2-[이소프로필-(2-메톡시-에틸)-카르바모일]-에틸아미노}-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드</p>
	<p>3-(3-부틸아미노메틸-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드</p>

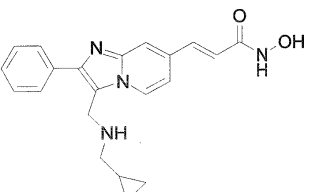
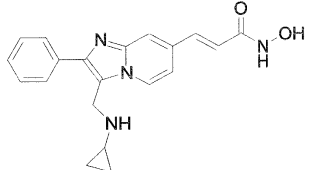
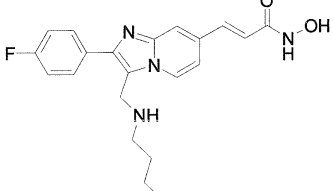
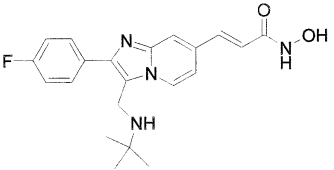
구조	화합물명
	N-히드록시-3-{3-[(메틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-아크릴아미드
	N-히드록시-3-(2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드
	3-(3-부틸아미노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-(2-tert-부틸-3-[(2-디에틸아미노-에틸-아미노)-메틸]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-(3-{[(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-아미노]-메틸}-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-(tert-부틸아미노-메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드
	N-히드록시-3-{2-페닐-3-[(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-메틸]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-아크릴아미드

구조	화합물명
	3-{3-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드

	N-히드록시-3-(3-((2-히드록시-에틸)-프로필-아미노)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드
	3-(2-tert-부틸-3-부틸아미노메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-(2-tert-부틸-3-(메틸-프로필-아미노)-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-(3-디에틸아미노메틸-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-{3-[(에틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드
	3-{3-[(시클로프로필메틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드

구조	화합물명
	3-{3-[(sec-부틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드

	3-(3-((2-에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노)-페닐)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드
	3-{3-[(2,2-디메틸-프로필아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드
	N-히드록시-3-(2-페닐-3-피롤리딘-1-일메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드

구조	화합물명
	3-{3-[(시클로프로필메틸-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드
	3-(3-시클로프로필아미노메틸-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-부틸아미노메틸-2-(4-플루오로-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드
	3-[3-(tert-부틸아미노-메틸)-2-(4-플루오로-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드

청구항 17

삭제

청구항 18

청구항 1 내지 4, 6 내지 9 및 11 내지 16 중의 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는 암의 치료용 약학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

청구항 1 내지 4, 6 내지 9 및 11 내지 16 중의 어느 한 항에 기재된 화합물을 포함하는 하기 군으로부터 선택되는 장애의 치료용 약학적 조성물:

암을 포함하는 증식 장애; 헌팅톤병, 폴리글루타민 질병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 발작, 줄무늬체혹질 변성, 진행성 핵상마비, 회전성 근육긴장이상, 경련성 사경 및 이상운동, 가족성 진전, 길테아 뚜렛(Gilles de la Tourette) 증후군, 비만성 루이 소체 질환, 픽(Pick)병, 뇌출혈 원발성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 근위축성 측삭경화증, 비대성 간질성 다발신경병증, 색소성망막염, 유전성 시신경 위축, 유전성 강직성 대마비, 진행성 운동실조 및 샤이 드래거(Shy-Drager) 증후군을 포함하는 신경퇴행성 질병; 타입 2 당뇨병을 포함하는 대사성 질병; 녹내장, 나이 관련 황반 변성, 근시 황반 변성, 신생혈관성(Rubeotic) 녹내장, 간질성 각막염, 당뇨병성 망막병증, 피터(Peter) 이상 망막 변성, 셀로판 망막병증을 포함하는 눈의 퇴행성 질환; 코간(Cogan) 발육이상; 각막 발육이상; 홍채 혈관신생 (루베오시스, Rubeosis); 각막의 혈관신생; 미숙아 망막증; 황반 부종; 황반 원공; 황반 주름; 염안검, 근시, 결막의 비(非)악성 성장; 류마티스성 관절염 (RA), 골관절염, 연소자성 만성 관절염, 이식편대숙주병, 건선, 천식, 척추관절증, 크론씨병, 염증성 소장 질환, 급성 대장염, 알콜성 간염, 당뇨병, 쇼그렌(Sjogrens) 증후군, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 막성 사구체증, 중간반인성 통증, 전신성 홍반성 루푸스, 알레르기성 접촉피부염을 포함하는 염증성 질병 또는 면역계 장애; 암, 건선, 류마티스성 관절염을 포함하는 신생혈관형성 관련 질환; 양극성 병, 정신분열증, 우울증 및 치매를 포함하는 심리적 장애; 심장 마비, 재협착증, 심장 비대 및 동맥경화증을 포함하는 심장혈관 질환; 간 섬유증, 폐 섬유증, 낭성 섬유증 및 섬유증을 포함하는 섬유성 질병; 칸디다 알비칸스(Candida Albicans)를 포함하는 진균 감염, 박테리아 감염, 단순 헤르페스(Herpes Simplex))를 포함하는 바이러스 감염, 말라리아를 포함하는 원충성 감염, 리슈마니아(Leishmania) 감염, 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei) 감염, 톡소포자충증(Toxoplasmosis) 및 콕시듐증(Coccidiosis)을 포함하는 감염병; 및 지중해빈혈(thalassemia), 빈혈 및 겸상적혈구 빈혈을 포함하는 조혈 장애.

청구항 21

삭제

청구항 22

청구항 20 에 있어서, 상기 장애는 신경퇴행성 장애, 염증성 질환, 면역계 장애 및 퇴행성 안과 질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

청구항 18에 있어서, 상기 암은 혈액암인 조성물.

청구항 25

청구항 24 에 있어서, 상기 혈액암은 B-세포 림프종, T-세포 림프종 및 백혈병으로 구성된 군으로부터 선택되는

조성물.

청구항 26

청구항 18에 있어서, 상기 암은 고품 종양인 조성물.

청구항 27

청구항 26 에 있어서, 상기 고품 종양은 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두경부암, 신장암, 위암, 결장암, 췌장암 및 뇌암으로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)의 억제제인 히드록사메이트 화합물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 이미다조[1,2-a]피리딘 함유 화합물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 이들 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 활성을 갖는 효소에 관한, 또는 그 효소와 관련된 증식 장애 및 이와 관련된 기타 질병의 치료용 의약으로서 유용할 수 있다.

배경기술

[0002] 국부 염색질 구조는 유전자 발현의 조절에서 중요한 인자로서 통상 인식된다. 염색질, 단백질-DNA 복합체의 구조는 단백질 성분인 히스톤의 해독후 변형에 의해 강하게 영향을 받는다. 히스톤의 가역 아세틸화는 전사 인자의 DNA 로의 접근성을 변경하여 유전자 발현의 조절에서 주요 성분이다. 통상, 히스톤 아세틸화의 증가 레벨은 증가된 전사 활성과 관련되고, 반면에 아세틸화의 감소 레벨은 유전자 발현의 억제와 관련된다 [Wade P.A. Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001), De Ruijter A.J. M. 등, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. 정상

세포에서, 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 및 히스톤 아세틸 전이효소는 균형을 유지하기 위해 히스톤의 아세틸화 레벨을 함께 제어한다. HDAC 의 억제 결과, 아세틸화 히스톤이 축적되고, 이에 따라 세포 의존성 세포 반응, 예컨대 다양한 아폽토시스(apoptosis), 네크로시스(necrosis), 분화, 세포 생존, 증식 및 세포성 색전의 억제로 나타난다.

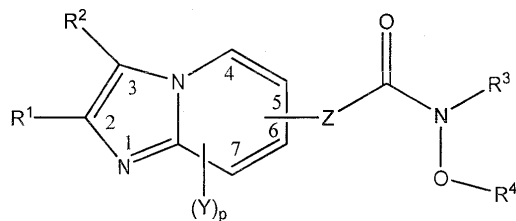
[0003] HDAC 의 억제제는 암 세포에 대한 치료 효과에 대해 연구되어 왔다. 예를 들어, 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 췌장 적백혈병, 방광, 및 골수종 세포주에서 분화 및/또는 세포사멸의 잠재적인 유도인자이다 [Richon V.M. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 5705-5708 (1996), Richon V.M. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 3003-3007 (1998)]. SAHA 는 생체 내 및 생체 외의 전립선암 세포의 성장의 억제를 보여주었다 [Butler L. M. 등, Carcer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. 항암 활성에 대하여 널리 연구된 HDAC 의 다른 억제제는 트리코스타틴 A (TSA) 및 트라프신 B 이다 [Yoshida M. 등, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. 등, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. 트리코스타틴 A 는 포유동물 HDAC 의 가역성 억제제이다. 트라프신 B 는 포유동물 HDAC 의 비가역성 억제제인 고리형 테트라펩티드이다. 그러나, 이들 화합물의 생체 불안정성 때문에, 항암 의약으로서 더 바람직하다. 최근, 다른 소분자 HDAC 억제제는 임상 평가에 이용되었다 [US6,552,065]. 추가적인 HDAC 억제 화합물은 문헌에 보고되었다[Bouchain G. 등, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] 및 특허 [WO 03/066579A2, WO 01/38322 A1]. 그와 같은 억제제의 생체 활성은 생물 샘플에서의 아세틸화 히스톤의 양을 증가시키는 능력에 의해 직접 모니터링될 수 있다. HDAC 억제제가 뇌퇴행성 과정을 방해하는 것, 예를 들어 HDAC 억제제는 폴리글루타민 의존 뇌퇴행을 저지하는 것이 보고되었다 [Nature, 413(6857): 739-43, 18 October, 2001]. 또한, HDAC 억제제는 또한 염증성 질병 및/또는 면역계 장애와 관련된 것으로 공지된 사이토킨, 예컨대 TNF, IFN 및 IL-1의 생성을 억제한다는 것이 알려져 있다 [J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10230-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello CA. and Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 제2판, Amersgen Inc., 2000].

[0004] 그럼에도 불구하고, 질병, 예컨대암, 뇌퇴행성 질병, 신생혈관형성을 포함하는 장애 및 염증성 및/또는 면역계 장애의 치료에서 유용하고 개선된 약학적 성질을 갖는 것으로 기대되는 HDAC 억제제를 추가로 제공할 필요가 여전히 있다.

[0005] 발명의 요약

[0006] 일면에서, 본 발명은 하기 식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 제공한다:

[0007] [화학식 I]



[0008]

[0009] (식 중,

[0010] R^1 은 H, 할로젠, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시아릴, 알콕시, 알콕시아릴, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 술폰닐아미노, 술폰닐아미노, -COOH, -COR⁵, -COOR⁵, -CONHR⁵, -NHCOR⁵, -NHCOOR⁵, -NHCONHR⁵, C(=NOH)R⁵, -알킬NOR⁵, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰닐,

알킬술포닐, 알킬술피닐, 아릴술포닐, 아릴술피닐, 아미노술포닐, SR^6 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고; 또는 $R^1 = L$;

[0011] R^2 는 H, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 술포닐아미노, 술피닐아미노, $-COOH$, $-COR^5$, $-COOR^5$, $-CONHR^5$, $-NHCOR^5$, $-NHCOOR^5$, $-NHCONHR^5$, $C(=NOH)R^5$, $-알킬NCOR^5$, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술포닐, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 아릴술포닐, 아릴술피닐, 아미노술포닐, SR^6 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고; 또는 $R^2 = L$;

[0012] R^3 은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0013] R^4 는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0014] 각 Y 는 독립적으로 H, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 시클로알케닐옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤테로시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐, 아미노알킬, 알콕시알킬, $-COOH-C(O)OR^6$, $-COR^6$, $-SH$, $-SR^7$, $-OR^7$, 아실 및 $-NR^{8,9}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0015] 각 R^5 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0016] 각 R^6 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0017] 각 R^7 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0018] 각 R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0019] p 는 0, 1, 2, 및 3 로 구성된 군으로부터 선택된 정수이고;

[0020] L 은

[0021] a) $Cy-L^1-W-$;

- [0022] b) $\text{Cy-L}^1\text{-W-L}^2\text{-}$;
- [0023] c) $\text{Cy-(CH}_2\text{)}_k\text{-W-}$;
- [0024] d) $\text{L}^1\text{-W-L}^2\text{-}$;
- [0025] e) $\text{Cy-L}^1\text{-}$;
- [0026] f) $\text{R}^{12}\text{-W}^1\text{-L}^1\text{-W-}$; 및
- [0027] g) $\text{-(CR}^{20}\text{R}^{21}\text{)}_m\text{-(CR}^{22}\text{R}^{23}\text{)}_n\text{-(CR}^{24}\text{R}^{25}\text{)}_o\text{-NR}^{26}\text{R}^{27}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0028] 여기서,
- [0029] Cy 는 $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ 알킬, 아미노알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0030] L^1 은 단일결합, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬 및 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0031] L^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬 및 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0032] k 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5 이고;
- [0033] W 는 단일결합, -O- , -S- , -S(O)- , $\text{-S(O)}_2\text{-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)-}$, $\text{-C(O)N(R}^{10}\text{)-}$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^{10}\text{)-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)C(O)-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)SO}_2\text{-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)C(O)N(R}^{11}\text{)-}$, $\text{-C(O)N(R}^{10}\text{)C(O)N(R}^{11}\text{)-}$ 및 $\text{-N(R}^{10}\text{)C(O)N(R}^{11}\text{)C(O)-}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0034] W^1 는 단일결합, -O- , -S- , -S(O)- , $\text{-S(O)}_2\text{-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)-}$, $\text{-C(O)N(R}^{10}\text{)-}$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^{10}\text{)-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)C(O)-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)SO}_2\text{-}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)C(O)N(R}^{11}\text{)-}$, $\text{-C(O)N(R}^{10}\text{)C(O)N(R}^{11}\text{)-}$ 및 $\text{-N(R}^{10}\text{)C(O)N(R}^{11}\text{)C(O)-}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0035] 각 R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 H, 할로젠, -CN , -NO_2 , -CF_3 , -OCF_3 , 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰, 알킬술폰, 아미노술폰, 아릴술폰, 아릴술폰, -COOH , -C(O)OR^5 , -COR^5 , -SH , -SR^6 , -OR^6 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고; 또는
- [0036] R^{20} 및 R^{21} 는 함께 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고, 및/또는
- [0037] R^{22} 및 R^{23} 는 함께 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고, 및/또는
- [0038] R^{24} 및 R^{25} 는 함께 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고;
- [0039] 각 R^{26} 및 R^{27} 는 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 페녹시, 벤질옥시, COOH , 알콕시카르보닐, 알킬아미노

카르보닐, 술폰일, 알킬술폰일, 알킬술피닐, 아릴술폰일, 아릴술피닐, 아미노술폰일, SR^5 , 아실 및 G 로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고, 또는

[0040] R^{26} 및 R^{27} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 기를 형성하고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0041] m, n 및 o 는 각각 0, 1, 2, 3 및 4 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0042] G 는 하기 식의 기이고:

[0043] $-L^3W^3$

[0044] (여기서,

[0045] L^3 는 C_1-C_5 알킬 및 C_2-C_5 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0046] W^3 는 단일결합, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-SO_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)-$, $-NR^{12}SO_2R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$ 및 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})C(O)R^{12}$ 로 구성된 군으로부터 선택됨);

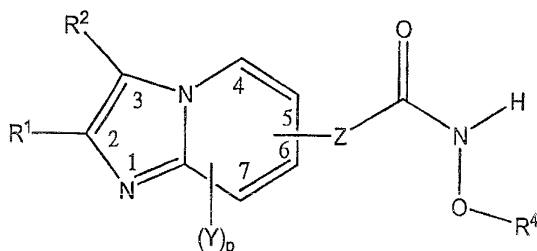
[0047] R^{10} 및 R^{11} 는 동일 또는 상이하고, 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_{10} 헤테로알킬, C_4-C_9 시클로알킬, C_4-C_9 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0048] R^{12} 는 H, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 술폰일아미노, 술피닐아미노, $-COOH$, $-COR^5$, $-COOR^5$, $-CONHR^5$, $-NHCOR^5$, $-NHCOOR^5$, $-NHCONHR^5$, $C(=NOH)R^5$, $-알킬NCOR^5$, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰일, 알킬술폰일, 알킬술피닐, 아릴술폰일, 아릴술피닐, 아미노술폰일, SR^6 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0049] Z 는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있음).

[0050] 히드록삼산 화합물의 하나의 적합한 부류는 R^3 가 H 인 것이다:

[0051] [식 1a]

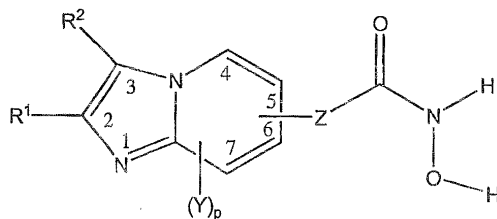


[0052]

[0053] [식 중, R^1 , R^2 , R^4 , Y, p 및 Z 는 상기의 정의와 같음].

[0054] 유용한 화합물의 다른 군은 R^3 및 R^4 모두가 H 인 것이다:

[식 Ib]



[0056]

[식 중, R^1 , R^2 , Y, p 및 Z 는 상기의 정의와 같음].

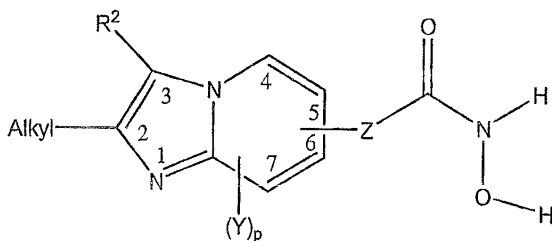
[0058] 특정 유용성을 갖는 구조적 관련 화합물의 어떤 군으로서, 어떤 군은 최종 적용에서 식 (I), (Ia) 및 (Ib)의 화합물에 대해 바람직하다.

[0059] 어떤 구체화에서, R^1 는 H, -COOH, C_1 - C_{10} 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, C_4 - C_9 헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 이를 각각은 상기에서 언급한 대로 치환될 수 있다.

[0060] 하나의 구체화에서, R^1 는 알킬, 더욱 바람직하게는 C_1 - C_{10} 알킬, 더욱 더 바람직하게는 C_1 - C_6 알킬이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 알킬의 구체적인 예는 메틸, 에틸, 2-카르복시-에틸, 프로필, 이소프로필, 2,2-디메틸-프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 2,4,4-트리메틸-펜틸, 및 헥실이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.

[0061] 따라서 본 발명의 하나의 구체화는 식 (II) 의 화합물이다:

[화학식 II]



[0063]

[식 중, R^2 , Y, p 및 Z 는 식 (I) 에서 정의한 바와 같음].

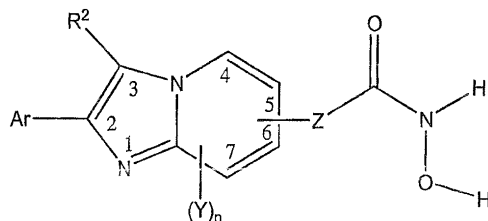
[0065] 다른 구체화에서, R^1 는 아릴알킬이다. 아릴알킬 기는 어떤 적합한 형일 수 있다. 통상, 아릴알킬 기의 아릴 부분은 단일고리 또는 2고리 아릴 부분, 예컨대 페닐 또는 나프틸이다. 알킬 부분은 일반적으로 C_1 - C_{10} 알킬, 더욱 일반적으로 C_1 - C_6 알킬이다. 특정 아릴알킬 부분의 예는 페닐헥실, 페닐펜틸, 페닐 부틸, 페닐프로필, 페닐에틸 및 페닐메틸을 포함한다. 이들 각 기에서, 아릴 또는 알킬 기는 임의로 추가로 치환될

수 있다.

[0066] 다른 구체화에서, R^1 은 Ar(여기서, Ar 은 아릴 또는 헤테로아릴임)이다. 하나의 형태에서, 아릴은 단일고리 또는 2고리 아릴 또는 단일고리 또는 2고리 헤테로아릴이다.

[0067] 따라서 본 발명의 또 다른 구현예는 하기 식 (III) 의 화합물이다:

[0068] [화학식 III]



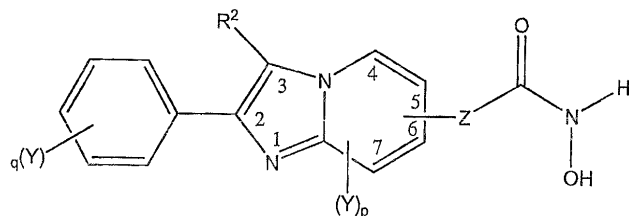
[0069]

[0070] (식 중, Ar 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^2 , Y, p 및 Z 는 상기 식 (I) 에서 정의한 바와 같음).

[0071] Ar 이 아릴일 때, 적합한 아릴의 예는 페닐, 나프틸, 인데닐, 안트라세닐 및 펜알트레닐이다.

[0072] 하나의 구체화에서, Ar 은 식 (IIIa) 의 화합물을 인도하는 페닐이다:

[0073] [식 IIIa]



[0074]

[0075] (식 중, R^2 , Y, p, 및 Z 는 식(I)에서 정의한 바와 같고, q 는 0 ~ 5 의 정수임).

[0076] 다른 구체화에서, R^1 은 헤테로아릴이다. 사용될 수 있는 적합한 헤테로아릴의 예는 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 나프토[2,3-b]티오펜, 푸란, 이소인돌리진, 크산톨렌, 펜옥사틴, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 신놀린, 카르바졸, 펜안트리딘, 아크리딘, 펜아진, 티아졸, 이소티아졸, 펜오티아진, 옥사졸, 이소옥사졸, 푸라잔, 펜옥사진, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 또는 5-이소퀴놀리닐, 1-, 2-, 또는 3-인돌릴, 및 2-, 또는 3-티에닐이다.

[0077] 다른 구체화에서, R^1 이 알킬 또는 헤테로알킬이면, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬 부분에 의해 치환되지 않는다.

[0078] R^1 의 구체적인 예는 하기이다: H; 메틸; 카르복실, (피리딘-2-일)메틸; (피리딘-3-일)메틸; 에틸; 2-히드록시-

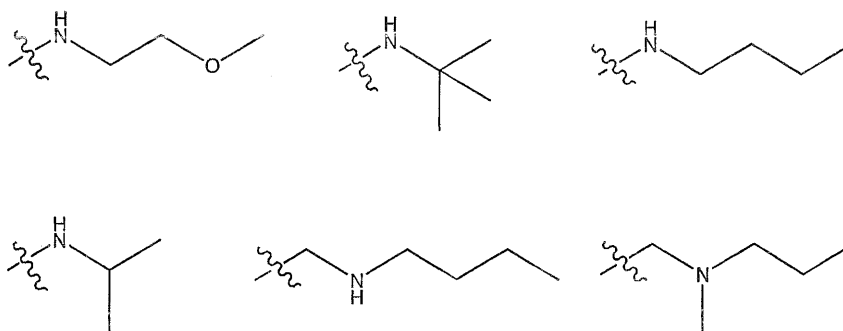
에틸; 2-(피리딘-2-일)에틸; 2-(피리딘-3-일)에틸; 2-페닐-에틸; 2-카르복시-에틸; 2-(모르폴린-4-일)-에틸; 2-(피페리딘-1-일)-에틸; 2-(피롤리딘-1-일)-에틸; 2-디에틸아미노-에틸; 프로필; 이소프로필, 2,3-디-히드록시-프로필; 3-히드록시-프로필; 3-메톡시-프로필; 3-이소프로폭시-프로필; 2,2-디메틸-프로필; 3-디메틸아미노-프로필; 3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필; 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필; 3-(모르폴린-4-일)-프로필; 3-(이미다졸-1-일)-프로필; 3-(4-메틸-피페리딘-1-일)-프로필; 3-(피롤리딘-1-일)-프로필; 부틸, 4-디메틸아미노-부틸; 5-히드록시-펜틸; 알릴; 페닐, 4-플루오로-페닐, 벤질; 3,4,5-트리메톡시벤질; 2,2-디메틸 부틸; 2-메틸 프로필; 2-메틸 부틸; 노르보르닐-1-메틸; 비시클로[3.3.0]옥탄-3-메틸, 펜틸, 2,4,4-트리메틸 펜틸, 및 헥실.

[0079] 어떤 구체화에서, R^2 는 H, 할로겐, C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, C_4-C_9 헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 상기에서 언급한 바와 같이 치환될 수 있다.

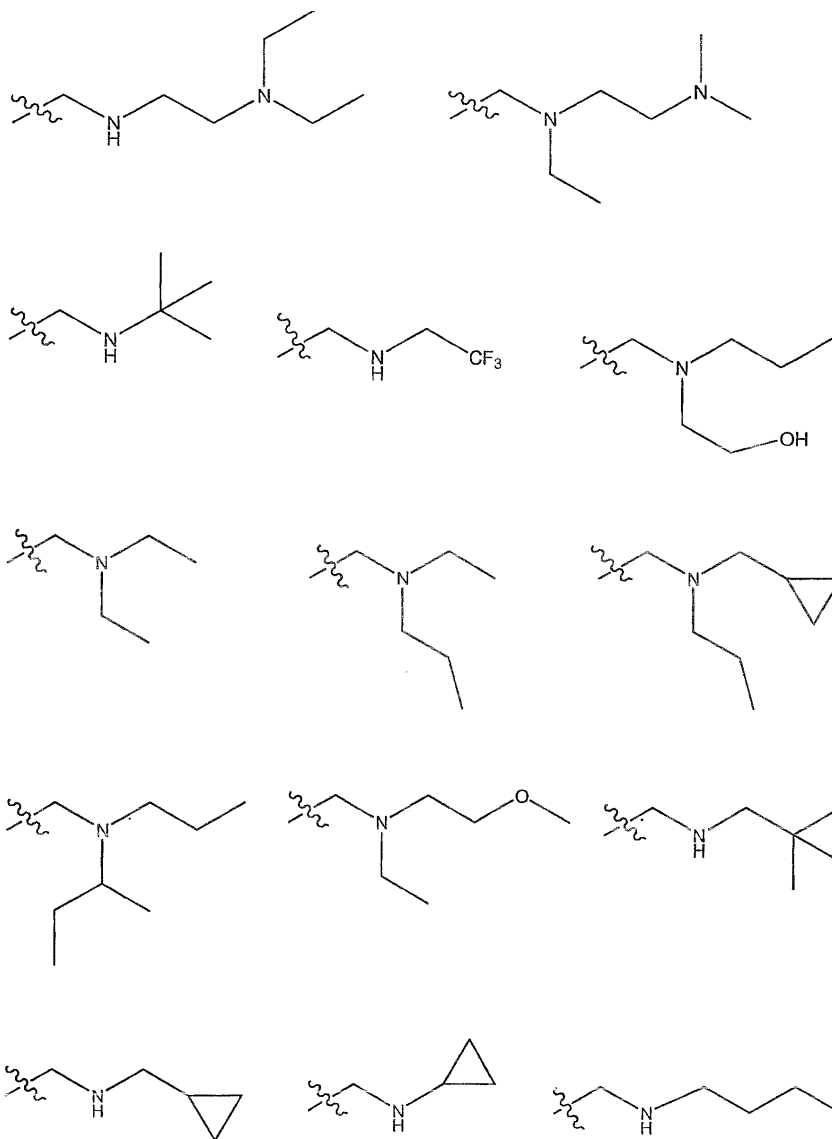
[0080] 다른 구체화에서, R^2 는 H, 알킬, 아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 시클로알킬, 및 L 으로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 상기에서 언급한 바와 같이 치환될 수 있다.

[0081] 하나의 구체화에서, R^2 는 헤테로알킬 기이다. 하나의 구체화에서, 헤테로알킬 기는 노르말 사슬에서 2 ~ 10 개의 원자, 더욱 바람직하게는 4 ~ 6개의 원자를 갖는다. 하나의 구체화에서, 헤테로알킬 기는 노르말 사슬에서 단 하나의 헤테로원자를 갖는데, 질소 원자는 바람직한 헤테로원자이다. 다른 구체화에서, 헤테로알킬 기는 노르말 사슬에서 2개 이상의 헤테로원자를 갖는다. 다른 구체화에서, 노르말 사슬에 2개의 헤테로원자가 있는데, 하나는 질소 원자이고 다른 하나는 O, N 및 S 로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0082] 하나의 특정 구현예에서, 헤테로알킬 기는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0083]



[0084]

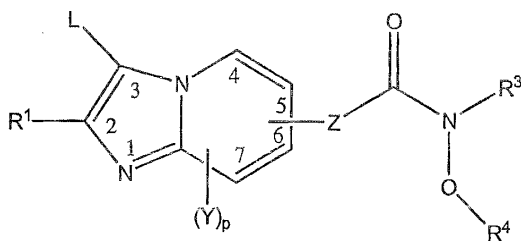
[0085] 다른 구체화에서, R^2 는 H, 히드록시알킬, 알킬, 알콕시알킬, 및 아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 상기에서 언급한 바와 같이 치환될 수 있다.

[0086] 다른 구체화에서, R^2 가 알킬 또는 헤테로알킬이면, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬에 의해 치환되지 않는다.

[0087] R^2 의 구체적인 예는 다음과 같다: H; 메틸; 벤질아미노-메틸; 디벤질아미노-메틸; [2-(4-플루오로-페닐)-아세틸아미노]-메틸; [2-(4-메톡시-페닐)-아세틸아미노]-메틸; 4-메톡시-벤질아미노-메틸; 벤질옥시-메틸; 페닐아세틸아미노-메틸; 1-아미노-2-페닐-에틸; 2-벤질아미노-에틸; 2-(3-메톡시-페닐)-에틸; 2-(피리딘-3-일)에틸; 2-(2-페녹시아세틸아미노)-에틸; 2-벤젠술포닐아미노-에틸; 2-페닐-에틸; 이소프로필; 2-페닐-프로필; 3-페닐-프로필; 3-페녹시-프로필; 3-(1H-인돌-3-일)-프로필; 4-메톡시-페닐; 4-플루오로-페닐; 4-벤질옥시-3-메톡시-페닐; 이소부틸; 시클로헥실; 옥틸; 벤질; 피리딘-2-일; 피리딘-4-일; 티오펜-3-일; (2-메톡시-에틸)-아민, 시클로헥실-아민, t-부틸-아민, 부틸아민, 이소프로필아민, (4-피페리딘-페닐)-아민, (3,4,5-트리메톡시페닐)-아민, (3,4-메틸렌디옥시-벤질) 아민, (3,4-메틸렌디옥시-페닐) 아민, 벤질술포닐, 및 2-페닐메탄술포닐.

[0088] 다른 구체화에서, R^2 는 L 이고, 하나의 구체화에서, 본 발명의 화합물은 하기 식 (IV) 의 화합물이다:

[0089] [화학식 IV]

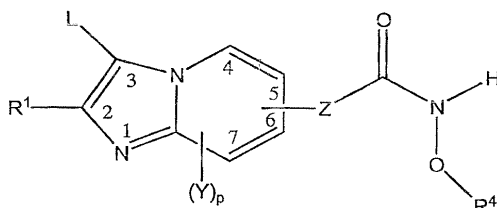


[0090]

[0091] (식 중, R^1 , R^3 , R^4 , L, Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해서 상기에서 정의한 바와 같음).

[0092] 이 구체화의 하나의 형태에서, R^3 는 식 (IVa) 의 화합물을 제공하는 H 이다:

[0093] [화학식 IVa]

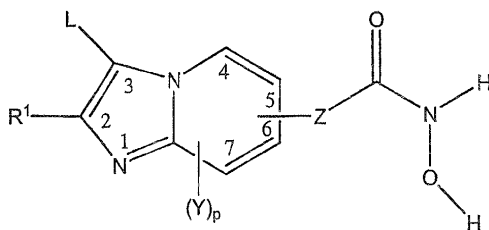


[0094]

[0095] (식 중, R^1 , R^4 , L, Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해서 상기에서 정의한 바와 같음).

[0096] 이 구체화의 하나의 형태에서, R^4 는 식(IVb)의 화합물을 제공하는 H 이다.

[0097] [화학식 IVb]

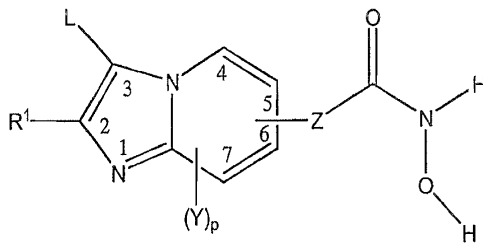


[0098]

[0099] (식 중, R^1 , L, Y, p 및 Z 는 식(I)의 화합물에 대해서 상기에서 정의한 바와 같음).

[0100] 식 (IV), (IVa) 및 (IVb)의 화합물에서, 바람직한 R^1 는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 하나의 구체화에서, 본 발명의 화합물은 식 (IVc) 의 화합물이다.

[0101] [화학식 IVc]

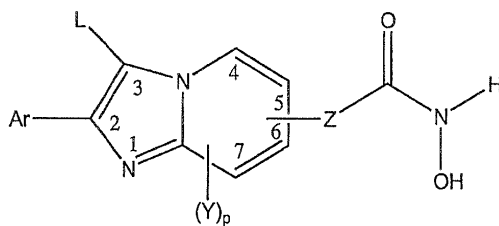


[0102]

[0103] (식 중, R^1 는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고; L, Z, Y 및 p 는 식(I)에서 정의한 바와 같음).

[0104] 이들 구체화의 하나의 형태에서, R^1 는 식 (IVd)의 화합물을 제공하는 Ar 이다.

[0105] [화학식 IVd]

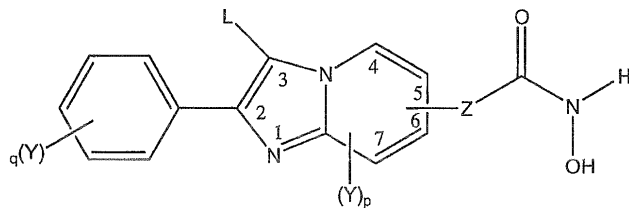


[0106]

[0107] (식 중, Ar 는 아릴 또는 헤테로아릴 및 Y, p, L 및 Z 는 식 (I) 에 대해 상기에서 정의한 바와 같음).

[0108] 추가 구체화에서, Ar 는 식 (IVe)의 화합물을 제공하는 페닐이다.

[0109] [화학식 IVe]

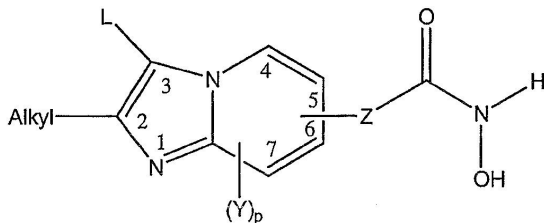


[0110]

[0111] (식 중, Y, p, L 및 Z 는 식 (I) 에 대하여 상기에서 정의한 바와 같고, q 는 0 ~ 5 의 정수임).

[0112] 식 (IV) 의 화합물의 다른 구체화에서, R^1 는 식 (Ivf)의 화합물을 제공하는 알킬이다.

[0113] [화학식 IVf]

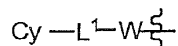


[0114]

[0115] (식 중, Y, p, L 및 Z 는 식 (I) 에 대해 상기에서 정의한 바와 같음).

[0116] 본 발명의 화합물, 특히 식 (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) 및 (IVf) 의 화합물에서, 수많은 구체적인 예의 L (및 따라서 구체적인 예의 R²) 이 있다.

[0117] 하나의 구체화에서, R² 는 하기 식의 기인 L 이다:



[0118]

[0119] (식 중,

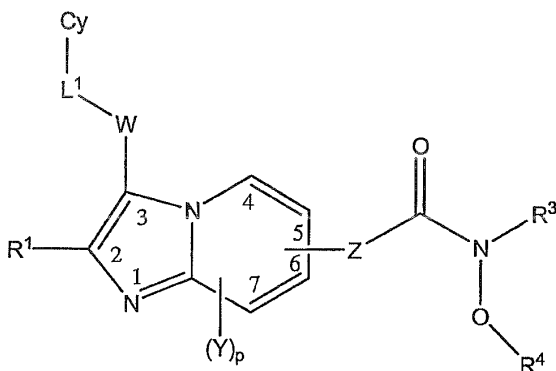
[0120] Cy 는 C₁-C₁₅ 알킬, 아미노알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴옥시 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0121] L¹ 는 단일결합, C₁-C₅ 알킬, 및 C₂-C₅ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0122] W 는 단일결합, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹⁰)-, -C(O)N(R¹⁰)-, -SO₂N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -N(R¹⁰)SO₂-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹¹)-, -C(O)N(R¹⁰)C(O)N(R¹¹)- 및 -N(R¹⁰)C(O)N(R¹¹)C(O)- 로 구성된 군으로부터 선택됨).

[0123] 이는 식 (V) 의 화합물을 제공한다:

[0124] [화학식 V]

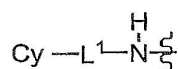


[0125]

[0126] (식 중, R¹, R³, R⁴, Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같고, W, L¹ 및 Cy 는 상기에서 정의한 바와 같음).

[0127] 이 구체화의 하나의 형태에서, W 는 식 -NR¹⁰-, 가장 바람직하게는 기-NH 이다.

[0128] 이 형태에서, R² 는 하기 식의 기인 L 이다:



[0129]

[0130] 이 구체화의 하나의 형태에서, L¹ 는 단일결합 또는 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0131] 이 구체화의 하나의 형태에서, Cy 는 아릴, 또는 시클로알킬이고, 이들 각각은 치환될 수 있다. Cy 의 특정 예는 페닐, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. Cy 의 특정 예는 3,4,5-트리메톡시-펜-1-일; 3,4-메틸렌디

옥시 페닐-1-일; 4-피페리딘-1-일-펜-1-일, 및 시클로헥실을 포함한다.

[0132] 다른 구체화에서, W 는 단일결합이다.

[0133] 이 형태에서, R₂ 는 하기 식의 기이다:



[0135] L₁ 는 C₁-C₅ 알킬 및 C₁-C₅ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0136] 이 구체화의 하나의 형태에서, Cy 는 C₁-C₁₅ 알킬, 아미노알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴옥시 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 임의의 치환될 수 있다.

[0137] 본 발명의 화합물의 다른 구체화에서, R² 는 하기 L 이다:



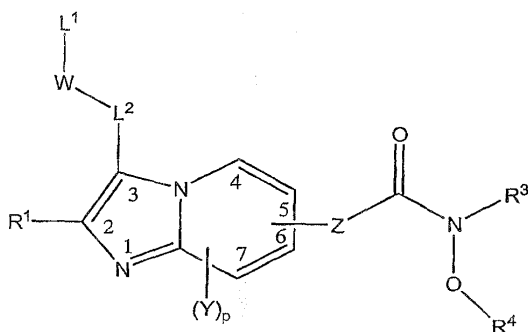
[0139] (식 중,

[0140] L¹ 및 L² 는 동일 또는 상이하고, 독립적으로 C₁-C₅ 알킬 및 C₂-C₅ 알케닐이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0141] W 는 단일결합, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹⁰)-, -C(O)N(R¹⁰)-, -SO₂N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -N(R¹⁰)SO₂-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹¹)-, -C(O)N(R¹⁰)C(O)N(R¹¹)- 및 -N(R¹⁰)C(O)N(R¹¹)C(O)- 로부터 선택되고;

[0142] 이는 식 (VI) 의 화합물을 제공한다:

[0143] [화학식 VI]



[0144]

[0145] (식 중, R¹, R³, R⁴, Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같고, W, L¹ 및 L² 는 상기에서 정의한 바와 같음).

[0146] 이들 구체화의 하나의 형태에서, W 는 식 -N(R¹⁰)- 의 기이고, L 은 하기 식의 기이다:



[0148] 이 구체화의 다른 형태에서, R^{10} 는 H 또는 알킬로부터 선택된다. 적당한 구체적인 예의 R^{10} 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸 또는 헥실을 포함한다.

[0149] 하나의 구체화에서, L^2 는 메틸 또는 에틸이고, 및 L^1 는 H 또는 알킬이다. L^1 의 적당한 예는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.

[0150] 본 발명의 화합물의 다른 구체화에서, 기 L 은 하기와 같이 선택된다:

[0151]
$$L = R^{12} - W^1 - L^1 - W -$$

[0152] (식 중,

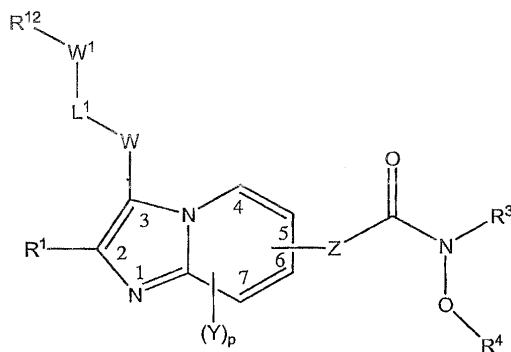
[0153] L^1 는 C_1 - C_5 알킬, 또는 C_1 - C_5 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0154] W 및 W^1 는 각 독립적으로 단일결합, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R^{10})-, -C(O)N(R^{10})-, -SO₂N(R^{10})-, -N(R^{10})C(O)-, -N(R^{10})SO₂-, -N(R^{10})C(O)N(R^{11})-, -C(O)N(R^{10})C(O)N(R^{11})- 및 -N(R^{10})C(O)N(R^{11})C(O)- 로 구성된 군 으로부터 선택되고;

[0155] R^{12} 는 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로 알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로 알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 술폰아미노, 술폰아미노, -COOH, -COR⁵, -COOR⁵, -CONHR⁵, -NHCOR⁵, -NHCOOR⁵, -NHCONHR⁵, C(=NOH)R⁵, -알킬NCOR⁵, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰, 알킬술폰, 알킬술폰, 아릴술폰, 아릴술폰, 아미노술폰, SR⁶ 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있음).

[0156] 이는 식 (VII) 의 화합물을 제공한다:

[0157] [화학식 VII]



[0158]

[0159] (식 중,

[0160] R^1 , R^3 , R^4 , Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같고, W, L^1 및 W^2 및 R^{12} 는 상기에서 정의한 바와 같음).

[0161] 이 구체화의 하나의 형태에서, W =-N(R¹⁰)- 이고, L 은 하기 식의 기이다:



[0163] 하나의 구체화에서, R¹⁰ 는 H 이고, L 은 하기 식의 기이다:



[0165] 하나의 형태에서, W¹ 는-N(R¹⁰)C(O)- 이고, L 은 하기 식의 기이다:



[0167] 하나의 구체화에서, R¹⁰ 는 H 및 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. R¹⁰ 의 특정 예는 H, 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함한다.

[0168] 이 구체화의 다른 형태에서, W¹ 는-O- 이고 L 은 하기 식의 기이다:



[0170] 각각의 이들 구체화에서, L¹ 는 C₁-C₅ 알킬이다. 구체적인 예는 메틸, 에틸 또는 프로필을 포함한다.

[0171] 하나의 구체화에서, R¹² 는 알킬, 헤테로알킬, 및 알키닐이고, 이들 각각은 치환될 수 있다.

[0172] 구체적인 예의 R¹² 는 메틸, 에틸, 2-(디메틸아미노)-에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-메톡시-에틸, 2-메틸술파닐-에틸, 2-프로피닐, 2-(디에틸아미노)-에틸, 2-시아노-메틸, 2-히드록시-에틸, (3-디메틸-아미노-2,2-디메틸)-프로필, 및 3-메틸-부탄올-2-일을 포함한다.

[0173] 본 발명의 화합물의 다른 구체화에서, 기 L 은 하기 식의 기이다:



[0175] (식 중,

[0176] 각 R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ 및 R²⁵ 는 H, 할로젠, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 페녹시, 벤질옥시 헤테로아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰, 알킬술폰, 아미노술폰, 아릴술폰, 아릴술파닐, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ 및 아실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고; 또는

[0177] R^{20} 및 R^{21} 는 함께 식 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고, 및/또는

[0178] R^{22} 및 R^{23} 는 함께 식 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고, 및/또는

[0179] R^{24} 및 R^{25} 는 함께 식 =O 또는 =S 의 기를 형성할 수 있고;

[0180] 각 R^{26} 및 R^{27} 는 H, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시아릴, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 아릴아미노, 페녹시, 벤질옥시, COOH, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 술폰일, 알킬술폰일, 알킬술피닐, 아릴술폰일, 아릴술피닐, 아미노술폰일, SR^5 , 아실 및 G 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고, 또는

[0181] R^{26} 및 R^{27} 는 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 기를 형성하고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0182] 각 m, n 및 o 각각은 0, 1, 2, 3 및 4 로 구성된 군으로부터 선택된 정수 이고;

[0183] G 는 하기 식의 기이고:

[0184] $-L^3W^3$

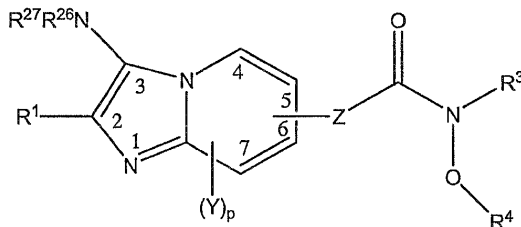
[0185] (식 중,

[0186] L^3 는 C_1-C_5 알킬 또는 C_2-C_5 알케닐이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0187] W^3 는 단일결합, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-SO_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)-$, $-NR^{12}SO_2R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$ 및 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})C(O)R^{12}$ 로 구성된 군으로부터 선택됨).

[0188] 이는 식 (VIII)의 화합물을 제공한다. 식 (VIII) 의 화합물의 하나의 구체화에서, 합 m+n+o 는 하기 식 (VIIIa) 의 화합물을 제공하는 0 이다.

[0189] [화학식 VIIIa]

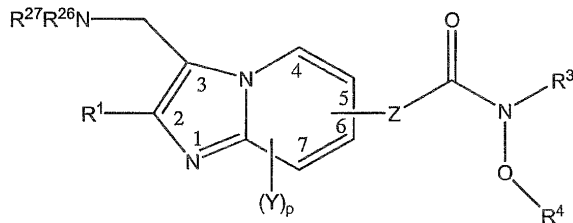


[0190]

[0191] (식 중, R^1 , R^3 , R^4 , R^{26} , R^{27} , Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같음).

[0192] 다른 구체화에서, 합 m+n+o 는 하기 식 (VIIIb) 의 화합물을 제공하는 1 이다.

[0193] [VIIIb]

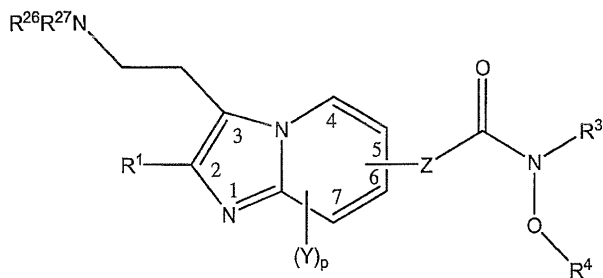


[0194]

[0195] (식 중, R^1 , R^3 , R^4 , R^{26} , R^{27} , Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같음).

[0196] 다른 구체화에서, 합 $m+n+o$ 는 하기 식 (VIIIc) 의 화합물을 제공하는 2 이다:

[0197] [VIIIc]



[0198]

[0199] (식 중, R^1 , R^3 , R^4 , R^{26} , R^{27} , Y, p 및 Z 는 식 (I) 의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같음).

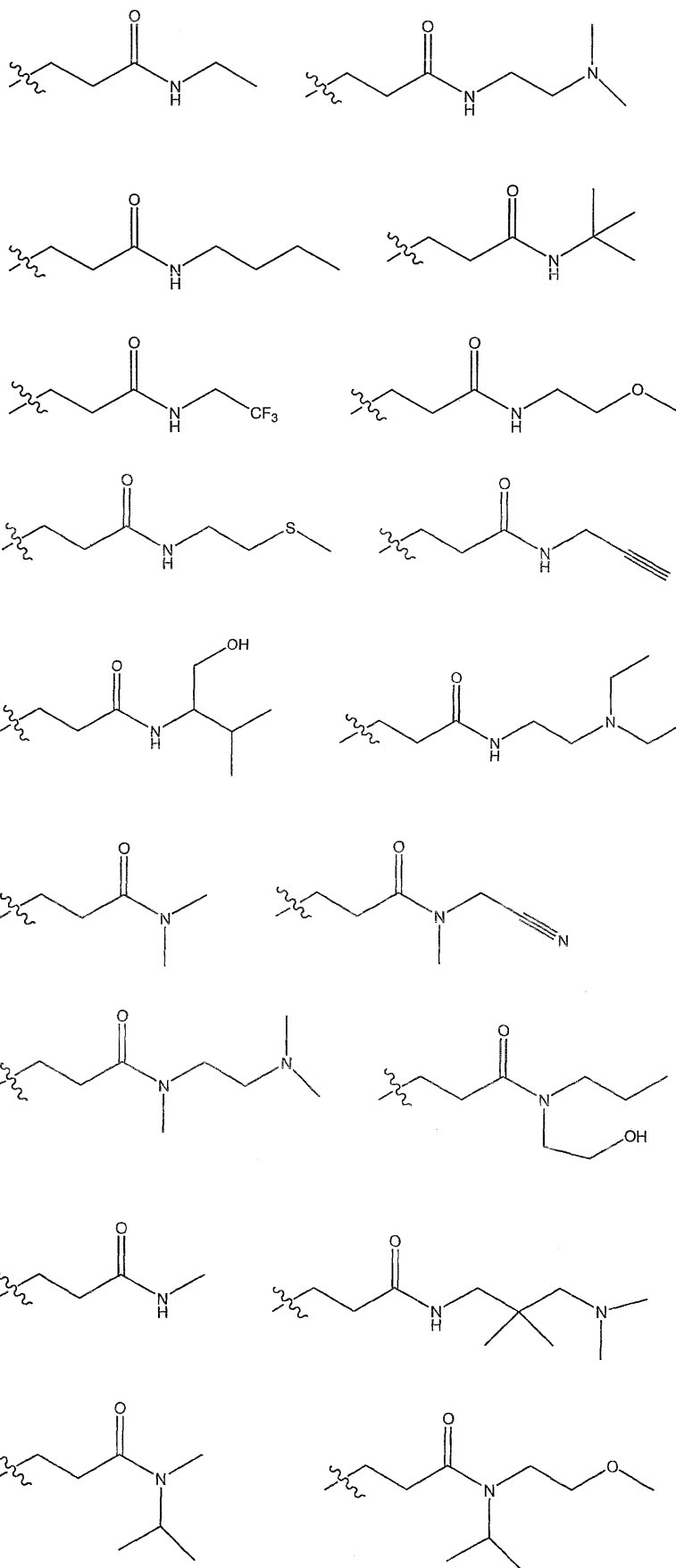
[0200] 식 (VIII) ~ (VIIIc) 의 화합물의 하나의 구체화에서, R^{26} 및 R^{27} 는 H, 알킬, 히드록시알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 G 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 구체적인 예의 R^{26} 및 R^{27} 는 H, 3,4,5-트리메톡시페닐, 3,4-메틸렌디옥시벤질, 4-피페리딘-1-일-페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2-메톡시-에틸, 시클로프로필, 시클로헥실, 메틸, 시클로프로필-메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2,2-디메틸-프로필, 부틸, t-부틸, sec-부틸, 2-(디에틸아미노)-에틸, 2-(디메틸아미노)-에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸을 포함한다.

[0201] 하나의 구체화에서, R^b 는 G 이고, R 는 H 또는 알킬이다.

[0202] 이 구체화의 하나의 형태에서, G 는 식 $-(CH_2)_2-C(O)N(R^{12})_2$ 의 기이다.

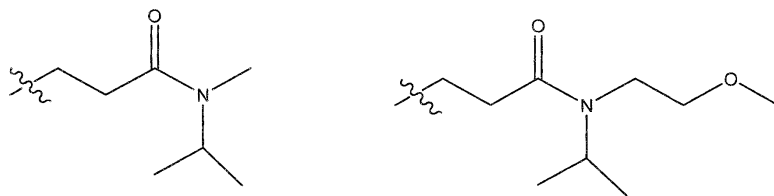
[0203] 이 구체화의 하나의 형태에서, 각 R^{12} 는 H, 알킬, 히드록시알킬, 헤테로알킬, 및 알킬닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0204] 특정 구체화에서, G 는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0205]

[0206]



[0207]

[0208] 식 (VIII) ~ (VIIIc) 의 화합물의 다른 구체화에서, R^{26} 및 R^{27} 는 부착된 질소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 기를 형성한다. 하나의 구체화에서, 헤테로시클로알킬 기는 C_5 또는 C_6 헤테로시클로알킬 기이다. 구체적인 예는 피페리딘, 피페라지, 또는 모르폴린 기를 포함하고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.

[0209] 식 (VIII) ~ (VIIIc) 의 화합물의 하나의 구체화에서, R^1 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이다.

[0210] 식 I ~ VIII 의 화합물에 공통인 다른 치환체의 수많은 구체적인 예가 있다.

[0211] 본 발명의 화합물에서, R^1 또는 R^2 와 같은 기는 치환되면, 특히 바람직한 치환체는 할로젠, =O, =S, -CN, -NO₂, 알킬, 알케닐, 메틸렌디옥시, 헤테로알킬, 할로알킬, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알킬아미노, 아미노알킬, 아실아미노, 페녹시, 알콕시알킬, 벤질옥시, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐, -C(O)OR₅, COOH, SH, 및 아실로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0212] Y 가 존재한다면, 방향족 고리의 4 또는 7 위치에서 존재하는 것이 바람직하다.

[0213] p 는 바람직하게는 0 이다.

[0214] R^3 는 바람직하게는 H₁, C₁-C₆ 알킬, 또는 아실, 더욱 바람직하게는 H 또는 C₁-C₄ 알킬, 가장 바람직하게는 H 이고;

[0215] R^4 는 바람직하게는 H 또는 C₁-C₄ 알킬, 가장 바람직하게는 H 이고;

[0216] R^5 는 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬, 헤테로알킬, 또는 아실, 가장 바람직하게는 메틸이고;

[0217] R^6 는 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬, 헤테로알킬 또는 아실, 가장 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0218] R^7 는 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬, 헤테로알킬 또는 아실, 가장 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0219] R^8 및 R^9 는 바람직하게는 H, C₁-C₆ 알킬, C₄-C₉ 시클로알킬, C₄-C₉ 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0220] Z 부분은 바람직하게는 식 -CH=CH- 의 기이다. 그 부분은 바람직하게는 "E" 배열이고, 바람직하게는 5 또는 6 위치에서 존재한다. 하나의 구체화에서, Z 부분은 5 위치에 존재한다. 다른 구체화에서, Z 부분은 6 위치에 존재한다.

[0221] 상기에 기재된 본 발명의 화합물에 추가하여, 기재된 구체화는 또한 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 전구약물, 및 그와 같은 화합물의 약학적으로 활성 대사물질, 및 그와 같은 대사물질의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 그와 같은 화합물, 염, 전구약물 및 대사물질은 때때로 "HDAC 억제 제제" 또는

"HDAC 억제제"라 칭한다. 어떤 구체화에서, 기재된 화합물을 사용하여 탈아세틸화효소 활성, 어떤 경우에는 히스톤 탈아세틸화효소 활성 및 어떤 경우에는 HDAC 8, 또는 HDAC 1 활성을 조절한다.

[0222] 기재된 구체화는 또한 세포 증식 병의 치료하기 위해 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 상기 기재된 구체화의 치료적 유효량의 HDAC 억제제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 용어 "유효량"은 치료 결과, 예를 들어, 악성 암 세포, 양성 종양 세포 또는 다른 증식세포의 증식을 억제하기 위해 수용자(host)에게 투여할 필요가 있는 양을 의미한다.

[0223] 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 첨가제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0224] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 세포 증식 및/또는 신생혈관형성의 붕괴에 의해 야기된, 상기 붕괴와 관련된 또는 상기 붕괴에 의해 수반되는 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0225] 하나의 구체화에서, 상기 방법은 식 (Ia) 의 화합물, 또는 식 (Ib) 의 화합물의 투여를 포함한다.

[0226] 하나의 구체화에서, 장애는 하기로 구성된 군으로부터 선택되지만, 이에 한정되지는 않는다: 암 (예를 들어, 유방암, 결장암, 전립선암, 췌장암, 백혈병, 임파종, 난소암, 신경아세포종, 흑색종, 염증성 질병/면역계 장애, 섬유종, 심장혈관 질병 (예를 들어, 재협착증, 동맥경화증), 섬유성 질병 (예를 들어, 간 섬유증), 당뇨병, 자기면역성 질병, 만성 및 급성 신경퇴행성 질환, 예를 들어 신경 조직의 붕괴, 헌팅톤병 및 감염병, 예를 들어 진균, 박테리아 및 바이러스 감염. 다른 구체화에서, 상기 장애는 증식장애이다. 증식장애는 바람직하게는 암이다. 암은 고형 종양 또는 혈액 종양이다.

[0227] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 세포 증식 및/또는 신생혈관형성의 붕괴에 의해 야기된, 상기 붕괴와 관련된 또는 상기 붕괴에 의해 수반되는 장애의 치료제를 제공한다. 하나의 구체화에서, 상기 치료제는 항암제이다. 다른 구체화에서, 상기 치료제는 항신생혈관형성제이다.

[0228] 하나의 구체화에서, 상기 치료제는 식 (Ia) 의 화합물, 또는 식 (Ib) 의 화합물을 함유한다.

[0229] 본 발명은 또한 세포 증식 및/또는 신생혈관형성의 붕괴에 의해 야기된, 상기 붕괴와 관련된 또는 상기 붕괴에 의해 수반되는 장애의 치료용 의약의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 구체화에서, 상기 장애는 증식장애, 예컨대 암이다.

[0230] 본 발명의 화합물은 놀랍게도 강력한 항증식활성과 함께 저독성을 보여준다.

[0231] 다른 구체화에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 히스톤 탈아세틸화효소의 억제에 의하여 치료될 수 있는 장애, 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.

[0232] 하나의 구체화에서, 상기 방법은 상기에 기재된 식 (Ia) 의 화합물, 또는 식 (Ib) 의 화합물의 투여를 포함한다.

- [0233] 하나의 구체화에서, 상기 장애는 하기로 구성된 군으로부터 선택되지만, 이에 한정되는 것을 아니다: 증식 장애 (예를 들어, 암); 헌팅톤병, 폴리글루타민 질병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 발작, 줄무늬체흑질 변성, 진행성 핵 상마비, 회전성 근육긴장이상, 경련성 사경 및 이상운동, 가족성 진전, 길데아 뚜렛(Gilles de la Tourette) 증후군, 비만성 루이 소체 질환, 픽(Pick)병, 뇌출혈 원발성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 근위축성 측삭경화증, 비대성 간질성 다발신경병증, 색소성망막염, 유전성 시신경 위축, 유전성 강직성 대마비, 진행성 운동실조 및 샤이 드레거(Shy-Drager) 증후군을 포함하는 신경퇴행성 질병; 타입 2 당뇨병을 포함하는 대사성 질병; 녹내장, 나이 관련 황반 변성, 근시 황반 변성, 신생혈관성(Rubeotic) 녹내장, 간질성 각막염, 당뇨병성 망막병증, 피터(Peter) 이상 망막 변성, 셀로판 망막병증을 포함하는 눈의 퇴행성 질환; 코간(Cogan) 발육이상; 각막 발육이상; 홍채 혈관신생 (루베오시스, Rubeosis); 각막의 혈관신생; 미숙아 망막증; 황반 부종; 황반 원공; 황반 주름; 염안검, 근시, 결막의 비(非)악성 성장; 류마티스성 관절염 (RA), 골관절염, 연소자성 만성 관절염, 이식편대숙주병, 건선, 천식, 척추관절증, 크론씨병, 염증성 소장 질환, 급성 대장염, 알콜성 간염, 당뇨병, 쇼그렌(Sjogrens) 증후군, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 막성 사구체증, 추간반인성 통증, 전신성 홍반성 루푸스, 알레르기성 접촉피부염을 포함하는 염증성 질병 및/또는 면역계 장애; 암, 건선, 류마티스성 관절염을 포함하는 신생혈관형성 관련 질환; 양극성 병, 정신분열증, 우울증 및 치매를 포함하는 심리적 장애; 심장 마비, 재협착증, 심장 비대 및 동맥경화증을 포함하는 심장혈관 질환; 간 섬유증, 폐 섬유증, 낭성 섬유증 및 섬유증을 포함하는 섬유성 질병; 진균 감염, 예컨대 칸디다 알비칸스(Candida Albicans), 박테리아 감염, 바이러스 감염, 예컨대 단순 헤르페스(Herpes Simplex)), 원충성 감염, 예컨대 말라리아, 리슈마니아(Leishmania) 감염, 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei) 감염, 톡소포자충증(Toxoplasmosis) 및 콕시듐증(Coccidiosis)을 포함하는 감염병; 및 지중해빈혈(thalassemia), 빈혈 및 겸상적혈구 빈혈을 포함하는 조혈 장애.
- [0234] 본 발명은 또한 상기의 식 (I) 의 화합물을 포함하는, 히스톤 탈아세틸화효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애, 질환 또는 상태의 치료제를 제공한다. 하나의 구체화에서, 상기 치료제는 항암제이다.
- [0235] 본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 장애, 질환 또는 상태의 치료용 의약에 제조에서의, 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0236] 본 발명은 또한 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 세포 증식의 억제 방법을 제공한다.
- [0237] 본 발명은 또한 본 명세서의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는 세포 증식 억제제를 제공한다.
- [0238] 본 발명은 또한 세포 증식의 억제용 의약의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0239] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 환자의 신경퇴행성 장애의 치료 방법을 제공한다. 하나의 구체화에서, 상기 방법은 본 명세서의 식 (Ia) 의 화합물 또는 식 (Ib)의 투여를 포함한다. 하나의 구체화에서, 신경퇴행성 장애는 헌팅톤병이다.
- [0240] 본 발명은 또한 본 명세서의 식 (I) 의 화합물을 포함하는 신경퇴행성 장애의 치료제를 제공한다. 하나의 구체화에서, 상기 치료제는 항헌팅톤병 치료제이다.
- [0241] 본 발명은 또한 신경퇴행성 장애의 치료용 의약의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 구체화에서, 신경퇴행성 장애는 헌팅톤병이다.

- [0242] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 환자의 염증성 질환 및/또는 면역계 장애의 치료 방법을 제공한다. 하나의 구체화에서, 상기 방법은 본 명세서의 식 (Ia) 의 화합물, 또는 식 (Ib) 의 화합물의 투여를 포함한다. 하나의 구체화에서, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애는 류마티스성 관절염이다. 다른 구체화에서, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애는 전신성 홍반성 루푸스이다.
- [0243] 본 발명은 또한 본 명세서의 식 (I) 의 화합물을 포함하는, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애의 치료제를 제공한다.
- [0244] 본 발명은 또한 염증성 질환 및/또는 면역계 장애의 치료용 의약의 제조에서의, 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 구체화에서, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애는 류마티스성 관절염이다. 다른 구체화에서, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애는 전신성 홍반성 루푸스이다.
- [0245] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물의 투여를 포함하는, 환자의 HDAC 억제에 의해 매개되는 눈 질환의 치료 방법을 제공한다. 하나의 구체화에서, 상기 방법은 식 (Ia) 의 화합물, 또는 식 (Ib) 의 화합물의 투여를 포함한다. 하나의 구체화에서, 눈 질환은 황반 변성이다. 다른 구체화에서, 눈 질환은 녹내장이다. 다른 구체화에서, 눈 질환은 망막 변성이다.
- [0246] 본 발명은 또한 식 (I) 의 화합물을 포함하는, HDAC 억제에 의해 매개되는 눈 질환의 치료제를 제공한다. 하나의 구체화에서, 눈 질환은 황반 변성이다. 다른 구체화에서, 눈 질환은 녹내장이다. 다른 구체화에서, 눈 질환은 망막 변성이다.
- [0247] 본 발명은 또한 HDAC 억제에 의해 매개되는 눈 질환의 치료용 의약의 제조에서의, 식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 구체화에서, 사용된 화합물은 식 (Ia) 의 화합물, 또는 식 (Ib) 의 화합물이다. 하나의 구체화에서, 눈 질환은 황반 변성이다. 다른 구체화에서, 눈 질환은 녹내장이다. 다른 구체화에서, 눈 질환은 망막 변성이다.
- [0248] **구체화의 상세한 설명**
- [0249] 본 발명은 히드록사메이트 화합물, 예를 들어 치환체 중의 하나에 히드록삼산을 함유하는 이미다조[1,2-a]피리딘을 개시하고 있고, 히드록사메이트 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소의 억제제를 포함하지만 그에 한정되지 않는 탈아세틸화효소의 억제제일 수 있다. 히드록사메이트 화합물은, 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 첨가제와 함께 사용될 때, 세포 증식 및/또는 신생혈관형성의 붕괴에 의해 야기된, 상기 붕괴와 관련된 또는 상기 붕괴에 의해 수반되는 장애의 예방 또는 치료에 적합할 수 있다. 그와 같은 장애의 예는 암이다.
- [0250] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 용어 '암'은 세포의 억제되지 않는 비정상 성장을 특징으로 하는 수많은 상태를 포함하는 것을 의미하는 일반적인 용어이다.
- [0251] 본 발명의 화합물은 하기를 포함하지만 그에 한정되지 않는 다양한 암의 치료에 유용할 것이다: 어빙(Ewing) 육종, 뼈육종, 연골육종 등을 포함하는 뼈암, 청신경종, 신경아세포종, 신경교종 및 다른 뇌 종양을 포함하는 뇌종양 및 CNS 종양, 척추 손상 종양, 유방암, 결장직장암, 진행 결장직장 선암종, 결장암, 아테노코르티컬(adenocortical) 암종을 포함하는 내분비암, 췌장암, 뇌하수체암, 갑상선암, 부갑상선암, 흉선암, 다발성 내분비 종양, 위암을 포함하는 위장관암, 식도암, 소장암, 간암, 관간외담암, 위장관 유암성 종양, 담낭암, 고환암

을 포함하는 비노생식기암, 음경암, 전립선암, 자궁경부암을 포함하는 기내콜로지컬(gynaecological) 암, 난소암, 질암, 자궁/자궁내막암, 외음암, 임신성 용모성 암, 난관암, 자궁 육종, 구강암, 구순암, 침샘암, 후두암, 하인두암, 오르토(ortho)인두암, 비(鼻)암, 파라나이즐(paranasal)암, 나소(naso)인두암을 포함하는 두부암 및 경부암, 어린이 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 털 세포 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 혈장 세포 백혈병을 포함하는 백혈병, 골수종, 골수이형성 증후군을 포함하는 혈액 장애, 골수증식 장애, 재생불량성 빈혈, 판코니(Fanconi) 빈혈, 왈더스트로름스 거대글로불린혈증(Waldenstroms Macroglobulinemia), 소세포 폐암, 비(非)소세포 폐암을 포함하는 폐암, 호지킨(Hodgkin) 질환을 포함하는 임파종, 비(非)호지킨(Hodgkin) 림프종, 피부 T-세포 림프종, 체피 T-세포 림프종, AIDS 관련 림프종, B-세포 림프종, 버키트(Burkitt) 림프종; 망막모세포종, 안내 흑색종을 포함하는 눈 암, 흑색종을 포함하는 피부암, 비(非)흑색종 피부암, 머켈(Merkel) 세포암, 연부조직 육종, 예컨대 어린이 연부조직 육종, 성인 연부조직 육종, 카포시(Kaposi) 육종, 신장암을 포함하는 비뇨기계 암, 윌름즈(Wilms) 종양, 방광암, 요도암, 및 이행 세포암.

[0252] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암의 예는 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두경부암, 신(腎)암 (예를 들어, 콩팥 세포암종), 위암, 결장암, 결장암, 결장직장 암 및 뇌암이다.

[0253] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 B-세포 림프종 (예를 들어, 버키트(Burkitt) 림프종), 백혈병 (예를 들어, 급성 전골수세포 백혈병), 피부 T-세포 림프종 (CTCL) 및 체피 T-세포 림프종을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0254] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 고형 종양 및 혈액 종양을 포함한다.

[0255] 상기 화합물은 또한 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC)의 조절장애와 관련된 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0256] HDAC 활성화와 관련되었던 또는 HDAC 활성화에 의해 적어도 부분적으로 매개된 것으로 공지된 수많은 장애가 있고, 여기서, HDAC 활성화는 질환 발병에 역할을 하는 것으로 공지되어 있고, 또는 증상은 공지되어 있거나 HDAC 억제제에 의해 완화되었다. 본 발명의 화합물에 의해 치료가 예상되는 장애 유형은 하기를 포함하지만 이들에 의해 한정되는 것은 아니다: 증식 장애 (예를 들어, 암); 헌팅턴병을 포함하는 퇴행성 질병, 폴루글루타민 질병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 발작, 줄무늬체축질 변성, 진행성 핵상마비, 회전성 근육긴장이상, 경련성 사경 및 이상운동, 가족성 진전, 길테라 뚜렛(Gilles de La Tourette) 증후군, 비만성 루이 소체 질환, 픽(Pick)병, 뇌출혈 원발성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 근위축성 측삭경화증, 비대성 간질성 다발신경병증, 색소성망막염, 유전성 시신경 위축, 유전성 감각성 대마비, 진행성 운동실조 및 샤이 드레거(Shy-Drager) 증후군; 타입 2 당뇨병을 포함하는 대사성 질병; 녹내장을 포함하는 눈의 퇴행성 질환, 나이 관련 황반 변성, 근시 황반 변성, 신생혈관성(Rubeotic) 녹내장, 간질성 각막염, 당뇨병성 망막병증, 피터(Peter) 이상 망막 변성, 셀로판 망막병증; 코간(Cogan) 발육이상; 각막 발육이상; 홍채 혈관신생 (루베오시스, Rubeosis); 각막의 혈관신생막; 미숙아 망막증; 황반 부종; 황반 원공; 황반 주름; 염안검, 근시, 결막의 비(非)악성 성장; 류마티스성 관절염 (RA), 골관절염, 연소자성 만성 관절염, 이식편대숙주병, 건선, 천식, 척추관절증, 크론씨병, 염증성 소장 질환, 급성 대장염, 알콜성 간염, 당뇨병, 쇼그렌(Sjogrens) 증후군, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 막성 사구체증, 추간판 인성 통증, 전신성 홍반성 루푸스, 알레르기성 접촉피부염을 포함하는 염증성 질병 및/또는 면역계 장애; 암, 건선, 류마티스성 관절염을 포함하는 신생혈관형성 관련 질환; 양극성 병, 정신분열증, 우울증 및 치매를 포함하는 심리적 장애; 심장 마비, 재협착증, 심장 비대 및 동맥경화증을 포함하는 심장혈관 질환; 간 섬유증, 폐 섬유증, 낭성 섬유증 및 섬유증을 포함하는 섬유성 질병; 진균 감염, 예컨대 칸디다 알비칸스(Candida Albicans), 박테리아 감염, 바이러스 감염, 예컨대 단순 헤르페스(Herpes Simplex)), 원충성 감염, 예컨대 말라리아, 리슈마니아(Leishmania) 감염, 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei) 감염, 톡소포자충증(Toxoplasmosis) 및 콕시듐증(Coccidiosis)을 포함하는 감염병; 및 지중해빈혈(thalassemia), 빈혈 및 겸상적혈구 빈혈을 포함하는 조혈 장애.

- [0257] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 용어 "비치환된"은 치환체가 없거나 치환체가 단지 수소인 것을 의미한다.
- [0258] 본 명세서에서 사용되는 용어 "임의로 치환된"은, 기(group)가 (축합된 다고리계를 형성하기 위해) 1개 이상의 비(非)수소 치환기와 함께 치환 또는 접합될 수 있다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 치환기는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 기이다: 할로젠, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 시클로알킬알케닐, 헤테로시클로알킬알케닐, 아릴알케닐, 헤테로아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 알콕시헤테로시클로알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 시클로알케닐옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤테로시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 술폰아미노, 술폰아미노, 알킬술폰아미노, 아릴술폰아미노, 아미노술폰아미노, 술폰아미노, 알킬술폰아미노, 아릴술폰아미노, 아미노술폰아미노, 알킬, -COOH, -COR⁶, -C(O)OR⁶, CONHR⁶, NHCOR⁶, NHCOOR⁶, NHCONHR⁶, C(=NOH)R⁶, -SH, -SR⁶, -OR⁶ 및 아실. 치환기 자체는 또한 임의로 치환될 수 있다.
- [0259] "할로젠"은 염소, 불소, 브롬 또는 요도를 나타낸다.
- [0260] 기로서 또는 기의 일부로서 "알킬"은, 달리 언급하지 않으면, 직쇄 또는 측쇄 지방족 탄화수소기, 바람직하게는 C₁-C₁₄ 알킬, 더욱 바람직하게는 C₁-C₁₀ 알킬, 가장 바람직하게는 C₁-C₆ 이다. 적당한 직쇄 및 측쇄 C₁-C₆ 알킬 치환체의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 헥실 등을 포함한다.
- [0261] "알킬아미노"는, 달리 언급하지 않으면, 모노알킬아미노 및 디알킬아미노 모두를 포함한다. "모노알킬아미노"는 -NH-알킬 기를 의미하고, 여기서, 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다. "디알킬아미노"는 -N(알킬)₂ 기를 의미하고, 여기서, 각 알킬은 동일 또는 상이할 수 있고, 각각은 알킬에 대해 상기에서 정의한 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다.
- [0262] "아릴아미노"는, 특정하지 않으면, 모노-아릴아미노 및 디-아릴아미노 모두를 포함한다. 모노-아릴아미노는 식 아릴 NH- 의 기를 의미하고, 여기서, 아릴은 상기에서 정의한 바와 같고, 디-아릴아미노는 식 (아릴)₂N- 의 기를 의미하고, 여기서, 각 아릴은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 아릴에 대해 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0263] "아실"은 알킬-CO- 기를 의미하고, 여기서, 알킬 기는 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 아실의 예는 아세틸 및 벤조일을 포함한다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다.
- [0264] 기로서 또는 기의 일부로서 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하고 직쇄 또는 측쇄 사슬 내에 바람직하게는 2-14 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2-12 탄소 원자, 가장 바람직하게는 2-6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 상기 기는 노르말(normal) 사슬 내에 복수의 이중결합을 가지며 각각의 배향은 독립적으로 E 또는 Z 이다. 예시적인 알케닐 기는 에테닐 및 프로페닐을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0265] "알콕시"는 -O-알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의되어 있다. 바람직하게는 알콕시는 C₁-C₆알콕시이다. 그 예는 메톡시 및 에톡시를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0266] "알케닐옥시" -O-알케닐 기를 의미하고, 알케닐은 본 명세서에 정의되어 있다. 바람직한 알케닐옥시 기는 C₁-C₆ 알케닐옥시 기이다.
- [0267] "알키닐옥시"는 -O-알키닐 기를 의미하고, 여기서, 알키닐은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 바람직한 알키닐 옥시 기는 C₁-C₆ 알키닐옥시 기이다.
- [0268] "알콕시카르보닐"는 -C(O)-O-알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 그 예는 메톡시카르보닐 및 에톡시카르보닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0269] "알킬술피닐"은 -S(O)-알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 예시적인 알킬술피닐 기는 메틸술피닐 및 에틸술피닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0270] "알킬술포닐"은 -S(O)₂-알킬 기를 의미하고, 여기서 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다. 알킬 기는 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 그 예는 메틸술포닐 및 에틸술포닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0271] 기로서 또는 기의 일부로서 "알키닐"은 탄소-탄소 3중결합을 함유하고 사슬 내에 바람직하게는 2-14 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2-12 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 예시적인 구조는 에티닐 및 프로피닐을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0272] "알킬아미노카르보닐"은 알킬아미노-C(O)- 기를 의미하고, 여기서 알킬아미노는 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0273] "시클로알킬"은, 특정하지 않으면, 바람직하게는 3 - 9개의 탄소/고리를 함유하는 포화 또는 부분 포화, 단일고리 또는 접합 또는 스피로 다환 카르보사이클, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 의미한다. 단일고리계, 예컨대 시클로헥실, 2고리계, 예컨대 데칼린, 및 다환계, 예컨대 아다만테인을 포함한다.
- [0274] "시클로알킬알킬"은 시클로알킬-알킬- 기를 의미하고, 여기서, 시클로알킬 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와 같다. 예시적인 모노시클로알킬알킬 기는 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸 및 시클로헵틸메틸을 포함한다.
- [0275] "헤테로시클로알킬"은 질소, 황, 산소로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 - 3개의 헤테로원자를 1개 이상의 고리 내에 함유하는 포화 또는 부분 포화 단일고리, 2고리 또는 다환 고리를 의미한다. 각 고리는 바람직하게는 3 - 10원, 더욱 바람직하게는 4 - 7원이다. 적당한 헤테로시클로알킬 치환체의 예는 피롤

리딜, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오프라닐, 피페리딜, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 1,3-디아자판, 1,4-디아자판, 1,4-옥사제판, 및 1,4-옥사티아판이다.

[0276] "헤테로시클로알케닐"은 1개 이상의 이중결합을 갖는 상기의 헤테로시클로알킬이다.

[0277] "헤테로시클로알킬알킬"은 헤테로시클로알킬-알킬 기를 의미하고, 여기서, 헤테로시클로알킬 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와 같다. 예시적인 헤테로시클로알킬알킬 기는 (2-테트라히드로푸릴)메틸, (2-테트라히드로티오프라닐)메틸이다.

[0278] .

[0279] "헤테로알킬"은 사슬 내에 바람직하게는 2 - 14 탄소, 더욱 바람직하게는 2 - 10 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬 기를 의미하고, 이 중의 하나 이상은 S, O, 및 N로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체되었다. 예시적인 헤테로알킬은 알킬 에테르, 2차 및 3차 알킬 아민, 알킬 술파이드 등을 포함한다.

[0280] 기로서 또는 기의 일부로서 "아릴"은 (i) 바람직하게는 5 - 12개의 원자/고리를 갖는, 임의로 치환된 단일고리, 또는 접합 다환, 방향족 카르보사이클 (모두 탄소인 고리 원자를 갖는 고리 구조)를 의미한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸 등을 포함한다; (ii) 임의로 치환된 부분 포화 2고리 방향족 탄소환상 부분, 여기서, 페닐 및 C₅₋₇ 시클로알킬 또는 C₅₋₇ 시클로알케닐 기는 함께 접합되어 환상 구조, 예컨대 테트라히드로나프틸, 인데닐 또는 인다닐을 형성한다.

[0281] "아릴알케닐"은 아릴-알케닐- 기를 의미하고, 여기서, 아릴 및 알케닐은 상기에 기재된 바와 같다. 예시적인 아릴알케닐 기는 페닐알릴을 포함한다.

[0282] "아릴알킬"은 아릴-알킬- 기를 의미하고, 여기서 아릴 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와 같다. 바람직한 아릴알킬 기는 C₁₋₅ 알킬 부분을 갖는다. 예시적인 아릴알킬 기는 벤질, 펜에틸 및 나프틸렌메틸을 포함한다.

[0283] "시클로알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하고 바람직하게는 5 - 10 탄소 원자/고리를 갖는, 임의로 치환된 비(非)방향족 단일고리 또는 다환 고리계를 의미한다. 예시적인 단일고리 시클로알케닐 고리는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐을 포함한다.

[0284] 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 내에 고리 원자로서 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 고리 (바람직하게는 5 또는 6원 방향족 고리)를 함유하는 기를 의미하는데, 고리 원자의 나머지는 탄소 원자이다. 적당한 헤테로원자는 산소, 황, 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴의 예는 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤조사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 나프토[2,3-b]티오펜, 푸란, 이소인돌리진, 크산톨렌, 펜옥사틴, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 푸린, 4H-퀴놀리딘, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 카르바졸, 펜안트리딘, 아크리딘, 펜아진, 티아졸, 이소티아졸, 펜오티아진, 옥사졸, 옥사졸, 푸라잔, 펜옥사진, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 또는 5-이소퀴놀릴, 1-, 2-, 또는 3-인돌릴, 2-벤조티아졸릴, 2-벤조[b]티에닐, 벤조[b]푸라닐, 2- 또는 3-티에닐 등을 포함한다. 더욱 바람직한 예는 2- 또는 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 2- 또는 3-퀴놀릴, 1-이소퀴놀릴, 1- 또는 2-인돌릴, 2-벤조티아졸릴 등을 포함한다.

[0285] "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴-알킬 기를 의미하고, 여기서, 헤테로아릴 및 알킬 부분은 상기에 기재된 바와

같다. 바람직한 헤테로아릴알킬 기는 C_{1-6} 알킬 부분을 함유한다. 예시적인 헤테로아릴알킬 기는 피리딜메틸을 포함한다.

[0286] 기로서 "저급 알킬"은, 특정하지 않으면, 사슬 내에 1 - 6 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 - 4 탄소를 갖는 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 (n-프로필 또는 이소프로필) 또는 부틸 (n-부틸, 이소부틸 또는 3차-부틸)를 의미한다.

[0287] 식 (I) 뿐만 아니라, 식 (I) 내에 화합물의 하부 세트를 정의한 식 (Ia)-(Ib) 예, 이미다조[1,2-a]피리딘 고리계가 있다. 이 고리계 내에, 4-, 5-, 6-, 및 7 고리 위치가 치환가능하다. 식 (I), (Ia), 및 (Ib) 각각에서, 고리 위치의 하나에서 산(酸) 부분의 부착 요건이 있다. 산 부분은, 산 부분이 가수분해될 때, 히드록삼산 또는 이의 염 유도체를 함유하는 기에 의해 제공될 수 있지만, 그에 한정되는 것은 아니다. 어떤 구체화에서, 산 부분은 알킬렌 기, 예컨대 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$, 또는 알케닐 기, 예컨대 $-CH=CH-$ 를 통해 고리 위치에 부착될 수 있다. 산 부분의 바람직한 부착 위치는 5- 및 6- 고리 위치이다.

[0288] 식 (I) 의 화합물류에 "E" 또는 "Z" 배위 이성질체 또는 E 및 Z 이성질체의 혼합물에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체, 및 기하 이성질체를 포함하는 이성질체형이 있는 것으로 이해된다. 또한 어떤 이성질체 형태, 예컨대 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 기하 이성질체는 물리적 및/또는 화학적 방법 및 당업자에 의해 분리될 수 있는 것으로 이해된다.

[0289] 개시된 구체화의 어떤 화합물은 단일 입체이성질체, 라세미체, 및/또는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 입체이성질체, 라세미체 및 그의 혼합물은 기재되고 청구된 요지의 범위 내에 있는 것으로 생각된다.

[0290] 추가적으로, 식 (I) 는, 적용할 경우, 용매화뿐만 아니라 비용매화 형의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 식 각각은 수화뿐만 아니라 비(非)수화형을 포함하는 특정 구조를 갖는 화합물을 포함한다.

[0291] 식 (I) 의 화합물에 추가하여, 다양한 구체화의 HDAC 억제제는 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 및 활성 대사물질 of 그와 같은 화합물, 및 그와 같은 대사물질의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0292] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 화합물의 목적 생물학적 활성을 유지하는 염을 의미하고 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 식 (I) 의 화합물의 적당한 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 그와 같은 무기 산의 예는 염산, 황산 및 인산이다. 적당한 유기 산은 유기 산의 지방족, 지환족, 방향족, 헤테로환상 카르복실 및 술폰류로부터 선택되고, 그의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 알킬술폰산 및 아릴술폰산이다. 식 (I) 의 화합물의 적당한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 리튬, 소듐, 포테슘, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 및 아연으로 만들어진 금속 염, 및 유기 염기, 예컨대 콜린, 디에탄올아민, 모르폴린으로 만들어진 유기 염을 포함한다. 유기 염의 다른 예는 암모늄 염, 4차 염, 예컨대 테트라메틸암모늄 염; 아미노 산 부가 염, 예컨대 글리신 및 아르기닌을 갖는 염이다. 약학적으로 허용가능한 염에 대한 추가 정보는 Remington's Pharmaceutical Sciences (제9판, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995)에서 발견할 수 있다. 고형인 제제의 경우에, 당업자는, 본 발명의 화합물, 제제 및 염은 상이한 결정성 또는 다형성 형태로 존재할 수 있고 모두는 본 발명 및 특정 화학식의 범위 내에 있는 것으로 이해한다.

[0293] "전구약물"은 대사 수단 (예를 들어, by 가수분해, 환원 또는 산화)에 의해 식 (I) 의 화합물로 생체내에서 전

환될 수 있는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 히드록실 기를 함유하는 식 (I) 의 화합물의 에스테르 전구약물은 가수분해에 의해 모분자로 생체내에서 전환될 수 있다. 히드록실 기를 함유하는 식 (I) 의 화합물의 적당한 에스테르는 예를 들어 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레이트, 메틸렌-비스-β-히드록시나프토에이드, 게스티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 시클로헥실술포네이트 및 퀴네이트이다. 다른 예로서, 카르복실 기를 함유하는 식 (I) 의 화합물의 에스테르 전구약물은 가수분해에 의해 모분자로 생체내에서 전환될 수 있다. (에스테르 전구약물의 예는 F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987 에 기재된 것이다).

- [0294] 바람직한 HDAC 억제제는 10 μm 이하의 IC₅₀ 값을 갖는 것을 포함한다.
- [0295] 식 (I) 의 화합물의 인간에의 투여는 경장 투여, 예컨대 구강 또는 직장
- [0296] 허용가능한 어떤 것 또는 비경구 투여, 예컨대 피하, 근육내, 정맥내 및 피내 경로에 의할 수 있다. 주사는 볼러스(bolus)이거나 상시 또는 간헐 주사를 통해서 일 수 있다. 활성 화합물은 통상 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 내에 그리고 치료적 유효량을 환자에 전달하는 충분한 양으로 포함된다. 다양한 구체화에서, 억제제 화합물은 선택적으로 독성이거나 정상 세포보다 급속 증식 세포, 암성 종양에 대해 독성이 더 할 수 있다.
- [0297] 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 유익한 또는 원하는 결과를 달성하는데 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여 방식으로 투여될 수 있다. 유효량은 통상 질환 상태의 진행을 완화, 개선, 안정, 역전, 느리게 하거나 늦추는데 충분하다. 치료적 유효량은 종래 기술의 사용 및 유사 상황에서 얻은 관찰 결과로 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 유효량의 결정시, 환자의 종류, 크기, 연령, 전반적인 건강, 관련된 특정 질환, 질환의 정도 및 심각도, 각 환자의 개별 환자의 반응, 투여된 특정 화합물, 투여 방식, 화합물의 생체활성, 선택된 투여 계획, 다른 의약의 사용 및 다른 관련 상황을 포함하는 수많은 인자가 고려된다.
- [0298] 본 발명의 화합물을 사용할 때, 화합물을 생체활성으로 만드는 어떤 형태 또는 방식으로 투여될 수 있다. 제형을 제조하는 당업자는 선택된 화합물의 특성, 치료될 병, 치료될 병의 단계 및 다른 관련 상황에 좌우되는 투여의 적합한 형태 및 방식을 쉽게 선택할 수 있다. 추가 정보를 위해 Remingtons Pharmaceutical Sciences (제19판, Mak Publishing Co., 1995) 을 주목한다.
- [0299] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 첨가제와 결합하여 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 자체로 유효한 본 발명의 화합물이 통상 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 제형되고 투여되는 것은, 이들 형태가 통상 더 안정하고, 더 쉽게 결정화되고 증가된 용해성을 갖기 때문이다.
- [0300] 그러나, 상기 화합물은 통상 원하는 투여 방식에 따라 제형되는 약학적 조성물의 형태로 사용된다. 추가 구체화에서, 본 발명은 식 (I) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 첨가제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 선행기술에 공지된 방식으로 제조된다.
- [0301] 다른 구체화에서의 본 발명은 본 발명의 약학적 조성물의 1종 이상의 성분으로 충전된 1개 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 포함한다. 그와 같이 팩 또는 키트는 제제(들)의 단위 투여량을 갖는 용기를 가질 수 있다. 키트는 사용전에 희석될 수 있는 농축물(동결건조 조성물 포함)로서 유효 제제를 함유하는 조성물을 포함하거나, 사용 농도로 제공될 수 있는데, 여기서 비알(vial)은 1개 이상의 투약량을 포함할 수 있다. 편리하게는, 1회 투여량은 살균 비알에 제공될 수 있어서, 의사는 비알을 직접 사용할 수 있는데, 비알은 제제(들)의 원하는 양 및 농도를 가질 것이다. 각종 서면 자료, 예컨대 사용 지침, 또는 제조를 규제하는 정부 기

관에 의해 규정된 형태의 고시, 제약 또는 생물학적 제품의 사용 또는 판매, 인간 투여용 사용 또는 판매와 같은 각종 서면 자료는 상기 용기(들)과 관련될 수 있다.

[0302] 본 발명의 화합물은 상기에서 언급한 장애/질병의 치료용 화학요법 의약 또는 HDAC 억제제 의약 및/또는 과정 (예를 들어, 외과적 처치, 방사선치료)을 포함하는 1종 이상의 추가 의약(들)과 조합하여 사용 또는 투여될 수 있다. 성분은 동일한 제형 또는 별개의 제형으로 투여될 수 있다. 별개의 제형으로 투여되면, 본 발명의 화합물은 다른 의약(들)과 함께 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0303] 화학요법 의약 또는 HDAC 억제제 의약을 포함하는 1종 이상의 추가 의약과 결합하여 투여될 수 있는 것에 추가하여, 본 발명의 화합물은 혼합 요법으로 사용될 수 있다. 이 요법이 수행될 때, 화합물은 통상 각 다른 것과 결합하여 투여된다. 따라서 본 발명의 1종 이상의 화합물은 (결합된 제제로서) 동시에 또는 순차적으로 투여되어 원하는 효과를 달성할 수 있다. 이는, 각 화합물의 치료 프로파일은 상이한 경우에, 특히 바람직한 하고, 이에 따라 2종 의약의 결합 효과는 개선된 치료 결과를 제공한다.

[0304] 비경구 주사용 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 살균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액뿐만 아니라, 사용 직전의, 살균 주사가 용액 또는 분산액으로 재구성용 살균 분말을 포함한다. 적당한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비클(vehicle)의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적당한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브유), 및 주사가 용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적당한 유동성은 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용으로 유지될 수 있다.

[0305] 이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 에멀전화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 각종 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 함유에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장화제, 예컨대 당, 소듐 클로라이드 등을 포함하는 것이 바람직하다. 주사가 용 약학적 형태의 지속적인 흡수는 흡수 지연 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 함유에 의해 일어날 수 있다.

[0306] 더욱 효과적인 분배를 위해 필요하다면, 화합물은 느린 방출 또는 표적 전달제, 예컨대 폴리머 매트릭스, 리포솜 및 미소구체에 혼입될 수 있다.

[0307] 주사가 용 제형은 예를 들어 박테리아 보류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 살균수 또는 다른 살균 주사 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 살균 고형 조성물의 형태로 살균제를 혼합하여 살균될 수 있다.

[0308] 구강 투여용 고형 복용 형태는 캡슐, 당의정, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 그와 같은 고체 복용 형태에서, 활성 화합물은 1종 이상의 불활성의, 약학적으로 허용가능한 첨가제 또는 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, c) 습윤제(humectant), 예컨대 글리세롤, d) 봉해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카(tapioca) 전분, 알긴산, 임의의 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 복용 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

- [0309] 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토스 또는 밀크 당(糖)뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜과 같은 첨가제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡셀 내의 충전제로서 적용될 수 있다.
- [0310] 정제, 당의정, 캡셀 및 과립의 고형 복용 형태는 코팅제 및 쉘, 예컨대 장용 코팅제, 및 약학적 제형 기술에 공지된 다른 코팅제로 제조될 수 있다. 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 바람직하게는 어떤 장관(腸管)의 일부에서, 자연 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하는 조성물일 수 있다.
- [0311] 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 고분자성 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0312] 더욱 효과적인 분배를 위해 필요하다면, 화합물은 느린 방출 또는 표적 전달계, 예컨대 폴리머 매트릭스, 리포솜 및 미소구체에 혼입될 수 있다.
- [0313] 활성 화합물은 또한 필요에 따라 1종 이상의 상기 첨가제를 갖는 미소캡셀화 형태일 수 있다.
- [0314] 구강 투여용 액체 복용 형태는 약학적으로 허용가능한 유탁액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르(elixir)를 포함한다. 활성 화합물에 추가하여, 액체 복용 형태는 선행기술에 통상 사용된 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 용해제 및 에멀전화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조ate, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 캐스터, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0315] 불활성 희석제 외에, 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 에멀전화제 및 서스펜션화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0316] 현탁액은, 활성 화합물에 추가하여, 서스펜션화제, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천, 및 트라가칸스, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0317] 직장 또는 질 투여용 조성물은 본 발명의 혼합물을 적당한 비(非)자극 첨가제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스 - 이는 실온에서는 고형이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 녹고 활성 물질을 방출함 - 와 혼합하여 바람직하게는 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0318] 본 발명의 화합물의 국소 투여용 복용 형태는 분말, 패치, 스프레이, 연고 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 상온 상태에서 약학적으로 허용가능한 담체 및 어떤 필요 보존제, 버퍼, 또는 임의의 추진제와 혼합된다.
- [0319] 바람직한 복용은 약 0.01 - 300 mg /체중 kg/1일의 범위일 것이다. 더욱 바람직한 복용은 0.1 - 100 mg /체중 kg/1일, 더욱 바람직하게는 0.2 - 80 mg /체중 kg/1일, 더욱 더 바람직하게는 0.2 - 50 mg /체중 kg/1일이다. 적당한 복용은 다발성 서브(sub) 복용/1일으로 투여될 수 있다.
- [0320] 상기에서 설명한 바와 같이, 기재된 구체화의 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소를 억제한다. 히스톤 탈아세틸

화효소의 효소 활성은 공지된 방법론을 사용하여 측정될 수 있다 [Yoshida M. 등, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), J. Taunton 등, Science 1996 272: 408]. 어떤 구체화에서, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 세포 내에서 1종 초과와 공지된 히스톤 탈아세틸화효소의 활성과 상호작용하고/하거나 상기 활성을 감소시키는데, 상기 효소는 히스톤 탈아세틸화효소류와 동일하거나 상이할 수 있다. 어떤 다른 구체화에서, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 주로 하나의 히스톤 탈아세틸화효소, 예를 들어 HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 또는 HDAC-8 - 이는 클래스 I HDAC 효소에 속함 - 와 상호작용하고 상기 활성을 감소시킨다 [De Ruijter A.J. M. 등, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. HDAC 는 또한 비(非)히스톤 기질을 표적으로 하여 질환 병인론과 관련된 다양한 생물학적 기능을 조절할 수 있다. 이들 비(非)히스톤 기질은 Hsp90, α -터불린(tubulin), p53, NF κ B 및 HIF1 α 을 포함한다 [Drummond 등, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45:495 (2004)]. 어떤 바람직한 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 종양 생성과 관련된 히스톤 탈아세틸화효소의 활성과 상호작용하거나/ 감소시키는 것이고, 이들 화합물은 증식 질환의 치료에 유용할 수 있다. 그와 같은 세포 증식 질환 또는 상태는 암 (어떤 암종이 포함), 건선, 및 평활근 세포 증식 장애, 예컨대 재협착증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 종양, 예컨대 유방암, 결장암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두경부암, 또는 신장암, 위암, 췌장암 및 뇌암뿐만 아니라 혈액 종양, 예컨대 림프종 및 백혈병의 치료에 특히 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 다른 화학요법에 의해서 치료되지 않는 증식 질환의 치료; 및 과(hyper)증식병, 예컨대 백혈병, 건선 및 재협착증의 치료에 유용할 수 있다. 다른 구체화에서, 본 발명의 화합물은 가족성 선종성 용종증, 대장 선종성 용종, 골수성 형성이상, 자궁내막 형성이상, 비전형성(atypia)을 갖는 자궁내막 증식, 자궁경부 형성이상, 질 상피내 신생물, 양성 전립선 증식, 후두의 유두종, 광선 및 일광 각화증, 지루 각화증 및 각화극세포종을 포함하는 전암 상태 또는 증식을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0321] 본 명세서에 기재된 다양한 구체화의 추가 화합물은 신경퇴행성 질환, 및 염증성 질환 및/또는 면역계 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0322] 상기 장애는 바람직하게는 암, 염증성 질환 및/또는 면역계 장애 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스), 섬유증, 심장혈관 질환, 섬유성 질환, 당뇨병, 자기면역성 질환, 만성 및 급성 신경퇴행성 질환 like 헌팅턴병, 파킨슨병, 붕괴 of 신경 조직 및 감염병, 예를 들어 진균, 박테리아 및 바이러스 감염으로 구성된 군으로부터 선택된다. 다른 구체화에서, 장애는 증식장애이다.

[0323] 본 발명의 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는 상당한 항증식 효과를 가지며 분화 및 G1-Phase (분열 초기) 또는 G2-Phase (분열 후기)에서 세포 주기 억제를 촉진하고, 아포토시스(apoptosis)를 유발한다.

[0324] 탈아세틸화효소 억제제의 합성

[0325] 다양한 구체화의 제제는 쉽게 이용할 수 있는 개시 물질을 사용하여 선행기술에 이용할 수 있는 기술을 적용하는, 하기에 기재된 반응 경로 및 합성식을 사용하여 제조될 수 있다. 구체화의 특정 화합물의 제조는 하기 실시예에 기재되어 있지만, 당업자는, 기재된 화학 반응은 각종 구체화의 수많은 다른 제제를 제조하기 위해 쉽게 적용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 비예시적인 화합물의 합성은 방해 기를 적당히 보호하거나, 선행기술에 공지된 다른 적당한 시약으로 변경하거나 반응 조건의 일상적인 변경으로 당업자에게 분명한 변형에 의해 성공적으로 수행될 수 있다. 유기 합성에서의 적당한 보호 기의 목록은 T.W. Greene 및 P. G. M. Wuts' Protective Groups in Organic Synthesis(제3판, Wiley-InterScience, 1999) 에 나타나 있다. 대안적으로, 본 명세서에 개시되거나 선행기술에 공지된 다른 반응은 다양한 구체화의 다른 화합물을 제조하기 위해 이용가능성을 갖는 것으로 인식될 것이다.

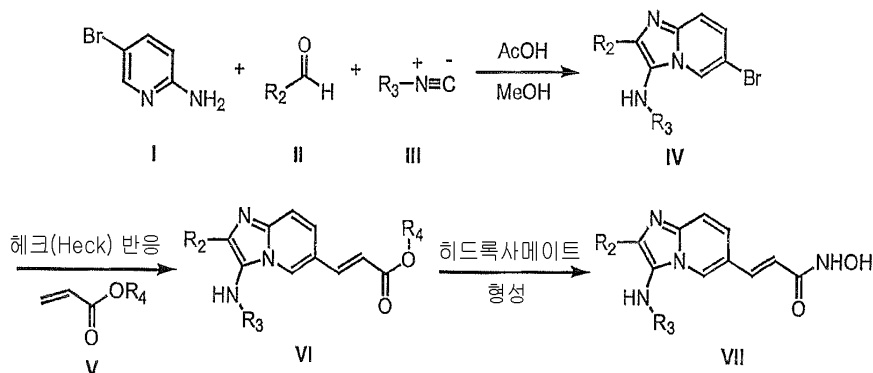
[0326] 화합물을 합성하는데 유용한 시약을 얻거나 선행기술에 따라 제조할 수 있다.

- [0327] 하기 실시예에서, 달리 언급하지 않으면, 하기 명세서의 모든 온도는 °C 이고, 모든 부 및 % 는 중량에 의한다.
- [0328] 다양한 개시물질 및 다른 시약은, 달리 언급하지 않으면, 공급자, 예컨대 Aldrich Chemical Company 또는 Lancaster Synthes는 Ltd.로부터 구매하고, 추가 정제없이 사용되었다. 테트라히드로푸란(THF) 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF)는 SureSeal bottles 에 있는 Aldrich로부터 구매하고, 입수한 대로 사용되었다. 모든 용매는, 달리 언급하지 않으면, 선행기술의 표준 방법을 사용하여 정제되었다.
- [0329] 하기에 기재되어 있는 반응은 질소, 아르곤의 양압(positive pressure) 하에서, 그리고 건조관과 함께 실온에서 (달리 언급하지 않으면), 무수 용매에서 수행되었고, 반응 플라스크에는 기질 도입용 고무 셉타(septa) 및 주사기를 통한 시약이 구비되어 있다. 유리제품은 오븐에서 건조되었다. 분석용 박층 크로마토그래피는 GB (glass-backed) 실리카겔 60 F 254 플레이트(E Merck (0.25 mm)) 상에서 수행되었고, 적당한 용매비(v/v)로 용출되었다. 반응물은 TLC 로 분석되었고, 개시물질의 소비로 판단하여 종결되었다.
- [0330] TLC 플레이트는 UV 흡수에 의해 또는 p-아니스알데히드 분무 시약 또는 열에 의해 활성화된 포스포몰리브덴산 시약 (Aldrich Chemical, 에탄올 중 20 wt%)으로, 또는 요오드 챔버에서의 염색에 의해 눈에 보였다. 마무리는 통상 반응 용매 또는 추출 용매로 반응 체적을 2배로 한 다음, (달리 언급하지 않으면) 20 체적% 의 추출 체적을 사용하는 지시 수성 용액으로 세정하여 수행되었다. 생성물 용액은 여과 전에 무수 황산나트륨 상에서 건조되었고, 용매의 증발은 회전 증발기 상에서 감압 하에서 수행되고 진공에서 제거된 용매로 간주된다. 달리 언급하지 않으면, 플래시 칼럼 크로마토그래피 [Still 등, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)은 E Merck 등급 플래시 실리카겔(47-61 mm) 및 실리카겔: 미정제 물질 비 약 20:1 - 50:1 를 사용하여 수행되었다. 가수소분해는 지시 압력 및 실온에서 수행되었다.
- [0331] ^1H NMR 스펙트럼은 400 MHz 에서 작동하는 브루커(Bruker) 장치에서 기록되었고, ^{13}C -NMR 스펙트럼은 100 MHz 에서 작동, 기록되었다. NMR 스펙트럼은 참조 표준(7.25 ppm 및 77.00 ppm)으로서 클로로포름 또는 CD_3OD (3.4 및 4.8 ppm 및 49.3 ppm), 또는 필요에 따라 내부 테트라메틸실란 표준 (0.00 ppm) 을 사용하여 CDCl_3 용액 (ppm) 으로서 얻는다. 다른 NMR 용매를 필요할 때 사용했다. 피크 다중성이 보고될 때, 하기의 약어를 사용한다: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broadened, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets. 주어진 결합 상수는 Hertz 이다.
- [0332] 질량 스펙트럼은 ESI 또는 APCI 에서 LC/MS 를 사용하여 얻었다. 모든 용점은 보정되지 않는다.
- [0333] 모든 최종 생성물은 90% 초과 의 순도 (LC/PDA: Xterra 1S 칼럼, 4.6×20mm 3.5 칼럼; 2.0 ml/min, 6분에 걸쳐 구매 5-95% B, 용매 A: 0.1 % TFA을 갖는 H_2O ; 용매 B: 0.1 TFA 을 갖는 아세토니트릴; UV 254)) 를 갖는다.
- [0334] 하기 실시예는 기재된 구체화를 설명하기 위한 것이지 그에 한정되는 것은 아니다. 하기에 기재된 것 이외의 추가 화합물은 하기의 반응식 또는 이의 적당한 변화 또는 변형으로 제조될 수 있다.
- [0335] **합성**
- [0336] 반응식 (I) 은 식 VIIIa (식 중, $(Y)_p$ 는 수소임) 의 화합물을 제조하기 위해 사용된 과정을 설명한다. 특히, 반응식 (I) 은 6원 아미노 헤테로사이클(반응물 I, 4-브로모-2-아미노 피리딘)과 알데히드 및 이소니트릴의 반응으로 접합 3-아미노 이미다조 헤테로사이클을 형성함을 설명한다 [Tet Lett, **1998**, 39, 3635; Angew. Chew Int Ed English, **1998**, 2234]. 다른 6원 헤테로사이클 아미노 헤테로사이클은 접합 헤테로사이클을 형성하기

위해 사용될 수 있다. 유추하여, 적당한 5원 아미노 헤테로사이클은 적당한 알데히드 및 이소니트릴과 반응하여 접합 5,5-이미다조 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

[0337] 반응식 (I) 에서 설명한 바와 같이, 아미노 헤테로사이클 4-브로모-2-아미노 피리딘 **I** 은 산 촉매 조건 하에서 일용기(one pot) 반응으로 알데히드 **II**, 및 이소니트릴 **III** 과 반응되어 접합 고리의 3위치에 위치한 접합 이미다조 헤테로사이클 보유 2차 아민을 제공한다. 그 다음, 접합 고리 상의 할로겐 치환체 ($Y = \text{할로겐}$, $p=1$) 는 Heck(Heck) 조건 하에서 에틸 아크릴레이트 **V** 과 반응하여, 차후에 히드록삼산 **VII** 로 전환될 수 있는 α, β -불포화 에스테르를 생성한다.

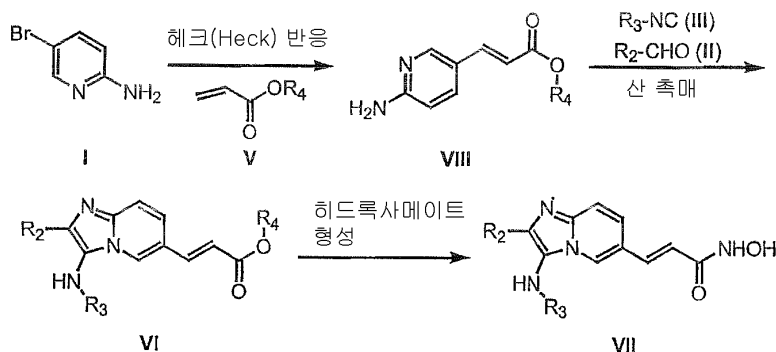
[0338] [반응식 I]



[0339]

[0340] 대안적으로, **VII** 의 화합물은 먼저 α, β -불포화 에스테르를 아미노 헤테로사이클 **I** 상에 도입하여 중간체 **VIII** 를 형성하여 제조될 수 있다. 그 다음, **VIII**, 알데히드 **II**, 및 이소니트릴 **III** 를 접합하는 3성분 일용기 반응에 의해 접합 고리 **VI** 를 제공한다. 에스테르 **VI** 는 문헌에 공지된 방법으로 히드록삼산으로 전환될 수 있다. 대안적인 제조 방법은 반응식 II 에 설명되어 있다.

[0341] [반응식 II]

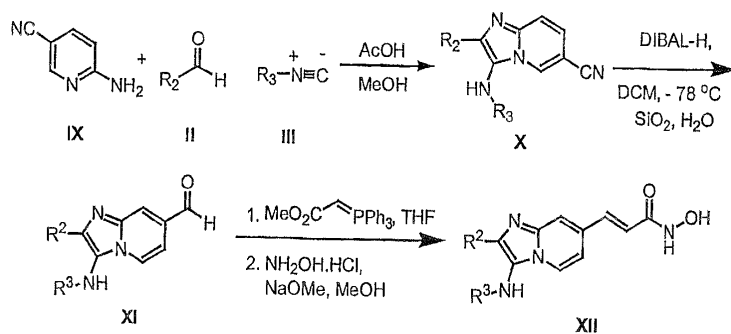


[0342]

[0343] 6 치환 알케노일 히드록사메이트의 제조는 반응식 III- IX 에 설명되어 있다.

[0344] 반응식 III 는 히드록삼산 보유 치환체는 6위치에 존재하는 식 **VIIIa** (식 중, $(Y)_p$ 는 수소임) 의 성분을 제조하기 위해 사용된 절차를 설명하고 있다. 3성분 반응의 개시 물질 중의 하나로서 4-시아노-2-아미노 피리딘을 사용하여, 이미다조피리딘 구조는 만들 수 있었다. 니트릴 기의 이에 상응하는 알데히드로의 전환에 의한 추가 완성은 DIBAL-H 환원에 의해 달성될 수 있었다. 알데히드는 적합한 위티그 시약(Wittig reagent)과 반응하여 목적 히드록사메이트로 전환될 수 있는 목적 알케닐을 제공한다.

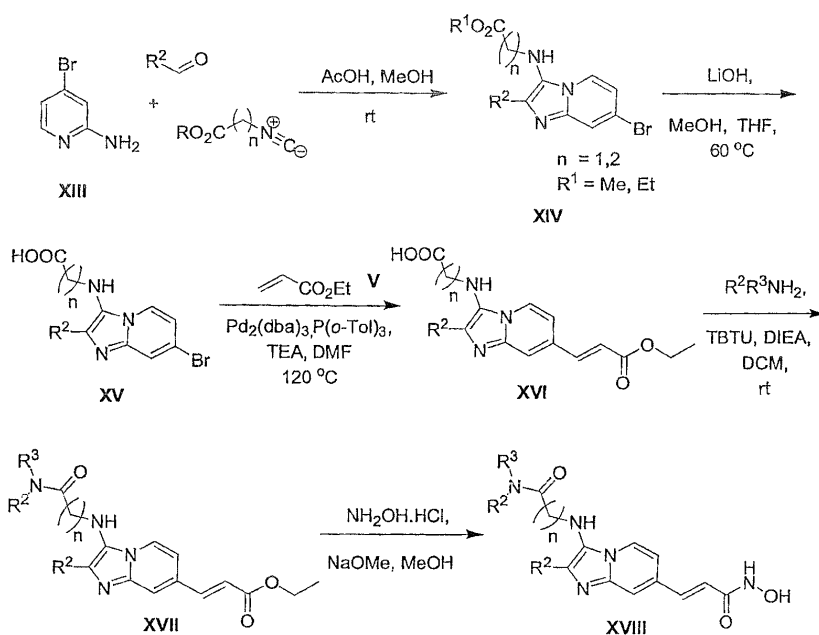
[0345] [반응식 III]



[0346]

[0347] 반응식 IV 는 개시물질로서 4-브로모-2-아미노피리딘을 사용하여 식 VIIIa (식 중, (Y)_p 는 수소임) 의 화합물을 제조하는 또 다른 절차를 설명하고 있다. 합성 단계는 반응식 I 에 설명된 것과 아주 유사하다. 반응식 모두 는 궁극적으로 히드록삼산으로 전환된 알케닐 에스테르 작용기를 도입하는 Heck(Heck) 반응을 이용한다.

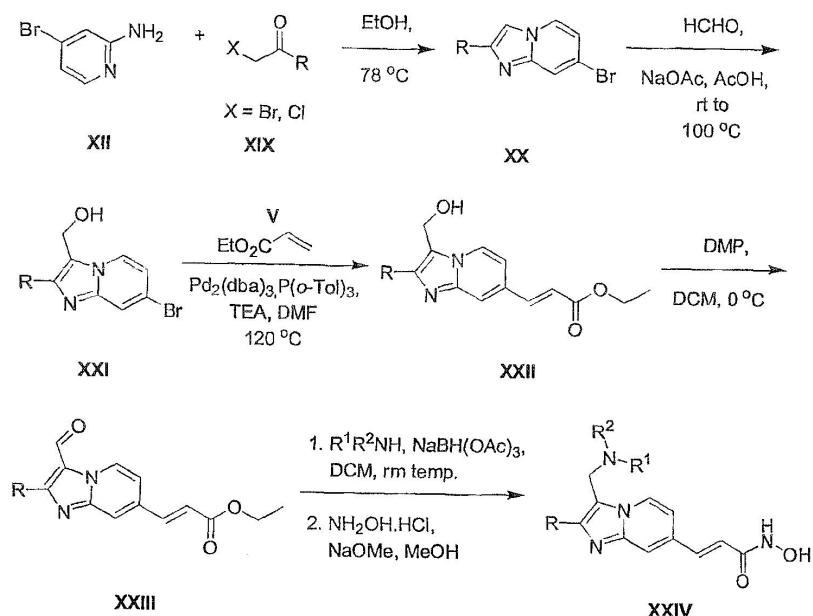
[0348] [반응식 IV]



[0349]

[0350] 반응식 V 는 식 VIIIb (식 중, (Y)_p 는 수소임) 의 화합물을 제조하는 또 다른 방법을 설명하고 있다. 이미다조피리딘 핵심 구조는 개시물질로서 4-브로모-2-아미노피리딘을 사용하는 축합 반응으로 만들어 졌다[J. Med. Chem. 1998, 41, 5108]. 메탄올 기는 중간체 XX 를 얻기 위해 포름알데히드와의 반응으로 3위치에서 도입되었다. 그 다음, 이 중간체 XX 에 대해, 알케닐 에스테르가 제조된 Heck(Heck) 반응 조건이 수행되었다. 그 다음, XXI 중 알코올 기는, 소듐 아세톡시보로하이드라이드를 사용하는 환성 아민화 조건 하에서 아미노알킬 기로 전환된 알데히드로 산화되었다. 히드록삼산은 상기 반응식에 기재된 바와 같이 형성되었다.

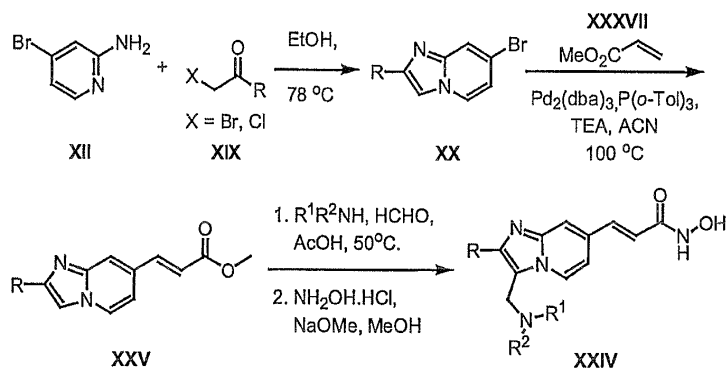
[0351] [반응식 V]



[0352]

[0353] 반응식 VI 는 식 VIIIb (식 중, (Y)_p 는 수소임) 의 화합물을 제조하는 다른 방법을 설명하고 있다. 이미다졸 피리딘 핵심 구조는 개시물질의 하나로서 4-브로모-2-아미노피리딘을 사용하는 축합 반응에 의해 만들어졌다. 알케닐 에스테르 기는 헤크 반응에 의해 6 위치에 도입되었다. 그 다음, 이 중간체 XXV 에 대해, 아미노알킬 기가 도입된 만니치(Mannich) 반응이 수행되었다[J. Org. Chem, 1965, 30, 2403]. 추가 작업 및 정제없이, 미정제 물질은 상기 반응식에 기재된 바와 같이 히드록삼산으로 전환되었다.

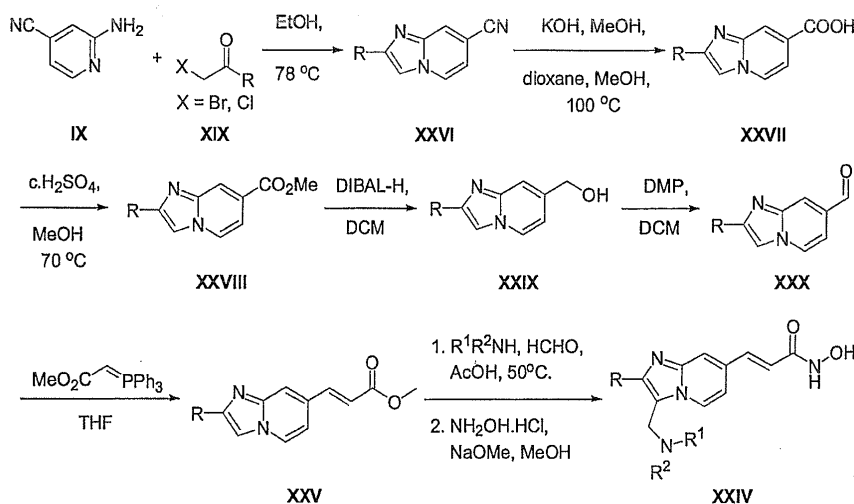
[0354] [반응식 VI]



[0355]

[0356] 반응식 VII 는 식 VIIIb (식 중, (Y)_p 는 수소임) 의 화합물을 제조하는 다른 방법을 설명하고 있다. 이미다졸 피리딘 핵심 구조는 개시물질의 하나로서 4-시아노-2-아미노피리딘을 사용하는 축합 반응에 의해 만들어졌다. 알케닐 에스테르 기는 일련의 일반 유기 전환(염기성 가수분해; 에스테르화; DIBAL-H 환원; DMP 산화 및 Wittig 반응)에 의해 6 위치에 도입되었다. 그 다음, 이 중간체 XXV 에 대해, 아미노알킬 기가 도입된 만니치(Mannich) 반응이 수행되었다[J. Org. Chem, 1965, 30, 2403]. 추가 작업 및 정제없이, 미정제 물질은 상기 반응식에 기재된 바와 같이 히드록삼산으로 전환되었다.

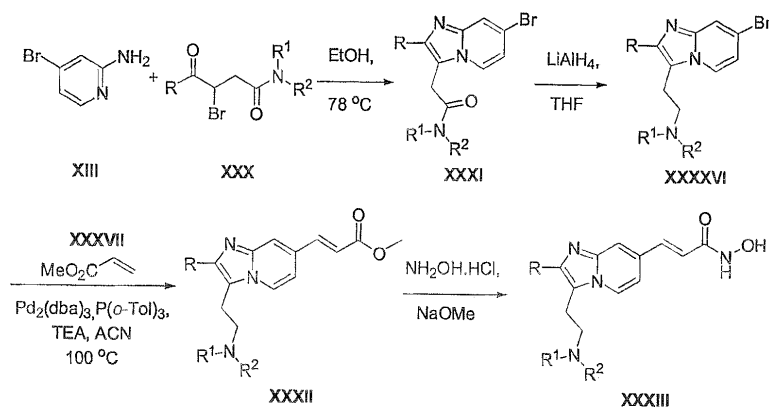
[0357] [반응식 VII]



[0358]

[0359] 반응식 VIII 는 식 Ia 및 Ib 의 화합물을 제조하는 다른 방법을 설명하고 있다. 이미다졸피리딘 핵심 구조는 4-브로모-2-아미노피리딘 및 적합한 브로모케토아미드 XXX 를 사용하는 축합 반응에 의해 만들어졌다[J. Med. Chem. 2005, 48, 292]. 아미드는 상응하는 아민으로 환원된 후, 헤크 반응에 의해 6위치에 알케닐 에스테르 기를 도입했다. 그 다음, 중간체 XXXII 는 상기 반응식에 기재된 바와 같이 히드록삼산으로 전환되었다.

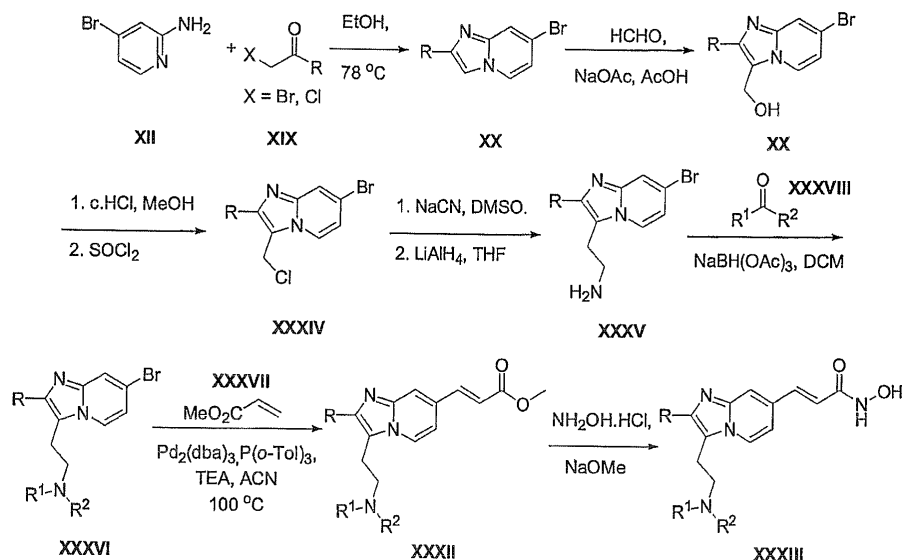
[0360] [반응식 VIII]



[0361]

[0362] 반응식 IX 는 식 Ia 및 Ib 의 화합물을 제조하는 다른 방법을 설명하고 있다. 이미다졸피리딘 핵심 구조는 개시물질의 하나로서 4-브로모-2-아미노피리딘을 사용하는 축합 반응에 의해 만들어졌다. 메탄올 기는 포름알데히드와의 반응으로 3 위치에서 도입되어 중간체 XX 를 얻었다. 이 중간체 XX 에 대해 염소화, 그 다음에는, NaCN 과의 반응으로 시아노-중간체를 제공했다[Eur. Pat Appl. 266890]. LiAlH₄ 와의 추가 환원 반응, 그 다음 상기의 환원성 아민화로 중간체 XXXVI 를 얻었다. 알케닐 에스테르 기는 헤크 반응에 의해 6위치에서 도입되었다. 그 다음, 중간체 XXXII 는 상기 반응식에 기재된 바와 같이 히드록삼산으로 전환되었다.

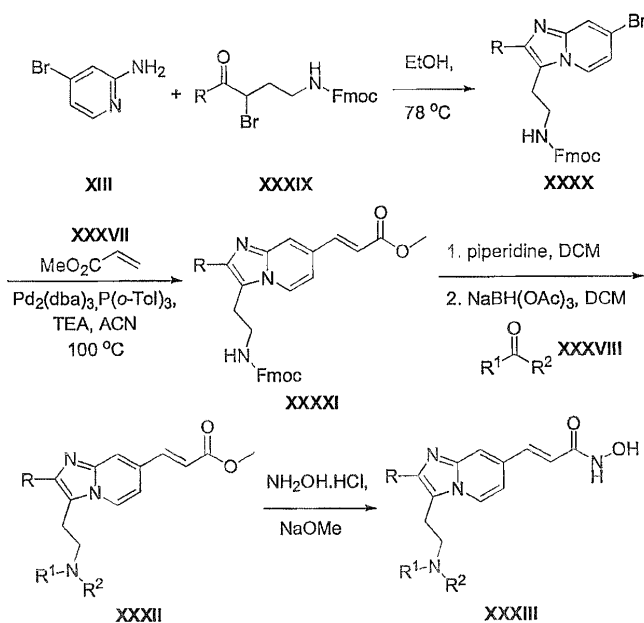
[0363] [반응식 IX]



[0364]

[0365] 반응식X는 식 Ia 및 Ib 의 화합물을 제조하는 다른 방법을 설명하고 있다. 이미다졸피리딘 핵심 구조는 4-브로모-2-아미노피리딘 및 적합한 브로모케토아미드 XXXIX 를 사용하는 축합 반응에 의해 만들어졌다. 알케닐 에스테르 기는 헤크 반응에 의해 6위치에서 도입되었다. 추가 탈보호, 그 다음, 환원성 아민화는 중간체 XXXII 를 제공했다. 그 다음, 중간체 XXXII 는 상기 반응식에 기재된 바와 같이 히드록삼산으로 전환되었다.

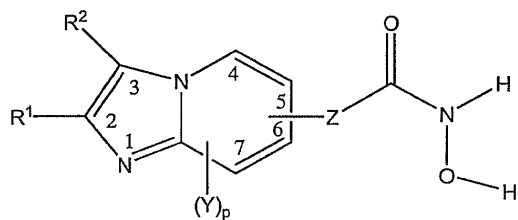
[0366] [반응식 X]



[0367]

[0368] 반응식 VIII, 반응식 IX 및 반응식X를 근거로 하고 합성에 사용된 개시 물질을 변화시켜서, 하기 표 1 의 화합물을 포함하지만 그에 한정되지 않는 다양한 식 Ib (식 중, p = 0; Z = CHCH 알켄; R² = -CH₂CH₂NR²⁶ R²⁷)의 화합물을 제조했다.

[0369] [화학식 1b]













[0370]

표 1a

화합물 번호	R ¹	R ^{2b}	R ²⁷
76		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
77		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
78		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
79		-CH ₂ CH ₃	H
80		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
81		-C(CH ₃) ₃	H
82		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
83		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
84		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
85		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃














[0371]

표 1b

화합물 번호	R ¹	R ²⁶	R ²⁷
76		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
77		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
78		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
79		-CH ₂ CH ₃	H
80		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
81		-C(CH ₃) ₃	H
82		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
83		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
84		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
85		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃








[0372]

표 1c

화합물 번호	R ¹	R ²⁶	R ²⁷
86		-CH ₂ CH ₃	H
87		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
88		-C(CH ₃) ₃	H
89		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
90		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
91		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
92		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
93		-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
94		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
95		-C(CH ₃) ₃	H
96		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
97		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
98		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃











[0373]

표 1d

화합물 번호	R ¹	R ²⁶	R ²⁷
99		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
100		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
101		-C(CH ₃) ₃	H
102		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
103		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
104		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
105		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
106	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
107	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
108	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
109	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
110	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
111	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H

[0374]

표 1e

화합물 번호	R ¹	R ²⁶	R ²⁷
112		-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
113		-CH ₂ CH ₃	H
114		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
115		-C(CH ₃) ₃	H
116		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
117		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
118		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
119		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
120		-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
121		-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
122	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃	H
123	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
124	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃	H












[0375]

표 1f

화합물 번호	R ¹	R ²⁶	R ²⁷
125	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
126	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
127	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
128	-C(CH ₃) ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
129	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
130	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
131	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H
132	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
133	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	H
134	-CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
135	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
136	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
137	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃





[0376]

표 1g

화학식	R ¹	R ²⁶	R ²⁷
138	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
139	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
140		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
141		-C(CH ₃) ₃	H
142		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
143		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
144		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
145		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
146		-CH ₂ CH ₃	H
147		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
148		-C(CH ₃) ₃	H
149		-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
150		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃

[0377]

표 1h

화합물 번호	R ¹	R ²⁶	R ²⁷
151		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
152		-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
153		-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
154		-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
155	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H
156	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
157	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-C(CH ₃) ₃	H

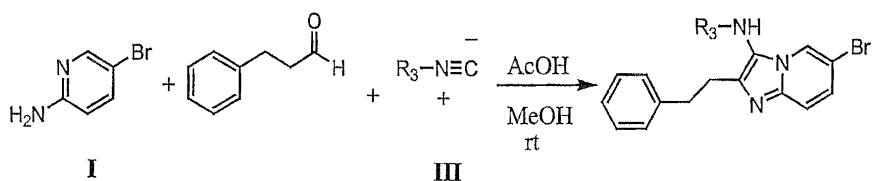
[0378]

[0379] 당업자는 하기의 제조예 및 실시예를 통해 요지를 더욱 명확하게 이해하고 실행할 수 있다. 상기 예들은 명세서의 범위를 제한하는 것이 아니라, 단지 예시적이고 대표하기 위한 것이다.

[0380] 실시예 1

[0381] N-히드록시-3-[2-벤에틸-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-아크릴아미드 (화합물 1)

[0382] 단계 1: 3성분 반응



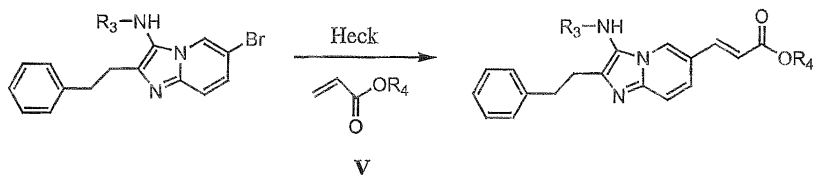
[0383]

[0384] MeOH (10.0 ml) 중 아민 (3.04 mmol) 의 용액에 알데히드 (3.04 mmol), 이소니트릴 (3.04 mmol) 및 AcOH (6.08 mmol) 를 실온에서 첨가했다. 반응물을 밤새 교반했다. LCMS 가 개시물질 아민의 완전한 고갈을 보여줄 때, 1 M HCl (25 ml)을, pH ~ 1 일 때까지 첨가한 후, 진공에서 농축했다. 그 다음, NaHCO₃ (30 ml) 을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (4×20 ml) 을 사용하여 수성 층을 추출했다. 그 다음, 결합된 유기 추출물을 NaHCO₃ (2×20 ml) 및 염수 (2×20 ml) 로 세정한 후, Na₂SO₄ 에서 건조했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을, 다음 단계를 위해 추가 정제없이 사용했다.

[0385] (6-브로모-2-벤에틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

[0386] HPLC: 87.5 %; $t_R = 2.741$ min; LCMS (ESI) $C_{24}H_{24}BrN_3O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 481.1001, 실측치: 482.03 $[MH]^+$.

[0387] 단계 2: 헤크(Heck) 반응



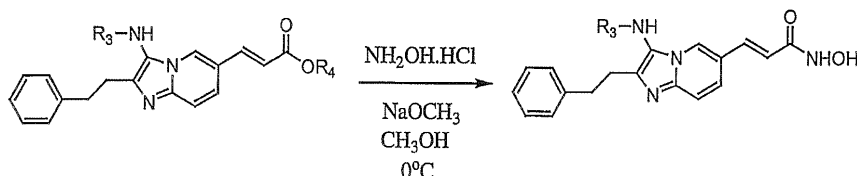
[0388]

[0389] 에틸 아크릴레이트 (1.5 당량) 을 아민 (1 당량), $Pd_2(dba)_3$ (0.1 당량), $P(o-tol)_3$ (0.18 당량), Et_3N (1.54 당량) 및 DMF (0.32 M) 의 교반된 현탁액에 실온에서 첨가했다. 반응물을 가열하여 $\sim 120^\circ C$ 에서 환류했다. 개시물질이 완전히 고갈될 때 (LCMS 에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml) 로 희석했다. 유기 층을 Na_2SO_4 에서 건조한 후, 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0390] 3-[2-펜에틸-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-아크릴산 에틸 에스테르

[0391] $R_f = 0.44$ [헥산 : 에틸 아세테이트 (1 : 3)] HPLC: 95.6 %; $t_R = 2.532$ min; LCMS (ESI) $C_{29}H_{31}N_3O_5$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 501.2264, 실측치: 502.17 $[MH]^+$.

[0392] 단계 3: 히드록삼산 형성



[0393]

[0394] $NH_2OH \cdot HCl$ (10 당량) 을 에스테르 (1 당량) 및 MeOH (0.25 M) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 $0^\circ C$ 로 냉각한 후, $NaOCH_3$ (20 equiv; MeOH 중 25% wt 용액) 을 도입했다. LCMS 이 개시물질의 완전한 고갈을 보여줄 때, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트 (4×15 ml) 로 추출했다. 그 다음, 유기 추출물을 $NaHCO_3$ (2×20 ml) 및 염수 (2×20 ml) 로 세정한 후, Na_2SO_4 에서 건조했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 바이슨(Bison) 시스템으로 정제했다.

[0395] N-히드록시-3-[2-펜에틸-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-아크릴아미드 (화합물 1)

[0396] HPLC: 98.8 %; $t_R = 2.847$ min; LCMS (ESI) $C_{27}H_{28}N_4O_5$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 488.2060, 실측치: 489.14 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.86 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.38$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 15.83$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 3H), 6.61 (d, $J = 15.84$ Hz, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.57 (s, 3H), 2.99 (s, 4H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_6 -DMSO): δ 153.6, 141.3, 140.2, 137.4, 133.4, 132.8, 131.0, 128.4, 128.4, 126.2, 124.5, 124.1, 121.9, 121.7, 113.5, 91.6, 60.0, 55.7, 33.3, 26.1.

[0397] 실시예 2

[0398] 3-{3-[(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아미노1-2-펜에틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 2) 의 제조

[0399] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0400] HPLC: 98.26 %; $t_R = 2.368$ min; LCMS (ESI) $C_{26}H_{24}N_4O_4 [M]^+$ 에 대한 계산치: 456.1798, 실측치: 457.13 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.95 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.33$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 15.79$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 1.34$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.88$ Hz, 1), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.93 (s, 2h), 5.62 (brs, 1H), 3.90 (d, $J = 7.92$ Hz, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_6 -DMSO): 147.2, 146.4, 140.3, 135.8, 133.2, 128.4, 128.1, 127.8, 126.2, 125.0, 124.1, 121.8, 112.4, 109.0, 107.9, 100.8, 50.7, 33.9, 25.5.

[0401] 실시예 3

[0402] N-히드록시-3-[2-펜에틸-3-(4-피페리딘-1-일-페닐아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-아크릴아미드 (화합물 3) 의 제조

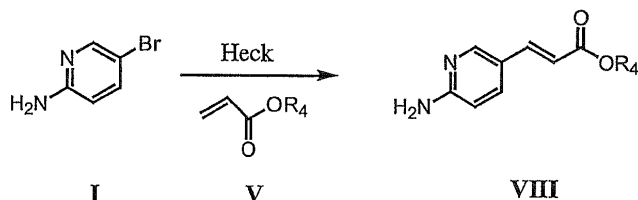
[0403] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0404] HPLC: 100 %; $t_R = 1.604$ min; LCMS (ESI) $C_{29}H_{31}N_5O_2 [M]^+$ 에 대한 계산치: 481.2478, 실측치: 482.21 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.65 (d, $J = 10.78$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 9.44$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.38$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 15.82$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, 6H), 6.70-6.62 (m, 3H), 3.45 (brs, 4H), 2.99 (s, 4H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.51 (brs, 2H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_6 -DMSO): δ 161.8, 140.0, 137.5, 133.2, 132.8, 128.9, 128.4, 128.1, 126.2, 124.7, 124.6, 122.2, 122.0, 121.2, 117.9, 115.0, 114.3, 113.4, 55.9, 33.2, 25.9, 23.4, 20.7.

[0405] 실시예 4

[0406] 3-[3-(벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노)-2-펜에틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일] (화합물 4) 의 제조

[0407] 단계 1 : Heck(Heck) 반응



[0408]

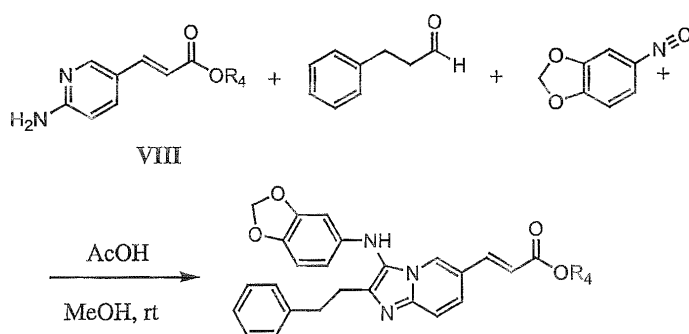
[0409] 에틸 아크릴레이트 (0.47 mL, 4.33 mmol) 을 아민 (0.50 g, 2.89 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.2646 g, 0.289 mmol), P(o-tol)₃ (0.1583 g, 0.52 mmol), Et₃N (0.62 mL, 4.45 mmol) 및 CH₂Cl₂ (12 mL) 의 교반된 현액액에 실온에서 첨가했다. 반응물을 가열하여 ~ 80 °C 에서 환류했다. 개시물질이 완전히 고갈될 때 (LCMS 에 의해 모니터링 됨), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 으로 희석했다. 그 다음, 유기 층을 NaHCO₃ (2×10 mL) 및 염수 (2×10 mL) 로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 에서 건조한 후, 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을

바이슨(Bison) 시스템으로 정제하고, 담황색 고체 [트리플루오로아세트산 (TFA) 염] (75%, 0.63 g) 로서 분리했다.

[0410] **3-(2-아미노-피리딘-4-일)-아크릴산 에틸 에스테르**

[0411] HPLC: 97.5 %; $t_R = 1.114$ min; LCMS (ESI) $C_{10}H_{12}N_2O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 192.0899, 실측치: 193.08 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 2.00, 9.27$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 16.02$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.20$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16.00$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): δ 165.9, 155.3, 139.9, 139.5, 139.3, 119.1, 118.1, 117.2, 115.2, 113.1, 60.0, 14.1.

[0412] **단계 2: 3성분 반응**



[0413]

[0414] MeOH (6.0 mL) 중 아민 (0.48 g, 1.67 mmol) 의 용액에 (2) (0.22 mL, 1.67 mmol), (3) (0.27 g, 1.67 mmol) 및 AcOH (0.19 mL, 3.35 mmol) 을 실온에서 첨가했다. 반응물을 밤새 교반했다. LCMS 가 개시물질 아민의 완전한 고갈을 보여주었을 때, pH ~ 1 일 때까지 1 M HCl (15 mL) 을 첨가한 후, 진공에서 농축했다. 그 다음, $NaHCO_3$ (20 mL) 을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3×20 mL) 을 사용하여 수성 층을 추출했다. 그 다음, 결합된 유기 추출물을 염수 (2×20 mL) 로 세정한 후, Na_2SO_4 에서 건조했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 생성물을 점성의 흑갈색 오일 (72%, 0.55 g) 로서 분리했다.

[0415] **3-[3-(벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노)-2-펜에틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-아크릴산 에틸 에스테르**

[0416] $R_f = 0.33$ [핵산 : 에틸 아세테이트 (1:1)] HPLC: 100 %; $t_R = 3.057$ min; LCMS (ESI) $C_{27}H_{25}N_3O_4$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 455.1845, 실측치: 456.16 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.38$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 1.85, 7.85$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.87$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 2.31$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.74 (dd, $J = 2.36, 8.29$ Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.23 (q, $J = 7.12$ Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): δ 166.6, 148.6, 142.3, 142.2, 141.7, 141.1, 140.7, 140.2, 128.7, 128.3, 126.0, 124.2, 121.5, 120.8, 120.1, 118.2, 117.5, 108.7, 104.8, 100.9, 95.9, 60.6, 35.4, 29.5, 14.3.

[0417] **단계 3: 히드록삼산 형성**

[0418] $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.12 g, 1.7 mmol) 을 에스테르 (75.1 mg, 0.17 mmol) 및 MeOH (5 ml) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C 로 냉각한 후, NaOCH_3 (0.78 ml, 3.40 mmol; MeOH 중 25% wt 용액) 을 도입했다. LCMS 가 개시물질의 완전 고갈을 보여주었을 때, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트 (4×15 ml) 로 추출했다. 그 다음, 유기 추출물을 NaHCO_3 (2×20 ml) 및 염수 (2×20 ml)로 세정한 후, Na_2SO_4 에서 건조했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 바이슨(Bison) 시스템으로 정제하고, 담황색 고체 [트리플루오로아세트산 (TFA) 염] (62%, 67.1 mg) 으로서 분리했다.

[0419] 3-[3-(벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노)-2-펜에틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 4)

[0420] HPLC: 100 %; t_R = 2.332 min; LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ [M^+]에 대한 계산치: 442.1641, 실측치: 443.13 [MH^+]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9.28 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 15.82 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 7H), 6.68 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.82 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.12 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 2.17, 8.28 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.97 (s, 4H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3): δ 148.0, 140.5, 140.2, 140.0, 129.1, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 126.2, 124.4, 122.4, 121.6, 108.6, 105.3, 100.6, 99.4, 96.5, 33.4, 26.1.

[0421] 실시예 5

[0422] N-히드록시-3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-2-펜에틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-아크릴아미드 (화합물 5)

[0423] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0424] HPLC: 100 %; t_R = 1.806 min; LCMS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ [M^+]에 대한 계산치: 380.1848, 실측치: 380.98 [MH^+]; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.95 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.33 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 15.81Hz, 1H), 7.32-7.15 (m, 5H), 6.65 (d, J = 15.83 Hz, 1H), 5.19 (brs, 1H), 3.35 (t, J = 5.28 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07-3.06 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 4H).

[0425] 실시예 6

[0426] 3-(3-시클로헥실아미노-2-펜에틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 6)

[0427] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0428] HPLC: 100 %; t_R = 1.806 min; LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 404.2212, 실측치: 405.04 [MH^+]; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.94 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.34 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 15.82 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 6.64 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.97 (brs, 1H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.73 (brs, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.66-1.65 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 6H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_6 -DMSO): δ 140.4, 135.7, 133.4, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.5, 126.2, 124.9, 124.1, 121.8, 118.5, 115.5, 112.4, 109.5, 71.4, 57.9, 46.8, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 38.9, 33.9, 25.6.

[0429] 실시예 7

[0430] N-히드록시-3-[2-이소프로필-3-(2-메톡시-에틸아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-아크릴아미드 (화합물 7)

[0431] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0432] HPLC: 97.27 %; t_R = 1.164 min; LCMS (ESI) $C_{16}H_{22}N_4O_3$ [M^+] 에 대한 계산치: 318.1692, 실측치: 319.13 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10.95 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 15.82 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 15.83 Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 3.43 (t, J = 5.43 Hz, 2H), 3.39-3.27 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.15 (t, J = 5.16 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.97 Hz, 6H).

[0433] 실시예 8

[0434] 3-[2-(2,2-디메틸-프로필)-3-(2-메톡시-에틸아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 8)

[0435] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0436] HPLC: 100 %; t_R = 1 1.601 min; LCMS (ESI) $C_{18}H_{26}N_4O_3$ [M^+] 에 대한 계산치: 346.2005, 실측치: 347.11 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.88 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.34 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 15.81Hz, 1H), 6.67 (d, J = 15.82 Hz, 1H), 5.07(brs, 1H), 3.48 (t, J = 5.33 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.18 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 0.99 (s, 9H).

[0437] 실시예 9

[0438] N-히드록시-3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-2-펜틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-아크릴아미드 (화합물 9)

[0439] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0440] HPLC: 100 %; t_R = 1.787 min; LCMS (ESI) $C_{18}H_{26}N_4O_3$ [M^+] 에 대한 계산치: 346.2005, 실측치: 347.16 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.77 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 15.77 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.76 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.08 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 1.37-1.23 (m, 6H), 0.90-0.86 (m, 3H).

[0441] 실시예 10

[0442] 3-[6-(2-히드록시카르바모일-비닐)-3-(2-메톡시-에틸아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-프로피온산 (화합물 10)

[0443] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0444] HPLC: 100 %; t_R = 1.524 min; LCMS (ESI) $C_{16}H_{20}N_4O_5$ [M^+] 에 대한 계산치: 348.1434, 실측치: 350.06 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10.91 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.28 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 15.68 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61 (d, J = 15.80 Hz, 1H), 5.31 (brs, 1 h), 4.32 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 3.38-3.32 (숨은 피크).

[0445] 실시예 11

[0446] 3-[2-에틸-3-(2-메톡시-에틸아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-yl]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 11)

[0447] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0448] HPLC: 87.12 %; t_R = 0.936 min; LCMS (ESI) $C_{15}H_{20}N_4O_3$ [M^+] 에 대한 계산치: 304.1535, 실측치: 305.08 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.85 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.12, 9.44 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 15.88 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 15.84 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.26 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H),

3.16 (t, J = 5.18 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.55 Hz, 3H).

[0449] 실시예 12

[0450] 3-tert-부틸아미노-6-(2-히드록시카르바모일-비닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (화합물 12)

[0451] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0452] HPLC: 99.99 %; t_R = 1.752 min; LCMS (ESI) $C_{15}H_{18}N_4O_4$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 318.1328, 실측치: 274.28 $[MH-COOH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.84 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.53, 9.46 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 16.04 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.74 (d, J = 16.02 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

[0453] 실시예 13

[0454] 3-(2-부틸-3-부틸아미노-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 13)

[0455] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0456] HPLC: 100 %; t_R = 2.136 min; LCMS (ESI) $C_{18}H_{26}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 330.2056, 실측치: 331.34 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.94 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 0.94, 8.42 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.34 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 15.80 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 15.84 Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 2.99 (t, J = 7.16 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H), 0.94-0.88 (m, 6H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_6 -DMSO): 161.9, 135.5, 133.4, 128.8, 128.5, 127.4, 124.9, 124.3, 121.9, 118.4, 112.3, 47.2, 32.0, 30.3, 23.1, 21.7, 19.5, 13.8, 13.6.

[0457] 실시예 14

[0458] N-히드록시-3-(2-이소프로필-3-이소프로필아미노-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-아크릴아미드 (화합물 14)

[0459] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0460] HPLC: 99.21 %; t_R = 1.432 min; LCMS (ESI) $C_{16}H_{22}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 302.1743, 실측치: 303.30 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.86 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.04, 9.41Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.34 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 15.84 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.38-2.27 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.98 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 6.28 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_6 -DMSO): 161.9, 136.2, 134.0, 133.5, 128.8, 126.2, 125.3, 124.5, 121.9, 121.1, 112.3, 48.3, 23.7, 22.8, 21.5.

[0461] 실시예 15

[0462] (E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-(2,4,4-트리메틸펜틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아크릴아미드 (화합물 15)

[0463] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 1 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0464] 실시예 16

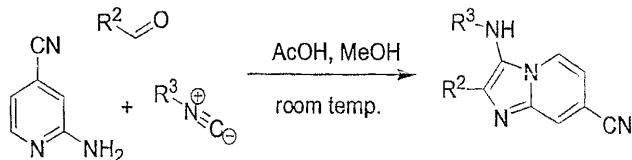
[0465] (E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-(2,4,4-트리메틸펜틸)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아크릴아미드 (화합물 16)

[0466] 적당한 개시물질을 사용하여 III 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0467] 실시예 17

[0468] (E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-페틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)아크릴아미드 (화합물 17)

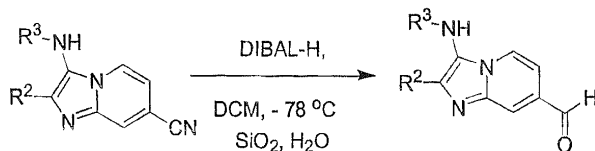
[0469] 단계 1: 다성분 반응



[0470]

[0471] MeOH (7.45 ml) 중 4-시아노-2-아미노피리딘 (0.27 mg, 2.24 mmol) 의 용액에 알데히드 (2.24 mmol), 이소니트릴 (2.24 mmol) 및 AcOH (260 μ l, 4.48 mmol) 를 실온에서 첨가했다. 반응물을 밤새 교반하고, LCMS/TLC 로 모니터링했다. 반응이 완결되었을 때, 1 N 염산을 첨가하여 pH ~ 1 로 만들었다. 그 다음, 혼합물을 증발시켰다. 그 다음, 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출했다. 그 다음, 결합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 그 후, 무수 황산나트륨에서 건조했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 농축했다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 즉시 사용했다 (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 3635).

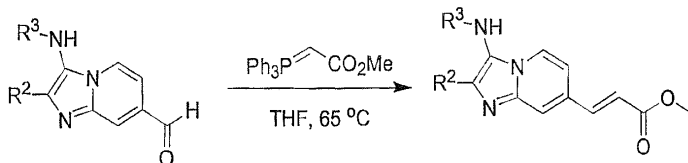
[0472] 단계 2: 니트릴의 환원



[0473]

[0474] DIBAL-H (1.70 mL, 1.70 mmol) 을 니트릴 (0.33 g, 1.13 mmol) 및 DCM (5 ml) 의 교반된 선(先)건조 용액에 -78 °C 에서 서서히 첨가하고, 반응물을 1시간에 걸쳐 40 °C 이하로 정치했다. 실리카겔과 물의 균일한 혼합물을 서서히 첨가하여 가수분해하였다. 0 °C 에서 1시간 동안 교반한 후, 무수 탄산칼륨 및 황산마그네슘 고체를 첨가하고, 고체를 여과 제거하고, DCM 으로 철저히 행구었다. 용매를 증발시키고, 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다 (European Journal of Organic Chemistry, 1999, 2609-2621).

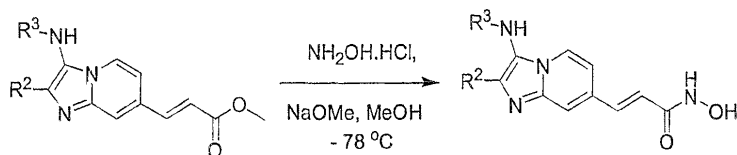
[0475] 단계 3: 위티그(Wittig) 반응



[0476]

[0477] 위티그 시약 (0.12 g, 0.37 mmol) 을 알데히드 (0.11 g, 0.37 mmol) 및 THF (4 ml) 의 교반도니 용액에 서서히 첨가하고, 반응물을 밤새 65 °C 로 정치했다. LCMS 가 반응의 완결을 나타낼 때, 반응 혼합물을 농축하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0478] 단계 4: 히드록삼산 형성



[0479]

[0480] 에스테르 (27.6 mg, 0.08 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (55.4 mg, 0.80 mmol), MeOH (159 μl) 의 교반된 용액에 -78°C 에서 NaOMe (365 μl , 1.60 mmol) 를 첨가했다. 그 다음, 혼합물을 실온 이하로 정치했다. 반응물을 LCMS 로 모니터링했다. 반응의 완결 후, 혼합물을 -78°C 로 냉각한 후, 1 N 염산을 서서히 첨가하여 혼합물을 가용성으로 했다. 소량의 H_2O 및 MeOH 을, 혼합물을 용해시킬 필요가 있다면, 첨가했다. 미정제물을 역상 분취형 HPLC 로 즉시 정제했다.

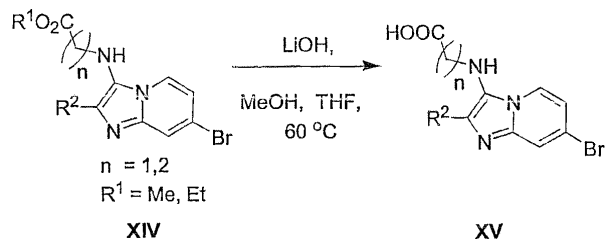
[0481] (E)-N-히드록시-3-(3-(2-메톡시에틸아미노)-2-펜틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)아크릴아미드 (화합물 17)

[0482] HPLC: 98.86 %; $t_R = 1.697$ min; LCMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ [M^+] 에 대한 계산치: 346.431; 실측치: 347.12 [MH^+]; ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.4$, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.45–1.38 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, MeOD): 140.1, 137.8, 137.2, 130.8, 130.3, 126.6, 124.8, 114.9, 113.3, 111.9, 73.2, 59.2, 59.0, 32.6, 29.4, 24.8, 23.4, 14.2.

[0483] 실시예 18

[0484] (E)-3-(3-(3-(에틸아미노)-3-옥소프로필아미노)-2-헥실이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드 (화합물 18) 의 제조

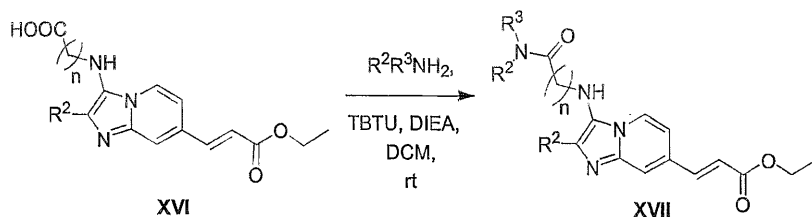
[0485] 단계 1: 에스테르 가수분해



[0486]

[0487] 에스테르 (0.39 g, 1.06 mmol), MeOH (1.6 ml) 및 THF (8.4 ml) 의 교반된 용액에 LiOH (45.7 mg, 1.9 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 65°C 에서 4 시간 동안 교반했다. 반응이 완결될 때, 반응 혼합물을 증발시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 즉시 사용했다.

[0488] 단계 2: 아실화



[0489]

[0490] 산 (40.0 mg, 0.103 mmol), DCM (2.0 ml) 및 DIEA (25.6 μl , 0.155 mmol) 의 용액에 실온에서 TBTU (49.7 mg,

0.155 mmol) 을 첨가했다. ~ 0.5 시간 동안 교반한 후, 아민 (0.155 mmol) 을 첨가했다. 개시물질이 완전히 고갈될 때, 에틸 아세테이트 (20 ml) 을 첨가하여 혼합물을 회석했다. 유기물을 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조했다. 그 다음, 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 즉시 사용했다.

[0491] (E)-3-(3-(3-(에틸아미노)-3-옥소프로필아미노)-2-헥실이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드 (화합물 18)

[0492] [0290] HPLC: 96.26 %; t_R = 1.845 min; LCMS (ESI) $C_{20}H_{31}N_5O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 401.50, 실측치: 402.16 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.19 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.34-1.31 (숨은 피크), 1.29-1.25 (숨은 피크), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.1Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, MeOD): δ 173.8, 162.5, 137.6, 131.1, 130.3, 130.0, 126.6, 126.3, 122.5, 112.9, 45.2, 37.3, 35.3, 32.6, 30.1, 29.7, 24.9, 23.6, 14.8 - 14.4.

[0493] 실시예 19

[0494] (E)-3-(3-(3-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-3-옥소프로필아미노)-2-헥실이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-N-히드록시아크릴아미드 (화합물 19)

[0495] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0496] HPLC: 99.95 %; t_R = 1.494 min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{36}N_6O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 444.57, 실측치: 445.18 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.96 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 12.1Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.1Hz, 2H), 1.8-1.72 (m, 2H), 1.43-1.4 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 4H), 0.91 (t, J = 4.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 175.4, 165.0, 163.0, 137.6, 135.7, 130.8, 130.2, 130.0, 126.8, 126.5, 122.5, 112.9, 58.6, 44.8, 43.9, 36.8, 35.8, 32.6, 30.0, 29.8, 24.8, 23.6, 14.3.

[0497] 실시예 20

[0498] 3-{3-[2-(2-(디메틸아미노)에틸카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 20)

[0499] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0500] HPLC: 97.59 %; t_R = 1.524 min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{36}N_6O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 444.58; 실측치: 445.13 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.66 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 6.79 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.89 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 6H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 175.1, 164.5, 140.3, 137.9, 137.1, 130.5, 130.0, 126.3, 125.0, 115.2, 111.8, 58.4, 44.9, 43.8, 37.1, 35.7, 32.6, 30.1, 29.8, 24.9, 23.6, 14.3.

[0501] 실시예 21

[0502] 3-[3-(2-부틸카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물

21)

[0503] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0504] HPLC: 99.99 %; $t_R = 2.301$ min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{35}N_5O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 429.565; 실측치: 430.12 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.33-3.33 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 12H), 0.95-0.90 (m, 6H).

[0505] 실시예 22

[0506] 3-[3-(2-tert-부틸카르바모일-에틸아미노)-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 22)

[0507] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0508] HPLC: 99.99 %; $t_R = 2.331$ min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{36}N_5O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 429.565; 실측치: 430.12 $[MH]^+$.

[0509] 실시예 23

[0510] 3-{2-헥실-3-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 23)

[0511] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0512] HPLC: 99.99 %; $t_R = 2.228$ min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{28}F_3N_5O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 455.481 ; 실측치: 456.07 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 174.5, 164.5, 140.2, 137.9, 137.1, 130.6, 129.9, 126.3, 124.9, 121.3, 115.0, 111.9, 54.8, 44.8, 36.9, 32.6, 30.0, 29.7, 24.9, 23.6, 14.3.

[0513] 실시예 24

[0514] 3-{2-헥실-3-[2-(2-메톡시-에틸카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 24)

[0515] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0516] HPLC: 99.99 %; $t_R = 1.875$ min; LCMS (ESI) $C_{22}H_{33}N_5O_4$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 431.537; 실측치: 432.13 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 174.1, 164.5, 140.2, 137.9, 137.2, 130.6, 130.0, 126.4, 124.9, 115.0, 111.9, 71.9, 58.9, 45.1, 40.3, 37.2, 32.6, 30.1, 29.8, 24.9, 23.6, 14.4.

[0517] 실시예 25

[0518] 3-{2-헥실-3-[2-(2-메틸술파닐-에틸카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴

아미드 (화합물 25)

[0519] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0520] HPLC: 98.07 %; t_R = 2.109 min; LCMS (ESI) $C_{22}H_{33}N_5O_3S$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 447.602; 실측치: 448.07 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.64 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.1Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 6H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CD_4 -MeOD): δ 174.1, 164.5, 140.2, 137.9, 137.2, 130.6, 130.0, 126.4, 124.9, 115.0, 111.9, 71.9, 58.9, 45.1, 40.3, 37.2, 32.6, 30.1, 29.8, 24.9, 23.6, 14.4.

[0521] **실시예 26**

[0522] **3-[2-헥실-3-(2-프로프-2-이닐카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 26)**

[0523] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0524] HPLC: 99.08 %; t_R = 1.985 min; LCMS (ESI) $C_{22}H_{29}N_5O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 411.506; 실측치: 412.11 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.65 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 6.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.96 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 6H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 173.6, 164.5, 140.3, 137.9, 137.1, 130.6, 129.9, 126.4, 124.9, 115.1, 111.9, 80.6, 72.3, 44.9, 37.1, 132.6, 30.1, 29.7, 29.4, 24.9, 23.6, 14.4.

[0525] **실시예 27**

[0526] **3-{3-헥실-3-[2-(1-히드록시메틸-2-메틸-프로필카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (실시예 27)**

[0527] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0528] HPLC: 90.50 %; t_R = 2.049 min; LCMS (ESI) $C_{24}H_{37}N_5O_4$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 459.591; 실측치: 460.14 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.68 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 6.78 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 6.7, 11.2 Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 6H), 0.98-0.90 (m, 9H).

[0529] **실시예 28**

[0530] **3-{3-[2-(2-디에틸아미노)-에틸카르바모일]-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 28)**

[0531] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0532] HPLC: 99.99 %; t_R = 1.622 min; LCMS (ESI) $C_{25}H_{40}N_6O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 472.634; 실측치: 473.14 $[MH]^+$.

[0533] **실시예 29**

- [0534] 3-[3-(2-에틸카르바모일-에틸아미노)-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 29)
- [0535] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0536] HPLC: 91.98 %; $t_R = 1.926$ min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{31}N_5O_3 [M]^+$ 에 대한 계산치: 401.511 ; 실측치: 402.10 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.68-3.35 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.93-0.91 (m, 3H).
- [0537] 실시예 30
- [0538] 3-[3-(2-디메틸카르바모일-에틸아미노)-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 30)
- [0539] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0540] HPLC: 99.9 % $t_R = 1.990$ min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{31}N_5O_3 [M]^+$ 에 대한 계산치: 401.50, 실측치: 402.10 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 2.97 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.77 (brs, 2H), 1.38-1.30 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).
- [0541] 실시예 31
- [0542] 3-{3-[2-(시아노메틸-메틸-카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 31)
- [0543] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0544] HPLC: 99.9 % $t_R = 1.958$ min; LCMS (ESI) $C_{22}H_{30}N_6O_3 [M]^+$ 에 대한 계산치: 426.51, 실측치: 430.11 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.43-3.43 (m, 2H), 3.07-3.07 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.31-1.23 (m, 6H), 0.94-0.82 (m, 3H) .
- [0545] 실시예 32
- [0546] 3-(3-{2-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-카르바모일]-에틸아미노}-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 32)
- [0547] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0548] HPLC: 99.9 %; $t_R = 1.631$ min; LCMS (ESI) $C_{24}H_{38}N_6O_3 [M]^+$ 에 대한 계산치: 458.61, 실측치: 459.15 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.79 (brs, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.76 (brs, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0549] 실시예 33**[0550] 3-(2-헥실-3-(2-[(2-히드록시-에틸)-프로필-카르바모일]-에틸아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (실시예 33)**

[0551] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0552] HPLC: 99.9 %; $t_R = 2.137$ min LCMS (ESI) $C_{24}H_{37}N_5O_4[M]^+$ 에 대한 계산치: 459.58, 실측치: 460.13 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.51 (t, $J = 6.00$ Hz, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.34-3.33 (숨은 피크), 2.87 (t, $J = 7.69$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.77 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 6H), 0.98-0.89 (m, 6H).

[0553] 실시예 34**[0554] N-히드록시-3-(2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드 (화합물 34)**

[0555] 적당한 개시물질을 사용하여 반응식 V 및 실시예 38 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0556] HPLC: 99.99 %; $t_R = 1.345$ min; LCMS (ESI) $C_{16}H_{13}N_3O_2[M]^+$ 에 대한 계산치: 279.299; 실측치: 280.01 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 164.4, 142.6, 140.9, 139.6, 137.1, 131.7, 130.7, 129.9, 128.2, 127.5, 125.2, 115.8, 112.7, 112.5.

[0557] 실시예 35**[0558] 3-{3-[2-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필카르바모일)-에틸아미노]-2-헥실-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 35)**

[0559] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0560] HPLC: 99.9 %; $t_R = 1.666$ min, LCMS (ESI) $C_{26}H_{42}N_6O_3[M]^+$ 에 대한 계산치: 486.65, 실측치: 487.19 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 6.45$ Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 6H), 1.10 (s, 1H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 173.3, 138.3, 135.1, 128.5, 128.0, 124.3, 113.3, 109.8, 64.9, 45.4, 45.1, 43.1, 35.0, 34.9, 30.6, 28.1, 27.8, 22.9, 22.7, 21.6, 12.4.

[0561] 실시예 36**[0562] 3-[2-헥실-3-(2-메틸카르바모일-에틸아미노)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 36)**

[0563] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0564] HPLC: 99.9 %; $t_R = 1.800$ min, LCMS (ESI) $C_{20}H_{29}N_5O_3[M]^+$ 에 대한 계산치: 387.484, 실측치: 388.12 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 6H), 0.94

(t, J = 6=9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$): δ 172.5, 124.4, 113.0, 110.0, 35.1, 30.6, 28.1, 27.8, 24.3, 22.9, 21.6, 12.4.

[0565] 실시예 37

[0566] 3-{2-헥실-3-[2-(이소프로필-메틸-카르바모일)-에틸아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 37)

[0567] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0568] HPLC: 99.9 %; t_R = 2.301 min, LCMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3[\text{M}^+]$ 에 대한 계산치: 429.565, 실측치: 430.12 $[\text{MH}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$): δ 8.74 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 6.78 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.76 (dt, J = 6.4 Hz, 28.2Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 6H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, $\text{Cl}_4\text{-MeOD}$): δ 124.5, 122.9, 109.9, 30.6, 28.1, 27.8, 21.6, 18.4, 17.6, 12.4.

[0569] 실시예 38

[0570] 3-(2-헥실-3-{2-[이소프로필-(2-메톡시-에틸)-카르바모일]-에틸아미노}-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 38)

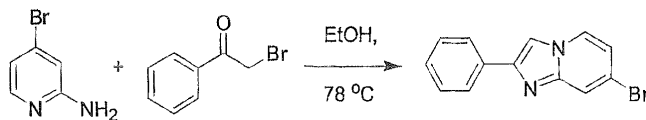
[0571] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 18 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0572] HPLC: 99.9 %; t_R = 2.381 min, LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4[\text{M}^+]$ 에 대한 계산치: 473.618, 실측치: 474.15 $[\text{MH}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$): δ 8.70 (dd, J = 13.6, 72 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 6.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (dt, J = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 6H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0573] 실시예 39

[0574] 3-(3-부틸아미노메틸-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 39) 의 제조

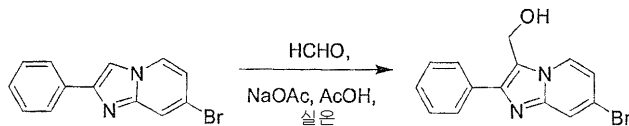
[0575] 단계 1 : 축합 반응



[0576]

[0577] 아미노-피리딘 (0.10 g, 0.578 mmol) 및 EtOH (1.4 ml) 의 교반된 용액에 케톤 (0.14 g, 0.6934 mmol) 첨가한 다음, 혼합물을 78 °C 에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완결되었을 때, 내용물을 증발시켰다. 포화 탄산나트륨 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 수성 층을 추출했다. 그 다음, 결합된 유기 추출물을 물, 그 다음 염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조했다. 그 다음, 내용물을 여과하고, 농축했다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 즉시 사용했다 (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(25), 5108).

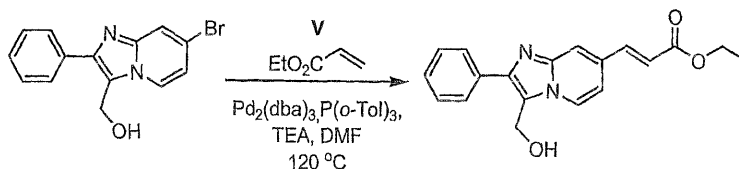
[0578] 단계 2: 히드록시메틸화



[0579]

[0580] 아릴-브로마이드 (179 mg, 0.656 mmol), HCHO (315 μ l, 4.20 mmol) 및 AcOH (572 μ l) 의 교반 용액에 NaOAc (203 mg, 2.47 mmol) 을 첨가했다. 반응이 완결되었을 때, 내용물을 증발시켰다. 포화 탄산나트륨 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 수성 층을 추출했다. 그 다음, 결합된 유기 추출물을 물, 그 다음 염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조했다. 그 다음, 내용물을 여과하고, 농축했다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 즉시 사용했다 (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(25), 5108).

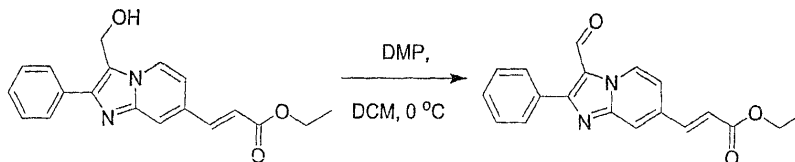
[0581] 단계 3: Heck 반응



[0582]

[0583] 에틸 아크릴레이트 (1.5 당량) 을 아민 (1 당량), Pd₂(dba)₃ (0.03 당량), P(o-tol)₃ (0.08 당량), Et₃N (2.0 당량) 및 DMF (0.3 M) 의 교반된 현탁액에 실온에서 첨가했다. 반응물을 가열하여 ~ 120 °C 에서 환류했다. 개시물질이 완전히 고갈되었을 때 (LCMS 에 의해 모니터링됨), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml) 로 희석했다. 그 다음, 유기 층을 NaHCO₃ (2×10 ml) 및 염수 (2×10 ml) 로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 에서 건조한 후, 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

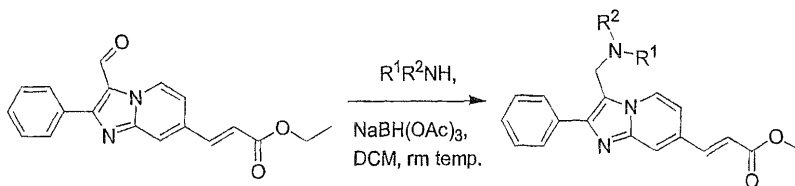
[0584] 단계 4: 산화



[0585]

[0586] DCM (25 ml) 중 알콜 (162 mg, 0.50 mmol) 의 교반된 용액에 0 °C 에서 DMP (319 mg, 0.75 mmol) 을 첨가했다. 반응이 완결되었을 때, 포화 중탄산나트륨 및 포화 황산나트륨 (1:1 혼합물) 의 용액을 첨가했다. DCM 을 사용하여 수성 층을 추출했다. 결합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨에서 건조한 후, 여과하고, 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0587] 단계 5: 환원 아민화



[0588]

[0589] DCM (10 ml) 중 알데히드 (43.9 mg, 0.137 mmol) 및 아민 (0.821 mmol) 의 교반된 용액에 NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0.548 mmol) 을 첨가했다. 반응이 완결되었을 때, 내용물을 DCM 로 희석했다. 유기 내용물을 포화 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조했다. 그 다음, 내용물을 여과하고, 농축했다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 즉시 사용했다.

[0590] 3-(3-부틸아미노메틸-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 39)

[0591] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 39의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0592] HPLC: 99.99 %; $t_R = 1.000$ min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{24}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 364.449; 실측치: 365.07 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 5H), 6.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.92 (숨은 피크, 2H), 2.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 164.9, 146.8, 137.9, 137.8, 131.9, 131.0, 130.5, 130.1, 127.2, 123.2, 115.8, 114.3, 113.6, 39.8, 28.8, 20.8, 13.7.

[0593] 실시예 40

[0594] N-히드록시-3-{3-[(메틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-아크릴아미드 (화합물 40)

[0595] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 39의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0596] HPLC: 99.99 %; $t_R = 0.630$ min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{24}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 364.449; 실측치: 365.03 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.69-7.56 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.61-1.57 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 164.9, 147.2, 145.6, 138.3, 137.8, 131.7, 131.3, 130.7, 130.2, 127.3, 123.6, 115.6, 113.9, 113.5, 58.3, 40.2, 18.4, 10.9.

[0597] 실시예 41

[0598] N-히드록시-3-(2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드 (화합물 41)

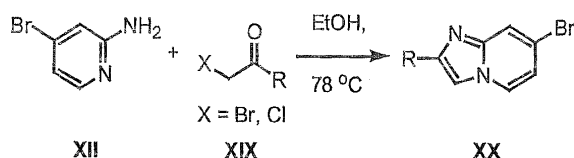
[0599] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 39의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0600] HPLC: 100.00 %; $t_R = 0.348$ min; LCMS (ESI) $C_{11}H_{11}N_6O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 217.085; 실측치: 218.03 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H).

[0601] 실시예 42

[0602] 3-(3-부틸아미노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 42) 의 제조

[0603] 단계 1 : 축합 반응

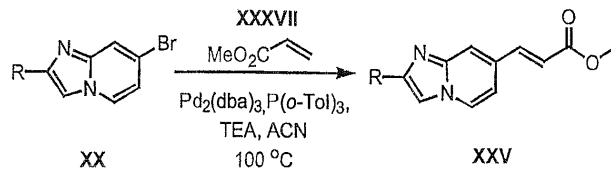


[0604]

[0605] 아미노-피리딘 XII (0.10 g, 0.578 mmol) 및 EtOH (1.4 ml) 의 교반된 용액에 케톤 XIX (0.14 g, 0.6934 mmol) 을 첨가하고, 그 다음, 혼합물을 78 °C 에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완결되었을 때, 내용물을 증발시켰다. 포화 탄산나트륨 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 수성 층을 추출했다. 그 다음, 결합된 유기 추출물을 물, 그 다음 염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조했다. 그 다음, 내용물을 여과하고, 농축했다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 즉시 사용했다 (Journal of Medicinal Chemistry, 1998,

41 (25), 5108).

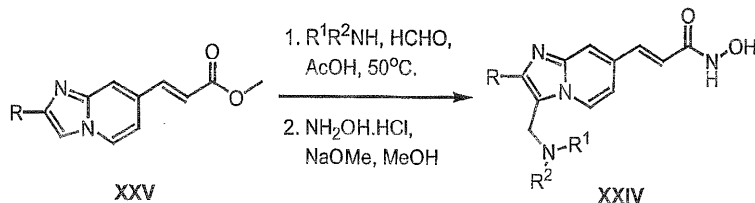
[0606] 단계 2: 헤크 반응



[0607]

[0608] 메틸 아크릴레이트 (1.5 당량) 을 아민 XX (1 당량), Pd₂(dba)₃ (0.02 당량), P(O-Tol)₃ (0.05 당량), Et₃N (2.0 당량) 및 CH₃CN (0.3 M) 의 교반된 현탁액에 실온에서 첨가했다. 반응물을 가열하여 ~ 100 °C 에서 환류했다. 개시물질이 완전히 고갈되었을 때 (LCMS 에 의해 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석했다. 그 다음, 유기 층을 NaHCO₃ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 에서 건조한 후, 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0609] 단계 3: 만니치(Mannich) 반응 및 히드록삼산 형성



[0610]

[0611] 아민 (3.0 당량) 을 이미다졸[1,2-a]피리딘 메틸 에스테르 XXV (1.0 당량), 포름알데히드 용액 (3.0 당량) 및 AcOH (20 당량) 의 교반된 용액에 서서히 첨가하고, 혼합물을 50 °C 까지 가열했다. 개시물질이 완전히 고갈되었을 때 (LCMS 에 의해 모니터링), 미정제 생성물을 다음 단계에 즉시 사용했다.

[0612] 만니치 반응 및 NH₂OH-HCl (20 당량)로부터의 미정제 물질의 교반된 용액에 NaOMe (40 당량) 을 -78 °C 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 정치하여 서서히 실온이 되게 했다. 반응이 완결되었을 때, 혼합물을 0 °C 로 냉각한 후, 1M HCl 을 사용하여 반응물을 급랭했다. 소량의 MeOH 및 H₂O 을 첨가하여 혼합물을 가용화했다. 미정제 생성물을 역상 분취 HPLC 로 정제했다.

[0613] 3-(3-부틸아미노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 42)

[0614] HPLC: 100.00 %; t_R = (LC/PDA: Xterra 1S 칼럼, 4.6×20mm 3.5 μ 칼럼; 2.0 ml/min, 6분에 걸쳐 구배 1-10% B, 용매 A: 0.1% TFA 을 갖는 H₂O; 용매 B: 0.1 TFA 을 갖는 아크릴로니트릴; UV 254): 0.332 min; LCMS (ESI) C₁₆H₂₂N₄O₂ [M⁺] 에 대한 계산치: 302.174; 실측치: 303.11 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.74 (dd, J = 7.1, 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 14.6, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 6.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.47 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 3.0 Hz, 2H).

[0615] 실시예 43

[0616] 3-(2-tert-부틸-3-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 43)

[0617] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0618] HPLC: 100.00 %; t_R = 0.628 min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{33}N_5O_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 387.263; 실측치: 388.21 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 6.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.34-3.33 (m, 4H), 3.27-3.20 (m, 4H) 1.58 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

[0619] 실시예 44

[0620] 3-(3-([(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-아미노]-메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 44)

[0621] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0622] HPLC: 98.14 %; t_R = 1.216 min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{29}N_5O_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 407.518; 실측치: 408.16 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.86 (d, J = 7.1Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.71-7.64 (m, 4H), 6.86 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.09 (숨은 피크), 3.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.1Hz, 3H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.3, 141.6, 137.9, 136.8, 132.0, 130.7, 130.4, 130.0, 129.1, 128.6, 127.6, 125.8, 120.9, 116.0, 112.2, 55.3, 52.9, 48.3, 47.4, 46.9, 43.9, 9.8.

[0623] 실시예 45

[0624] 3-[3-(tert-부틸아미노-메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 45)

[0625] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0626] HPLC: 98.86 %; t_R = 0.881 min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{24}N_4O_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 364.449; 실측치: 365.12 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.82 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.66-7.59 (m, 5H), 6.74 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.90 (숨은 피크), 1.41 (s, 9H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.5, 143.8, 143.5, 140.0, 137.3, 131.8, 131.5, 130.6, 130.3, 129.5, 127.7, 124.5, 119.3, 116.4, 114.9, 114.2, 59.7, 34.4, 25.6.

[0627] 실시예 46

[0628] N-히드록시-3-{2-페닐-3-[(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-메틸]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-아크릴아미드 (화합물 46)

[0629] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0630] HPLC: 92.99 %; t_R = 1.889 min; LCMS (ESI) $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 390.365; 실측치: 391.07 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 3H), 7.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 3H), 6.86 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.92 (숨은 피크), 4.43 (s, 2H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.3, 141.6, 141.4, 136.8, 136.6, 131.9, 130.6, 130.1, 129.1, 128.7, 127.7, 125.9, 122.5, 119.1, 116.2, 115.7, 111.9, 49.9 (숨은 피크), 42.1.

[0631] 실시예 47

- [0632] 3-{3-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 47)
- [0633] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0634] HPLC: 97.82 %; t_R = 0.680 min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{29}N_5O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 407.518; 실측치: 408.17 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 9.09 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.67-7.66 (m, 3H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.51-3.50 (m, 4H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.3, 142.3, 141.3, 140.3, 136.9, 132.1, 130.8, 130.3, 129.3, 128.8, 125.3, 122.2, 120.2, 116.4, 115.8, 112.7, 49.1, 43.5, 40.8, 8.9.
- [0635] 실시예 48
- [0636] N-히드록시-3-(3-{[(2-히드록시-에틸)-프로필-아미노]-메틸}-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드 (화합물 48)
- [0637] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0638] HPLC: 99.99 %; t_R = 0.758 min; LCMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 394.475; 실측치: 395.11 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.83 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.98 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.52 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.8, 146.3, 145.0, 138.7, 137.7, 131.4, 131.1, 130.7, 130.4, 128.0, 123.8, 115.1, 114.4, 113.9, 57.4, 55.8, 55.5, 45.6, 35.1, 17.1, 10.8, 9.3.
- [0639] 실시예 49
- [0640] 3-(2-tert-부틸-3-부틸아미노메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 49)
- [0641] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0642] HPLC: 94.10 %; t_R = 0.706 min; LCMS (ESI) $C_{19}H_{28}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 344.221 ; 실측치: 345.18 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.38 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.8, 1H), 7.21 (d, J = 7.2, 1H), 6.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.84 (숨은 피크), 3.20-3.12 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.38 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
- [0643] 실시예 50
- [0644] 3-{2-tert-부틸-3-[(메틸-프로필-아미노)-메틸]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 50)
- [0645] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0646] HPLC: 100.00 %; t_R = (LC/PDA: Xterra 1S 칼럼, 4.6×20 mm 3.5μ 칼럼; 2.0 ml/min, 6분에 걸쳐 구배 1-10% B, 용매 A: 0.1% TFA 을 갖는 H₂O; 용매 B: 0.1 TFA 을 갖는 아세토니트릴; UV 254): 0.499 min; LCMS (ESI) $C_{19}H_{28}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 344.221 ; 실측치: 345.20 [MH]⁺.

[0647] 실시예 51

[0648] 3-(3-디에틸아미노메틸-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 51)

[0649] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0650] HPLC: 99.16 %; t_R = 0.708 min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{24}N_4O_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 364.449; 실측치: 365.13 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.88 (d, J = 6.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.71-7.69 (m, 4H), 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.04 (숨은 피크), 3.16-3.15 (m, 4H), 1.12 (t, J = 7.1Hz, 6H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.7, 145.9, 144.7, 139.4, 137.5, 131.7, 130.8, 130.5, 127.8, 124.2, 116.4, 114.8, 114.6, 113.9, 47.5, 44.6, 8.3.

[0651] 실시예 52

[0652] 3-{3-[(에틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 52)

[0653] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0654] HPLC: 99.99 %; t_R = 1.808 min; LCMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_4O_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 378.476; 실측치: 379.13 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 4H), 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.06 (숨은 피크), 3.19 (d, J = 6.1Hz, 2H), 2.96 (brs, 2H), 1.55 (brs, 2H), 1.15 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (t, J = 7.1Hz, 3H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.9, 148.4, 146.1, 138.1, 137.4, 132.4, 131.1, 130.6, 130.3, 127.2, 122.9, 116.3, 113.3, 53.8, 45.4, 17.5, 10.9, 8.6.

[0655] 실시예 53

[0656] 3-{3-[(시클로프로필메틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 53)

[0657] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0658] HPLC: 99.99 %; t_R = 1.136 min; LCMS (ESI) $C_{24}H_{28}N_4O_2$ [M^+] 에 대한 계산치: 404.514; 실측치: 405.12 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H),

[0659] 7.84-7.82 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 5H), 6.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.07 (d, J = 7.1Hz, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.07 (brs, 1H), 0.73 (d, J

[0660] = 7.6 Hz, 2H), 0.65 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.39 (d, J = 4.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.6, 145.4, 144.5, 139.7, 137.4, 131.8, 130.9, 130.4, 127.7, 124.5, 114.7, 114.6, 114.1, 58.7, 54.7, 44.9, 17.4, 10.9, 6.5, 5.0.

[0661] 실시예 54

[0662] 3-{3-[(sec-부틸-프로필-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 54)

[0663] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0664] HPLC: 91.38 %; t_R = 1.190 min; LCMS (ESI) $C_{24}H_{30}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 406.534; 실측치: 407.14 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 6H), 6.79 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.01 (숨은 피크), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.72 (brs, 3H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.17 (brs, 3H), 0.84(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (brs, 3H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): 164.9, 137.9, 137.6, 137.1, 132.4, 131.8, 131.1, 130.7, 130.4, 130.0, 128.3, 127.1, 123.2, 116.1, 113.4, 61.6, 52.8, 24.7, 19.8, 13.0, 11.3, 10.8.

[0665] 실시예 55

[0666] 3-[3-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 55)

[0667] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0668] HPLC: 98.36 %; t_R = 1.332 min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 406.486; 실측치: 407.08 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 9.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.71 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 6.85 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.03-4.00 (m, 2H), 2.73 (d, J ~ 8.7 Hz, 2H), 2.40-2.39 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.4, 159.2, 141.9, 141.3, 138.3, 136.9, 131.9, 130.6, 130.3, 129.3, 128.1, 125.6, 120.3, 117.5, 115.5, 114.6, 112.3, 67.7, 58.8, 51.1, 18.1.

[0669] 실시예 56

[0670] 3-(3-([에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 56)

[0671] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0672] HPLC: 99.02 %; t_R = 1.289 min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 394.475; 실측치: 395.12 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.70-7.69 (m, 3H), 6.84 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.78 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42 (brs, 2H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.7, 145.9, 144.8, 138.9, 137.6, 131.5, 130.8, 130.7, 130.4, 127.8, 124.0, 114.9, 114.6, 114.5, 114.1, 67.8, 59.3, 25.6, 8.4.

[0673] 실시예 57

[0674] 3-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 57)

[0675] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0676] HPLC: 99.99 %; t_R = 0.899 min; LCMS (ESI) $C_{23}H_{27}N_5O_3$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 405.502; 실측치: 406.10 [MH]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD): δ 8.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78-7.59 (m, 7H), 6.88 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.52 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.21-3.04 (m, 6H), 2.49 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.5 MHz, d₄-MeOD): δ 164.4, 142.2, 141.0, 138.6, 137.0, 131.8,

130.6, 130.3, 129.3, 128.3, 125.5, 120.1, 115.5, 112.5, 52.9, 52.6, 50.4, 50.1, 9.5.

[0677] 실시예 58

[0678] 3-[3-(4-벤질-피페리딘-1-일메틸)-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 58)

[0679] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0680] HPLC: 97.12 %; t_R = 1.941 min; LCMS (ESI) $C_{29}H_{30}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 466.585; 실측치: 467.10 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.86 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.49 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.72-1.68 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, d_4 -MeOD): δ 164.9, 147.3, 145.6, 140.3, 138.2, 137.9, 131.7, 131.2, 130.6, 130.2, 130.1, 129.4, 127.5, 123.4, 115.6, 113.8, 113.2, 53.7, 42.6, 36.2, 33.9, 29.9.

[0681] 실시예 59

[0682] 3-{3-[(2,2-디메틸-프로필아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 59)

[0683] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0684] HPLC: 98.57 %; t_R = 1.196 min; LCMS (ESI) $C_{22}H_{26}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 378.47; 실측치: 379.12 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.90 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.66-7.67 (m, 5H), 6.80 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 0.93 (s, 9H);

[0685] 실시예 60

[0686] N-히드록시-3-(2-페닐-3-피롤리딘-1-일메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-아크릴아미드 (화합물 60)

[0687] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0688] HPLC: 98.79 %; t_R = 0.513 min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{22}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 362.42; 실측치: 363.29 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.61 (m, 4H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.38 (brs, 2H), 2.89 (brs, 2H), 1.79 (brs, 4H).

[0689] 실시예 61

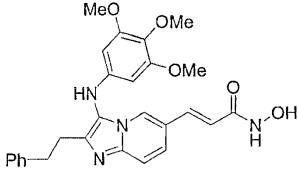
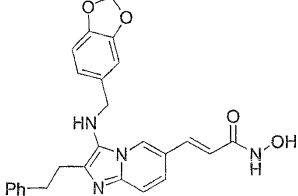
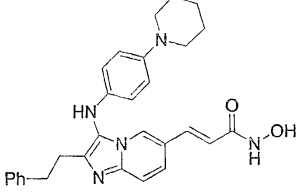
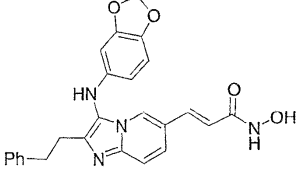
[0690] 3-{3-[(시클로프로필메틸-아미노)-메틸]-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 61)

[0691] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0692] HPLC: 97.36 %; t_R = 0.846 min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{22}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 362.42; 실측치: 363.28 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.58-7.66 (m, 5H), 6.76 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.94 (숨은 피크), 2.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.02-1.06 (m, 1H), 0.63-0.68 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H).

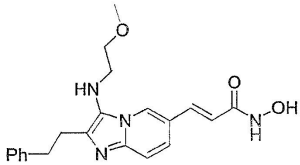
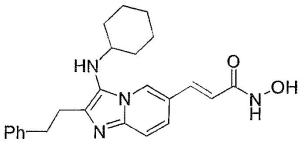
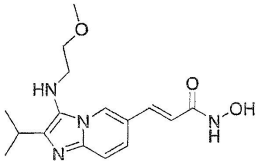
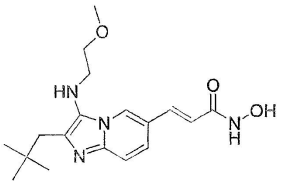
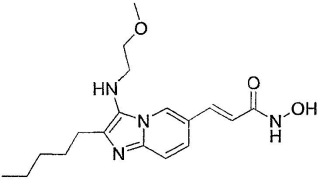
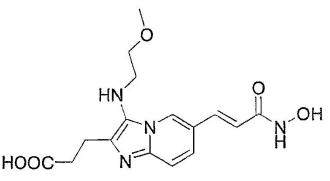
- [0693] 실시예 62
- [0694] 3-(3-시클로프로필아미노메틸-2-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 62)
- [0695] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0696] HPLC: 94.09 %; $t_R = 0.595$ min; LCMS (ESI) $C_{20}H_{20}N_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 348.40; 실측치: 349.17 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.87 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.04$ Hz, 2H), 7.65-7.68 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.62-2.63 (q, 1H), 0.78 (s, 2H), 0.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H).
- [0697] 실시예 63
- [0698] 3-[3-부틸아미노메틸-2-(4-플루오로-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 63)
- [0699] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0700] HPLC: 99.99 %; $t_R = 1.151$ min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{23}FN_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 382.439; 실측치: 383.28 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.91 (숨은 피크), 3.00-2.96 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);
- [0701] 실시예 64
- [0702] 3-[3-(tert-부틸아미노-메틸)-2-(4-플루오로-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-히드록시-아크릴아미드 (화합물 64)
- [0703] 적당한 개시물질을 사용하여 실시예 42 의 절차에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0704] HPLC: 95.45 %; $t_R = 0.887$ min; LCMS (ESI) $C_{21}H_{23}FN_4O_2$ $[M]^+$ 에 대한 계산치: 382.439; 실측치: 383.28 $[MH]^+$; 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): δ 8.69 (brs, 1H), 7.87-7.83 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.92 (숨은 피크), 1.42 (s, 9H);
- [0705] 하기 화합물 (표 2) 는 상기 실시예 1 - 64 에 기재된 방법 또는 이 방법과 유사한 방법으로 제조한 대표적인 예이다.

표 2a

화합물 번호	구조	m/z [MH] ⁺
1		489
2		457
3		482
4		443

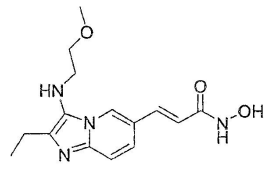
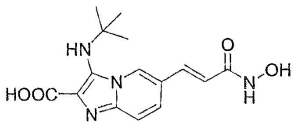
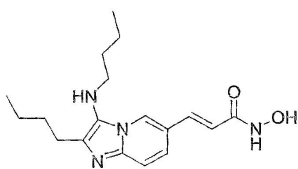
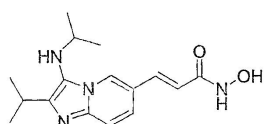
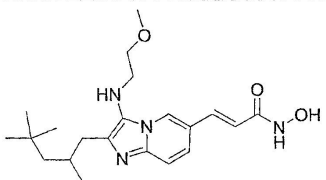
[0706]

표 2b

5		381
6		405
7		319
8		347
9		347
10		350

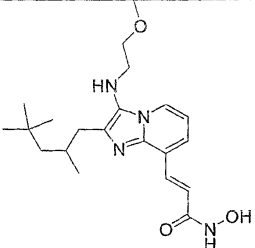
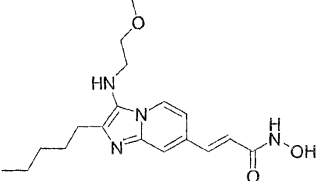
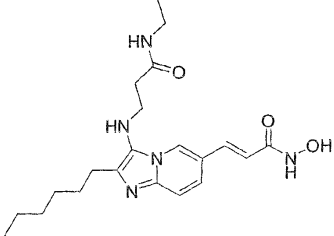
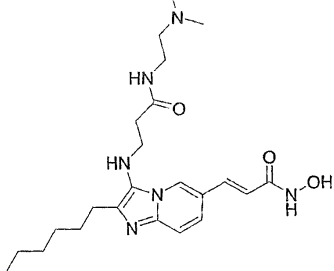
[0707]

표 2c

11		305
12		274 [M-COOH] ⁺
13		331
14		303
15		389

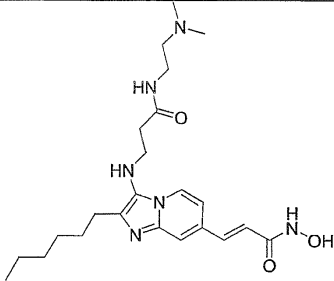
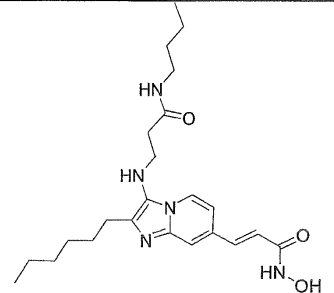
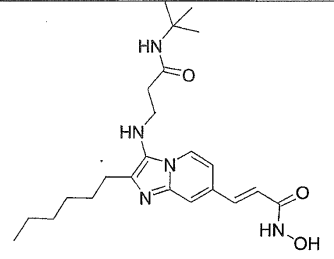
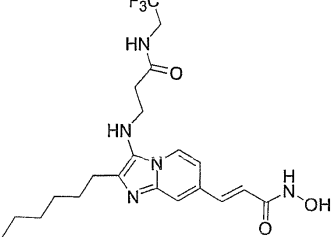
[0708]

표 2d

16		389
17		347
18		402
19		445

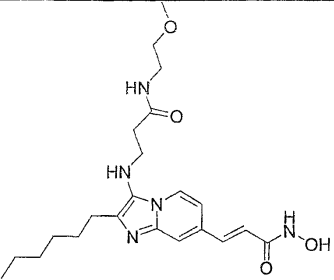
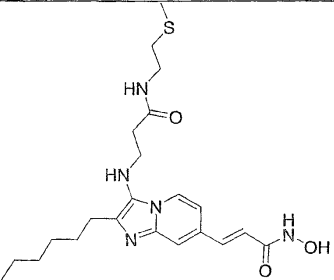
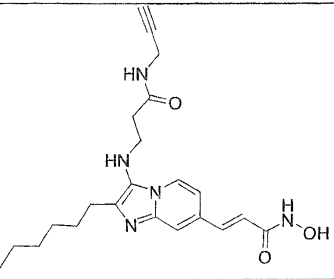
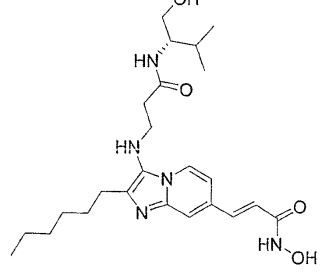
[0709]

표 2e

20		445
21		430
22		430
23		456

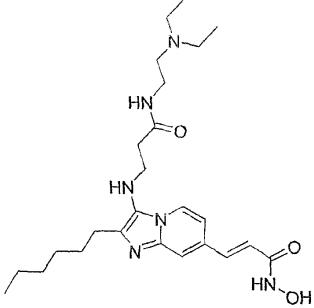
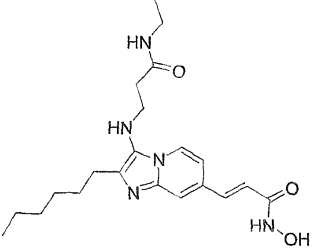
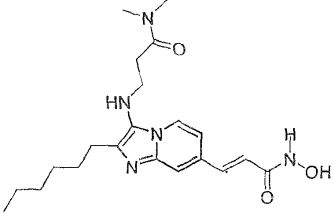
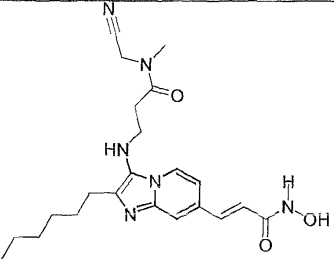
[0710]

표 2f

24		432
25		448
26		412
27		460

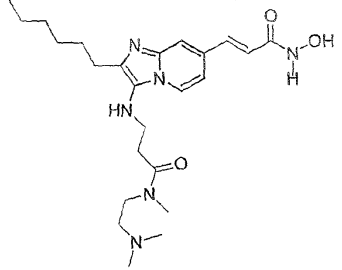
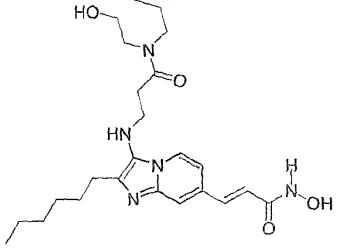
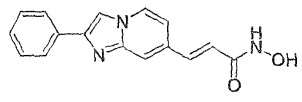
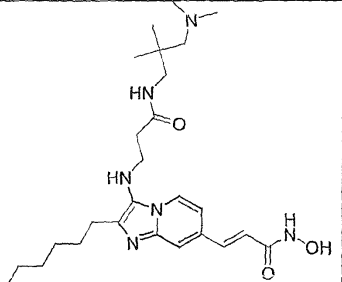
[0711]

표 2g

28		473
29		402
30		402
31		430

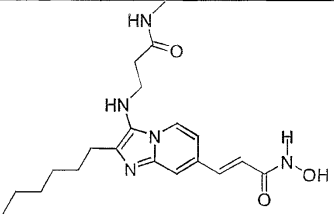
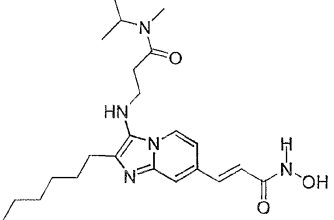
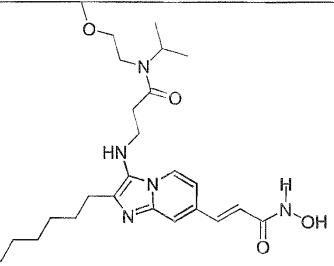
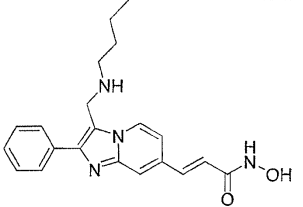
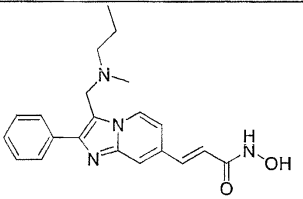
[0712]

표 2h

32		459
33		460
34		280
35		487

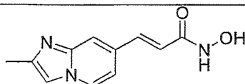
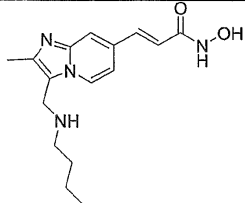
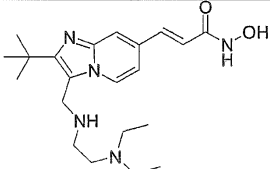
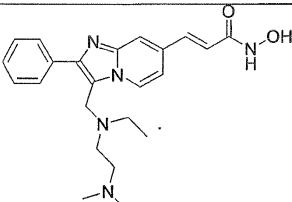
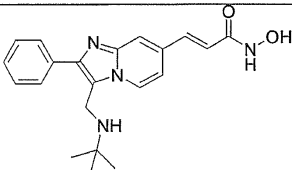
[0713]

표 2i

36		388
37		430
38		474
39		365
40		365

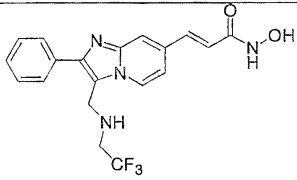
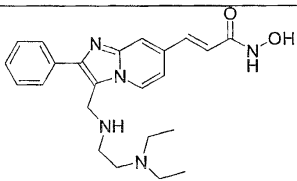
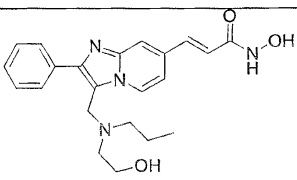
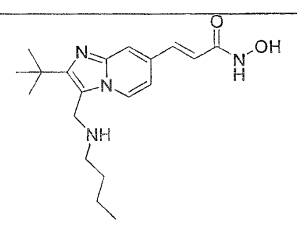
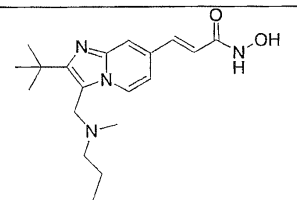
[0714]

표 2j

41		218
42		303
43		388
44		408
45		365

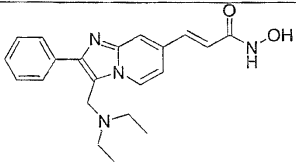
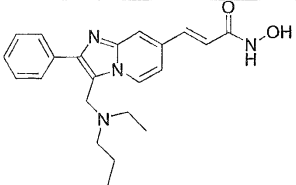
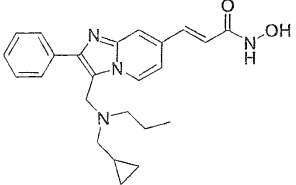
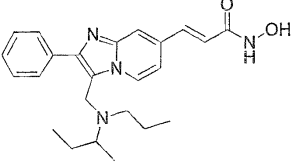
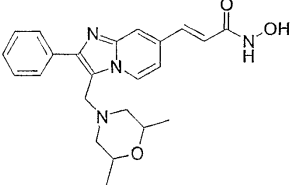
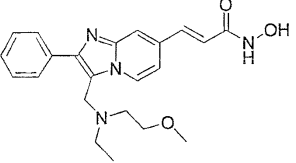
[0715]

표 2k

46		391
47		408
48		395
49		345
50		345

[0716]

표 21

51		365
52		379
53		405
54		407
55		407
56		395

[0717]

표 2m

57		406
58		467
59		379
60		363
61		363
62		349

[0718]

표 2n

63		383
64		383

[0719]

[0720] 생물학적 시험 및 효소 분석

[0721] 재조합 GST-HDAC 단백질 발현 및 정제

[0722] 인간 cDNA 라이브러리(library)를, 배양된 SW620 세포를 사용하여 만들었다. 상기 cDNA 라이브러리로부터 인간 HDAC1 암호 부분의 증폭으로, 바큘러바이러스(baculovirus) 발현 pDEST20 벡터로 따로따로 클론을 만들었다(GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). pDEST20-HDAC1 구성체를 DNA 서열측정으로 확인했다. 재조합 바큘러바이러스를, 제조자의 지시에 따라 Bac-To-Bac 법을 사용하여 만들었다(Invitrogen Pte Ltd). 바큘러바이러스 적정량을 플라크(plaque) 시험법으로 약 10^8 PFU/ml 로 측정했다. GST-HDAC1 의 발현을, SF9 세포 (Invitrogen Pte Ltd)를 pDEST20-HDAC1 바큘러바이러스로 MOI=1 에서 48시간 동안 감염시켜서, 수행했다. 용해성 세포 용해물을 미리 균형맞춘 Glutathione Sepharose 4B 비드 (Amersham) 와 함께 4 °C 에서 2시간 동안 배양했다. 상기 비드를 PBS 버퍼로 3회 세정했다. 상기 GST-HDAC1 단백질을, 50 mM 트리스(Tris), pH 8.0, 150mM NaCl, 1 % 트리톤(Triton) X-100 및 10mM 또는 20mM 환원된 글루타티온(Glutathione) 을 함유하는 용출 버퍼로 용출했다. 정제된 GST-HDAC1 단백질을, 10 mM Tris, pH 7.5, 100 mM NaCl 및 3mM MgCl₂ 을 함유하는 HDAC 저장 버퍼와 함께 투석했다. 20% 글리세롤을 정제된 GST-HDAC1 단백질에 첨가한 후, -80 °C 에서 저장했다.

[0723] IC₅₀ 값의 측정용 생체의 HDAC 분석

[0724] 분석을 96 웰 포맷에서 수행했고, BIOMOL 형광 기초 HDAC 활성 분석을 적용했다. 25 mM 트리스, pH 7.5, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA, 시험된 화합물, 적당한 농도의 HDAC1 효소, 및 HDAC1 효소용 500 uM 플루테리스(Flur de lys) 유전자 기질을 함유하는 분석 버퍼로 반응물을 구성했고, 실온에서 2시간 동안 배양했다. 플루테리스(Flur de lys) 를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 배양했다. 간단히 말하면, 기질의 탈아세틸화로 인해 디벨로퍼(developer)에 대해 감작되었고, 형광체를 산출했다. 그 형광체는 360 nm 광으로 여기되고 발광 (460 nm) 는 형광측정용 기관 관독기 (Tecan Ultra Microplate detection system, Tecan Group Ltd.) 상에서 탐지된다. 분석 소프트웨어, 즉 Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) 는 일련의 데이터로부터 IC₅₀ 을 산출하기 위해 사용되었다.

[0725] 대표적인 화합물의 HDAC 효소 억제 결과는 표 3 (표에서의 단위는 μmol) 에 나타나 있다.

표 3

화합물 번호	IC ₅₀ (μM) (HDAC 1)	화합물 번호	IC ₅₀ (μM) (HDAC 1)
1	0.15	33	0.83
2	0.72	34	0.87
3	0.79	35	0.14
4	0.64	36	0.39
5	0.35	37	0.59
6	1.4	38	0.36
7	2.7	39	0.16
8	1	40	0.24
9	1.3	41	1.3
10	0.32	42	0.16
11	6	43	2
12	>10	44	2.9
13	0.72	45	0.045
14	2.7	46	>10
15	0.76	47	0.65
16	>10	48	1
17	0.3	49	0.16
18	0.63	50	0.52
19	0.78	51	0.2
20	0.099	52	0.24
21	0.13	53	0.60
22	0.14	54	1
23	0.16	55	2.4
24	0.13	56	1.6
25	0.073	57	4.6
26	0.14	58	1.5
27	0.18	59	0.23
28	0.11	60	0.084
29	0.38	61	0.08
30	0.88	62	0.31
31	>10	63	0.063
32	0.24	64	0.051

GI₅₀ 값이 측정용 세포를 기초로한 증식 분석

ATCC. Colo205 세포로부터 수득한 인간 암 세포주 (예를 들어, Colo205)를, 2 mM L-글루타아민, 5% FBS, 1.0 mM Na 피루베이트(Pyruvate)를 함유한 RPMI 1640 에서 배양했다. Colo205 세포를 5000 세포/웰로 96웰 플레이트에 뿌렸다. 플레이트를 37 °C, 5% CO₂ 에서 24시간 동안 배양했다. 세포를 다양한 농도의 화합물로 96시간 동안 처리했다. 그 다음, 세포 성장을, CyQUANT[®] 세포 증식 분석 (Invitrogen Pte Ltd) 를 사용하여 모니터링했다. 선량 반응(dose response) 곡선을 그려서, 화합물에 대해 GI₅₀ 값을 XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA) 로 측정했다.

대표적인 화합물의 세포 또는 성장 억제 활성 결과는 하기의 표4(표에서의 단위는 μmol)에 나타나 있다. 데이터에 따르면, 본 발명의 화합물은 종양 세포 성장의 억제에서 활성을 보여준다.

표 4

화합물 번호	GI ₅₀ (μM) (Colo205)	화합물 번호	GI ₅₀ (μM) (Colo205)
1	2.1	38	3.5
2	3.9	39	0.44
3	1.9	40	0.79
4	2.8	41	2.5
13	27	42	1.5
14	42	43	34
15	9.3	44	32
16	14	45	0.26
17	5.3	46	11
18	39	47	30
19	>10	48	9.2
20	20	49	0.59
21	8.9	50	2.4
22	9.2	51	1.1
23	16	52	1.2
24	20	53	2.9
25	9.9	54	4.7
26	12	55	9.3
27	24	56	9.0
28	28	57	14
29	13	58	2.9
30	19	59	2.1
32	15	60	0.48
33	40	61	0.56
34	2.1	62	2.5
35	7.9	63	0.54
36	8.5	64	0.27
37	7.3		

[0731] 히스톤 아세틸화 분석

[0732] 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제의 특징은 히스톤의 아세틸화 레벨의 증가이다. H3, H4 및 H2A 를 포함하는 히스톤 아세틸화를 면역 블로팅(immuno-blotting; 웨스턴 블롯(western-bolt)) 으로 탐지할 수 있다. Colo205 세포, 약 5×10^5 개의 세포를 24시간 동안 배양된 상기의 배지에 뿌리고, 계속해서 HDAC 억제제 및 포지티브 컨트롤(positive control)로 μ m 최종 농도에서 처리했다. 24시간 후, 세포를 거둬들이고, Sigma Mammalian Cell Lysis Kit 의 지시에 따라 분리했다. 단백질을, BCA 법 (Sigma Pte Ltd) 을 사용하여 정량화했다. 단백질을 용해물을, 4-12% 비스-트리스 SDS-PAGE 겔 (Invitrogen Pte Ltd)을 사용하여 분리했고, PVDF 막 (BioRad Pte Ltd) 상에 옮겼다. 그 막을, 아세틸화 히스톤 H3 (Upstate Pte Ltd)에 특이적인 1차 항체를 사용하여 탐침으로 조사했다. 탐지 항체, FRP 와 결합된 고트 안티라빗(goat anti rabbit) 항체를, (Pierce Pte Ltd) 의 지시에 따라 사용했다. 막으로부터 탐지 항체를 제거한 후, HRP 의 탐지용 개선된 화학 발광 기질(Pierce Pte Ltd)을 막 상에 첨가했다. 기질을 제거한 후, 막을, X선 필름 (Kodak) 에 1초 - 20분 동안 노출했다. X선 필름을, X선 필름 프로세서를 사용하여 현상했다. 현상된 필름 상에서 관찰된 각 밴드의 밀도를, UVP Bioimaging 소프트웨어 (UVP, Inc, Upland, CA) 를 사용하여 정량적으로 분석할 수 있었다. 그 다음, 그 값을, 단백질의 발현을 얻기 위해 상응하는 샘플에서 액틴의 밀도에 대해서 표준화하고, SAHA 로부터 얻은 값과 비교했다.

[0733] 아세틸화 히스톤 H3 항체를 사용하는 면역 블로팅 분석의 결과는 본 발명의 대표적인 화합물에 대해 표5에 나타나 있다.

표 5

[0734]

화합물 번호	히스톤 아세틸화 활성 (히스톤-3)
39	활성
40	활성
45	활성
49	활성
60	활성
63	활성
64	활성

[0735]

이들 데이터에 따르면, 본 발명의 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소를 억제하고, 이에 따라 아세틸화 히스톤이 축적된다.

[0736]

HDAC 억제제의 생체내 항신생물 (즉, 항종양) 효과:

[0737]

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

[0738]

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

[0739]

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