


| | | |
|---|---|---|
|  | (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2014-0037821 (43) 공개일자 2014년03월27일 |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 235/00 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01) A01N 37/08 (2006.01) | | (71) 출원인 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 미합중국 엔와이 10001 뉴욕 세븐쓰 애버뉴 350, 스위트 601 |
| (21) 출원번호 10-2013-7021953 | (22) 출원일자(국제) 2012년01월23일 심사청구일자 없음 | (72) 발명자 럭허스트, 크리스토퍼 에이. 영국 씨비4 1디더블유 캠브리지 스쿨라즈 워크 109 |
| (85) 번역문제출일자 2013년08월20일 | (86) 국제출원번호 PCT/US2012/022216 | 호안, 알랜 에프. 영국 씨비4 1엔이 캠브리지 체스터톤 로드 192 (뒷면에 계속) |
| (87) 국제공개번호 WO 2012/103008 국제공개일자 2012년08월02일 | (30) 우선권주장 61/435,678 2011년01월24일 미국(US) | (74) 대리인 양영준, 양영환 |

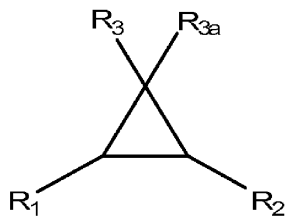
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 히스톤 데아세틸라제 억제제 및 그의 조성물 및 사용 방법

(57) 요약

하기 화학식 I의 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 그의 조성물, 및 그의 사용 방법이 제공된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

브레치아, 뎀틀라

영국 씨비1 9엘더블유 캠브리지 편리 클로즈 2

스토트, 앤드류 제이.

영국 씨비1 3제이디 캠브리지 위클리프 로드 4

부를리, 톨란트 베.

영국 씨엠23 3에스디 허트포드셔 비숍스 스토포
드 뉴턴 로드 76

휴즈, 사만다 제이.

영국 씨비11 3에이에프 에섹스 사프론 왈덴 빅토리
아 가든즈 카프리콘

무노즈-산후안, 이그나시오

미국 90046 캘리포니아주 웨스트 할리우드 유닛
101 엔. 비스타 스트리트 1029

도밍게즈, 셀리아

미국 90046 캘리포니아주 로스 앤젤레스 알렌우드
로드 8606

망게트, 존 이.

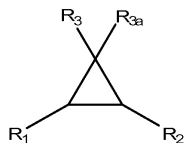
미국 12065 뉴욕주 클리프턴 파크 아처 드라이브
34

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_3 은 $-COOH$, $-C(O)NH(OH)$ 및 $-N(OH)C(O)R_4$ 로부터 선택되고;

R_{3a} 는 수소, 및 할로로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고;

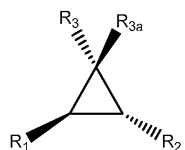
R_4 는 수소 및 저급 알킬로부터 선택되고;

여기서 R_1 및 R_2 가 둘 다 페닐이고 R_{3a} 가 수소인 경우에, R_3 은 $-N(OH)C(O)H$ 또는 $-C(O)NH(OH)$ 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 II의 화합물로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

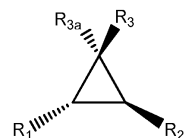
<화학식 II>



청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 III의 화합물로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_{3a} 가 수소 또는 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

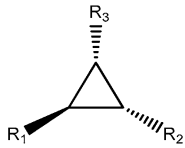
청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_{3a} 가 $-CF_3$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IV의 화합물로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

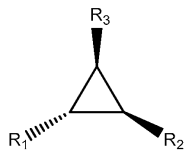
<화학식 IV>



청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 V의 화합물로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 V>



청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 이 $-C(O)NH(OH)$ 및 $-N(OH)C(O)R_4$ 로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R_3 이 $-C(O)NH(OH)$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제8항에 있어서, R_3 이 $-N(OH)C(O)R_4$ 이고, 여기서 R_4 가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제8항에 있어서, R_3 이 $-N(OH)C(O)R_4$ 이고, 여기서 R_4 가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 가 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각이 $-R_{21}$, $-OR_{22}$, 할로 및 $-NR_{23}SO_2R_{21}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서

R_{21} 이 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_{22} 가 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

R_{23} 이 수소 및 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R_2 가 시클로헥실, 티오펜-2-일, 티아졸-5-일 및 페닐로부터 선택되고, 이들 각각이 $-R_{21}$, $-OR_{22}$ 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R_2 가 티오펜-2-일 또는 페닐이고, 이들 각각이 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리플루오로메틸 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서, R_2 가 페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-플루오로페닐, 5-메틸티오펜-2-일, 3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일, 5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일 및 5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, R_2 가 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, R_2 가 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 이 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각이 $-R_{11}$, $-OR_{12}$, 할로, $-NR_{12}R_{13}$, $-C(O)R_{12}$, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-OC(O)R_{12}$, $-OC(O)OR_{11}$, $-OC(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{13}C(O)R_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{11}$, $-NR_{13}C(O)NR_{12}R_{13}$, $-S(O)R_{11}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{12}R_{13}$ 및 $-NR_{13}SO_2R_{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서

R_{11} 이 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알케닐 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_{12} 가 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

R_{13} 이 수소 및 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, R_1 이 $-R_{11}$, $-OR_{12}$, 할로, $-C(O)R_{12}$, $-NR_{12}R_{13}$ 및 $-NR_{13}SO_2R_{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제19항에 있어서, R_1 이

할로,

저급 알킬,

저급 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 페닐 및 벤질옥시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 아릴,

저급 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴,

(시클로알킬)술폰아미도, 및

할로, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬

로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제20항에 있어서, R_1 이 할로, 저급 알킬, 옥사졸-2-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 1H-피라졸-1-일, (시클로알킬)술폰아미도, 1H-이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 페닐, 헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기 (이들 각각은 할로, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 페닐, 시클로알킬, 벤질, 벤질옥시 및 피롤리딘-1-일로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환됨)로 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제21항에 있어서, R_1 이 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-(1-벤질-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐, 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐, 4-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리다진-3-일)페닐, 4-(피리다진-4-일)페닐, 4-(1H-이미다졸-1-일)페닐, 4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(1H-피라졸-1-일)페닐, 4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐, 4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐, 3-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(옥사졸-2-일)페닐, 4-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-페닐옥사졸-5-일)페닐, 4-(시클로프로판술폰아미도)페닐, 4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)페닐, 4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐, 4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐, 3'-(벤질옥시)비페닐-4-일, 3-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐, 3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐 및 3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제22항에 있어서, R_1 이 4-(1-벤질-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐, 4-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리다진-3-일)페닐, 4-(피리다진-4-일)페닐, 4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐, 3-클로로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 3-플루오로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(1H-피라졸-1-일)페닐, 3-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(옥사졸-2-일)페닐, 4-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐, 4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐 및 3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제18항에 있어서, R_1 이 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일, 2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일, 1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 피

몰로[1,2-a]피리미딘-4-일, 1,5-나프티리딘-4-일, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일 및 1-옥소-이소인돌린-5-일로부터 선택되고, 이들 각각이 할로, 및 1, 2 또는 3개의 할로 기로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제18항에 있어서, R_1 이 $-R_{11}$, $-OR_{12}$, 할로 및 $-NR_{13}SO_2R_{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제25항에 있어서, R_1 이 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-4-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 벤조[d]옥사졸-6-일 및 티아졸-5-일로부터 선택되고, 이들 각각이 $-R_{11}$, $-OR_{12}$, 할로 및 $-NR_{13}SO_2R_{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제26항에 있어서, R_1 이 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-4-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 벤조[d]옥사졸-6-일 및 티아졸-5-일로부터 선택되고, 이들 각각이 할로, 저급 알킬, 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, 저급 알킬로 임의로 치환된 1H-피라졸-1-일, 저급 알킬 또는 할로로 임의로 치환된 피리미딘-2-일, 저급 알킬로 임의로 치환된 옥사졸-5-일, 저급 알킬로 임의로 치환된 피페라진-1-일, 2,2,2-트리플루오로에틸로 임의로 치환된 피페리딘-4-일, 및 저급 알킬 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 피리딘-2-일로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

제27항에 있어서, R_1 이 2-시클로프로필피리딘-4-일, 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일, 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일, 2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리딘-4-일, 6-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리딘-3-일, 6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일, 6-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일, 6-(5-클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일, 2,6-디시클로프로필피리딘-4-일, 6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 2-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일, 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일, 1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 2-시클로프로필피리미드-5-일, 3-시클로프로필피리미드-5-일, 피리다진-4-일, 6-시클로프로필피리다진-4-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 2-이소프로필벤조[d]옥사졸-6-일 및 2-메틸티아졸-5-일로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

트랜스-N-히드록시-2,3-디페닐시클로프로판카르복스아미드;

$(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-시클로헥실-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

$(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(2-이소프로폭시페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

$(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

$(1S^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

$(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(2-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

$(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(3-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-o-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-m-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-p-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(시클로프로판술폰아미도)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1S*, 2R*, 3R*)-2-시클로펜틸-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(피리미딘-5-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1S, 2R, 3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(피리다진-4-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1S, 2R, 3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(2-이소프로필벤조[d]옥사졸-6-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(3-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-2-(4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(2-페닐옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-2-(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(4-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R, 2R, 3R)-2-(4-(5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-3-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-4-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-2-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R, 2R, 3R)-2-(4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(2-시클로프로필이소인돌린-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R, 2R, 3R)-2-(3'-(벤질옥시)-[1, 1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-2-(4'-(9H-카르바졸-9-일)-[1, 1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(4-(4-메틸-3, 4-디히드로-2H-벤조[b][1, 4]옥사진-7-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(3, 3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(3, 3-디메틸아제티딘-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-2-(3-(헥사히드로피롤로[1, 2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R, 2R, 3R)-2-(3-(6, 7-디히드로피라졸로[1, 5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(옥사졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2S*, 3S*)-2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-1-메틸-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R*, 2R*, 3R*)-2-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R, 2R, 3R)-2-(4-(1-벤질-1, 2, 3, 6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1S, 2R, 3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1S, 2R, 3S)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-1-메틸-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;

- (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(이소프로필(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(벤조[d]이속사졸-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(6-시클로프로필피리다진-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1S,2R,3R)-2-(6-(5-클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(5-클로로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-3-(6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;
- (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(5-클로로-6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리딘-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3S)-N-히드록시-2-(2-메틸티아졸-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(8-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-2-(1-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)시클로프로판카르복스아미드;
- (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)시클로프로판카르복스아미드

드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(피롤로[1,2-a]피리미딘-4-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1,5-나프티리딘-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(2-메틸티아졸-5-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-2-(1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2R,3S)-2-(3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2S,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2S,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(5-메틸티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-o-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2R,3R)-2-(2-클로로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-2-(3-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-m-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(5-메틸티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;

(1R,2R,3R)-2-(3-클로로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드; 및

(1R,2R,3R)-2-(3-플루오로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 31

하나 이상의 히스톤 데아세틸라제에 의해 매개되는 상태 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제에 의해 매개되는 상태 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제가 HDAC-4인 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 상태 또는 장애가 신경변성 병리상태를 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상태 또는 장애가 헌팅톤병인 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본원은 2011년 1월 24일에 출원된 미국 출원 번호 61/435,678을 우선권 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 특정 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 그의 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다.

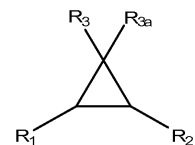
배경 기술

[0003] 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)는 뉴클레오솜 히스톤의 아미노 말단 부근에 클러스터링된 리신 잔기의 ϵ -아미노 말단으로부터의 아세틸 기의 제거를 촉매하는 아연-함유 효소이다. 그의 부속 도메인의 구조에 기반하여 4개의 부류로 분류된 11개의 공지된 금속-의존성 인간 히스톤 데아세틸라제가 있다. 부류 I은 HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC8을 포함하며, 효모 RPD3에 대해 상동성을 갖는다. HDAC4, HDAC5, HDAC7 및 HDAC9는 부류 IIa에 속하며, 효모 HDAC1에 대해 상동성을 갖는다. HDAC6 및 HDAC10은 2개의 촉매 부위를 함유하며, 부류 IIb로서 분류되고, 반면에 HDAC11은 부류 I 및 부류 II 데아세틸라제 둘 다에 의해 공유되는 그의 촉매 중심에서의 보존된 잔기를 가지며, 때때로 부류 IV에 위치한다.

발명의 내용

[0004] 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0005] <화학식 I>



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] R_1 및 R_2 는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0009] R_3 은 $-COOH$, $-C(O)NH(OH)$ 및 $-N(OH)C(O)R_4$ 로부터 선택되고;

[0010] R_{3a} 는 수소, 및 할로로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고;

[0011] R_4 는 수소 및 저급 알킬로부터 선택되고;

[0012] 여기서 R_1 및 R_2 가 둘 다 페닐이고 R_{3a} 가 수소인 경우에, R_3 은 $-N(OH)C(O)H$ 또는 $-C(O)NH(OH)$ 이다.

[0013] 또한, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0014] 또한, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제에 의해 매개되는 상태 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서

하나 이상의 히스톤 데아세틸라제에 의해 매개되는 상태 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 본 명세서에 사용된 하기 단어, 어구 및 기호는 일반적으로 이들이 사용되는 문맥에서 달리 나타낸 경우를 제외하고는 하기 기재된 의미를 갖도록 의도된다.
- [0016] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시 ("-")는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는데 사용된다. 예를 들어, $-CONH_2$ 는 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [0017] "임의적인" 또는 "임의로"는, 이어서 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있으며, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 하기 정의된 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬"을 둘 다 포함한다. 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여, 당업자는 이러한 기가 입체적으로 비현실적이고/거나 합성적으로 비-실현가능하고/거나 본래 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않음을 이해할 것이다.
- [0018] "알킬"은 제시된 개수의 탄소 원자, 통상적으로 1 내지 20개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 8개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄를 포함한다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 알킬을 둘 다 포함한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 3-메틸펜틸 등을 포함한다. 알킬렌은 알킬과 동일하지만 2개의 부착 지점을 갖는 잔기를 지칭하는, 알킬의 또 다른 하위세트이다. 알킬렌 기는 통상적으로 2 내지 20개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 8개의 탄소 원자, 예컨대 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 것이다. 예를 들어, C_6 알킬렌은 공유 결합을 나타내고, C_1 알킬렌은 메틸렌 기이다. 구체적인 개수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 명명된 경우에, 그 개수의 탄소를 갖는 모든 기하이성질체가 포함되도록 의도되고; 따라서, 예를 들어 "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함하도록 의도되고; "프로필"은 n-프로필 및 이소프로필을 포함한다. "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알킬 기를 지칭한다.
- [0019] "시클로알킬"은 제시된 개수의 탄소 원자, 예를 들어 3 내지 10개, 또는 3 내지 8개, 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 비-방향족, 완전 포화 카르보시클릭 고리를 나타낸다. 시클로알킬 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭)일 수 있다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐 및 시클로헥실, 뿐만 아니라 가교된 및 케이지된 고리 기 (예를 들어, 노르보르난, 비시클로[2.2.2]옥탄)를 포함한다. 또한, 폴리시클릭 시클로알킬 기의 1개의 고리는 방향족일 수 있고, 단, 폴리시클릭 시클로알킬 기는 비-방향족 탄소를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일 기 (여기서, 모이어티는 비-방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 시클로알킬 기이고, 반면에 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-5-일 (여기서, 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 시클로알킬 기로 간주되지 않는다.
- [0020] "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된 제시된 개수의 탄소 원자의 알킬 기, 예컨대 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜틸옥시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 3-메틸펜톡시 등을 의미한다. 알콕시 기는 통상적으로 산소 가교를 통해 부착된 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 것이다. "저급 알콕시"는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알콕시 기를 지칭한다.
- [0021] "아릴"은 제시된 개수의 탄소 원자, 예를 들어 6 내지 12개 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄소 고리를 나타낸다. 아릴 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭)일 수 있다. 일부 경우에서, 폴리시클릭 아릴 기의 고리는 둘 다 방향족 (예를 들어, 나프틸)이다. 다른 경우에서, 폴리시클릭 아릴 기는 방향족 고리에 융합된 비-방향족 고리 (예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐)를 포함할 수 있고, 단, 폴리시클릭 아릴 기는 방향족 고리 내의 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 따라서, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-5-일 기 (여기서, 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 아릴 기로 간주되고, 반면에 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일 (여기서, 모이어티는 비-방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)은 아릴 기로 간주되지 않는다. 유사하게, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일 기 (여기서, 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 아릴 기로 간주되고, 반면에 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-일 기 (여기서, 모이어티는 비-방향족 질소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 아릴 기로 간주되지 않는다. 그러나, 부착 지점에 상관없이, 용어 "아릴"은 본원에 정의된 바와 같은 "헤테로아

릴"을 포함하지 않거나 또는 그와 중첩되지 않는다 (예를 들어, 퀴놀린-5-일 및 퀴놀린-2-일은 둘 다 헤테로아릴 기임). 일부 경우에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 특정 경우에서, 아릴은 페닐이다.

[0022] 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되고 고리 원자에서 자유 원자가를 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로 명명된다. "-일"로 그 명칭이 끝나는 1가 폴리시클릭 탄화수소 라디칼로부터 자유 원자가를 갖는 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 2가 라디칼은 상응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이텐"을 부가함으로써 명명되며, 예를 들어 2개의 부착 지점을 갖는 나프틸 기는 나프틸리텐이라 칭한다.

[0023] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함하고, 용어 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 포함한다.

[0024] "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자) 및 탄소인 나머지 고리 원자로 구성된 제시된 개수의 원자 (예를 들어, 5 내지 12원, 또는 5 내지 10원 헤테로아릴)를 함유하는 방향족 고리를 나타낸다. 헤테로아릴 기는 인접한 S 및 O 원자를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기에서의 S 및 O 원자의 총 개수는 2개 이하이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기에서의 S 및 O 원자의 총 개수는 1개 이하이다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로아릴 기는 원자가가 허용하는 만큼 탄소 또는 질소 원자에 의해 모 구조에 결합될 수 있다. 예를 들어, "피리딜"은 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜 기를 포함하고, "피롤릴"은 1-피롤릴, 2-피롤릴 및 3-피롤릴 기를 포함한다. 질소가 헤테로아릴 고리에 존재하는 경우에, 이것은 인접한 원자 및 기의 성질이 허용하는 경우에 산화 상태 (즉, N^+-O^-)로 존재할 수 있다. 추가로, 황이 헤테로아릴 고리에 존재하는 경우에, 이것은 인접한 원자 및 기의 성질이 허용하는 경우에 산화 상태 (즉, S^+-O^- 또는 SO_2)로 존재할 수 있다. 헤테로아릴 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭)일 수 있다.

[0025] 일부 경우에서, 헤테로아릴 기는 모노시클릭이다. 예는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸 (예를 들어, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-트리아졸), 테트라졸, 푸란, 이속사졸, 옥사졸, 옥사디아졸 (예를 들어, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸), 티오펜, 이소티아졸, 티아졸, 티아디아졸 (예를 들어, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸), 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진 (예를 들어, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진) 및 테트라진을 포함한다.

[0026] 일부 경우에서, 폴리시클릭 헤테로아릴 기의 고리는 둘 다 방향족이다. 예는 인돌, 이소인돌, 인다졸, 벤조이미다졸, 벤조트리아졸, 벤조푸란, 벤조사졸, 벤조이속사졸, 벤조사디아졸, 벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조티아디아졸, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘, 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘, 1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘, 푸로[2,3-b]피리딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 이속사졸로[5,4-b]피리딘, [1,2,3]옥사디아졸로[5,4-b]피리딘, 푸로[3,2-b]피리딘, 옥사졸로[4,5-b]피리딘, 이속사졸로[4,5-b]피리딘, [1,2,3]옥사디아졸로[4,5-b]피리딘, 푸로[2,3-c]피리딘, 옥사졸로[5,4-c]피리딘, 이속사졸로[5,4-c]피리딘, [1,2,3]옥사디아졸로[5,4-c]피리딘, 푸로[3,2-c]피리딘, 옥사졸로[4,5-c]피리딘, 이속사졸로[4,5-c]피리딘, [1,2,3]옥사디아졸로[4,5-c]피리딘, 티에노[2,3-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 이소티아졸로[5,4-b]피리딘, [1,2,3]티아디아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-b]피리딘, 티아졸로[4,5-b]피리딘, 이소티아졸로[4,5-b]피리딘, [1,2,3]티아디아졸로[4,5-b]피리딘, 티에노[2,3-c]피리딘, 티아졸로[5,4-c]피리딘, 이소티아졸로[5,4-c]피리딘, [1,2,3]티아디아졸로[5,4-c]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 티아졸로[4,5-c]피리딘, 이소티아졸로[4,5-c]피리딘, [1,2,3]티아디아졸로[4,5-c]피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 프탈라진, 나프티리딘 (예를 들어, 1,8-나프티리딘, 1,7-나프티리딘, 1,6-나프티리딘, 1,5-나프티리딘, 2,7-나프티리딘, 2,6-나프티리딘), 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-d]티아졸, 1H-피라졸로[4,3-d]티아졸 및 이미다조[2,1-b]티아졸을 포함한다.

[0027] 다른 경우에서, 폴리시클릭 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 고리에 융합된 비-방향족 고리 (예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐)를 포함할 수 있고, 단, 폴리시클릭 헤테로아릴 기는 방향족 고리 내의 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-2-일 기 (여기서, 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 헤테로아릴 기로 간주되고, 반면에 4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-5-일 (여기서, 모이어티는 비-방향족 탄소를 통해 모 구조에 결합

됨)은 헤테로아릴 기로 간주되지 않는다.

- [0028] "헤테로시클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자) 및 탄소인 나머지 고리 원자로 구성된 제시된 개수의 원자 (예를 들어, 3 내지 10원, 또는 3 내지 7원 헤테로시클로알킬)를 갖는 비-방향족, 완전 포화 고리를 나타낸다. 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭)일 수 있다.
- [0029] 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기의 예는 옥시라닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐을 포함한다.
- [0030] 질소가 헤테로시클로알킬 고리에 존재하는 경우에, 이것은 인접한 원자 및 기의 성질이 허용하는 경우에 산화 상태 (즉, N^+-O^-)로 존재할 수 있다. 예는 피페리디닐 N-옥시드 및 모르폴리닐-N-옥시드를 포함한다. 추가로, 황이 헤테로시클로알킬 고리에 존재하는 경우에, 이것은 인접한 원자 및 기의 성질이 허용하는 경우에 산화 상태 (즉, S^+-O^- 또는 $-SO_2-$)로 존재할 수 있다. 예는 티오모르폴린 S-옥시드 및 티오모르폴린 S,S-디옥시드를 포함한다.
- [0031] 또한, 폴리시클릭 헤테로시클로알킬 기의 1개의 고리는 방향족 (예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴)일 수 있고, 단, 폴리시클릭 헤테로시클로알킬 기는 비-방향족 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-일 기 (여기서, 모이어티는 비-방향족 질소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 헤테로시클로알킬 기로 간주되고, 반면에 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일 기 (여기서, 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 헤테로시클로알킬 기로 간주되지 않는다.
- [0032] "헤테로시클로알케닐"은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자) 및 탄소인 나머지 고리 원자로 구성된 제시된 개수의 원자 (예를 들어, 3 내지 10원, 또는 3 내지 7원 헤테로시클로알킬), 및 상응하는 헤테로시클로알킬의 인접한 탄소 원자, 인접한 질소 원자, 또는 인접한 탄소 및 질소 원자로부터의 1개의 수소 분자의 제거에 의해 유도된 1개 이상의 이중 결합을 갖는 비-방향족 고리를 나타낸다. 헤테로시클로알케닐 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭, 트리시클릭)일 수 있다. 질소가 헤테로시클로알케닐 고리에 존재하는 경우에, 이것은 인접한 원자 및 기의 성질이 허용하는 경우에 산화 상태 (즉, N^+-O^-)로 존재할 수 있다. 추가로, 황이 헤테로시클로알케닐 고리에 존재하는 경우에, 이것은 인접한 원자 및 기의 성질이 허용하는 경우에 산화 상태 (즉, S^+-O^- 또는 $-SO_2-$)로 존재할 수 있다. 헤테로시클로알케닐 기의 예는 디히드로푸라닐 (예를 들어, 2,3-디히드로푸라닐, 2,5-디히드로푸라닐), 디히드로티오펜 (예를 들어, 2,3-디히드로티오펜, 2,5-디히드로티오펜), 디히드로피롤릴 (예를 들어, 2,3-디히드로-1H-피롤릴, 2,5-디히드로-1H-피롤릴), 디히드로이미다졸릴 (예를 들어, 2,3-디히드로-1H-이미다졸릴, 4,5-디히드로-1H-이미다졸릴), 피라닐, 디히드로피라닐 (예를 들어, 3,4-디히드로-2H-피라닐, 3,6-디히드로-2H-피라닐), 테트라히드로피리디닐 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐) 및 디히드로피리딘 (예를 들어, 1,2-디히드로피리딘, 1,4-디히드로피리딘)을 포함한다. 또한, 폴리시클릭 헤테로시클로알케닐 기의 1개의 고리는 방향족 (예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴)일 수 있고, 단, 폴리시클릭 헤테로시클로알케닐 기는 비-방향족 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 1,2-디히드로퀴놀린-1-일 기 (여기서, 모이어티는 비-방향족 질소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 헤테로시클로알케닐 기로 간주되고, 반면에 1,2-디히드로퀴놀린-8-일 기 (여기서, 모이어티는 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합됨)는 헤테로시클로알케닐 기로 간주되지 않는다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 표시된 원자 또는 기 상의 임의의 1개 이상의 수소가 제시된 군으로부터 선택된 것으로 대체되며, 단, 표시된 원자의 정상적인 원자가는 초과하지 않는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 생성하는 경우에만 허용가능하다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터의 단리 및 적어도 실용성을 갖는 작용제로의 후속 제제화에서 보존되기에 충분히 강한 화합물을 의미하도록 의도된다. 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 코어 구조 내에 명명된다. 예를 들어, (시클로알킬)알킬이 가능한 치환기로서 열거될 때, 코어 구조에 대한 이 치환기의 부착 지점은 알킬 부분에 있는 것으로 이해해야 한다.
- [0034] 용어 "치환된" 알킬 (비제한적으로 저급 알킬 포함), 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은, 달리 명확히 정의되지 않는 한, 1개 이상 (예컨대, 최대 5개, 예를 들어 최대 3개)의 수소 원자가

- [0035] $-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2 \text{ 알킬})O-$ (예를 들어, 메틸렌디옥시-), $-SR^b$, 구아니딘, 구아니딘 수소 중 1개 이상이 저급-알킬 기로 대체된 구아니딘, $-NR^bR^c$, 할로, 시아노, 옥소 (헤테로시클로알킬에 대한 치환기로서), 니트로, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ 및 $-NR^cSO_2R^a$
- [0036] (여기서, R^a 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0037] R^b 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0038] R^c 는 수소 및 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택되거나; 또는
- [0039] R^b 및 R^c , 및 이들이 부착되어 있는 질소는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;
- [0040] 여기서, 각각의 임의로 치환된 기는 비치환되거나, 또는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1-C_4 알킬-, 헤테로아릴- C_1-C_4 알킬-, C_1-C_4 할로알킬-, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬페닐, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-OC_1-C_4$ 할로알킬, 할로, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ 알킬- NH_2 , $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, 시아노, 니트로, 옥소 (헤테로아릴에 대한 치환기로서), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(\text{페닐})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})C(O)(\text{페닐})$, $-C(O)C_1-C_4$ 알킬, $-C(O)C_1-C_4$ 페닐, $-C(O)C_1-C_4$ 할로알킬, $-OC(O)C_1-C_4$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-SO_2(\text{페닐})$, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 할로알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-SO_2NH(\text{페닐})$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHSO_2(\text{페닐})$ 및 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 할로알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 예컨대 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환됨)
- [0041]로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의해 대체된 것인 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴을 각각 지칭한다.
- [0042] 용어 "치환된 알콕시"는, 알킬 구성요소가 치환된 알콕시 (즉, $-O-(\text{치환된 알킬})$)를 지칭하고, 여기서 "치환된 알킬"은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0043] 용어 "치환된 아미노"는 기 $-NHR^d$ 또는 $-NR^dR^d$ 를 지칭하고, 여기서 각각의 R^d 는 독립적으로 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아실, 아미노카르보닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 알콕시카르보닐, 술피닐 및 술포닐 (각각 본원에 기재된 바와 같음)로부터 선택되고, 단, 단지 1개의 R^d 가 히드록실일 수 있다. 용어 "치환된 아미노"는 또한 기 $-NHR^d$ 및 NR^dR^d (각각 상기 기재된 바와 같음)의 N-옥시드를 지칭한다. N-옥시드는 상응하는 아미노기를, 예를 들어 과산화수소 또는 m-클로로퍼옥시벤조산으로 처리하여 제조될 수 있다. 당업자는 N-산화를 수행하기 위한 반응 조건에 정통하다.
- [0044] "아미노카르보닐"은 화학식 $-(C=O)(\text{임의로 치환된 아미노})$ 의 기를 포함하고, 여기서 치환된 아미노는 본원에 기재된 바와 같다.
- [0045] "아실"은 기 $(\text{알킬})-C(O)-$; $(\text{시클로알킬})-C(O)-$; $(\text{아릴})-C(O)-$; $(\text{헤테로아릴})-C(O)-$; 및 $(\text{헤테로시클로알킬})-C(O)-$ 를 지칭하고, 여기서 상기 기는 카르보닐 관능기를 통해 모 구조에 부착되고, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 본원에 기재된 바와 같다. 아실 기는 제시된 개수의 탄소 원자를 갖고, 케토기의 탄소도 넘버링된 탄소 원자에 포함된다. 예를 들어, C_2 아실 기는 화학식 $CH_3(C=O)-$ 를 갖는 아세틸기이다.
- [0046] "알콕시카르보닐"은 카르보닐 탄소를 통해 부착된 화학식 $(\text{알콕시})(C=O)-$ 의 에스테르 기를 의미하고, 여기서 알콕시 기는 제시된 개수의 탄소 원자를 갖는다. 따라서, C_1-C_6 알콕시카르보닐 기는 그의 산소를 통해 카르보닐

링커에 부착된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기이다.

[0047] "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 의미한다.

[0048] 용어 "술피닐"은 기 $-S(O)-H$, $-S(O)-$ (임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬), $-S(O)-$ (임의로 치환된 아릴), $-S(O)-$ (임의로 치환된 헤테로아릴), $-S(O)-$ (임의로 치환된 헤테로시클로알킬); 및 $-S(O)-$ (임의로 치환된 아미노)를 포함한다.

[0049] 용어 "술포닐"은 기 $-S(O_2)-H$, $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 아릴), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로아릴), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로시클로알킬), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 알콕시), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 아릴옥시), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로아릴옥시), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로시클릴옥시); 및 $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 아미노)를 포함한다.

[0050] 용어 "치환된 아실"은 기 (치환된 알킬)-C(O)-; (치환된 시클로알킬)-C(O)-; (치환된 아릴)-C(O)-; (치환된 헤테로아릴)-C(O)-; 및 (치환된 헤테로시클로알킬)-C(O)-를 지칭하고, 여기서 상기 기는 카르보닐 관능기를 통해 모 구조에 부착되고, 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 본원에 기재된 바와 같다.

[0051] 용어 "치환된 알콕시"는 알킬 구성요소가 치환된 알콕시 (즉, $-O-$ (치환된 알킬))를 지칭하고, 여기서 "치환된 알킬"은 본원에 기재된 바와 같다.

[0052] 용어 "치환된 알콕시카르보닐"은 기 (치환된 알킬)-O-C(O)-를 지칭하고, 여기서 상기 기는 카르보닐 관능기를 통해 모 구조에 부착되고, 치환된 알킬은 본원에 기재된 바와 같다.

[0053] 본원에 기재된 화합물은 그의 광학 이성질체, 라세미체, 및 그의 다른 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 상황에서, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 즉, 광학 활성 형태는 비대칭 합성에 의해 또는 라세미체의 분할에 의해 수득될 수 있다. 라세미체의 분할은, 예를 들어 통상의 방법, 예컨대 분할제의 존재 하에서의 결정화, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 칼럼을 사용한 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 또한, 이러한 화합물은 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 화합물의 Z- 및 E- 형태 (또는 시스- 및 트랜스- 형태)를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재하는 경우에, 용어 "화합물"은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다. 이러한 화합물은 또한 다형체 및 클라트레이트를 비롯한 결정 형태를 포함한다. 유사하게, 용어 "염"은 화합물의 모든 호변이성질체 형태 및 결정 형태를 포함하도록 의도된다.

[0054] "제약상 허용되는 염"은 무기 산과의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 포스페이트, 디포스페이트, 히드로브로마이드, 술페이트, 술피네이트, 니트레이트 등의 염; 뿐만 아니라 유기 산과의 염, 예컨대 말레이트, 말레이이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 스테아레이트 및 알카노에이트, 예컨대 아세테이트, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ (여기서, n은 0-4임) 등의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, 제약상 허용되는 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0055] 또한, 본원에 기재된 화합물이 산 부가염으로서 수득되는 경우에, 산 염의 용액을 염기성화시킴으로써 유리 염기를 수득할 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우에, 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하는 통상의 절차에 따라, 유리 염기를 적합한 유기 용매 중에 용해시키고 용액을 산으로 처리함으로써 부가염, 특히 제약상 허용되는 부가염을 생성할 수 있다. 당업자는 비-독성의 제약상 허용되는 부가염을 제조하는데 이용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인지할 것이다.

[0056] 본원에 기재된 "전구약물"은 환자에게 투여시, 예를 들어 전구약물의 대사적 처리시 화학식 I의 화합물이 되는 임의의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 화학식 I의 화합물에서의 관능기, 예컨대 카르복실산 기의 유도체를 포함한다. 카르복실산 기의 예시적인 전구약물은 카르복실산 에스테르, 예컨대 알킬 에스테르, 히드록시알킬 에스테르, 아릴알킬 에스테르 및 아릴옥시알킬 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 예시적인 전구약물은 저급 알킬 에스테르, 예컨대 에틸 에스테르, 아실옥시알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 (POM), 글리코시드 및 아스코르브산 유도체를 포함한다. 용어 "화합물"은 전구약물을 포함하도록 의도된다.

[0057] 다른 예시적인 전구약물은 카르복실산의 아마이드를 포함한다. 예시적인 아마이드 전구약물은, 예를 들어 아민 및 카르복실산을 사용하여 형성된 대사적으로 불안정한 아마이드를 포함한다. 예시적인 아민은 NH_2 , 1급 및 2급

아민, 예컨대 NHR^x 및 NR^xR^y (여기서, R^x 는 수소, $(\text{C}_1\text{-C}_{18})$ -알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -시클로알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -시클로알킬- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬-, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -아릴 (이들은 비치환되거나, 또는 잔기 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -알콕시, 플루오로 또는 클로로로 치환됨); 헤테로아릴-, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -아릴- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬- (여기서, 아릴은 비치환되거나, 또는 잔기 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -알콕시, 플루오로 또는 클로로로 치환됨); 또는 헤테로아릴- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬-이고, R^y 는 수소를 제외한 R^x 에 대해 제시된 의미를 갖거나, 또는 R^x 및 R^y 는 이들이 결합된 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성함)를 포함한다. 진구약물의 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; 및 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 제공되어 있다.

- [0058] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 용어 "화합물"은 화합물의 용매화물을 포함하도록 의도된다. 유사하게, "염"은 염의 용매화물을 포함한다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물, 예컨대 1수화물 및 헤미-수화물을 비롯한 수화물이다.
- [0059] "킬레이트"는 2개 (또는 그 초과)의 지점에서의 금속 이온에 대한 화합물의 배위에 의해 형성된다. 용어 "화합물"은 화합물의 킬레이트를 포함하도록 의도된다. 유사하게, "염"은 염의 킬레이트를 포함한다.
- [0060] "비-공유 복합체"는 화합물 및 또 다른 분자 사이에 공유 결합이 형성되지 않는 화합물 및 상기 분자의 상호작용에 의해 형성된다. 예를 들어, 반 데르 발스 상호작용, 수소 결합 및 정전기 상호작용 (또한 이온 결합으로도 지칭됨)을 통해 복합체화가 일어날 수 있다. 이러한 비-공유 복합체는 용어 "화합물"에 포함된다.
- [0061] 용어 "수소 결합"은 전기음성 원자 (또한 수소 결합 수용자로도 공지됨)와 제2의 비교적 전기음성인 원자에 부착된 수소 원자 (또한 수소 결합 공여자로도 공지됨) 사이의 회합 형태를 지칭한다. 적합한 수소 결합 공여자 및 수용자는 의약 화학에서 널리 이해되어 있다.
- [0062] "수소 결합 수용자"는 산소 또는 질소, 예컨대 sp^2 -혼성화된 산소 또는 질소, 에테르 산소, 또는 술폭시드 또는 N-옥시드의 산소를 포함하는 기를 지칭한다.
- [0063] 용어 "수소 결합 공여자"는 수소를 보유하는 산소, 질소 또는 헤테로방향족 탄소, 고리 질소를 함유하는 기, 또는 고리 질소를 함유하는 헤테로아릴 기를 지칭한다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "기", "라디칼" 또는 "단편"은 동의어이며, 분자의 결합 또는 다른 단편에 부착될 수 있는 분자의 관능기 또는 단편을 나타내도록 의도된다.
- [0065] 용어 "활성제"는 생물학적 활성을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 나타내는데 사용된다. 일부 실시양태에서, "활성제"는 제약 유용성을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 예를 들어, 활성제는 항신경변성 치료제일 수 있다.
- [0066] 용어 "치료 유효량"은 인간 또는 비-인간 환자에게 투여시, 예를 들어 증상의 개선, 질환 진행의 둔화, 또는 질환의 예방과 같은 치료 이익을 제공하는데 효과적인 양을 의미하며, 치료 유효량은 HDAC 활성의 억제에 대해 반응성인 질환의 증상을 감소시키는데 충분한 양일 수 있다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "히스톤 데아세틸라제" 및 "HDAC"는 단백질 (예를 들어, 히스톤 또는 튜불린)의 리신 잔기의 ϵ -아미노 기로부터 N^ϵ -아세틸 기를 제거하는 효소의 패밀리 중 임의의 하나를 지칭하도록 의도된다. 문맥에 의해 달리 나타내지 않는 한, 용어 "히스톤"은 임의의 종으로부터의 H1, H2A, H2B, H3, H4 및 H5를 비롯한 임의의 히스톤 단백질을 지칭하도록 의도된다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제는 HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-9 및 HDAC-10을 포함하나 이에 제한되지는 않는 인간 HDAC이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제는 HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7 및 HDAC-9로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제는 부류 IIa HDAC이다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제는 HDAC-4이다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제는 HDAC-5이다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제는 원충 또는 진균 공급원으로부터 유래된다.
- [0068] 용어 "히스톤 데아세틸라제 억제제" 및 "히스톤 데아세틸라제의 억제제"는 히스톤 데아세틸라제와 상호작용할

수 있고 그의 효소 활성을 억제할 수 있는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미하도록 의도된다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애" 또는 "히스톤 데아세틸라제에 의해 매개되는 상태 또는 장애"는 HDAC 및/또는 HDAC의 작용이, 예를 들어 그 상태의 발병, 진행, 발현 등에 중요하거나 필요한 상태 또는 장애, 또는 HDAC 억제제 (예컨대 예를 들어, 트리코스타틴 A)에 의해 치료되는 것으로 공지되어 있는 상태를 지칭한다.

[0070] 용어 "효과"는 세포 표현형 또는 세포 증식에서의 변화 또는 변화의 부재를 기재한다. "효과"는 또한 HDAC의 촉매 활성에서의 변화 또는 변화의 부재를 기재할 수 있다. "효과"는 또한 HDAC 및 천연 결합 파트너 사이의 상호작용에서의 변화 또는 변화의 부재를 기재할 수 있다.

[0071] 용어 "히스톤 데아세틸라제 효소 활성을 억제하는"은 단백질, 예컨대 비제한적으로 히스톤 또는 튜불린으로부터 아세틸 기를 제거하는 히스톤 데아세틸라제의 능력을 감소시키는 것을 의미하도록 의도된다. 히스톤 데아세틸라제의 활성을 억제되지 않은 효소의 그것의 50%로 감소시키는 억제제의 농도가 IC₅₀ 값으로서 결정된다. 일부 실시양태에서, 이러한 히스톤 데아세틸라제 활성의 감소는 적어도 50%, 예컨대 적어도 약 75%, 예를 들어 적어도 약 90%이다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제 활성은 적어도 95%만큼, 예컨대 적어도 99%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 100 나노몰 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 100 나노몰 내지 1 마이크로몰의 IC₅₀ 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 1 내지 25 마이크로몰의 IC₅₀ 값을 갖는다.

[0072] 일부 실시양태에서, 이러한 억제제는 특이적이며, 즉, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 또 다른 관련되지 않은 생물학적 효과를 생성하는데 필요한 억제제의 농도보다 낮은 농도에서 단백질로부터 아세틸 기를 제거하는 히스톤 데아세틸라제의 능력을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제 억제 활성에 필요한 억제제의 농도는 관련되지 않은 생물학적 효과를 생성하는데 필요한 농도보다 적어도 2배 낮고, 예컨대 적어도 5배 낮고, 예를 들어 적어도 10배 낮고, 예컨대 적어도 20배 낮다.

[0073] "치료" 또는 "치료하는"은

[0074] a) 질환의 예방, 즉, 질환의 임상적 증상이 발병하지 않게 하는 것;

[0075] b) 질환을 억제하는 것;

[0076] c) 임상적 증상의 발병을 늦추거나 또는 정지시키는 것; 및/또는

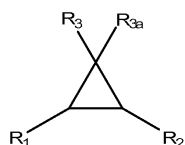
[0077] d) 질환을 경감시키는 것, 즉, 임상적 증상이 퇴행하도록 하는 것

[0078] 을 비롯한 환자에서의 질환 상태의 임의의 치료를 의미한다.

[0079] "대상체" 또는 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되었던 또는 대상이 될 동물, 예컨대 포유동물을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료 및 수의학적 용도 둘 다에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이고; 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0080] 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0081] <화학식 I>



[0082]

[0083] 상기 식에서,

[0084] R₁ 및 R₂는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

- [0085] R₃은 -COOH, -C(O)NH(OH) 및 -N(OH)C(O)R₄로부터 선택되고;
- [0086] R_{3a}는 수소, 및 할로로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고;
- [0087] R₄는 수소 및 저급 알킬로부터 선택되고;
- [0088] 여기서 R₁ 및 R₂가 둘 다 페닐이고 R_{3a}가 수소인 경우에, R₃은 -N(OH)C(O)H 또는 -C(O)NH(OH)이다.
- [0089] 일부 실시양태에서, R₁은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 -R₁₁, -OR₁₂, 할로, -NR₁₂R₁₃, -C(O)R₁₂, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -OC(O)R₁₂, -OC(O)OR₁₁, -OC(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₃C(O)R₁₂, -NR₁₃C(O)OR₁₁, -NR₁₃C(O)NR₁₂R₁₃, -S(O)R₁₁, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₂R₁₃ 및 -NR₁₃SO₂R₁₁로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서
- [0090] R₁₁은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알케닐 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0091] R₁₂는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;
- [0092] R₁₃은 수소 및 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다.
- [0093] 일부 실시양태에서, R₁은 -R₁₁, -OR₁₂, 할로, -C(O)R₁₂, -NR₁₂R₁₃ 및 -NR₁₃SO₂R₁₁로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0094] 일부 실시양태에서, R₁은
- [0095] 할로,
- [0096] 저급 알킬,
- [0097] 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 페닐 및 벤질옥시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 아릴,
- [0098] 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴,
- [0099] (시클로알킬)술폰아미도, 및
- [0100] 할로, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬
- [0101]로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0102] 일부 실시양태에서, R₁은 할로, 저급 알킬, 옥사졸-2-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 1H-피라졸-1-일, (시클로알킬)술폰아미도, 1H-이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 페닐, 헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 페닐이고, 이들 각각은 할로, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 페닐, 시클로알킬, 벤질, 벤질옥시 및 피롤리딘-1-일로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.
- [0103] 일부 실시양태에서, R₁은 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-(1-벤질-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐, 3-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐, 4-(4-

(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리다진-3-일)페닐, 4-(피리다진-4-일)페닐, 4-(1H-이미다졸-1-일)페닐, 4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(1H-피라졸-1-일)페닐, 4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐, 4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐, 3-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(옥사졸-2-일)페닐, 4-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-페닐옥사졸-5-일)페닐, 4-(시클로프로판술폰아미도)페닐, 4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)페닐, 4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐, 4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐, 3'-(벤질옥시)비페닐-4-일, 3-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피리다진-2(1H)-일)페닐, 3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐, 4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐, 4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐 및 3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐로부터 선택된다.

[0104] 일부 실시양태에서, R_1 은 4-(1-벤질-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐, 4-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)페닐, 4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리다진-3-일)페닐, 4-(피리다진-4-일)페닐, 4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐, 3-클로로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 3-플루오로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐, 4-(1H-피라졸-1-일)페닐, 3-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(옥사졸-2-일)페닐, 4-(옥사졸-5-일)페닐, 4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐, 4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐 및 3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐로부터 선택된다.

[0105] 일부 실시양태에서, R_1 은 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일, 2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일, 1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피리다진-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 피롤로[1,2-a]피리미딘-4-일, 1,5-나프티리딘-4-일, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일 및 1-옥소-이소인돌린-5-일로부터 선택되고, 이들 각각은 할로, 및 1, 2 또는 3개의 할로 기로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.

[0106] 일부 실시양태에서, R_1 은 $-R_{11}$, $-OR_{12}$, 할로 및 $-NR_{13}SO_2R_{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0107] 일부 실시양태에서, R_1 은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-4-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 벤조[d]옥사졸-6-일 및 티아졸-5-일로부터 선택되고, 이들 각각은 $-R_{11}$, $-OR_{12}$, 할로 및 $-NR_{13}SO_2R_{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0108] 일부 실시양태에서, R_1 은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-4-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 벤조[d]옥사졸-6-일 및 티아졸-5-일로부터 선택되고, 이들 각각은 할로, 저급 알킬, 2,2,2-트리플루오로에틸아미노, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, 저급 알킬로 임의로 치환된 1H-피라졸-1-일, 저급 알킬 또는 할로로 임의로 치환된 피리미딘-2-일, 저급 알킬로 임의로 치환된 옥사졸-5-일, 저급 알킬로 임의로 치환된 피페라진-1-일, 2,2,2-트리플루오로에틸로 임의로 치환된 피페리딘-4-일, 및 저급 알킬 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 피리딘-2-일로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.

[0109] 일부 실시양태에서, R_1 은 2-시클로프로필피리딘-4-일, 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일, 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일, 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일, 2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리딘-4-일, 6-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리딘-3-일, 6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일, 6-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일, 6-(5-클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일, 2,6-디시클로프로필피리딘-4-일, 6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일, 2-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-시클로프로필피리딘-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일, 1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일, 1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일, 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일, 1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일, 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 2-시클로프로필피리미드-5-일, 3-시클로프로필피리미드-5-일, 피리다진-4-일, 6-시클로프로필피리다진-4-일, 벤조[d]이속사졸-3-일, 2-이소프로필벤조[d]옥사졸-6-일 및 2-메틸티아졸-5-일로부터 선택된다.

[0110] 일부 실시양태에서, R_2 는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $-R_{21}$, $-OR_{22}$, 할로 및 $-NR_{23}SO_2R_{21}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 여기서

[0111] R_{21} 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0112] R_{22} 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0113] R_{23} 은 수소 및 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택된다.

[0114] 일부 실시양태에서, R_2 는 시클로헥실, 티오펜-2-일, 티아졸-5-일 및 페닐로부터 선택되고, 이들 각각은 $-R_{21}$, $-OR_{22}$ 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0115] 일부 실시양태에서, R_2 는 티오펜-2-일 또는 페닐이고, 이들 각각은 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리플루오로메틸 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0116] 일부 실시양태에서, R_2 는 페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-플루오로페닐, 5-메틸티오펜-2-일, 3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일, 5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일 및 5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일로부터 선택된다.

[0117] 일부 실시양태에서, R_2 는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐 및 4-플루오로페닐로부터 선택된다.

[0118] 일부 실시양태에서, R_2 는 페닐이다.

[0119] 일부 실시양태에서, R_3 은 $-C(O)NH(OH)$ 및 $-N(OH)C(O)R_4$ 로부터 선택된다.

[0120] 일부 실시양태에서, R_3 은 $-C(O)NH(OH)$ 이다.

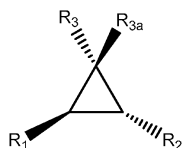
[0121] 일부 실시양태에서, R_3 은 $-N(OH)C(O)R_4$ 이고, 여기서 R_4 는 수소이다.

[0122] 일부 실시양태에서, R_3 은 $-N(OH)C(O)R_4$ 이고, 여기서 R_4 는 메틸이다.

[0123] 일부 실시양태에서, R_{3a} 는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R_{3a} 는 수소 또는 메틸이다.

[0124] 또한, 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0125] <화학식 II>

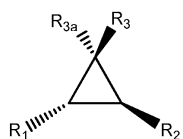


[0126]

[0127] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_{3a} 는 화학식 I의 화합물에 대해 기재된 바와 같다.

[0128] 또한, 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0129] <화학식 III>

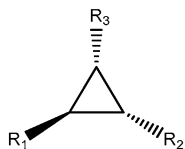


[0130]

[0131] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_{3a} 는 화학식 I의 화합물에 대해 기재된 바와 같다.

[0132] 또한, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0133] <화학식 IV>

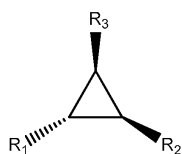


[0134]

[0135] 상기 식에서, R₁, R₂ 및 R₃은 화학식 I의 화합물에 대해 기재된 바와 같다.

[0136] 또한, 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0137] <화학식 V>



[0138]

[0139] 상기 식에서, R₁, R₂ 및 R₃은 화학식 I의 화합물에 대해 기재된 바와 같다.

[0140] 또한,

[0141] 트랜스-N-히드록시-2,3-디페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0142] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-시클로헥실-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0143] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-(2-이소프로폭시페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0144] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0145] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0146] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(2-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0147] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(3-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0148] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0149] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-o-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

[0150] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-m-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

[0151] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-p-톨릴시클로프로판카르복스아미드;

[0152] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(시클로프로판술폰아미도)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0153] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-시클로헥틸-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0154] (1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0155] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(피리미딘-5-일)시클로프로판카르복스아미드;

[0156] (1R, 2R, 3R)-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0157] (1R, 2R, 3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

[0158] (1S, 2R, 3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카

르복스아미드;

- [0159] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(피리다진-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0160] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0161] $(1S, 2R, 3R)$ -2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;
- [0162] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;
- [0163] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0164] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0165] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0166] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-(1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0167] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-(2-이소프로필벤조[d]옥사졸-6-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0168] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-(3-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0169] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0170] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0171] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0172] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(4-(2-페닐옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0173] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0174] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0175] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0176] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(4-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0177] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(4-(5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0178] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-3-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0179] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-4-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0180] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-2-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0181] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0182] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0183] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0184] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0185] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(2-시클로프로필이소인돌린-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0186] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(3'-(벤질옥시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0187] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4'-(9H-카르바졸-9-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0188] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-(4-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카

르복스아미드;

- [0189] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0190] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0191] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0192] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0193] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0194] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(3-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0195] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0196] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0197] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0198] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(4-(옥사졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0199] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -N-히드록시-2-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0200] $(1R^*, 2S^*, 3S^*)$ -2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-1-메틸-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0201] $(1R^*, 2R^*, 3R^*)$ -2-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0202] $(1R, 2R, 3R)$ -N-히드록시-2-페닐-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0203] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(4-(1-벤질-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0204] $(1S, 2R, 3R)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0205] $(1S, 2R, 3S)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-1-메틸-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0206] $(1S, 2R, 3R)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0207] $(1S, 2R, 3R)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0208] $(1S, 2R, 3R)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(이소프로필(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0209] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0210] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(벤조[d]이속사졸-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0211] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(6-시클로프로필피리다진-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0212] $(1S, 2R, 3R)$ -2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0213] $(1S, 2R, 3R)$ -2-(6-(5-클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;
- [0214] $(1R, 2R, 3R)$ -2-(5-클로로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;

- [0215] (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-3-(6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;
- [0216] (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0217] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0218] (1R,2R,3R)-2-(5-클로로-6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0219] (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리딘-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0220] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0221] (1R,2R,3R)-2-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0222] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0223] (1R,2R,3R)-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0224] (1R,2R,3S)-N-히드록시-2-(2-메틸티아졸-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0225] (1R,2R,3R)-2-(8-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0226] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0227] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0228] (1R,2R,3R)-2-(1-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0229] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0230] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0231] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0232] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0233] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(피롤로[1,2-a]피리미딘-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0234] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1,5-나프티리딘-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0235] (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(2-메틸티아졸-5-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0236] (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0237] (1R,2R,3R)-2-(1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드;
- [0238] (1S,2R,3S)-2-(3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0239] (1S,2S,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0240] (1S,2S,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(5-메틸티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;

- [0241] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-o-톨릴시클로프로판카르복스아미드;
- [0242] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0243] (1S,2R,3R)-2-(2-클로로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0244] (1R,2R,3R)-2-(3-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0245] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-m-톨릴시클로프로판카르복스아미드;
- [0246] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0247] (1R,2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0248] (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드;
- [0249] (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0250] (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(5-메틸티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드;
- [0251] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드;
- [0252] (1R,2R,3R)-2-(3-클로로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드; 및
- [0253] (1R,2R,3R)-2-(3-플루오로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드
- [0254]로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0255] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 방법은 당업자에게 명백할 것이며, 적합한 절차는 예를 들어 하기 실시예, 및 본원에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.
- [0256] 또한, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제는 부류 IIa HDAC이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제는 HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7 및 HDAC-9로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 억제는 세포 내에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 부류 II 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 것에 대해 선택적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HDAC-4 및/또는 HDAC-5의 선택적 억제제이다.
- [0257] 또한, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애의 치료 방법이 제공된다.
- [0258] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 신경변성 병리상태를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 신경변성 병리상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 신경변성 병리상태의 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0259] 일부 실시양태에서, 신경변성 병리상태는 알츠하이머병, 파킨슨병, 뉴런 핵내 붕괴체 질환 (NIID), 치상핵적핵 담창구이상하핵 위축 (DRPLA), 프리드라이히 운동실조, 루벤스타인-테이비 증후군, 및 폴리글루타민병, 예컨대 헌팅턴병; 척수소뇌성 운동실조 1 (SCA 1), 척수소뇌성 운동실조 7 (SCA 7), 발작, 선조체흑질 변성, 진행성 핵상 마비, 염전근 이상긴장증, 연속성 사경, 이상운동증, 가족성 진전, 질 드 라 투렛 증후군, 미만성 루이 소체 질환, 진행성 핵상 마비, 픽병, 원발성 측삭 경화증, 진행성 신경 근육 위축, 척수성 근육 위축, 비후성 간질성 다발신경병증, 색소성 망막염, 유전성 시신경 위축, 유전성 경직성 하반신마비, 샤이-드래거 증후군, 케네디병, 단백질-응집-관련 신경변성, 마차도-요셉병, 해면상 뇌병증, 프리온-관련 질환, 다발성 경화증 (MS), 진행성 핵상 마비 (스틸-리차드슨-울스제위스키병), 할리보르텐-스파츠병, 진행성 가족성 근간대성 간질, 소뇌 변성, 샤이-드래거 증후군, 운동 뉴런 질환, 베르드니히-호프만병, 볼파르트-쿠겔베르그-벨란더병, 샤르코-마리-투스병, 데제린-소타스병, 색소성 망막염, 레베이병, 진행성 전신 경화증, 피부근염 및 혼합 결합 조직 질환으로부터 선택된다.

- [0260] 일부 실시양태에서, 신경변성 병리상태는 안구의 급성 또는 만성 변성 질환이다. 안구의 급성 또는 만성 변성 질환은 녹내장, 건성 연령-관련 황반 변성, 색소성 망막염 및 다른 형태의 유전변성 망막 질환, 망막 박리, 황반 주름, 외부 망막에 영향을 미치는 허혈, 당뇨병성 망막병증 및 망막 허혈과 연관된 세포 손상, 레이저 요법과 연관된 손상, 안구 신생혈관성, 당뇨병성 망막병증, 홍채 홍조, 포도막염, 푸크스 이색성 홍채모양체염, 신생혈관 녹내장, 각막 신생혈관화, 망막 허혈, 맥락막 혈관 기능부전, 맥락막 혈전증, 경동맥 허혈, 좌상성 안구 손상, 미숙아 망막병증, 망막 정맥 폐쇄, 증식성 유리체망막병증, 각막 혈관신생, 망막 미세혈관병증 및 망막 부종을 포함한다.
- [0261] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 섬유화 질환, 예컨대 간 섬유증, 낭성 섬유증, 간경변증, 및 섬유화 피부 질환, 예를 들어 비후성 반흔, 켈로이드 및 듀피트렌 구축을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 섬유화 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 섬유화 질환의 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0262] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 심리 장애, 예컨대 우울증, 양극성 질환 및 치매를 포함한다. 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 우울증을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 심리 장애, 예컨대 우울증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 심리 장애, 예컨대 우울증의 치료 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애 및 양극성 장애로부터 선택된다.
- [0263] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 불안을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 불안의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 불안의 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0264] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 정신분열증을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 정신분열증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 정신분열증의 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0265] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 운동 뉴런 질환, 근육 위축/근육 소모 장애 또는 근위축성 측삭 경화증 (ALS)을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 운동 뉴런 질환, 근육 위축/근육 소모 장애 또는 근위축성 측삭 경화증 (ALS)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 운동 뉴런 질환, 근육 위축/근육 소모 장애 또는 근위축성 측삭 경화증 (ALS)의 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0266] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 심혈관 상태를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 심혈관 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 심혈관 상태의 치료 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 심혈관 상태는 심근병증, 심장 비대증, 심근 허혈, 심부전, 심장 재협착 및 동맥경화증으로부터 선택된다.
- [0267] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 암을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 암의 치료 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종, 췌장암, 결장직장암, 간세포성 암종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 전립선의 호르몬 불응성 암, 및 백혈병, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두경부암, 신암, 위암, 뇌암, B-세포 림프종, 말초 T-세포 림프종, 및 피부 T-세포 림프종으로부터 선택된다. 일부 추가 실시양태에서, 암은 하기 암 유형으로부터 선택된다. 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 파오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, VIP종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 세관성 선종, 융모성 선종, 파오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장

(선암종, 율름 종양 [신모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간세포암, 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 [송과체종], 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전종양 자궁경부 이행성증), 난소 (난소 암종 [장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아성 횡문근육종), 난관 (암종); 혈액: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종; 및 암을 치료하기 위한 종양의 조사 전에, 조사 동안, 또는 조사 후에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 것에 의한, 방사선요법에 대한 종양의 감작.

[0268] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 면역 조절에 의해 치료가능한 상태 또는 장애를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 면역 조절에 의해 치료가능한 상태 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 면역 조절에 의해 치료가능한 상태 또는 장애의 치료 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 면역 조절에 의해 치료가능한 상태 또는 장애는 천식, 과민성 장 증후군, 크론병, 폐양성 결장염, 장 운동 장애, 고혈압, 류마티스 관절염, 골관절염, 소아 만성 관절염, 이식편 대 숙주 질환, 건선, 척추관절병증, 염증성 장 질환, 알콜성 간염, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 막성 사구체병증, 추간관성 통증, 전신 홍반성 루푸스, 알레르기성 장 질환, 복강 질환, 기관지염, 남성 섬유증, 류마티스 척추염, 골관절염, 포도막염, 근실질염, 및 결막염, 허혈성 장 질환, 건선, 습진, 피부염, 패혈성 관절염, 통풍, 가성통풍, 소아 관절염, 스틸병, 헤노흐-셴라인 자반증, 건선성 관절염, 근육통, 반응성 관절염 (라이터 증후군), 혈액색소증, 베게너 육아종증, 가족성 지중해열 (FMF), HBDS (고이뮤노글로불린혈증 D 및 주기열 증후군), TRAPS (TNF-알파 수용체 연관 주기열 증후군), 만성 폐쇄성 폐 질환, 신생아-발병 다기관 염증성 질환 (NOMID), 크리오피린-연관 주기성 증후군 (CAPS), 및 가족성 한랭 자가염증성 증후군 (FCAS)으로부터 선택된다.

[0269] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 알레르기성 질환을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 알레르기성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 알레르기성 질환의 치료 방법이 또한 제공된다. 알레르기성 질환은 호흡기 알레르기성 질환, 예컨대 알레르기성 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴, 호산구성 폐렴, 괴혈리 증후군, 만성 호산구성 폐렴, 지연형 과민증, 간질성 폐 질환 (ILD), 특발성 폐 섬유증, 다발근염, 피부근염, 전신 아나필락시스, (예를 들어, 페니실린 또는 세팔로스포린에 대한) 약물 알레르기, 및 곤충 자상 알레르기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0270] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 감염성 질환, 예컨대 진균 감염, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 및 원충 감염, 예를 들어 말라리아, 편모충증, 리슈마니아증, 샤가병, 이질, 톡소플라스마증 및 콕시디아증을 포함한다. 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 말라리아를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 감염성 질환, 예컨대 말라리아의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 감염성 질환, 예컨대 말라리아의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0271] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 자폐증 또는 레트 증후군을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 자폐증 또는 레트 증후군의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 자폐증 또는 레트 증후군의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0272] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 혈액 장애, 예컨대 지중해빈혈, 빈혈 및 겸상 적혈구성 빈혈을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 혈액 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효

량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 혈액 장애의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0273] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 대사 질환, 예컨대 당뇨병전기 또는 당뇨병 (제I형 또는 제II형)을 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 대사 질환, 예컨대 당뇨병전기 또는 당뇨병 (제I형 또는 제II형)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 대사 질환, 예컨대 당뇨병전기 또는 당뇨병 (제I형 또는 제II형)의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0274] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 또한 전구 세포/줄기 세포 기반 요법에 의해 치료될 수 있는 장애, 예컨대: 당뇨병에 관련된 장애 (기관 부전, 간경변증 및 간염); 뇌에서의 전구 세포의 조절 이상과 연관된 중추 신경계 (CNS) 장애 (예를 들어, 외상후 스트레스 장애 (PTSD); 종양 (예를 들어, 망막모세포종); 림프교세포 전구 세포에 영향을 미치는 장애 (예를 들어, 성상세포종 및 상의 세포 종양); 다발성 경화증; 탈수초성 장애, 예컨대 백질이영양증; 백질 손실과 연관된 신경병증; 및 소뇌 장애, 예컨대 운동실조; 및 후각 전구체 장애 (예를 들어, 무후각성 상태)를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 전구 세포/줄기 세포 기반 요법으로의 치료 전에, 치료 동안, 또는 치료 후에 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 장애의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0275] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 상피 세포 및 중간엽 세포의 증식과 관련된 장애 (예를 들어, 종양, 상처 치유 및 수술)를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 상피 세포 및 중간엽 세포의 증식과 관련된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 상피 세포 및 중간엽 세포의 증식과 관련된 장애의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0276] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 골 전구체 (예를 들어, 골모세포 및 파골세포)의 증식과 관련된 장애, 모발 및 표피 전구체와 관련된 장애 (예를 들어, 탈모, 피부 종양, 피부 재생, 화상 및 미용 성형); 및 폐경기 동안의 골 손실과 관련된 장애를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 골 전구체의 증식과 관련된 장애, 모발 및 표피 전구체와 관련된 장애, 또는 골 손실과 관련된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 골 전구체의 증식과 관련된 장애, 모발 및 표피 전구체와 관련된 장애, 또는 골 손실과 관련된 장애의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0277] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 따른 HDAC 억제 후에 다른 치료에 대해 혈액 세포가 감작화되는 바이러스성 장애이다.

[0278] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여한 후, TNFα 또는 다른 면역 조절제로 공동-치료될 수 있는 면역 장애이다.

[0279] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 이식편 거부 또는 이식 거부를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 이식편 거부 또는 이식 거부의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 이식편 거부 또는 이식 거부의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0280] 일부 실시양태에서, HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애는 산화질소 (NO) 조절과 관련된 혈압 장애 (예를 들어, 고혈압, 발기 기능장애, 천식; 및 녹내장으로서의 안구 장애)를 포함한다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 산화질소 (NO) 조절과 관련된 혈압 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 산화질소 (NO) 조절과 관련된 혈압 장애의 치료 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 상태 또는 장애는 심장 비후성 장애이다. 따라서, HDAC에 의해 매개되는 심장 비후성 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HDAC에 의해 매개되는 심장 비후성 장애의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0281] 또한, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체에게 주어진 유일한 활성제인

치료 방법이 제공되며, 이는 또한 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 하나 이상의 추가의 활성제와 조합되어 대상체에게 제공되는 치료 방법을 포함한다.

- [0282] 일반적으로, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유사한 유용성을 제공하는 작용제에 대한 허용되는 투여 방식 중 임의의 것에 의해 치료 유효량으로 투여될 것이다. 화합물, 즉 활성 성분의 실제 양은 치료할 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용되는 화합물의 효능, 투여 경로 및 형태, 및 당업자에게 널리 공지된 다른 요인과 같은 여러 요인에 따를 것이다. 약물은 적어도 1일 1회, 예컨대 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다.
- [0283] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제약 조성물로서 투여된다. 따라서, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 담체, 아주반트 및 부형제로부터 선택된 하나 이상의 제약상 허용되는 비히클과 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0284] 제약상 허용되는 비히클은 치료할 동물에 투여하기에 적합하도록 만드는데 충분히 높은 순도이며 충분히 낮은 독성이어야 한다. 비히클은 불활성일 수 있거나, 또는 이것은 제약적 이익을 가질 수 있다. 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 관련하여 사용된 비히클의 양은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 용량 당 투여를 위한 물질의 실제적 양을 제공하기에 충분하다.
- [0285] 예시적인 제약상 허용되는 담체 또는 그의 성분은 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 메틸 셀룰로스; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 고체 윤활제, 예컨대 스테아르산 및 스테아르산마그네슘; 황산칼슘; 합성 오일; 식물성 오일, 예컨대 팜코 오일, 목화씨 오일, 참깨 오일, 올리브 오일 및 옥수수 오일; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 포스페이트 완충 용액; 유화제, 예컨대 트윈스(TWEENS); 습윤제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트; 착색제; 향미제; 타정제; 안정화제; 항산화제; 보존제; 발열원 무함유 물; 등장성 염수; 및 포스페이트 완충 용액이다.
- [0286] 임의적인 활성제가 제약 조성물에 포함될 수 있으며, 이는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 활성을 실질적으로 방해하지 않는다.
- [0287] 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효 농도는 적합한 제약상 허용되는 비히클과 혼합된다. 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 불충분한 용해도를 나타내는 경우에는 화합물을 가용화하는 방법을 이용할 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 공용매, 예컨대 디메틸설폭사이드(DMSO)의 사용, 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)의 사용, 또는 수성 중탄산나트륨 중의 용해를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0288] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 혼합 또는 추가시, 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀전 등일 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 비히클 중 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용해도를 비롯한 여러 요인에 따라 달라진다. 치료할 질환의 증상을 개선하는데 충분한 유효 농도는 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0289] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로, 국소로, 비경구로, 정맥내로, 근육내 주사에 의해, 흡입 또는 분무에 의해, 설하로, 경피로, 협측 투여를 통해, 직장으로, 안구 용액으로서, 또는 다른 수단에 의해 투여량 단위 제제로 투여될 수 있다.
- [0290] 제약 조성물은 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르와 같이 경구 사용을 위해 제제화될 수 있다. 경구 사용하기 위한 제약 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 하나 이상의 작용제, 예컨대 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 경구 제약 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 0.1 내지 99% 함유한다. 일부 실시양태에서, 경구 제약 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 적어도 5% (중량%) 함유한다. 일부 실시양태는 25% 내지 50% 또는 5% 내지 75%의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.
- [0291] 경구 투여되는 제약 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 현탁액, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 시럽 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 제약상 허용되는 담체는 당업계에 널리 공지되어 있다. 경구 제약 조성

물은 보존제, 향미제, 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린, 맛-차폐제, 및 착색제를 함유할 수 있다.

- [0292] 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁액에 대한 전형적인 담체 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제약 조성물은 또한 완화제를 함유할 수 있다.
- [0293] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르와 같은 경구용 액체 제제 중에 혼입될 수 있다. 추가로, 이러한 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 제약 조성물은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과의 구성을 위한 무수 제품으로 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 통상적인 첨가제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당, 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 및 식용 경화 유지), 유화제 (예를 들어, 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트 또는 아카시아), 비-수성 비히클 (이는 식용 오일 (예를 들어, 아몬드 오일, 분별 코코넛 오일, 실릴 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알콜)을 포함할 수 있음), 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 및 소르브산)를 함유할 수 있다.
- [0294] 현탁액에 대해, 전형적인 현탁화제는 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 아비셀(AVICEL) RC-591, 트라가칸트 및 알긴산나트륨을 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하며; 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및 벤조산나트륨을 포함한다.
- [0295] 수성 현탁액은 활성 물질(들)을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 겔 및 아카시아 겔; 분산제 또는 습윤제이며; 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 대체물, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 대체물일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트를 함유할 수 있다.
- [0296] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀에 활성 성분을 현탁시켜 제제화할 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 설명된 것들, 및 향미제를 첨가하여 맛우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 제약 조성물은 향산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0297] 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 땅콩 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액상 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 겔, 예를 들어 아카시아 겔 또는 트라가칸트 겔, 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 무수물, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다.
- [0298] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 언급된 것들에 의해 예시된다.
- [0299] 정제는 전형적으로 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토스 및 셀룰로스; 결합제, 예컨대 진분, 젤라틴 및 수크로스; 봉해제, 예컨대 진분, 알긴산 및 크로스카르멜로스; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석과 같은 통상적인 제약상 허용되는 보조제를 포함한다. 활택제, 예컨대 이산화규소를 사용하여 분말 혼합물의 유동 특성을 개선시킬 수 있다. 착색제, 예컨대 FD&C 염료를 외관을 위해 첨가할 수 있다. 감미제 및 향미제, 예컨대 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일향이 씹는 정제에 유용한 아주반트일 수 있다. 캡슐 (지효성 또는 지속 방출 제제 포함)은 전형적으로 하나 이상의 상기 개시된 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 종종 맛, 가격 및 저장 안정성과 같은 부차적인 고려사항에 따른다.
- [0300] 이러한 제약 조성물은 또한 전형적으로 pH 또는 시간-의존성 코팅으로 통상의 방법에 의해 코팅되어, 화합물 또

는 그의 제약상 허용되는 염이 원하는 국소 적용의 부근의 위장관에서 방출되거나 또는 원하는 작용을 연장하기 위해 다양한 시점에 방출되도록 할 수 있다. 이러한 투여 형태는 전형적으로 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 유드라짓(Eudragit) 코팅, 왁스 및 셀락 중 하나 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0301] 경구 사용을 위한 제약 조성물은 또한 경질 젤라틴 캡슐 (여기서, 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합됨) 또는 연질 젤라틴 캡슐 (여기서, 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합됨)로 존재할 수 있다.
- [0302] 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 것에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은 비-독성의 비경구로 허용되는 비히클 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 중 하나는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균된 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 유용할 수 있다.
- [0303] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 멸균 매질 중에서 비경구로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 경막내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 사용되는 비히클 및 농도에 따라, 비히클에 현탁되거나 또는 용해될 수 있다. 유리하게는, 아주반트, 예컨대 국소 마취제, 보존제 및 완충제를 상기 비히클에 용해시킬 수 있다. 비경구 투여를 위한 많은 제약 조성물에서, 담체는 전체 조성물의 90 중량% 이상을 차지한다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여를 위한 담체는 프로필렌 글리콜, 에틸 올레에이트, 피롤리돈, 에탄올 및 참깨 오일로부터 선택된다.
- [0304] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이러한 제약 조성물은 약물을 보통 온도에서는 고체이지만 직장내 온도에서는 액체이며 따라서 직장에서 용융하여 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0305] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 겔, 크림 및 로션 형태로, 예컨대 안구 내의 피부 및 점막에의 국소 적용과 같은 국부 또는 국소 적용, 및 안구에의 적용을 위해 제제화될 수 있다. 국소 제약 조성물은, 예를 들어 용액, 크림, 연고, 겔, 로션, 밀크, 클렌저, 모이스처라이저, 스프레이, 피부 패치 등을 비롯한 임의의 형태일 수 있다.
- [0306] 이러한 용액은 적절한 염을 사용하여 pH 5-7의 0.01%-10% 등장성 용액으로 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 경피 패치로서 경피 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0307] 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 국소 제약 조성물을, 예를 들어 물, 알콜, 알로에 베라 겔, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 미네랄 오일, 프로필렌 글리콜, PPG-2 미리스틸 프로피오네이트 등과 같은 당업계에 널리 공지된 다양한 담체 물질과 혼합할 수 있다.
- [0308] 국소 담체에서의 사용에 적합한 다른 물질은, 예를 들어 피부연화제, 용매, 습윤제, 증점제 및 분말을 포함한다. 단독으로 또는 하나 이상의 물질의 혼합물로서 사용될 수 있는 이러한 유형의 물질 각각의 예는 다음과 같다.
- [0309] 대표적인 피부연화제는 스테아릴 알콜, 글리세릴 모노리시놀레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로판-1,2-디올, 부탄-1,3-디올, 민크 오일, 세틸 알콜, 이소-프로필 이소스테아레이트, 스테아르산, 이소-부틸 팔미테이트, 이소세틸 스테아레이트, 올레일 알콜, 이소프로필 라우레이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레에이트, 옥타데칸-2-올, 이소세틸 알콜, 세틸 팔미테이트, 디메틸폴리실록산, 디-n-부틸 세바케이트, 이소-프로필 미리스테이트, 이소-프로필 팔미테이트, 이소-프로필 스테아레이트, 부틸 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 라놀린, 참깨 오일, 코코넛 오일, 아라키스 오일, 피마자 오일, 아세틸화 라놀린 알콜, 석유, 미네랄 오일, 부틸 미리스테이트, 이소스테아르산, 팔미트산, 이소프로필 리놀레에이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 데실 올레에이트 및 미리스틸 미리스테이트를 포함하고; 추진제는 예컨대 프로판, 부탄, 이소-부탄, 디메틸 에테르, 이산화탄소 및 아산화질소이고; 용매는 예컨대 에틸 알콜, 메틸렌 클로라이드, 이소-프로판올, 피마자 오일, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸 술폰, 디메틸 포름아미드, 테트라히드로푸란이고; 습윤제는 예컨대 글리세린, 소르비톨, 나트륨

2-피롤리돈-5-카르복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트 및 젤라틴이고; 분말은 예컨대 백악, 활석, 풀러토, 카올린, 전분, 검, 콜로이드성 이산화규소, 나트륨 폴리아크릴레이트, 테트라 알킬 암모늄 스택타이트, 트리알킬 아릴 암모늄 스택타이트, 화학적으로 변형된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 유기적으로 변형된 몬모 킬로나이트 점토, 수소화 알루미늄 실리케이트, 발연 실리카, 카르복시비닐 중합체, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 및 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트이다.

- [0310] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 국소 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜 콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.
- [0311] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 전신 전달의 달성에 유용한 다른 제약 조성물에는 설하, 협측 및 비내 투여 형태가 포함된다. 이러한 제약 조성물은 전형적으로 하나 이상의 가용성 충전제 물질, 예컨대 수크로스, 소르비톨 및 만니톨, 및 결합제, 예컨대 아카시아, 미세결정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 상기 개시된 활택제, 윤활제, 감미제, 착색제, 향산화제 및 향미제가 또한 포함될 수 있다.
- [0312] 흡입을 위한 제약 조성물은 전형적으로 건조 분말로서 투여될 수 있는 용액, 현탁액 또는 에멀전 형태로 제공되거나, 또는 통상적인 추진제 (예를 들어, 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄)를 사용하여 에어로졸 형태로 제공될 수 있다.
- [0313] 제약 조성물은 또한 임의로 활성 증진제를 포함할 수 있다. 활성 증진제는 다양한 방식으로 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 효과를 증진시키거나 또는 그와는 무관한 기능을 갖는 광범위한 분자로부터 선택될 수 있다. 특정한 부류의 활성 증진제는 피부 침투 증진제 및 흡수 증진제를 포함한다.
- [0314] 제약 조성물은 또한 다양한 방식으로 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 효과를 증진시키는 기능을 할 수 있는 광범위한 분자로부터 선택될 수 있는 추가의 활성제를 함유할 수 있다. 이들 임의적인 다른 활성제는 존재하는 경우에 전형적으로 제약 조성물 내에서 0.01% 내지 15% 범위의 수준으로 이용된다. 일부 실시양태는 조성물 중 0.1 중량% 내지 10 중량%를 함유한다. 다른 실시양태는 조성물 중 0.5 중량% 내지 5 중량%를 함유한다.
- [0315] 또한, 패키징된 제약 조성물이 제공된다. 이러한 패키징된 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 및 대상체 (전형적으로 인간 환자)를 치료하기 위한 조성물의 사용에 대한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지침서는 HDAC에 의해 매개되는 상태 또는 장애를 앓는 대상체를 치료하기 위한 제약 조성물의 사용에 대한 것이다. 패키징된 제약 조성물은 예를 들어 환자 또는 건강 관리 제공자에게, 또는 패키징된 제약 조성물에서의 라벨로서 처방 정보를 제공하는 것을 포함할 수 있다. 처방 정보는, 예를 들어 효능, 투여량 및 투여, 제약 조성물과 관련된 금기 및 유해 반응 정보를 포함한다.
- [0316] 상기 모든 경우에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단독으로, 혼합물로서, 또는 다른 활성제와 조합되어 투여될 수 있다.
- [0317] 본원에 기재된 방법은 대상체에게 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 헌팅톤병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 작용제, 예컨대 아미트립틸린, 이미프라민, 데스피라민, 노르트립틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 세트랄린, 테트라베나진, 할로페리돌, 클로르프로마진, 티오리다진, 술프리드, 퀘티아핀, 클로자핀 및 리스페리돈 (이에 제한되지는 않음)을 동시에 또는 순서대로 투여하는 것을 포함하는, 헌팅톤병과 관련된 기억 및/또는 인지 장애의 치료를 비롯한 헌팅톤병의 치료 방법을 포함한다. 동시 투여를 사용하는 방법에서, 작용제는 조합 조성물에 존재할 수 있거나, 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 헌팅톤병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 제약 작용제, 예컨대 아미트립틸린, 이미프라민, 데스피라민, 노르트립틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 세트랄린, 테트라베나진, 할로페리돌, 클로르프로마진, 티오리다진, 술프리드, 퀘티아핀, 클로자핀 및 리스페리돈 (이에 제한되지는 않음)을 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 유사하게, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 및 헌팅톤병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 제약 작용제, 예컨대 아미트립틸린, 이미프라민, 데스피라민, 노르트립틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 세트랄린, 테트라베나진, 할로페리돌, 클로르프로마진, 티오리다진, 술프리드, 퀘티아핀, 클로자핀 및 리스페리돈 (이에 제한되지는 않음)을 포함하는 또 다른 조성물을 함유하는 패키징된 제약 조성물이 또한 제공된다.
- [0318] 또한, 대상체에게 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 알츠하이머병의 치료에

사용되는 하나 이상의 추가의 작용제, 예컨대 레미닐, 코그넥스, 아리셉트, 엑셀론, 아카티놀, 네오토로핀, 엘데프릴, 에스트로겐 및 클리오퀴놀 (이에 제한되지는 않음)을 동시에 또는 순서대로 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병과 관련된 기억 및/또는 인지 장애의 치료 방법이 제공된다. 동시 투여를 사용하는 방법에서, 작용제는 조합 조성물에 존재할 수 있거나, 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 알츠하이머병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 제약 작용제, 예컨대 레미닐, 코그넥스, 아리셉트, 엑셀론, 아카티놀, 네오토로핀, 엘데프릴, 에스트로겐 및 클리오퀴놀 (이에 제한되지는 않음)을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 유사하게, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 및 알츠하이머병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 제약 작용제, 예컨대 레미닐, 코그넥스, 아리셉트, 엑셀론, 아카티놀, 네오토로핀, 엘데프릴, 에스트로겐 및 클리오퀴놀 (이에 제한되지는 않음)을 포함하는 또 다른 조성물을 함유하는 패키징된 제약 조성물이 제공된다.

[0319] 또한, 대상체에게 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 암의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 작용제, 예컨대 하기 카테고리의 항종양제 (이에 제한되지는 않음)를 동시에 또는 순서대로 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법이 제공된다:

[0320] (i) 상기 정의된 것들과 동일하거나 상이한 메카니즘에 의해 작용하는 다른 세포 주기 억제제, 예를 들어 시클린 의존성 키나제 (CDK) 억제제, 특히 CDK2 억제제;

[0321] (ii) 세포증식억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 팔록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜), 프로게스토겐 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸, 엑세메스탄), 항프로게스토겐, 항안드로겐 (예를 들어, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트), LHRH 효능제 및 길항제 (예를 들어, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드), 테스토스테론 5.알파.-디히드로리덕타제의 억제제 (예를 들어, 피나스테리드), 항침습제 (예를 들어, 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대 마리마스타트 및 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능의 억제제) 및 성장 인자 기능의 억제제, (이러한 성장 인자는, 예를 들어 혈관 내피 성장 인자, 상피 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 및 간 세포 성장 인자를 포함하고, 이러한 억제제는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함함);

[0322] (iii) 의학 종양학에서 사용되는 항증식성/항신생물성 약물 및 그의 조합물, 예컨대 항대사물 (예를 들어, 항폴레이트제, 예컨대 메토타렉세이트, 플루오로피리미딘, 예컨대 5-플루오로우라실, 퓨린 및 아데노신 유사체, 시토신 아라비노시드); 항종양 항생제 (예를 들어, 안트라시클린, 예컨대 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 미트라마이신); 백금 유도체 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴); 알킬화제 (예를 들어, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부솔판, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아, 티오테파); 항유사분열제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴 및 탁소이드, 예컨대 탁솔, 탁소테레); 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에피도도필로톡신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸);

[0323] (iv) 상기 정의된 것들과 상이한 메커니즘에 의해 작용하는 항혈관신생제 (예를 들어, 수용체 티로신 키나제, 예컨대 Tie-2, 인테그린 .알파.v.베타.3 기능의 억제제, 안지오테라틴, 라족신, 탈리도미드), 및 혈관 표적화 작용제; 및

[0324] (v) 분화제 (예를 들어, 레티노산 및 비타민 D).

[0325] 동시 투여를 이용하는 방법에서, 작용제는 조합 조성물에 존재할 수 있거나, 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 항종양제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 유사하게, 하나 이상의 화합물 또는 본원에 기재된 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 및 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 항종양제를 포함하는 또 다른 조성물을 포함하는 패키징된 제약 조성물이 또한 제공된다. 하나 이상의 추가의 제약 작용제 또는 작용제들과 조합되어 사용되는 경우에, 본원에 기재된 것은 추가의 제약 작용제 또는 작용제들의 투여 전에, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여할 수 있다.

[0326] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 임의로 암의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 작용제와 조합되어, 수술 또는 방사선요법과 관련하여 투여된다.

[0327] 본원에 기재된 화합물의 투여량은 다른 고려사항들 중에서 치료할 특정한 증후군, 증상의 중증도, 투여 경로, 투여 간격의 빈도, 이용되는 특정한 화합물, 효능, 독성 프로파일, 화합물의 약동학적 프로파일, 및 임의의 해

로운 부작용의 존재를 비롯한 다양한 요인에 따른다.

- [0328] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 전형적으로 HDAC 억제제에 대해 습관적인 투여량 수준 및 방식으로 투여된다. 예를 들어, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단일 또는 다중 용량으로 경구 투여에 의해 일반적으로 0.001-100 mg/kg/일, 예를 들어 0.01-100 mg/kg/일, 예컨대 0.1-70 mg/kg/일, 예를 들어 0.5-10 mg/kg/일의 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 일반적으로 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 0.01-1000 mg, 예를 들어 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 0.1-50 mg을 함유할 수 있다. 정맥내 투여에 대해, 화합물은 단일 또는 다중 투여로 예를 들어 0.001-50 mg/kg/일, 예컨대 0.001-10 mg/kg/일, 예를 들어 0.01-1 mg/kg/일의 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 0.1-10 mg을 함유할 수 있다.
- [0329] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 표지된 형태를 본원에 기재된 바와 같은 HDAC의 활성을 조절하는 기능을 갖는 화합물을 확인하고/거나 수득하기 위한 진단제로서 사용할 수 있다. 본원에 기재된 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염은 추가로 생물검정을 유효화, 최적화 및 표준화하는데 사용될 수 있다.
- [0330] 본원에서 "표지된"은, 화합물이 검출가능한 신호를 제공하는 표지, 예를 들어 방사성 동위원소, 형광 태그, 효소, 항체, 자기 입자와 같은 입자, 화학발광 태그 또는 특이적 결합 분자 등으로 직접 또는 간접적으로 표지된 것을 의미한다. 특이적 결합 분자는 비오틴과 스트렙타비딘, 디곡신과 안티디곡신 등과 같은 쌍을 포함한다. 특이적 결합 구성원을 위해, 상보적 구성원이 통상적으로 상기 약속된 공지된 절차에 따라 검출을 제공하는 분자로 표지될 것이다. 표지는 검출가능한 신호를 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있다.
- [0331] 본원에 기재된 방법의 절차를 수행함에 있어서, 물론 특정한 완충제, 배지, 시약, 세포, 배양 조건 등에 대한 언급은 제한하려고 하는 것이 아니라 논의가 제시되는 특정 문맥상 관심있거나 또는 가치있는 것으로 당업자에게 이해되는 모든 관련된 물질을 포함하는 것으로 해석된다고 이해된다. 예를 들어, 하나의 완충제 시스템 또는 배양 배지를 또 다른 것으로 대체하며 동일하지 않은 경우에 유사한 결과를 여전히 달성하는 것이 종종 가능하다. 본원에 개시된 방법 및 절차를 이용하여 그의 목적을 최적으로 수행하는 동안, 당업자는 과도한 실험 없이 이러한 대체가 가능하도록 이러한 시스템 및 방법론의 충분한 지식을 가질 것이다.
- [0332] 실시예
- [0333] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 조성물, 및 방법은 하기 비제한적 예에 의해 추가로 예시된다.
- [0334] 본원에 사용된 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않는 경우에, 이것은 그의 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.
- [0335] 약어
- [0336] [bmim][PF₆]: 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트
- [0337] BOP: 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0338] DCM: 디클로로메탄
- [0339] DCE: 디클로로에탄
- [0340] DIPEA: 디이소프로필에틸아민
- [0341] DMA: 디메틸아세트아미드
- [0342] DME: 디메톡시에탄
- [0343] DMF: 디메틸포름아미드
- [0344] DMSO: 디메틸설폭사이드
- [0345] ES+: 전기분무 양성 이온화
- [0346] ES-: 전기분무 음성 이온화
- [0347] Et₂O: 디에틸 에테르

- [0348] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0349] h: 시간
- [0350] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0351] i-hex: 이소-헥산
- [0352] LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
- [0353] LiHMDS: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0354] M: 질량
- [0355] MeCN: 아세토니트릴
- [0356] MeOH: 메탄올
- [0357] NMP: N-메틸 피롤리디논
- [0358] Pd/C: 탄소상 팔라듐
- [0359] Pd₂(dba)₃: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
- [0360] Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0361] Pd(PPh₃)₄: 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
- [0362] o-tol: 오르토-톨릴
- [0363] Rh₂(OAc)₄: 아세트산로듐(II)
- [0364] RT: 체류 시간
- [0365] r.t.: 실온
- [0366] RuPhos: 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-이소-프로폭시-1,1'-비페닐
- [0367] THF: 테트라히드로푸란
- [0368] 크산트포스: 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
- [0369] 분석 조건
- [0370] 화합물을 캠브리지소프트 케미스트리 카트리지(Cambridgesoft Chemistry Cartridge) (v. 9.0.0.182) 소프트웨어의 보조로 명명하였다.
- [0371] 공기- 또는 수분-민감성 시약을 포함하는 모든 반응을 건조된 용매 및 유리제품을 사용하여 질소 분위기 하에 수행하였다.
- [0372] 시클로프로필 코어의 라세미 혼합물을 별표를 이용하여, 예를 들어 (1R*,2R*,3R*)로 표시하였다. 키랄적으로 순수한 화합물을 별표 없이, 예를 들어 (1R,2R,3R)로 표시하였다.

| 분석 조건 | 방법 | 설명 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----|---|----|----|----|------|----|---|------|---|----|------|---|----|------|----|---|------|----|---|
| 10cm_ESI_Formic_ MeCN, 10cm _ESI_Formic_MeCN | 1 | <p>용매 : 0.1% (v/v) 포름산을 함유하는 아세트니트릴 (원자외선 등급), 0.1% 포름산을 함유하는 물 (퓨어랩(PureLab) 옵션 유닛을 통한 고순도)</p> <p>칼럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) 5 μm C18 (2), 100 x 4.6 mm (플러스 가드 카트리지)</p> <p>유량: 2 mL/분</p> <p>구배: A: 물/포름산 B: MeCN/포름산</p> <table> <tr> <td>시간</td><td>A%</td><td>B%</td></tr> <tr> <td>0.00</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr> <td>3.50</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>5.50</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>5.60</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr> <td>6.50</td><td>95</td><td>5</td></tr> </table> <p>전형적인 주입 2~7 μL (농도 ~ 0.2~1.0 mg/mL)</p> | 시간 | A% | B% | 0.00 | 95 | 5 | 3.50 | 5 | 95 | 5.50 | 5 | 95 | 5.60 | 95 | 5 | 6.50 | 95 | 5 |
| 시간 | A% | B% | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.00 | 95 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.50 | 5 | 95 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.50 | 5 | 95 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.60 | 95 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6.50 | 95 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

[0373]

| 15cm_Bicarb_GeminiN X_HPLC_MeCN | 2 | <div> <div>용매 :</div> <div>100% 아세토니트릴 (원자외선 등급), 10 mM 중탄산암모늄을 함유하는 물 (퓨어렙 울트라 유닛을 통한 고순도)</div> </div> <div> <div>칼럼:</div> <div>페노메넥스, 제미니(Gemini) NX, 3 μm C18, 150 x 4.6 mm.</div> </div> <div> <div>유량:</div> <div>1 mL/분</div> </div> <div> <div>구배:</div> <div>A: 물 중 10 mM 중탄산암모늄 B: 100% MeCN</div> </div> <div> <table> <tr> <th>시간</th><th>A%</th><th>B%</th></tr> <tr> <td>0.00</td><td>95.5</td><td>4.5</td></tr> <tr> <td>3.00</td><td>95.5</td><td>4.4</td></tr> <tr> <td>9.00</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr> <td>13.6</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr> <td>13.7</td><td>95.5</td><td>4.5</td></tr> <tr> <td>15</td><td>95.5</td><td>4.5</td></tr> </table> </div> <div> <div>전형적인 주입 2-7 μL (농도 ~ 0.2-1 mg/mL)</div> </div> | 시간 | A% | B% | 0.00 | 95.5 | 4.5 | 3.00 | 95.5 | 4.4 | 9.00 | 0 | 100 | 13.6 | 0 | 100 | 13.7 | 95.5 | 4.5 | 15 | 95.5 | 4.5 |
|------------------------------------|----------|--|----|----|----|------|------|-----|------|------|-----|------|---|-----|------|---|-----|------|------|-----|----|------|-----|
| 시간 | A% | B% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.00 | 95.5 | 4.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.00 | 95.5 | 4.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9.00 | 0 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13.6 | 0 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13.7 | 95.5 | 4.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 95.5 | 4.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

[0374]

| 15cm_Formic_Ascentis _HPLC_MeCN | 3 | <p>용매: 0.1% (V/V) 포름산을 함유하는 아세토니트릴 (원자외선 등급) 0.1% 포름산을 함유하는 물 (퓨어랩 울트라 유닛을 통한 고순도)</p> <p>칼럼: 슈펠코(Supelco), 아센티스 (Ascentis)® 익스프레스 (Express) C18 또는 하이크롬 할로(Hichrom Halo) C18, 2.7 μm C18, 150 x 4.6mm.</p> <p>유량: 1mL/분</p> <p>구배: A: 물 / 포름산 B: MeCN/포름산</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>시간</th><th>A%</th><th>B%</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.00</td><td>96</td><td>4</td></tr> <tr><td>3.00</td><td>96</td><td>4</td></tr> <tr><td>9.00</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>13.6</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>13.7</td><td>96</td><td>4</td></tr> <tr><td>15</td><td>96</td><td>4</td></tr> </tbody> </table> <p>전형적인 주입 2-7 μL (농도 ~ 0.2-1 mg/mL)</p> | 시간 | A% | B% | 0.00 | 96 | 4 | 3.00 | 96 | 4 | 9.00 | 0 | 100 | 13.6 | 0 | 100 | 13.7 | 96 | 4 | 15 | 96 | 4 |
|------------------------------------|----------|---|----|----|----|------|----|---|------|----|---|------|---|-----|------|---|-----|------|----|---|----|----|---|
| 시간 | A% | B% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.00 | 96 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.00 | 96 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9.00 | 0 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13.6 | 0 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13.7 | 96 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 96 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10cm_ESCI_bicarb_Me CN | 4 | <p>용매: 아세토니트릴 (원자외선 등급) 10 mM 중탄산암모늄 (탄산수소암모늄)을 함유하는 물 (퓨어랩 옵션 유닛을 통한 고순도)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

[0375]

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----|--|----|----|----|------|----|---|------|----|---|------|---|----|------|---|----|------|----|---|------|----|---|
| | | <p>칼럼: 워터스 엑스테라(Waters Xterra) MS 5m C18, 100 x 4.6 mm. (플러스 가드 카트리지)</p> <p>유량: 2mL/분</p> <p>구배: A: 물/중탄산암모늄 B: MeCN</p> <table> <tr> <td>시간</td><td>A%</td><td>B%</td></tr> <tr> <td>0.00</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr> <td>0.50</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr> <td>4.00</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>5.50</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>5.60</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr> <td>6.50</td><td>95</td><td>5</td></tr> </table> <p>전형적인 주입 2-7 μL (농도 ~ 0.2-1 mg/mL)</p> | 시간 | A% | B% | 0.00 | 95 | 5 | 0.50 | 95 | 5 | 4.00 | 5 | 95 | 5.50 | 5 | 95 | 5.60 | 95 | 5 | 6.50 | 95 | 5 |
| 시간 | A% | B% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.00 | 95 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.50 | 95 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.00 | 5 | 95 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.50 | 5 | 95 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.60 | 95 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6.50 | 95 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10cm_Formic_ACE-AR_HPLC_CH3CN | 5 | <p>용매: 0.1% (V/V) 포름산을 함유하는 아세토니트릴 (원자외선 등급), 0.1% 포름산을 함유하는 물 (퓨어랩 울트라 유닛을 통한 고순도)</p> <p>칼럼: 하이크롬 ACE 3 C18-AR 혼합 모드 칼럼 100x4.6 mm</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

[0376]

| | | | | |
|--|--|------------------------|---------------------------|-----|
| | | 유량: | 1 mL/분 | |
| | | 구배: | A: 물 / 포름산 B: MeCN/포름산 | |
| | | 시간 | A% | B% |
| | | 0.00 | 98 | 2 |
| | | 3.00 | 98 | 2 |
| | | 12.00 | 0 | 100 |
| | | 15.4 | 0 | 100 |
| | | 15.5 | 98 | 2 |
| | | 17 | 98 | 2 |
| | | 전형적인 주입 0.2-10 μ L | | |

[0377]

| 분석 조건 | 방법 | 설명 |
|--|----|---|
| 10cm_Formic_ACE- AR_HPLC_CH3OH_Slow | 6 | 용매: 0.1% (V/V) 포름산을 함유하는 메탄올 (AR 등급), 0.1% 포름산을 함유하는 물 (퓨어랩 울트라 유닛을 통한 고순도) |
| | | 칼럼: 하이크롬 ACE 3 C18-AR 혼합 모드 칼럼 100x4.6mm |
| | | 유량: 1mL/분 |
| | | 구배: A: 물 / 포름산 B: MeOH/포름산 |
| | | 시간 |
| | | A% |
| | | B% |
| | | 0.00 |
| | | 98 |
| | | 2 |
| | | 3.00 |
| | | 98 |
| | | 2 |
| | | 12.00 |
| | | 0 |
| | | 100 |
| | | 15.4 |
| | | 0 |
| | | 100 |
| | | 15.5 |
| | | 98 |
| | | 2 |
| | | 17 |
| | | 98 |
| | | 2 |
| | | 전형적인 주입 0.2-10 μ L |

[0378]

[0379]

[0380]

[0381]

합성 섹션

방법 A (히드록삼산 형성)

THF/MeOH (1:1, 3 mL) 중 에스테르 (0.30 mmol)의 교반 용액에 히드록실아민 (0.2 mL, 50% 수용액, 3.00 mmol)

및 수산화칼륨 (33 mg, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 1 M HCl_(수성)으로 중화시키고, DCM 중으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다.

[0382] 방법 B (히드록삼산 형성)

[0383] 피리딘 (1 mL) 중 산 (0.26 mmol), BOP (0.29 mmol) 및 트리에틸아민 (0.78 mmol)의 교반 용액에 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다.

[0384] 방법 C (비티히 반응)

[0385] 0℃에서 THF (30 mL) 중 트리에틸 포스포노아세테이트 (24.4 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (24.4 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 알데히드 (12.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 17시간 동안 교반한 후, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[0386] 방법 D (헵크 반응 - 1)

[0387] 무수 DMF (16 mL) 중 아릴 브로마이드 (4.42 mmol)의 교반 용액에 에틸 아크릴레이트 (5.75 mmol), Pd(OAc)₂ (0.44 mmol), DABCO (8.84 mmol) 및 탄산칼륨 (8.84 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소 하에 15분 동안 탈기한 후, 125℃로 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O (30 mL)로 희석하고, DCM (2 x 30 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 H₂O (3 x 50 mL) 및 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다.

[0388] 방법 E (헵크 반응 - 2)

[0389] MeCN (50 mL) 중 아릴 브로마이드 (10.0 mmol), 에틸 아크릴레이트 (15.0 mmol), 아세트산팔라듐 (1.00 mmol), P(o-tol)₃ (2.00 mmol) 및 트리에틸아민 (20.0 mmol)의 교반 혼합물을 질소로 15분 동안 탈기하고, 80℃로 3-18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, MeCN을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM과 H₂O 사이에 분배하고, 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다.

[0390] 방법 F (시클로프로판화 반응)

[0391] DCM (20 mL) 중 술포늄 염 (8.92 mmol), 아크릴레이트 (5.96 mmol) 및 12-크라운-4 (8.92 mmol)의 혼합물을 -20℃로 냉각시켰다. 이어서, LiHMDS (8.92 mL)를 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, H₂O (30 mL)로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[0392] 방법 G (스캐폴드 상의 보로네이트로부터의 스즈키 커플링)

[0393] 디옥산 (5 mL) 중 시클로프로필 브로모 스캐폴드 (3.02 mmol)의 교반 용액에 비스-피나콜레이트 디보론 (3.32 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.30 mmol) 및 아세트산칼륨 (15.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기하고, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고, DCM (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 디옥산 중에 용해시키고, 분취액 (0.66 mmol)을 반응 튜브에 첨가하였다. 여기에 헤테로시클릭 할라이드 (0.69 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.066 mmol) 및 수성 Na₂CO₃ (5 mL, 1 M 용액)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고, DCM (20 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다.

[0394] 방법 H (스즈키 커플링)

[0395] 디옥산 (6 mL) 중 시클로프로필 브로모 스캐폴드 (2.00 mmol), 보론산 에스테르 (또는 산) (2.40 mmol), 1N Na₂CO₃ (6.00 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.10 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM 중으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 조 혼합물을 플래쉬 실리카 칼럼 크

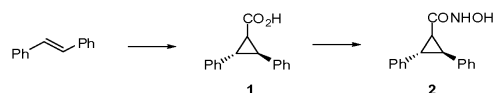
로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0396] 방법 I (부호발트 반응)

[0397] 디옥산 (4 mL) 중 아릴 브로마이드 (0.76 mmol) 및 아민 (0.86 mmol)의 교반 용액에 크산트포스 (0.048 mmol), 탄산세슘 (1.66 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.024 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, DCM (20 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시키고, 조 혼합물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0398] 실시예 1

[0399] 반응식 1



[0400]

[0401] 트랜스-2,3-디페닐시클로프로판카르복실산 (1)

[0402] 75℃에서 톨루엔 (50 mL) 중 트랜스-스틸벤 (1.0 g, 5.6 mmol) 및 황산구리 (44 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 에틸 디아조아세테이트 (1.16 mL, 11.1 mmol)를 첨가하였다. 질소의 발생이 관찰되었다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH (25 mL)에 녹이고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 석유 에테르 \rightarrow 석유 에테르 중 2.5% EtOAc)에 의해 정제하였다. 이어서, 에틸 에스테르 중간체를 MeOH (5 mL) 및 수성 2 M LiOH (10 mL) 중에 용해시키고, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O (30 mL)로 세척하고, 염기성 수용액을 수성 1 M HCl을 사용하여 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (62 mg, 5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0403] 트랜스-N-히드록시-2,3-디페닐시클로프로판카르복사미드 (2)

[0404] 방법 B에 따라, 화합물 1 (62 mg, 0.26 mmol)로부터 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 및 PEAX 카트리지를 (DCM:MeOH, 1:1)에 의해 정제하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (25 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

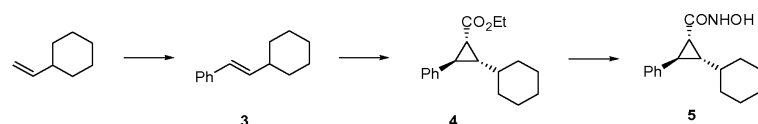
LCMS (ES+) 254 (M+H)⁺, (ES-) 252

(M-H)⁻, RT 2.97 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.55 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 7.36-7.16 (10 H, m), 3.09 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.83 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.20 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0405]

[0406] 실시예 2

[0407] 반응식 2



[0408]

[0409] (E)-(2-시클로헥실비닐)벤젠 (3)

[0410] DMA (15 mL) 중 K₃PO₄ (11.4 g, 53.8 mmol)의 교반 용액에 브로모벤젠 (3.0 g, 19 mmol), 비닐시클로헥산 (5.04 g, 45.8 mmol) 및 아세트산팔라듐 (213 mg, 0.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 50 mL) 및 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (i-hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (2.30 g, 65%)로서 수득하였다.

[0411] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-시클로헥실-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (4)

[0412] 무수 DCM (10 mL) 중 3 (1.50 g, 8.06 mmol) 및 $Rh_2(OAc)_4$ (106 mg, 0.806 mmol)의 교반 용액에 DCM (10 mL) 중 에틸 디아조아세테이트 (0.85 mL, 8.06 mmol)를 0.2 mL/시간의 속도로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (i-hex → i-hex 중 2% EtOAc의 구배 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (400 mg, 18%)로서 수득하였다.

[0413] ($1R^*$, $2R^*$, $3R^*$)-2-시클로헥실-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (5)

[0414] 방법 A에 따라 화합물 4 (750 mg, 2.76 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (10 mg, 3%)로서 수득하였다.

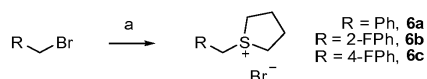
LCMS (ES+) 260 (M+H)⁺, 258 (M-H)⁻, RT 9.41 min (분석 방법

3). 1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 10.51 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 7.30-7.22 (2 H, m), 7.18-7.12 (1 H, m), 7.08 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 2.33-2.27 (1 H, m), 1.82-1.58 (7 H, m), 1.31-1.00 (6 H, m).

[0415]

[0416] 실시예 3

[0417] 반응식 3



[0418]

[0419] 1-벤질테트라히드로티오편 브로마이드 (6a)

[0420] 실온에서 아세톤 중 벤질 브로마이드 (27 mL, 227 mmol)의 교반 용액에 테트라히드로티오편 (10.0 mL, 114 mmol)을 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과하고, 아세톤 (3 x 50 mL)으로 세척하고, 공기 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (51.9 g, 88%)로서 수득하였다.

[0421] 1-(2-플루오로벤질)테트라히드로티오편 브로마이드 (6b)

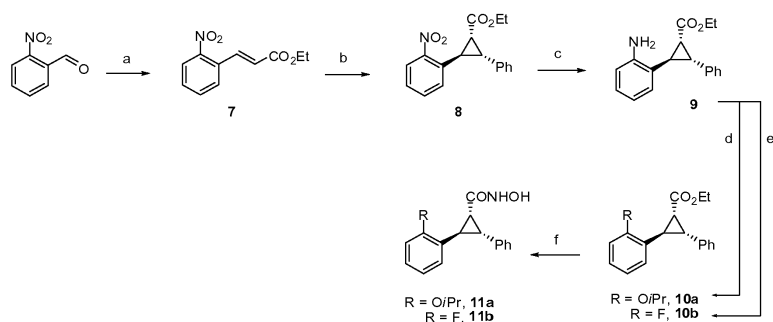
[0422] 2-플루오로벤질 브로마이드 (8 g, 42.3 mmol)를 테트라히드로티오편 (25 mL, 284 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 17시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집한 다음, Et₂O 중에서 1시간 동안 슬러리화시킨 후, 진공 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 백색 고체 (7.7 g, 66%)로서 수득하였다.

[0423] 1-(4-플루오로벤질)테트라히드로티오편 브로마이드 (6c)

[0424] 아세톤 (30 mL) 중 4-플루오로벤질 브로마이드 (4.0 g, 21.1 mmol)의 교반 용액에 테트라히드로티오편 (1.8 mL, 21.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 17시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 표제 화합물을 백색 고체 (160 mg, 3%)로서 수득하였다.

[0425] 실시예 4

[0426] 반응식 4



[0427]

[0428] (E)-에틸-3-(2-니트로페닐)아크릴레이트 (7)

[0429] 방법 C에 따라 2-니트로벤즈알데히드 (5.0 g, 34.2 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (2.9 g, 38%)로서 수득

하였다.

[0430] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(2-니트로페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (8)

[0431] 무수 DCM/THF (75 mL/30 mL) 중 7 (2.90 g, 13.1 mmol)의 교반 용액에 술포늄 염 6a (5.10 g, 19.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. LiHMDS (26.2 mL, THF 중 1 M 용액)를 시린지 펌프를 통해 천천히 첨가하였다 (1 mL/분). 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, 물 (50 mL)로 켄칭하고, DCM (2 x 100 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 250 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (2.10 g, 51%)로서 수득하였다.

[0432] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(2-아미노페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (9)

[0433] MeOH (75 mL) 중 8 (2.10 g, 6.75 mmol) 및 10% Pd/C (200 mg)의 용액을 H₂ (1 기압) 하에 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 적색 오일 (1.55 g, 82%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 282 (M+H)⁺.

[0434] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(2-이소프로폭시페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (10a)

[0435] 물 (10 mL) 중 화합물 9 (500 mg, 1.78 mmol)의 교반 용액에 진한 H₂SO₄ (0.85 mL) 및 NaNO₂ (184 mg, 2.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 비등하는 물 (20 mL)에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하고, DCM (3 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 적색 오일을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 2-브로모프로판 (0.17 mL, 1.77 mmol) 및 탄산세슘 (434 mg, 1.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (2 x 30 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (125 mg, 44%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 325 (M+H)⁺.

[0436] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(2-플루오로페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (10b)

[0437] 니트로소늄 테트라플루오로보레이트 (125 mg, 1.07 mmol) 및 [bmim][PF₆] (1.8 mL)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 화합물 9 (300 mg, 1.07 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 100°C로 2시간 동안 가열하고 (기체 발생이 관찰됨), 실온으로 냉각시켰다. DIPEA (0.18 mL, 1.07 mmol) 및 Et₂O (10 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 이온성 액체로부터 경사분리하고, 이 과정을 2회 추가로 반복하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (135 mg, 45%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 285 (M+H)⁺.

[0438] (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(2-이소프로폭시페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (11a)

[0439] 방법 A에 따라 화합물 10a (125 mg, 0.39 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (28 mg, 23%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 312 (M+H)⁺, (ES-) 310 (M-H)⁻, RT 3.41 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃-d): 7.99 (1 H, s), 7.41 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.31 (2 H, t, J = 7.1 Hz), 7.27-7.18 (2 H, m), 7.11-7.07 (1 H, m), 6.92-6.87 (2 H, m), 4.66-4.59 (1 H, 쿨중선, J = 6.0), 3.29 (1 H, t, J = 6.4 Hz), 2.81 (1 H, dd, J = 9.2, 7.3 Hz), 2.02 (1 H, br m), 1.36 (6 H, dd, J = 10.1, 6.0 Hz), OH는 관찰되지 않음.

[0440]

[0441] ($1R^*$, $2R^*$, $3R^*$)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (11b)

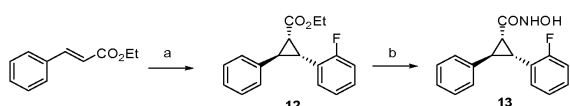
[0442] 방법 A에 따라 화합물 10b (130 mg, 0.46 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 1% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (18 mg, 14%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 272 (M+H)⁺, (ES-) 270 (M-H)⁻, RT 3.02 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.60 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 7.34-7.14 (9 H, m), 3.17 (1 H, dd, J = 7.0, 5.6 Hz), 2.86 (1 H, dd, J = 9.5, 7.0 Hz), 2.25 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4Hz).

[0443]

[0444] 실시예 5

[0445] 반응식 5



[0446]

[0447] ($1S^*$, $2R^*$, $3R^*$)-에틸-2-(2-플루오로페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (12)

[0448] DCM (10 mL) 중 술포늄 염 6b (500 mg, 1.80 mmol), 에틸 신나메이트 (0.20 mL, 1.20 mmol) 및 12-클라운-4 (0.19 mL, 1.20 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. LiHMDS (2.41 mL, THF 중 1 M 용액)를 시린지 펌프를 통해 천천히 첨가하였다 (2 mL/시간). 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 킨칭하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 유기 층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (190 mg, 56%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 285 (M+H)⁺.

[0449] ($1S^*$, $2R^*$, $3R^*$)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (13)

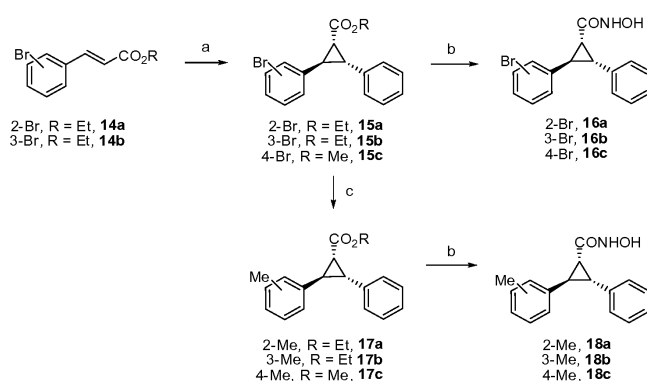
[0450] 방법 A에 따라 화합물 12 (190 mg, 0.67 mmol)를 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (50 mg, 28%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 272 (M+H)⁺, (ES-) 270 (M-H)⁻, RT 3.06 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.60 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 7.42-7.20 (7 H, m), 7.13-7.06 (2 H, m), 3.03 (1 H, dd, J = 6.8, 5.3 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 9.3, 6.9 Hz), 2.23 (1 H, dd, J = 9.3, 5.3 Hz).

[0451]

[0452] 실시예 6

[0453] 반응식 6



[0454]

[0455] (E)-에틸-3-(2-브로모페닐)아크릴레이트 (14a)

[0456] 방법 C에 따라 2-브로모벤zal데히드 (4.66 g, 25.2 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그

래피 (구배 용리 i-hex → i-hex:DCM, 5:2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (2.52 g, 39%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 255, 257 (M+H)⁺.

[0457] (E)-에틸-3-(3-브로모페닐)아크릴레이트 (14b)

[0458] 방법 C에 따라 3-브로모벤즈알데히드 (10 g, 54.1 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex:DCM, 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (7.8 g, 56%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 255, 257 (M+H)⁺.

[0459] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2-브로모페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (15a)

[0460] DCM/THF (5:2, 35 mL) 중 술포늄 염 6a (1.52 g, 5.88 mmol) 및 신나메이트 14a (1.00 g, 3.92 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. LiHMDS (7.84 mL, THF 중 1 M 용액)를 시린지 펌프를 통해 천천히 첨가하였다 (1 mL/시간). 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, H₂O (30 mL)로 켄칭하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성부를 DCM (30 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 2.5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (1.05 g, 78%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 345, 347 (M+H)⁺.

[0461] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(3-브로모페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (15b)

[0462] DCM (20 mL) 중 술포늄 염 6a (2.10 g, 8.10 mmol) 및 신나메이트 14b (1.03 g, 4.04 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. LiHMDS (6.00 mL, THF 중 1 M 용액)를 시린지 펌프를 통해 천천히 첨가하였다 (6 mL/시간). 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, H₂O (30 mL)로 켄칭하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층을 DCM (30 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (350 mg, 25%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 345, 347 (M+H)⁺.

[0463] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸 2-(4-브로모페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (15c)

[0464] DCM (50 mL) 중 술포늄 염 6a (3.39 g, 13.1 mmol) 및 (E)-메틸 3-(4-브로모페닐)아크릴레이트 (2.10 g, 8.71 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, LiHMDS (13.1 mL, THF 중 1 M 용액)로 천천히 처리하였다 (시린지 펌프를 통한, 1 mL/시간). 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, H₂O (50 mL)로 켄칭하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (600 mg, 20%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 345, 347 (M+H)⁺.

[0465] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(2-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (16a)

[0466] 방법 A에 따라 화합물 15a (100 mg, 0.30 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제한 다음, PEAX 카트리지 (DCM:MeOH, 1:1)에 통과시켜 표제 화합물을 백색 고체 (32 mg, 33%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 332, 334 (M+H)⁺,

330, 332 (M-H)⁻, RT 10.44 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.57 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 7.66 (1 H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.41-7.33 (3 H, m), 7.30-7.15 (5 H, m), 3.28 (1 H, dd, J = 5.9, 6.9 Hz), 2.83 (1 H, dd, J = 9.5, 7.1 Hz), 2.20 (1 H, dd, J = 9.5, 5.6 Hz).

[0467]

[0468] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(3-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (16b)

[0469] 방법 A에 따라 화합물 15b (100 mg, 0.29 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배

용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (28 mg, 28%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 332, 334 (M+H)⁺, 330, 332 (M-H)⁻, RT 3.81 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.54 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 7.50 (1 H, s), 7.44-7.40 (1 H, m), 7.35-7.22 (6 H, m), 7.18 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.12 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.88 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.23 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0470]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (16c)

[0471]

방법 A에 따라 화합물 15c (100 mg, 0.30 mmol)로부터 제조하였다. 후처리 후의 잔류물을 PEAX 카트리지 (용리 DCM-MeOH, 1:1)에 통과시켜 표제 화합물을 백색 고체 (34 mg, 34%)로서 수득하였다.

[0472]

LCMS

(ES+) 332, 334 (M+H)⁺, 330, 332 (M-H)⁻, RT 3.30 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.54 (1 H, s), 8.67 (1 H, s), 7.51-7.45 (2 H, m), 7.31-7.18 (6 H, m), 7.15 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.81 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.17 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0473]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-페닐-3-o-톨릴시클로프로판카르복실레이트 (17a)

[0474]

디옥산/물 (9:1, 3 mL) 중 15a (200 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액에 트리메틸보록신 (80 μl, 0.58 mmol), Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0.058 mmol) 및 탄산세슘 (566 mg, 1.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고, 마이크로웨이브에서 115℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, DCM과 H₂O (각각 15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (140 mg, 86%)로서 수득하였다.

[0475]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-페닐-3-m-톨릴시클로프로판카르복실레이트 (17b)

[0476]

디옥산/물 (9:1, 3 mL) 중 15b (200 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액에 트리메틸보록신 (80 μl, 0.58 mmol), Pd(PPh₃)₄ (67 mg, 0.058 mmol) 및 탄산세슘 (566 mg, 1.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고, 마이크로웨이브에서 115℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, DCM과 H₂O (각각 15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (120 mg, 73%)로서 수득하였다.

[0477]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-페닐-3-p-톨릴시클로프로판카르복실레이트 (17c)

[0478]

디옥산/물 (9:1, 3 mL) 중 15c (200 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 트리메틸보록신 (80 μl, 0.60 mmol), Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol) 및 탄산세슘 (585 mg, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고, 마이크로웨이브에서 115℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, DCM과 H₂O (각각 15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (120 mg, 75%)로서 수득하였다.

[0479]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-o-톨릴시클로프로판카르복사미드 (18a)

[0480]

방법 A에 따라 화합물 17a로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제한 다음, PEAX 카트리지 (DCM/MeOH, 1:1)에 통과시켜 표제 화합물을 백색 고체 (10 mg, 7%)로서 수득하였다.

[0481]

LCMS (ES+) 266 (M-H)⁻, RT 9.54 min (분석 방법

2). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.54 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 7.36 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.27 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.21-7.10 (5 H, m), 3.12 (1 H, dd, J = 7.2, 5.7 Hz), 2.76 (1 H, dd, J = 9.4, 7.3 Hz), 2.34 (3 H, s), 2.07 (1 H, dd, J = 9.4, 5.6 Hz).

[0482]

[0483] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-*m*-톨릴시클로프로판카르복사미드 (18b)

[0484] 방법 A에 따라 화합물 17b로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (67 mg, 56%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 268 (M+H)⁺, RT

3.71 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.54 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 7.32 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.25 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.20-7.09 (5 H, m), 3.05 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.28 (3 H, s), 2.15 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0485]

[0486] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-*p*-톨릴시클로프로판카르복사미드 (18c)

[0487] 방법 A에 따라 화합물 17c로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제한 다음, PEAX 카트리지 (1:1, DCM:MeOH)에 통과시켜 표제 화합물을 백색 고체 (21 mg, 17%)로서 수득하였다.

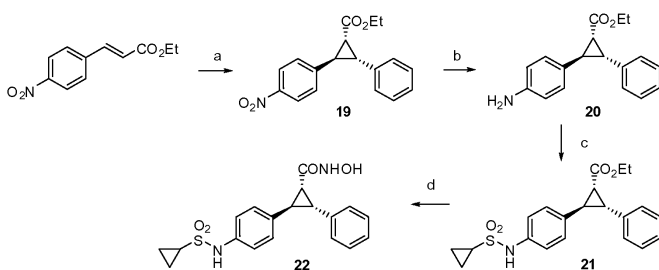
LCMS (ES+) 268 (M+H)⁺, RT 3.71 min

(분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.54 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 7.32 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.25 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.20-7.10 (5 H, m), 3.04 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.28 (3 H, s), 2.15 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0488]

[0489] 실시예 7

[0490] 반응식 7



[0491]

[0492] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(4-니트로페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (19)

[0493] DCM (10 mL) 중 술포늄 염 6a (1.00 g, 3.76 mmol) 및 에틸-4-니트로신나메이트 (553 mg, 2.51 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. LiHMDS (3.76 mL, THF 중 1 M 용액)를 시린지 펌프를 통해 천천히 첨가하였다 (1 mL/시간). 첨가가 완결된 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, H₂O (30 mL)로 켄칭하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층을 DCM (30 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (180 mg, 23%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 312 (M+H)⁺.

[0494] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(4-아미노페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (20)

[0495] MeOH (6 mL) 중 화합물 19 (180 mg, 0.58 mmol)의 용액을 H-큐브 장치 (완전 H₂ 모드, 10% Pd/C 카트리지, 1

mL/분, 실온)를 사용하여 수소화하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 황색 오일 (165 mg, 100%)을 수득하였으며, 이를 직접 합성의 후속 단계에 사용하였다.

(1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(4-(시클로프로판술폰아미도)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (21)

DCM (5 mL) 중 화합물 20 (165 mg, 0.59 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필술폰닐 클로라이드 (248 mg, 1.76 mmol) 및 트리에틸아민 (0.24 mL, 1.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 상 분리에 의해 수집하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (175 mg, 77%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 386 (M+H)⁺.

(1R*,2R*,3R*)-2-(4-(시클로프로판술폰아미도)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (22)

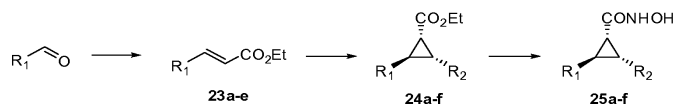
방법 A에 따라 화합물 21 (175 mg, 0.45 mmol)로부터 제조하였다. 카르복실산을 주요 생성물로서 수득하였다. 혼합물을 수성 1 M HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (3 x 10 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 이어서, 샘플을 방법 B에 적용시켰다. 정제용 HPLC에 의해 정제하고, PEAX 카트리지 (DCM/MeOH, 1:1)에 통과시켜 표제 화합물을 백색 고체 (15 mg, 8%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 373 (M+H)⁺, RT 8.20 min (분석 방법 3). ¹H NMR

δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.55 (1 H, s), 9.62 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 7.33-7.13 (9 H, m), 3.05 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.79 (1 H, dd, J = 9.5, 6.9 Hz), 2.60-2.53 (1 H, qt, J = 6.0 Hz), 2.15 (1 H, dd, J = 9.5, 5.3 Hz), 0.91 (4 H, d, J = 6.3 Hz).

실시예 8

반응식 8



<표 1>

| R1 | R2 | 화합물 | R1 | R2 | 화합물 |
|----|----|-----|----|----|-----|
| | Ph | 25a | | Ph | 25d |
| | Ph | 25b | | Ph | 25e |
| | Ph | 25c | | | 25f |

(E)-에틸-3-시클로펜틸아크릴레이트 (23a)

방법 C에 따라 시클로펜탄카르브알데히드 (2.00 g, 20.4 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → 5:2 i-hex:DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (2.00 g, 58%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 259 (M+H)⁺.

(E)-에틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트 (23b)

방법 C에 따라 1-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (500 mg, 4.50 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (900 mg, 99%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 181 (M+H)⁺.

- [0510] (E)-에틸-3-(피리미딘-5-일)아크릴레이트 (23c)
- [0511] 방법 C에 따라 피리미딘-5-카르브알데히드 (2 g, 19.2 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (2.34 g, 68%, 3:1 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 179 (M+H)⁺.
- [0512] (E)-에틸-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아크릴레이트 (23d)
- [0513] 방법 C에 따라 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (2.00 g, 12.2 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (2.64 g, 93%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 235 (M+H)⁺.
- [0514] (E)-에틸-3-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아크릴레이트 (23e)
- [0515] 방법 C에 따라 8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르브알데히드 (700 mg, 3.53 mmol)로부터 제조하였다. 생성된 황색 오일을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ES+) 269, 271 (M+H)⁺.
- [0516] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-시클로펜틸-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (24a)
- [0517] DCM (20 mL) 중 6a (2.30 g, 8.92 mmol), 화합물 23a (1.00 g, 5.96 mmol) 및 12-크라운-4 (1.44 mL, 8.92 mmol)의 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. LiHMDS (8.92 mL, THF 중 1 M 용액)를 시린지 펌프를 통해 천천히 첨가하였다 (4 mL/시간). 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 킨칭하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 유기 층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (263 mg, 7%)로서 수득하였다.
- [0518] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (24b)
- [0519] 방법 F에 따라 화합물 23b (810 mg, 4.50 mmol) 및 6a (1.94 mg, 7.50 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 75% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (493 mg, 41%, 3:1 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 271 (M+H)⁺.
- [0520] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-페닐-3-(피리미딘-5-일)시클로프로판카르복실레이트 (24c)
- [0521] 방법 F에 따라 23c (1.00 g, 5.62 mmol) 및 6a (2.18 g, 8.43 mmol)로부터 제조하였다. 첨가를 -78℃에서 수행하고, 실온에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (270 mg, 19%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 269 (M+H)⁺.
- [0522] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (24d)
- [0523] 방법 F에 따라 화합물 23d (2.64 g, 11.3 mmol) 및 6a (4.4 g, 16.9 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 7.5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (652 mg, 18%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 325 (M+H)⁺.
- [0524] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (24e)
- [0525] 방법 F에 따라 23e (946 mg, 3.52 mmol) 및 6a (1.37 mg, 5.28 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (484 mg, 38%, 4:1 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 359, 361 (M+H)⁺.
- [0526] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(2-플루오로페닐)-시클로프로판카르복실레이트 (24f)

[0527] 방법 F에 따라 23e (860 mg, 3.20 mmol) 및 6b (1.33 mg, 4.80 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (472 mg, 39%, 3:1 트랜스:시스)로서 수득하였다.

[0528] LCMS (ES+) 377 (M+H)⁺ RT 3.48 min (분석 방법 1).

[0529] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-시클로헥틸-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (25a)

[0530] 방법 A를 이용하여 화합물 24a (1.05 g, 4.06 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 4% MeOH) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (23 mg, 9%)로서 수득하였다.

[0531] LCMS (ES+) 246 (M+H)⁺, RT 3.18 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.57 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 7.35-7.27 (2 H, m), 7.24-7.18 (3 H, m), 1.88 (1 H, t, J = 5.0 Hz), 1.71-1.60 (1 H, m), 1.58-1.47 (2 H, m), 1.50-1.16 (8 H, m).

[0532] (1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (25b)

[0533] 방법 A에 따라 24b (493 mg, 1.83 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (235 mg, 50%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 30/70 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 10.3분).

[0534] LCMS (ES+) 258 (M+H)⁺, (ES-) 256 (M+H)⁻, RT 2.65 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 7.61 (1 H, s), 7.34 (1 H, s), 7.28-7.13 (5 H, m), 3.78 (3 H, s), 2.86 (1 H, dd, J = 6.9, 5.3 Hz), 2.63 (1 H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz), 1.97 (1 H, dd, J = 9.4, 5.3 Hz).

[0535] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(피리미딘-5-일)시클로프로판카르복스아미드 (25c)

[0536] 방법 A를 이용하여, 화합물 24c (270 mg, 1.08 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 7% MeOH) 및 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (9 mg, 5%)로서 수득하였다.

[0537] LCMS (ES+) 256 (M+H)⁺, RT 2.52 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.61 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 8.79 (2 H, s), 8.72 (1 H, s), 7.34 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.22-7.17 (1 H, m), 3.15 (1 H, dd, J = 6.8, 5.5 Hz), 3.04 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.37 (1 H, dd, J = 9.7, 5.5 Hz).

[0538] (1R, 2R, 3R)-2-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (25d)

[0539] 방법 A에 따라 화합물 24d (652 mg, 2.01 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (420 mg, 67%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 30/70 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 8.1분).

[0540] LCMS (ES+) 312 (M+H)⁺, RT 8.59 min (분석 방법 5). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.57 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, J = 7.59 Hz), 7.29 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.24-7.17 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 6.80-6.74 (2 H, m), 4.26 (4 H, s), 3.02 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.78 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.14 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0541] (1R, 2R, 3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드

(25e)

[0542] 방법 A에 따라 24e (484 mg, 1.35 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 백색 고체 (174 mg, 37%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 10.4분).

LCMS (ES+) 346, 348 (M+H)⁺, RT 3.57 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 7.31 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.21-7.13 (1 H, m), 6.93 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 6.77 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 4.34-4.26 (4 H, m), 3.00 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.79 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.14 (1 H, dd, J = 9.8, 5.4 Hz).

[0543]

[0544] (1S,2R,3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 (25f)

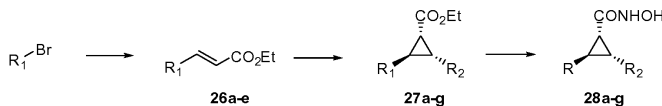
[0545] 방법 A에 따라 24f (472 mg, 1.25 mmol)로부터 백색 유리 (480 mg)를 수득하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 백색 유리 (180 mg, 39%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IA 50/50 EtOH (0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분).

LCMS (ES+) 364 (M+H)⁺, RT 3.60 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.55 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 7.38 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.20 (1 H, m), 7.13-7.05 (2 H, m), 6.95 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 6.80 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 4.36-4.24 (4 H, m), 2.93 (1 H, dd, J = 6.9, 5.3 Hz), 2.72 (1 H, dd, J = 9.3, 6.9 Hz), 2.17 (1 H, dd, J = 9.4, 5.3 Hz).

[0546]

[0547] 실시예 9

[0548] 반응식 9



[0549]

[0550] <표 2>

| R1 | R2 | 화합물 | R1 | R2 | 화합물 |
|----|----|------------|----|----|------------|
| | Ph | 28a | | Ph | 28e |
| | Ph | 28b | | Ph | 28f |
| | | 28c | | Ph | 28g |
| | | 28d | | | |

[0551]

[0552] (E)-에틸 3-(피리다진-4-일)아크릴레이트 (26a)

[0553] 방법 E에 따라 4-브로모피리다진 (500 mg, 3.14 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피

피 (구배 용리 i-hex → EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (94 mg, 17%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 179 (M+H)⁺.

[0554] (E)-에틸-3-(2-시클로프로필피리딘-4-일)아크릴레이트 (26b)

[0555] 방법 D에 따라 4-브로모-2-(시클로프로필)피리딘 (1.00 g, 5.05 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (530 mg, 48%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 218 (M+H)⁺.

[0556] (E)-에틸-3-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아크릴레이트 (26c)

[0557] 방법 E에 따라 5-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔 (2.00 g, 8.44 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 7.5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.62 g, 75%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 257 (M+H)⁺.

[0558] (E)-에틸-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴레이트 (26d)

[0559] 방법 D에 따라 5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.0 g, 4.42 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (700 mg, 65%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 246 (M+H)⁺.

[0560] (E)-에틸-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아크릴레이트 (26e)

[0561] 방법 D에 따라 4-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.0 g, 4.42 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (100 mg, 9%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 246 (M+H)⁺.

[0562] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-페닐-3-(피리다진-4-일)시클로프로판카르복실레이트 (27a)

[0563] 방법 F에 따라 26a (94 mg, 0.53 mmol) 및 6a로부터 제조하였다. 반응이 1시간 후에 완결되지 않았기 때문에, 반응물을 -20℃로 냉각시키고, 추가량의 술포늄 염, 12-크라운-4 및 LiHMDS (각각 0.5 당량)를 첨가하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (45 mg, 32%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 269 (M+H)⁺.

[0564] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (27b)

[0565] 방법 F에 따라 화합물 26b (530 mg, 2.44 mmol) 및 6a로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (330 mg, 44%, 5:4 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 308 (M+H)⁺.

[0566] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 (27c)

[0567] 방법 F에 따라 26b (130 mg, 0.60 mmol) 및 6b (249 mg, 0.90 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (150 mg, 77%, 3:1 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 326 (M+H)⁺.

[0568] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 (27d)

[0569] 방법 F에 따라 26b (481 mg, 2.22 mmol) 및 6c (921 mg, 3.32 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (510 mg, 71%, 4:1 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 326 (M+H)⁺.

[0570] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (27e)

[0571] 방법 F에 따라 화합물 26c (1.62 g, 6.33 mmol) 및 6a (2.46 g, 9.49 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (400

mg, 18%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 347 (M+H)⁺.

[0572] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-페닐-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트 (27f)

[0573] 방법 F에 따라 화합물 26d (700 mg, 2.86 mmol) 및 6a (1.11 g, 4.29 mmol)로부터 제조하였다. 반응은 2시간 후에 완결되지 않았다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 술포늄 염, 12-크라운-4 및 LiHMDS의 추가의 1 당량을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (720 mg, 2:1 트랜스 : 시스, 65%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 322 (M+H)⁺.

[0574] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)시클로프로판카르복실레이트 (27g)

[0575] 방법 F에 따라 화합물 26e (100 mg, 0.41 mmol) 및 6a (159 mg, 0.61 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (130 mg, 2:1 트랜스 : 시스, 100%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 322 (M+H)⁺.

[0576] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(피리다진-4-일)시클로프로판카르복스아미드 (28a)

[0577] 방법 A에 따라 27a (45 mg, 0.17 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 4% MeOH) 및 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (3 mg, 21%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 256 (M+H)⁺, RT 7.02 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.69 (1 H, s), 9.34 (1 H, s), 9.15 (1 H, d, J = 5.4 Hz), 8.81 (1 H, s), 7.63-7.61 (1 H, m), 7.40-7.30 (4 H, m), 7.27-7.24 (1 H, m), 3.22 (1 H, dd, J = 5.2, 6.4 Hz), 3.13 (1 H, dd, J = 6.4, 9.5 Hz), 2.45 (1 H, dd, J = 9.5, 5.3 Hz).

[0578] (1S, 2R, 3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (28b)

[0580] 방법 A에 따라 화합물 27b (330 mg, 1.07 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (60 mg, 19%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 30/70 IPA/MeOH (50/50/0.1 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 9.6분).

LCMS (ES+) 295

(M+H)⁺, (ES-) 293 (M-H)⁻, RT 2.12 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.65 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 7.37 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.34-7.28 (2 H, m), 7.25 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.07 (1 H, dd, J = 5.2, 1.7 Hz), 3.10 (1 H, dd, J = 6.7, 5.6 Hz), 2.99 (1 H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 2.34 (1 H, dd, J = 9.7, 5.6 Hz), 2.12-2.07 (1 H, m), 0.98-0.93 (4 H, m).

[0581] (1S, 2R, 3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드 (28c)

[0583] 방법 A에 따라 27c (150 mg, 0.46 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 회백색 고체 (50 mg, 35%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 EtOH (0.1 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 9.3분).

LCMS (ES+) 313 (M+H)⁺, RT 2.18 min

(분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.68 (1 H, s), 8.81 (1 H, s), 8.34 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 7.44 (1 H, t, J = 7.7 Hz), 7.34-7.27 (2 H, m), 7.18-7.08 (3 H, m), 3.04 (1 H, dd, J = 6.6, 5.0 Hz), 2.95 (1 H, dd, J = 9.2, 6.9 Hz), 2.36 (1 H, dd, J = 9.4, 5.3 Hz), 2.14-2.09 (1 H, m), 0.99-0.92 (4 H, m).

[0584] (1R, 2R, 3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(4-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복스아미드 (28d)

[0586] 방법 A에 따라 27d (510 mg, 1.57 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (145 mg, 30%)로서 수득하였다. 정제용

키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 13.7분).

LCMS (ES+) 313 (M+H)⁺, RT

2.87 min (분석 방법 4). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.65 (1 H, br s), 8.82 (1 H, br s), 8.33 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 7.40 (2 H, dd, J = 8.4, 5.6 Hz), 7.25 (1 H, s), 7.14 (2 H, t, J = 8.8 Hz), 7.07 (1 H, dd, J = 5.2, 1.7 Hz), 3.07 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.99 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.32 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz), 2.14-2.06 (1 H, m), 0.99-0.92 (4 H, m).

[0587]

(1R,2R,3R)-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (28e)

[0588]

방법 A에 따라 화합물 27e (400 mg, 1.17 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 2% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (300 mg, 78%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.5 mL/분, RT 6.3분).

[0589]

LCMS (ES+) 334

(M+H)⁺, RT 3.89 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.63 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 7.44-7.33 (4 H, m), 7.31 (2 H, t, J = 7.44 Hz), 7.25-7.18 (2 H, m), 3.21 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.92 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.25 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0590]

(1S,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-yl)시클로프로판카르복사미드 (28f)

[0591]

방법 A에 따라 화합물 27f (720 mg, 2.24 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (83 mg, 11%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 14.5분).

[0592]

LCMS (ES+) 323 (M+H)⁺, RT 8.60 min (분석 방법 3). ¹H

NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.70 (1 H, s), 8.84 (1 H, s), 8.82 (1H, s), 8.02-7.97 (1 H, m), 7.91 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.28-7.22 (1 H, m), 3.32 (1 H, dd, J = 6.7 및 5.6 Hz), 3.09 (1 H, dd, J = 9.7, 6.8 Hz), 2.43 (1 H, dd, J = 9.7 및 5.6 Hz).

[0593]

(1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-yl)시클로프로판카르복사미드 (28g)

[0594]

방법 A에 따라 화합물 27g (130 mg, 0.41 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (90 mg, 68%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 10.3분).

[0595]

LCMS (ES+) 323 (M+H)⁺, RT 3.50 min (분석 방법 1). ¹H

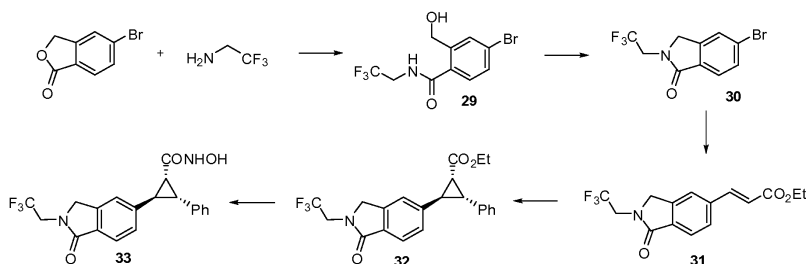
NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.66 (1 H, s), 8.81 (1 H, s), 8.71 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 7.92 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.27-7.22 (1 H, m), 3.35 (1H, dd, J = 6.6, 5.4 Hz), 3.16 (1 H, dd, J = 9.5, 6.6 Hz), 2.48 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz).

[0596]

실시예 10

[0597]

[0598] 반응식 10



[0599]

[0600] 4-브로모-2-(히드록시메틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드 (29)

[0601]

0℃에서 DCE (50 mL) 중 삼염화알루미늄 (5.30 g, 39.8 mmol)의 교반 현탁액에 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (5 g, 50.5 mmol)을 첨가하였다. 이것을 4시간 동안 교반한 후, 5-브로모프탈리드 (5.30 g, 39.8 mmol)를 한번에 첨가한 다음, 80℃로 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 차게 식힌 물 (100 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. DCM (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실리카를 통해 여과하였다. 유기 층을 H₂O (3 x 100 mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM (50 mL) 중으로 역추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다. ~50% 잔류 5-브로모프탈리드를 함유하는 조 혼합물 (2.2 g)을 후속 단계에 사용하였다. LCMS (ES⁺) 312, 314 (M+H)⁺.

[0602]

5-브로모-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-1-온 (30)

[0603]

5℃에서 무수 THF (40 mL) 중 29 (2.2 g, 7.05 mmol) 및 NMP (13 mL)의 교반 용액에 i-PrMgCl·LiCl (10.8 mL, 14.1 mmol)을 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 첨가하였다. 첨가한 후 (30분), 반응물을 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 5℃로 냉각시키고, N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미드산 클로라이드 (1.57 mL, 10.6 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O (50 mL)로 켄칭하고, 수성 1 M HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (3 x 50 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (3 g)로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 사용하였다. LCMS (ES⁺) 294, 296 (M+H)⁺.

[0604]

(E)-에틸 3-(1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)아크릴레이트 (31)

[0605]

MeCN (50 mL) 중 30 (2.96 g, 10.0 mmol), 에틸 아크릴레이트 (1.62 mL, 15.0 mmol), 아세트산팔라듐 (224 mg, 1.00 mmol), P(o-tol)₃ (608 mg, 2.00 mmol) 및 트리에틸아민 (2.78 mL, 20.0 mmol)의 교반 혼합물을 질소 하에 15분 동안 탈기하고, 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 추가량의 아세트산팔라듐 (224 mg, 1.00 mmol), P(o-tol)₃ (608 mg, 2.00 mmol) 및 에틸 아크릴레이트 (1.00 mL, 9.26 mmol)를 첨가하고, 80℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, MeCN을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM과 H₂O 사이에 분배하고, 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 75% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.7 g)로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 사용하였다. LCMS (ES⁺) 314 (M+H)⁺.

[0606]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (32)

[0607]

방법 F에 따라 31 (1.70 g, 5.40 mmol) 및 6a (2.10 g, 8.10 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (340 mg)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 404 (M+H)⁺.

[0608]

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (33)

[0609]

방법 A에 따라 32 (340 mg, 0.84 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM

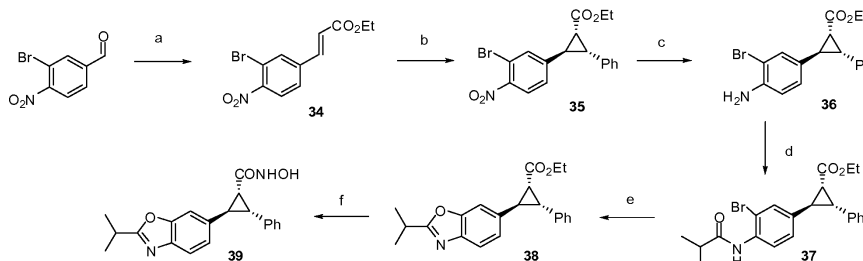
→ DCM 중 6% MeOH) 및 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 30/70 EtOH (0.1 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 12.1분).

LCMS (ES+) 391 (M+H)⁺, RT

3.47 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.61 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.45 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.19 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 4.60 (2 H, s), 4.39 (2 H, q, J = 9.7 Hz), 3.24 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 9.7, 6.8 Hz), 2.30 (1 H, dd, J = 9.7, 5.4 Hz).

실시예 11

반응식 11



(E)-에틸-3-(3-브로모-4-니트로페닐)아크릴레이트 (34)

방법 C에 따라 3-브로모-4-니트로벤즈알데히드 (5 g, 21.7 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.4 g, 37%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 300, 302 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(3-브로모-4-니트로페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (35)

방법 F에 따라 화합물 34 (2.35 g, 7.8 mmol) 및 6a (4.04 g, 15.6 mmol)로부터 제조하였다. 반응은 실온에서 72시간 동안 교반한 후에 완결되지 않았다. 반응물을 -20℃로 냉각시키고, 술포늄 염, 12-크라운-4 및 LiHMDS의 추가의 1 당량을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (630 mg, 21%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 390, 391 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(4-아미노-3-브로모페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (36)

에탄올 (12 mL) 및 아세트산 (12 mL) 중 화합물 35 (580 mg, 1.51 mmol)의 용액에 철 분말 (824 mg, 15.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl과 DCM-MeOH 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 표제 화합물 (470 mg, 88%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 360, 362 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(3-브로모-4-이소부티르아미도페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (37)

DCM (10 mL) 중 화합물 36 (470 mg, 1.31 mmol)의 용액에 DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol) 및 이소부티릴 클로라이드 (140 mg, 1.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 유기 상을 상 분리기에 의해 분리시키고, 농축시켜 표제 화합물 (488 mg, 87%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 430, 432 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2-이소프로필벤조[d]옥사졸-6-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (38)

DMF (15 mL) 중 화합물 37 (488 mg, 1.14 mmol), K₂CO₃ (314 mg, 2.28 mmol), 피리딘 (5 mL)의 혼합물을 30분 동안 탈기하였다. 이어서, 브롬화구리(I) (326 mg, 2.28 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 140℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 여러 번 세척하였

다. 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex \rightarrow i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 88%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 350, 352 (M+H)⁺.

[0624] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(2-이소프로필벤조[d]옥사졸-6-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (39)

[0625] 방법 A에 따라 화합물 38 (350 mg, 1.00 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM \rightarrow DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 황갈색 고체 (126 mg, 36%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC, 20/80 EtOH (0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 15.7분).

LCMS (ES⁺) 337 (M+H)⁺, RT

3.59 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.63 (1 H, s), 8.76

(1 H, s), 7.66-7.64 (2 H, m), 7.39 (2 H, d, J = 7.60 Hz), 7.35-7.29 (3 H, m), 7.26-

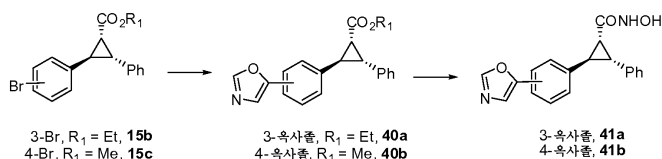
7.20 (1 H, m), 3.36-3.23 (2 H, m), 2.96 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.30 (1 H, dd, J

= 9.6, 5.4 Hz), 1.42 (6 H, d, J = 6.9 Hz).

[0626]

[0627] 실시예 12

[0628] 반응식 12



[0629]

[0630] (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-에틸-2-(3-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (40a)

[0631] DMA (8 mL) 중 15b (500 mg, 1.45 mmol), 옥사졸 (0.19 mL, 2.90 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0.07 mmol), 디-tert-부틸(2',4',6'-트리아이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸비페닐-2-일)포스핀 (67 mg, 0.14 mmol), K₂CO₃ (600 mg, 4.35 mmol), 피발산 (59 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액을 질소로 15분 동안 탈기한 후, 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, DCM (20 mL)으로 희석하고, H₂O (3 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex \rightarrow i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (494 mg, 100%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 334 (M+H)⁺.

[0632] (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-메틸 2-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (40b)

[0633] DMA (7.5 mL) 중 15c (482 mg, 1.46 mmol), 옥사졸 (0.19 mL, 2.42 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0.07 mmol), 디-tert-부틸(2',4',6'-트리아이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸비페닐-2-일)포스핀 (70 mg, 0.146 mmol), K₂CO₃ (604 mg, 4.38 mmol), 피발산 (59 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액을 질소로 15분 동안 탈기한 후, 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, DCM (20 mL)으로 희석하고, H₂O (3 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex \rightarrow i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (300 mg, 65%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 320 (M+H)⁺.

[0634] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(3-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (41a)

[0635] 방법 A에 따라 화합물 40a (482 mg, 1.45 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM \rightarrow DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (233 mg, 50%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 EtOH (0.1 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 7.7분).

LCMS (ES+) 321 (M+H)⁺, RT

2.82 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.62 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.70 (1 H, s), 7.64 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1 H, t, J = 7.7 Hz), 7.42-7.28 (5 H, m), 7.24 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.22 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.98 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.32 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (41b)

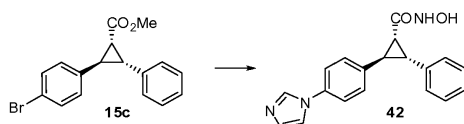
방법 A에 따라 화합물 40b로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (88 mg, 29%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 EtOH (0.1 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 18.7분).

LCMS (ES+) 321 (M+H)⁺, RT 2.77 min (분석 방법

1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.63 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 7.76-7.72 (3 H, m), 7.47-7.36 (4 H, m), 7.35-7.29 (2 H, m), 7.25-7.20 (1 H, m), 3.18 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.94 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.30 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

실시예 13

반응식 13



(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (42)

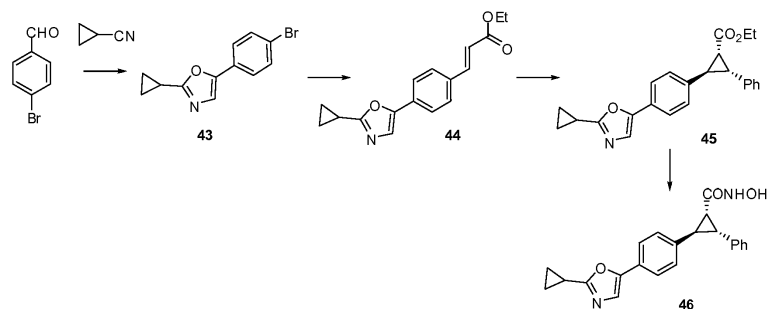
NMP (0.1 mL) 중 15c (100 mg, 0.30 mmol), CuCl (3 mg, 0.03 mmol) 및 K₂CO₃ (41 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액을 질소로 탈기한 후, 아세틸아세톤 (7 μl, 0.075 mmol) 및 이미다졸 (26 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 17시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 1 M NaHCO₃ (2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다 (150 mg). 조 물질을 THF:MeOH (1:1, 3 mL) 중에 용해시키고, 히드록실아민 (0.1 mL, 50% 수용액, 1.51 mmol) 및 수산화칼륨 (67 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 1 M HCl로 중화시키고, EtOAc 중으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 피리딘 (1 mL) 중에 재용해시켰다. 이 용액에 히드록실아민 히드로클로라이드 (20 mg, 0.29 mmol), BOP (87 mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (82 μl, 0.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, DCM과 H₂O 사이에 분배하였다. 유기 층을 상 분리기에 의해 분리시키고, 농축시켰다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (10 mg, 11%, 3 단계에 걸침)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 320 (M+H)⁺,

RT 2.24 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.62 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.31-7.24 (2 H, m), 7.22-7.16 (2 H, m), 3.17 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.89 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.24 (1 H, dd, J = 9.5, 5.3 Hz).

실시예 14

반응식 14



5-(4-브로모페닐)-2-시클로프로필옥사졸 (43)

트리플산 (18.6 mL, 0.113 mol)을 시클로프로필니트릴 (200 mL) 중 아세트산탈륨 (14.37 g, 0.037 mol)의 용액에 질소 하에 실온에서 적가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후, 시클로프로필니트릴 (120 mL) 중 4-브로모아세트페논의 용액을 첨가하고, 용액을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 적색 잔류물을 DCM (500 mL)에 녹이고, 포화 NaHCO₃ 및 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (Mg₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 암적색 검을 수득하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (3.97 g, 60%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 264, 266 (M+H)⁺.

(E)-에틸-3-(4-2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐)아크릴레이트 (44)

MeCN (55 mL) 중 화합물 43 (3.97 g, 15 mmol), 에틸 아크릴레이트 (2.1 mL, 19.5 mmol), Pd(OAc)₂ (337 mg, 1.5 mmol), 트리-오르토-톨릴포스핀 (915 mg, 3 mmol), 트리에틸아민 (4.2 mL, 30 mmol)을 질소로 15분 동안 탈기한 후, 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 갈색 잔류물을 DCM (150 mL)에 녹이고, 물로 세척하고, 분리하고, 건조 (Mg₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (3.44 g, 80%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 284 (M+H)⁺.

(1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (45)

방법 F에 따라 화합물 44 (360 mg, 1.27 mmol) 및 6a (494 mg, 1.91 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (300 mg, 7:2, 트랜스:시스, 63%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 374 (M+H)⁺.

(1R,2R,3R)-2-(4-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (46)

방법 A에 따라 화합물 45 (300 mg, 0.80 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (300 mg, 78%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 30/70 EtOH (0.1 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 19.8 분).

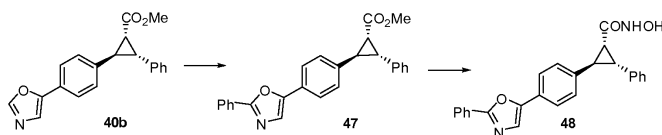
LCMS (ES⁺) 361 (M+H)⁺, (ES⁻)

359 (M-H)⁻, RT 3.67 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆):

10.62 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 7.65 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1 H, s), 7.42-7.35 (4 H, m), 7.31 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.23 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.17 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.92 (1 H, dd, J = 9.7, 6.9 Hz), 2.28 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz), 2.23-2.17 (1 H, m), 1.15-1.08 (2 H, m), 1.09-1.03 (2 H, m).

실시예 15

[0659] 반응식 15



[0660]

[0661] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-페닐-3-(4-(2-페닐옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (47)

[0662] 화합물 40b (75 mg, 0.23 mmol), 피발산 (14 mg, 0.14 mmol), 칼륨 tert-부톡사이드 (78 mg, 0.69 mmol) 및 RuPhos (16 mg, 0.034 mmol)를 건조 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시키고, 반응 플라스크를 3회 배기시키고 질소로 재충전하였다. 이어서, Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.017 mmol) 및 브로모벤젠 (54 mg, 0.34 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 0.1 M HCl (5 mL)로 처리하고, Et₂O (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (22 mg, 26%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 396 (M+H)⁺.

[0663] (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(2-페닐옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 (48)

[0664] 방법 A에 따라 화합물 47 (22 mg, 0.06 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (16 mg, 70%)로서 수득하였다.

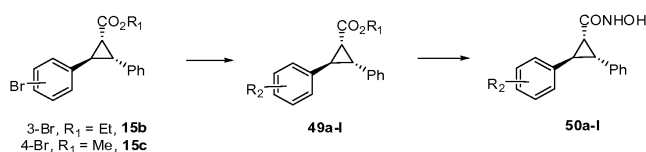
LCMS (ES+) 397 (M+H)⁺, RT 4.09 min (분석 방법 1). ¹H

NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 8.12-8.08 (2 H, m), 7.81 (3 H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.54 (3 H, m), 7.42 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.31-7.23 (2 H, m), 7.22-7.15 (1 H, m), 3.17 (1 H, dd, J = 6.8, 5.3 Hz), 2.91 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.27 (1 H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz).

[0665]

[0666] 실시예 16

[0667] 반응식 16



[0668]

[0669] <표 3>

| R2 | 3 또는 4 치환 | 화합물 | R2 | 3 또는 4 치환 | 화합물 |
|----|--------------|------------|----|--------------|------------|
| | 4 | 50a | | 4 | 50g |
| | 3 | 50b | | 4 | 50h |
| | 4 | 50c | | 4 | 50i |
| | 4 | 50d | | 4 | 50j |
| | 4 | 50e | | 4 | 50k |
| | 4 | 50f | | 4 | 50l |

[0670]

[0671] (1R*,2R*,3R*)-메틸 2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (49a)

[0672] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (250 mg) 및 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (91 mg, 0.69 mmol) 으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (240 mg, 100%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 349 (M+H)⁺.

[0673] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (49b)

[0674] 방법 G에 따라 15b로부터 유도된 조 보로네이트 (300 mg) 및 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (107 mg, 0.81 mmol) 으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (140 mg, 50%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 363 (M+H)⁺.

[0675] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-(4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (49c)

[0676] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (250 mg) 및 2-브로모-5-시클로프로필피리미딘 (137 mg, 0.69 mmol) 으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (240 mg, 98%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 371 (M+H)⁺.

[0677] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-페닐-3-(4-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (49d)

[0678] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (250 mg) 및 2-클로로-4-트리플루오로메틸피리미딘 (126 mg, 0.69 mmol) 으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (220 mg, 84%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 399 (M+H)⁺.

[0679] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-페닐-3-(4-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (49e)

[0680] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (480 mg) 및 2-클로로-5-트리플루오로메틸피리미딘 (243 mg, 1.33 mmol) 으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (180 mg, 36%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 399 (M+H)⁺.

[0681] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-페닐-3-(4-(피리다진-3-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드 (49f)

- [0682] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (400 mg) 및 3-브로모피리다진 (160 mg, 1.00 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (220 mg, 84%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺.
- [0683] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-페닐-3-(4-(피리다진-4-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 (49g)
- [0684] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (400 mg) 및 4-브로모피리다진 (160 mg, 1.00 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (210 mg, 61%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺.
- [0685] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-페닐-3-(4-(피리미딘-2-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (49h)
- [0686] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (274 mg) 및 2-클로로피리미딘 (87 mg, 0.76 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (110 mg, 46%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺.
- [0687] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-페닐-3-(4-(피리미딘-5-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (49i)
- [0688] MeOH:DME (1:5, 5 mL) 중 15c (130 mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에 Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0.039 mmol), 플루오린화 세슘 (119 mg, 0.78 mmol) 및 5-피리미딘 보론산 (58 mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 15분 동안 탈기한 후, 마이크로웨이브에서 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고, DCM (50 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (120 mg, 93%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺.
- [0689] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (49j)
- [0690] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (1.5 mmol) 및 2,5-디클로로피리미딘 (298 mg, 2.00 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (305 mg, 56%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 365 (M+H)⁺.
- [0691] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (49k)
- [0692] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (250 mg) 및 2-클로로-5-메틸피리미딘 (89 mg, 0.69 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (180 mg, 79%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 345 (M+H)⁺.
- [0693] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (49l)
- [0694] 방법 G에 따라 15c로부터 유도된 조 보로네이트 (1.5 mmol) 및 2-브로모-4-메틸이미다졸 (242 mg, 1.5 mmol)로부터 제조하였다. 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 교반하고, H₂O (20 mL)로 희석하고, DCM (50 mL) 중으로 추출하였다. 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM/MeOH 0% → 10%)에 따라 정제하여 에스테르 중간체를 황색 오일 (285 mg)로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 사용하였다. LCMS (ES+) 335 (M+H)⁺.
- [0695] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (50a)
- [0696] 방법 A에 따라 화합물 49a (220 mg, 0.63 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (81 mg, 37%)로서 수득하였다.

LCMS

(ES+) 350 (M+H)⁺, RT 3.13 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ(ppm)(DMSO-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.97 (2 H, d, J = 0.8 Hz), 8.70 (1 H, s), 8.30 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.20 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 3.18 (1 H, dd, J = 6.7, 5.6 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 9.6, 6.7 Hz), 2.30 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz)

[0697]

[0698] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (50b)

[0699] 방법 A에 따라 화합물 49b (140 mg, 0.39 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 7% MeOH) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 라세미 혼합물 (12 mg, 9%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 350 (M+H)⁺, RT 3.61 min (분석 방법

1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.59 (1 H, s), 9.01 (2 H, s), 8.71 (1 H, s), 8.20 (2 H, t, J = 4.0 Hz), 7.51-7.48 (2 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.29-7.24 (2 H, m), 7.20 (1 H, d, J = 7.3 Hz), 3.22 (1 H, dd, J = 6.8, 5.5 Hz), 2.85 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.32 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0700]

[0701] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (50c)

[0702] 방법 A에 따라 화합물 49c (240 mg, 0.65 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (155 mg, 64%)로서 수득하였다.

LCMS

(ES+) 372 (M+H)⁺, RT 3.89 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.30 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.38-7.29 (3 H, m), 7.27 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.22-7.15 (1 H, m), 3.17 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.90 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.28 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz), 2.21-2.13 (1 H, m), 1.19-1.09 (4 H, m).

[0703]

[0704] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(4-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (50d)

[0705] 방법 A에 따라 화합물 49d (220 mg, 0.55 mmol)로부터 제조하였다. 카르복실산을 주요 생성물로서 수득하였다. 반응 혼합물을 수성 1M HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (3 x 10 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 화합물을 방법 B에 적용시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (77 mg, 37%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺, 398 (M-H)⁻,

RT 13.26 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.60 (1 H, s), 9.26 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 8.71 (1 H, s), 8.38 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 7.50 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.22-7.15 (1 H, m), 3.21 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.94 (1 H, dd, J = 9.7, 6.9 Hz), 2.32 (1 H, dd, J = 9.7, 5.3 Hz).

[0706]

[0707] (1R, 2R, 3R)-2-(4-(5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (50e)

[0708] 방법 A에 따라 화합물 49e (180 mg, 0.45 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (99 mg, 55%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 16.2분).

LCMS (ES+) 400

(M+H)⁺, RT 3.96 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.66 (1 H, s), 9.39 (2 H, s), 8.79 (1 H, s), 8.47 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.24 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.26 (1 H, dd, J = 6.8, 5.3 Hz), 3.00 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.38 (1 H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz).

[0709]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-3-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드 (50f)

[0710]

방법 A에 따라 화합물 49f (68 mg, 0.21 mmol)로부터 제조하였다. 이솔루트(Isolute) 음이온 교환 SPE (용리 DCM-MeOH, 1:1)를 사용하여 정제함으로써 라세미 혼합물을 백색 고체 (49 mg, 70%)로서 수득하였다.

[0711]

LCMS (ES+) 332 (M+H)⁺, RT

2.95 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.59 (1 H, s), 9.20 (1 H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.71 (1 H, s), 8.23 (1 H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.14 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1 H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 7.48 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.32-7.24 (2 H, m), 7.22-7.16 (1 H, m), 3.19 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.31 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0712]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-4-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드 (50g)

[0713]

방법 A에 따라 화합물 49g (190 mg, 0.58 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 회백색 고체 (75 mg, 39%)로서 수득하였다.

[0714]

LCMS (ES+) 332 (M+H)⁺, RT 2.77 min (분석 방법 4). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.59 (1 H, s), 9.66 (1 H, dd, J = 2.5, 1.2 Hz), 9.26 (1 H, dd, J = 5.4, 1.23 Hz), 8.71 (1 H, d, J = 1.7 Hz), 8.02 (1 H, dd, J = 5.5, 2.5 Hz), 7.92 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.31-7.23 (2 H, m), 7.22-7.16 (1 H, m), 3.22-3.16 (1 H, m), 2.93 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.29 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0715]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-2-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드 (50h)

[0716]

방법 A에 따라 화합물 49h (110 mg, 0.33 mmol)로부터 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (75 mg, 67%)로서 수득하였다.

[0717]

LCMS (ES+) 332

(M+H)⁺, (ES-) 330 (M+H)⁻, RT 2.78 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.59 (1 H, s), 8.90 (2 H, d, J = 4.8 Hz), 8.72 (1 H, s), 8.36 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.48-7.40 (3 H, m), 7.36 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.19 (1 H, t, J = 7.3 Hz), 3.18 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.30 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0718]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-5-일)페닐)시클로프로판카르복스아미드 (50i)

[0719]

방법 A에 따라 화합물 49i (120 mg, 0.36 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하고, 이솔루트 음이온 교환 SPE (용리 DCM-MeOH, 1:1)에 통과시켜 표제 화합물을 백색 고체 (21 mg, 17%)로서 수득하였다.

[0720]

LCMS

(ES+) 332 (M+H)⁺, RT 3.07 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.60 (1 H, s), 9.18 (1 H, s), 9.15 (2 H, s), 8.72 (1 H, s), 7.79 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.19 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.18 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.92 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.27 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

(1R, 2R, 3R)-2-(4-(5-클로로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (50j)

방법 A에 따라 화합물 49j (300 mg, 0.82 mmol)로부터 제조하였다. 라세미 혼합물 (119 mg, 40%)을, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM/MeOH 0% → 10%)를 이용하여 정제한 후에 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 30/70 IPA/MeOH (50/50/0.1 포름산)/헥산, 1.0 mL/분, RT 8.21분).

LCMS (ES+) 366 (M+H), RT

3.90 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.64 (1 H, s), 9.06 (2 H, s), 8.77 (1 H, s), 8.37 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.26-7.21 (1 H, m), 3.23 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.98 (1 H, dd, J = 9.7, 6.8 Hz), 2.35 (1 H, dd, J = 9.7, 5.4 Hz).

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-(4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (50k)

방법 A에 따라 화합물 49k (180 mg, 0.52 mmol)로부터 제조하였다. 카르복실산을 주요 생성물로서 수득하였다. 반응 혼합물을 수성 1M HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (3 x 10 mL) 증으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 잔류물을 방법 B에 적용시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (16 mg, 7%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 346 (M+H)⁺, RT 3.50 min

(분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.74 (2 H, d, J = 0.8 Hz), 8.70 (1 H, s), 8.35-8.28 (2 H, m), 7.45-7.32 (4 H, m), 7.30-7.23 (2 H, m), 7.22-7.15 (1 H, m), 3.17 (1 H, dd, J = 6.7, 5.4 Hz), 2.91 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.31 (3 H, s), 2.29 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-(4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (50l)

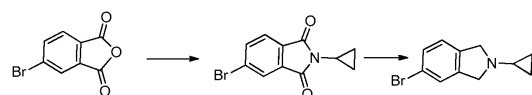
방법 A에 따라 화합물 49l (280 mg, 0.84 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (4.8 mg, 1% 수율, 3 단계에 걸침)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 334 (M+H)⁺, RT 7.93 min (분석 방법

3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.62 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.41-7.28 (6 H, m), 7.25-7.20 (1 H, m), 6.84 (1 H, s), 3.16 (1 H, dd, J = 6.9, 5.5 Hz), 2.92 (1 H, dd, J = 9.4, 6.7 Hz), 2.31-2.20 (4 H, m), OH는 관찰되지 않음.

실시예 17

반응식 17



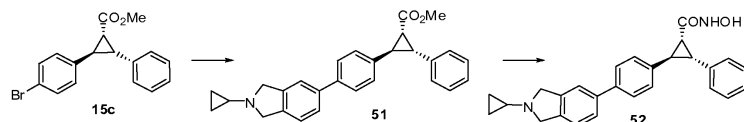
5-브로모-2-시클로프로필이소인돌린

톨루엔 (25 mL) 중 프탈산 무수물 (4.5 g, 20 mmol)의 용액에 0°C에서 시클로프로필아민 (1.52 mL)을 첨가하고,

반응 혼합물을 90℃에서 17시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, THF (20 mL)를 첨가하였다. 여기에 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ THF 복합체 1 M (80 mL, 80 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 3 M HCl의 용액 (27 mL)에 붓고, 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하고, 수성 상을 염기성화 (pH 12)시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (1.6 g, 34%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 238, 240 (M+H)⁺.

실시예 18

반응식 18



(1R*,2R*,3R*)-메틸-2-(4-(2-시클로프로필이소인돌린-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (51)

방법 G에 따라 15c로부터 유도된 보로네이트 (1.5 mmol) 및 5-브로모-2-시클로프로필이소인돌린 (240 mg, 1 mmol)으로부터 제조하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하고, H_2O (20 mL)로 희석하고, DCM (50 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에서 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM/MeOH 1% → 7%)를 이용하여 정제함으로써 에스테르 중간체를 황색 오일 (360 mg, 59%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 410 (M+H)⁺.

(1R*,2R*,3R*)-2-(4-(2-시클로프로필이소인돌린-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (52)

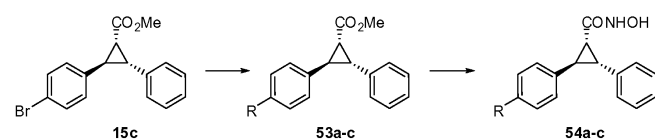
방법 A에 따라 화합물 51 (40 mg, 0.098 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (6.9 mg, 17%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 411 (M+H)⁺, RT 7.48 min (분석 방법 3). ¹H

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 10.63 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 7.65 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.53 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.44-7.27 (7 H, m), 7.26-7.20 (1 H, m), 4.05 (4 H, d, J = 9.3 Hz), 3.17 (1 H, dd, J = 6.7, 5.3 Hz), 2.90 (1 H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz), 2.29 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz), 2.14-2.08 (1 H, m), 0.56-0.50 (2 H, m), 0.51-0.45 (2 H, m).

실시예 19

반응식 19



<표 4>

| R | 화합물 | R | 화합물 |
|---|-----|---|-----|
| | 54a | | 54c |
| | 54b | | |

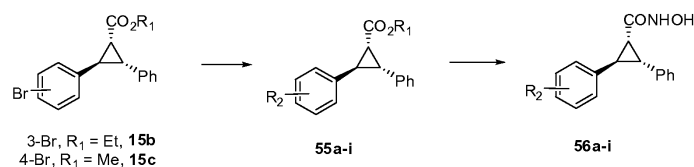
- [0749] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(3'-(벤질옥시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (53a)
- [0750] 방법 H에 따라 화합물 15c (660 mg, 2 mmol) 및 3-(벤질옥시)페닐 보론산 (547 mg, 2.40 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (710 mg, 82%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 435 (M+H)⁺.
- [0751] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4'-(9H-카르바졸-9-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (53b)
- [0752] 방법 H에 따라 화합물 15c (660 mg, 2.0 mmol) 및 4-(9H-카르바졸-9-일)페닐 보론산 (886 mg, 2.40 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (310 mg, 31%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 494 (M+H)⁺.
- [0753] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (53c)
- [0754] 방법 H에 따라 화합물 15c (330 mg, 1.0 mmol) 및 4-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (331 mg, 1.2 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex - i-hex 중 5% → 80% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (280 mg, 70%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 400 (M+H)⁺.
- [0755] (1R, 2R, 3R)-2-(3'-(벤질옥시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (54a)
- [0756] 방법 A에 따라 화합물 53a (700 mg, 1.61 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex 중 EtOAc 5% → 100%)에 이어서 PEAX 카트리지 (용리 DCM-MeOH 1:1)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (450 mg, 64%)로서 수득하였다. 키랄 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 EtOH (0.1% FA) / 헵탄, 1.0 mL/분, RT 13.0분).
- LCMS (ES+) 436 (M+H)⁺, RT 4.47 min
- (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.63 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 7.68 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.50-7.21 (13 H, m), 7.05 (1 H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 5.25 (2 H, s), 3.19 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.30 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).
- [0757]
- [0758] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4'-(9H-카르바졸-9-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (54b)
- [0759] 방법 A에 따라 화합물 53b (300 mg, 0.61 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (8 mg, 3%)로서 수득하였다.
- LCMS (ES+) 495 (M+H)⁺, RT 11.55 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.66 (1 H, s), 8.79 (1 H, s), 8.33 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 8.03 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54-7.47 (6 H, m), 7.44-7.30 (6 H, m), 7.25 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.23 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.98 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.34 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).
- [0760]
- [0761] (1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(4-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (54c)
- [0762] 방법 A에 따라 화합물 53c (280 mg, 0.70 mmol)로부터 제조하였다. 카르복실산을 주요 생성물로서 수득하였다. 반응 혼합물을 수성 1M HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (3 x 10 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 샘플을 방법 B에 적용시켰다. 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 IC 20/80 EtOH (0.1% FA) / 헵탄, 1.0 mL/분, RT 15.9분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 401 (M+H)⁺, RT 4.02 min

(분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.63 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.35-7.27 (3 H, m), 7.26-7.20 (1 H, m), 7.15 (1 H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 4.33-4.29 (2 H, m), 3.33-3.28 (3 H, m), 3.14 (1 H, dd, J = 6.8, 5.3 Hz), 2.91 (3 H, s), 2.91-2.85 (1 H, m), 2.26 (1 H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz).

실시예 20

반응식 20



<표 5>

| R2 | 3 또는 4 치환 | 화합물 | R2 | 3 또는 4 치환 | 화합물 |
|----|-----------|------------|----|-----------|------------|
| | 4 | 56a | | 3 | 56f |
| | 3 | 56b | | 3 | 56g |
| | 4 | 56c | | 3 | 56h |
| | 4 | 56d | | 4 | 56i |
| | 4 | 56e | | | |

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55a)

방법 I에 따라 화합물 15c (250 mg, 0.76 mmol) 및 이소-프로필피페라진 (125 μl, 0.86 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex/EtOAc 0% → 100%)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 황색 오일 (187 mg, 65%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 379 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55b)

방법 I에 따라 화합물 15b (250 mg, 0.76 mmol) 및 이소-프로필피페라진 (125 μl, 0.86 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM/MeOH 0% → 8%)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 황색 오일 (180 mg, 58%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 393 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55c)

방법 I에 따라 화합물 15c (250 mg, 0.76 mmol) 및 3,3-디플루오로피롤리딘 (124 mg, 0.86 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex/EtOAc 0% → 100%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (210 mg, 59%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 358 (M+H)⁺.

- [0775] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-(4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55d)
- [0776] 방법 I에 따라 화합물 15c (250 mg, 0.76 mmol) 및 3,3-디메틸아제티딘 (105 mg, 0.86 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex/EtOAc 0% → 100%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (210 mg, 59%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 336 (M+H)⁺.
- [0777] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-(4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55e)
- [0778] 방법 I에 따라 화합물 15c (250 mg, 0.76 mmol) 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 포르메이트 염 (160 mg, 0.86 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex/EtOAc 0% → 100%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (210 mg, 59%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 350 (M+H)⁺.
- [0779] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(3-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55f)
- [0780] 방법 I에 따라 화합물 15b (500 mg, 1.56 mmol) 및 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진 (195 mg, 1.72 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM/MeOH 0% → 8%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (265 mg, 44%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 391 (M+H)⁺.
- [0781] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-페닐-3-(3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (55g)
- [0782] 방법 I에 따라 화합물 15b (500 mg, 1.56 mmol) 및 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (241 mg, 1.72 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM/MeOH 0% → 8%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (230 mg, 35%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 491 (M+H)⁺.
- [0783] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐)-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55h)
- [0784] 방법 I에 따라 화합물 15b (250 mg, 0.78 mmol) 및 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (106 mg, 0.86 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM/MeOH 0% → 8%)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (165 mg, 42%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 388 (M+H)⁺.
- [0785] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (55i)
- [0786] 방법 I에 따라 화합물 15c (250 mg, MeOH 중 0.76 mmol) 및 N-메틸피페라진 (95 μl, 0.86 mmol)으로부터 제조하였다. 이솔루트 양이온 교환 SCX (용리 DCM-MeOH 50% 및 MeOH 중 5-10% 7N NH₃)를 사용하여 정제함으로써 표제 화합물을 황색 오일 (72 mg, 27%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 351 (M+H)⁺.
- [0787] (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (56a)
- [0788] 방법 A에 따라 화합물 55a (170 mg, 0.49 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (36 mg, 21%)로서 수득하였다.
- LCMS (ES+) 380 (M+H)⁺, RT 2.30 min (분석 방법 1). ¹H
NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 8.64 (1 H, d, J = 1.7 Hz),
7.31 (2 H, m), 7.25 (2 H, m), 7.20-7.07 (3 H, m), 6.88 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 3.08 (4
H, m), 2.99 (1 H, m), 2.75-2.61 (2 H, m), 2.56 (4 H, dd, J = 7.4, 4.1 Hz), 2.12-2.06
(1 H, m), 1.00 (6 H, d, J = 6.5 Hz).
- [0789]
- [0790] (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (56b)
- [0791] 방법 A에 따라 화합물 55b (180 mg, 0.46 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (73 mg, 42%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 380 (M+H)⁺, RT 7.23 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.56 (1 H, s), 7.37 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.30 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.25-7.17 (2 H, m), 6.88 (1 H, s), 6.84-6.80 (1 H, m), 6.69 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 3.18 (5 H, t, J = 4.5 Hz), 3.08 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.87 (1 H, dd, J = 9.5, 6.9 Hz), 2.73 (1 H, t, J = 6.5 Hz), 2.62 (4 H, t, J = 4.6 Hz), 2.22 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz), 1.06 (6 H, d, J = 6.5 Hz).

[0792]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (56c)

[0793]

방법 A에 따라 화합물 55c (205 mg, 0.57 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (35 mg, 17%)로서 수득하였다.

[0794]

LCMS (ES+) 359 (M+H)⁺, RT 9.27 min (분석 방법 6). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.19-7.08 (3 H, m), 6.60 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 3.66 (2 H, t, J = 13.4 Hz), 3.44 (2 H, m), 2.99 (1 H, m), 2.70-2.65 (2 H, m), 2.33 (1 H, m), 2.08 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz).

[0795]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (56d)

[0796]

방법 A에 따라 화합물 55d (200 mg, 0.59 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (23 mg, 14%)로서 수득하였다.

[0797]

LCMS (ES+) 337 (M+H)⁺, RT 3.42 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.49 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 7.33-7.20 (4 H, m), 7.19-7.12 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 3.48 (4 H, s), 2.97 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.68 (1 H, dd, J = 9.5, 6.9 Hz), 2.06 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz), 1.27 (6 H, s).

[0798]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (56e)

[0799]

방법 A에 따라 화합물 55e (214 mg, 0.61 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (23 mg, 14%)로서 수득하였다.

[0800]

LCMS (ES+) 351 (M+H)⁺, RT 8.07 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.21 (2 H, m), 7.19-7.08 (3 H, m), 6.60 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 3.70-3.61 (4 H, m), 3.48-3.39 (4 H, m), 2.99 (1 H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 2.70 (1 H, dd, J = 9.5, 6.9 Hz), 2.08 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz).

[0801]

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(3-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (56f)

[0802]

방법 A에 따라 화합물 55f (265 mg, 0.68 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (9 mg, 4%)로서 수득하였다.

[0803]

LCMS (ES+) 378 (M+H)⁺, RT 8.26 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.56 (1 H, s), 7.38 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.30 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.24-7.15 (2 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.84 (1 H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.69 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 3.87 (1 H, d, J = 11.2 Hz), 3.71 (2 H, d, J = 12.2 Hz), 3.13-3.03 (4 H, m), 2.87 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.81-2.71 (1 H, m), 2.30-2.19 (2 H, m), 2.16-2.04 (2 H, m), 1.91-1.83 (1 H, m), 1.81-1.70 (2 H, m), 1.48-1.39 (1 H, m).

[0804]

[0805] (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 (56g)

[0806] 방법 A에 따라 화합물 55g (230 mg, 0.55 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (40 mg, 10%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 406 (M+H)⁺, RT 2.42 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.56 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 7.38 (2 H, d, J = 7.61 Hz), 7.33-7.24 (2 H, m), 7.25-7.14 (2 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.90-6.80 (1 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.59 Hz), 3.84-3.69 (2 H, m), 3.08 (1 H, dd, J = 6.93 5.4 Hz), 2.90-2.82 (1 H, m), 2.82-2.72 (7 H, m), 2.22 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz), 2.00 (2 H, d, J = 12.01 Hz), 1.79 (4 H, s), 1.65-1.51 (2 H, m).

[0807]

[0808] (1R, 2R, 3R)-2-(3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (56h)

[0809] 방법 A에 따라 화합물 55h (180 mg, 0.46 mmol)로부터 제조하였다. 라세미 혼합물을, 정제용 HPLC에 의해 정제한 후에 백색 고체 (41.5 mg, 24%)로서 수득하였다. 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 IA 40/60 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산) / 헵탄, 1.0 mL/분, RT 10.1분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS (ES+) 375 (M+H)⁺, RT 2.90 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.59 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 7.39-7.28 (5 H, m), 7.26-7.20 (4 H, m), 7.02 (1 H, d, J = 1.4 Hz), 5.66 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 4.15 (2 H, t, J = 6.1 Hz), 3.74 (2 H, t, J = 5.2 Hz), 3.14 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.88 (1 H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz), 2.28-2.22 (3 H, m).

[0810]

[0811] (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (56i)

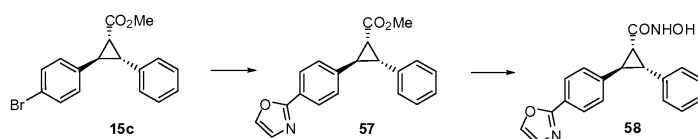
[0812] 방법 A에 따라 화합물 55i (70 mg, 0.20 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (49 mg, 70%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 352 (M+H)⁺, RT 6.86 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆) 10.50 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 7.31 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.20-7.08 (3 H, m), 6.89 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 3.09 (4 H, t, J = 4.8 Hz), 2.99 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.71 (1 H, dd, J = 9.5, 6.9 Hz), 2.44 (4 H, t, J = 4.7 Hz), 2.22 (3 H, s), 2.09 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz).

[0813]

[0814] 실시예 21

[0815] 반응식 21



[0816]

[0817] (1R*, 2R*, 3R*)-메틸-2-(4-(옥사졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (57)

[0818] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 화합물 15c (250 mg, 0.75 mmol), 2-(트리-n-부틸스탄닐)옥사졸 (0.230 mL, 1.1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0.038 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 150℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (175 mg, 73%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 320 (M+H)⁺.

[0819] (1R*, 2R*, 3R*)-N-히드록시-2-(4-(옥사졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (58)

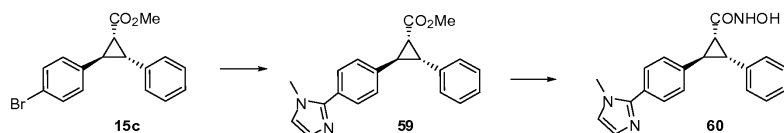
[0820] 방법 A에 따라 화합물 57 (160 mg, 0.50 mmol)로부터 제조하였다. MeOH로부터의 결정화시켜 표제 화합물을 백

색 고체 (71 mg, 45%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 321 (M+H)⁺, RT 2.80 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.21 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 7.94 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.33 (3 H, m), 7.31-7.23 (2 H, m), 7.22-7.15 (1 H, m), 3.20-3.13 (1 H, m), 2.91 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.28 (1 H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz).

실시예 22

반응식 22



(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (59)

화합물 57에 대해 기재된 방법에 따라, 15c (222 mg, 0.67 mmol) 및 1-메틸-2-(트리부틸스탄닐)이미다졸 (300 mg, 0.81 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (187 mg, 84%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 333 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-N-히드록시-2-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (60)

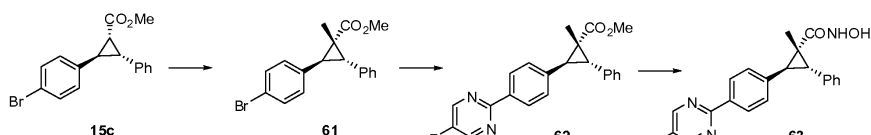
방법 A에 따라 화합물 59 (187 mg, 0.56 mmol)로부터 제조하였다. DCM으로부터 결정화시키고, MeOH로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체 (98 mg, 53%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 334 (M+H)⁺, RT 9.74 min (분석 방법

3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.58 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 7.65 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.31 (4 H, m), 7.30-7.24 (3 H, m), 7.23-7.15 (1 H, m), 6.99 (1 H, d, J = 1.1 Hz), 3.75 (3 H, s), 3.19-3.13 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.90 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.26 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

실시예 23

반응식 23



(1R^{*}, 2S^{*}, 3S^{*})-메틸-2-(4-브로모페닐)-1-메틸-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (61)

-78°C에서 건조 THF 중 15c (331 mg, 1 mmol)의 용액에 LDA (THF 중 2 M, 0.5 mL)를 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.065 mL, 1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 화합물을 DCM 중으로 추출하였다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (346 mg, 100%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 346 (M+H)⁺.

(1R^{*}, 2S^{*}, 3S^{*})-메틸-2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-1-메틸-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (62)

방법 G에 따라 61 (346 mg, 1.0 mmol) 및 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (170 μl, 1.1 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합

물을 무색 오일 (160 mg, 44%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 363 (M+H)⁺.

[0837] (1R^{*}, 2S^{*}, 3S^{*})-2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-1-메틸-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (63)

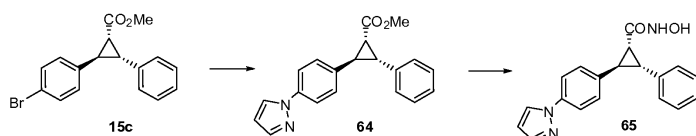
[0838] 방법 A에 따라 62 (350 mg, 0.97 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 10% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (2 mg, 2%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 364 (M+H)⁺, RT 10.83 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.62 (1 H, s), 8.98 (2 H, d, J = 0.7 Hz), 8.64 (1 H, s), 8.31 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.31-7.23 (4 H, m), 7.22-7.15 (1 H, m), 3.46 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 2.78 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 1.12 (3 H, s).

[0839]

[0840] 실시예 24

[0841] 반응식 24



[0842]

[0843] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-메틸-2-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (64)

[0844] 디옥산 (5 mL) 중 화합물 15c (1.0 g, 3.02 mmol)의 교반 용액에 비스-피나콜레이토 디보론 (844 mg, 3.32 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (246 mg, 0.30 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.48 g, 15.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기하고, 100℃로 2시간 동안 가열하고, H₂O (20 mL)로 희석하고, DCM (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 이 조 잔류물의 일부 (400 mg, 1.00 mmol)를 MeOH (4 mL) 및 THF (2 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 여기에 피라졸 (82 mg, 1.2 mmol) 및 Cu₂O (8 mg, 0.056 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, H₂O (10 mL)로 희석하고, DCM (20 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 크림색 고체 (161 mg, 51%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 319 (M+H)⁺.

[0845] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-2-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (65)

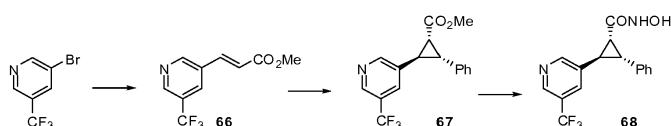
[0846] 방법 A에 따라 화합물 64 (121 mg, 0.38 mmol)로부터 제조하였다. 카르복실산을 주요 생성물로서 수득하였다. 산 (43 mg, 0.14 mmol)을 방법 B에 적용시켰다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 크림색 고체 (9 mg, 21%)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 320 (M+H)⁺, RT 8.49 min (분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆) 10.56 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 7.80 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1 H, d, J = 1.7 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (2 H, m), 7.19 (1 H, m), 6.54 (1 H, dd, J = 2.4, 1.7 Hz), 3.19-3.13 (1 H, dd, J = 6.8, 5.3 Hz), 2.89 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.24 (1 H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz).

[0847]

[0848] 실시예 25

[0849] 반응식 25



[0850]

[0851] (E)-메틸-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴레이트 (66)

[0852] 5-브로모-3-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.0 g, 4.42 mmol), (E)-에틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트 (1.0 g, 4.43 mmol), Pd(PPh₃)₄ (511 mg, 0.44 mmol) 및 Na₂CO₃ (13.3 mL, 1M 용액, 13.3 mmol)의 교반 용액을 질소로 10분 동안 탈기한 다음, 100℃로 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (3 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 생성물을 유기 층으로부터 포화 NaHCO₃ (20 mL)으로 추출하였다. pH를 5.5로 조정하고, 생성된 백색 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였다 (431 mg, 45%). LCMS는 상응하는 카르복실산이 형성되었음을 나타내었다. 별도의 플라스크에서, 티오닐 클로라이드 (0.19 mL, 1.99 mmol)를 MeOH (5 mL)에 -78℃에서 천천히 첨가하고, 산 (431 mg, 1.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ (20 mL) 중에 용해시키고, DCM (3 x 20 mL) 중으로 추출하고, 합한 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일 (403 mg, 88%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 232 (M+H)⁺.

[0853] (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-에틸-2-페닐-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트 (67)

[0854] 방법 F에 따라 화합물 66 (403 mg, 1.74 mmol) 및 6a (678 mg, 2.62 mmol)로부터 제조하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 추가의 1.5 당량의 LiHMDS를 첨가하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (250 mg, 2:1 트랜스 : 시스, 45%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 322 (M+H)⁺.

[0855] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 (68)

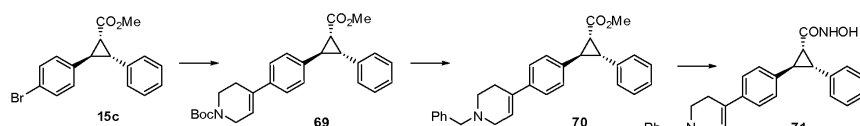
[0856] 방법 A에 따라 화합물 67 (250 mg, 0.78 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (83 mg, 11%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 EtOH (0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 11.3분).

LCMS (ES⁺) 323 (M+H)⁺, RT 3.30 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.64 (1 H, s), 8.96 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.79 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 7.41 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.24 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.41 (1 H, 물에 의해 차폐됨), 3.15 (1 H, dd, J = 9.8, 6.9 Hz), 2.44 (1 H, dd, J = 9.8, 5.4 Hz).

[0857]

[0858] 실시예 26

[0859] 반응식 26



[0860]

[0861] tert-부틸-4-(4-((1R^{*},2R^{*},3R^{*})-2-(메톡시카르보닐)-3-페닐시클로프로필)페닐)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (69)

[0862] 방법 H에 따라 화합물 15c (660 mg, 2 mmol) 및 (1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)보론산 (750 mg, 2.4 mmol)으로부터 제조하였다. 조 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0863] (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-메틸-2-페닐-3-(4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (70)

[0864] TFA (6 mL) 및 DCM (14 mL)의 혼합물 중 69 (2 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM-MeOH 1:1 (2 mL) 중에 용해시키고, SCX 카트리지 (용리 MeOH 중 7 M NH₃)에 통과시켰다. 유리 아민을 황색 오일 (655 mg, 96%)로서 단리시켰다. 이것을 CH₃CN (20 mL) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃ (1.2 g, 3.9 mmol) 및 벤질 브로마이드 (255 μL, 2.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 17시간 동

안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (305 mg, 36%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 424 (M+H)⁺.

[0865] (1R,2R,3R)-2-(4-(1-벤질-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (71)

[0866] 방법 A에 따라 화합물 70 (300 mg, 0.71 mmol)으로부터 제조하였다. PEAX 카트리지 (용리 DCM-MeOH 1:1)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 황색 고체 (230 mg, 94%)로서 수득하였다. 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 IC 40/60 EtOH (0.1% FA) / 헵탄, 1.0 mL/분, RT 14.2분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

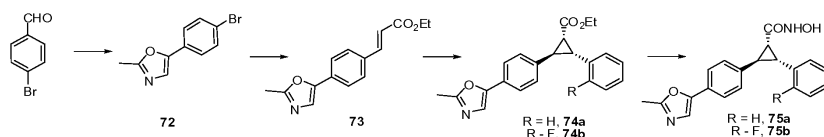
LCMS (ES+) 425 (M+H)⁺, RT 7.59 min

(분석 방법 3). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.61 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 7.45-7.20 (14 H, m), 6.18 (1 H, s), 3.63 (2 H, s), 3.15-3.08 (3 H, m), 2.86 (1 H, dd, J = 9.4, 6.7 Hz), 2.69 (2 H, t, J = 5.6 Hz), 2.55-2.46 (2 H, m), 2.23 (1 H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz).

[0867]

[0868] 실시예 27

[0869] 반응식 27



[0870]

[0871] 5-(4-브로모페닐)-2-메틸옥사졸 (72)

[0872] 트리플산 (37 mL, 0.22 mol)을 아세트니트릴 (400 mL) 중 아세트산탈륨 (28.7 g, 0.07 mol)의 용액에 질소 하에 실온에서 적가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 후, 아세트니트릴 (200 mL) 중 4-브로모벤즈알데히드의 용액을 첨가하고, 용액을 90℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 적색 잔류물을 DCM (600 mL)에 녹이고, 포화 NaHCO₃ 물로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 갈색 검 (12.7 g)을 수득하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 (8.68 g, 72%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 238,240 (M+H)⁺.

[0873] 에틸-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)아크릴레이트 (73)

[0874] 방법 E에 따라 화합물 72 (8.68 g, 36 mmol)로부터 제조하였다. 반응 용액을 팔라듐 잔류물 및 염으로부터 경사분리한 다음, 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하였다. 이것을 DCM (150 mL)에 녹이고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하였다. 이것을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 베이지색 고체 (6.18 mg, 66%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 258 (M+H)⁺.

[0875] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (74a)

[0876] 방법 F에 따라 화합물 73 (500 mg, 1.95 mmol) 및 6a (756 mg, 2.92 mmol)로부터 제조하였다. 반응은 2시간 후에 완결되지 않았다. 반응물을 -20℃로 냉각시키고, 추가의 1.5 당량의 술포늄 염, 12-크라운-4 및 LiHMDS를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일 (460 mg, 12:2:1 신나메이트:트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 348 (M+H)⁺.

[0877] (1S*,2R*,3R*)-에틸-2-(2-플루오로페닐)-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복실레이트 (74b)

[0878] 방법 F에 따라 화합물 73 (500 mg, 1.95 mmol) 및 1-(2-플루오로벤질)테트라히드로티오펜 브로마이드 (811 mg, 2.93 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일 (888 mg, >100%, 3:1, 트랜스:시스)로서 수득하였다.

LCMS (ES+) 366 (M+H)⁺.

[0879] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (75a)

[0880] 방법 A에 따라 화합물 74a (460 mg, 13% 순도)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (35 mg, 59%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 EtOH (0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 12.0분).

LCMS

(ES+) 335 (M+H)⁺. RT 3.28 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.34-7.23 (4 H, m), 7.23-7.15 (2 H, m), 7.14-7.07 (1 H, m), 3.05 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.81 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.16 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0881]

[0882] (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 (75b)

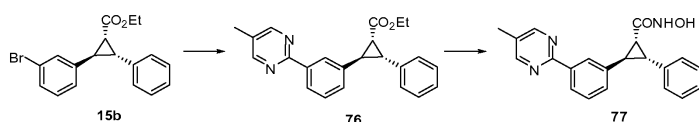
[0883] 방법 A에 따라 화합물 74b (200 mg, 0.55 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (99 mg, 54%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 17.4분).

LCMS (ES+) 353 (M+H)⁺. RT 3.41 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.67 (1 H, s), 8.80 (1 H, s), 7.68 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.45 (3 H, dd, J = 12.1, 7.7 Hz), 7.33-7.26 (1 H, m), 7.21-7.11 (2 H, m), 3.12 (1 H, dd, J = 6.9, 5.3 Hz), 2.88 (1 H, dd, J = 9.3, 6.9 Hz), 2.53 (3 H, s), 2.32 (1 H, dd, J = 9.3, 5.3 Hz).

[0884]

[0885] 실시예 28

[0886] 반응식 28



[0887]

[0888] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(3-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (76)

[0889] 방법 G에 따라 15b로부터 유도된 조 보로네이트 (565 mg) 및 2-클로로-5-메틸 피리미딘 (194 mg, 1.51 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (260 mg, 50%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 359 (M+H)⁺.

[0890] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(3-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (77)

[0891] 방법 A에 따라 화합물 76 (260 mg, 0.73 mmol)으로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (220 mg, 88%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 EtOH (0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 18.0분).

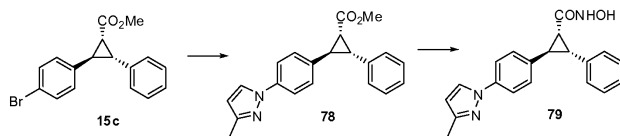
LCMS (ES+) 346 (M+H)⁺. RT

3.47 min (분석 방법 1). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.52 (1 H, s), 8.70 (2 H, s), 8.65 (1 H, s), 8.19-8.13 (2 H, m), 7.40 (2 H, d, J = 5.2 Hz), 7.30 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.78 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.30-2.20 (4 H, m).

[0892]

[0893] 실시예 29

[0894] 반응식 29



[0895]

[0896] (1R*,2R*,3R*)-메틸-2-(4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (78)

[0897] 디옥산 (5 mL) 중 15c (1.0 g, 3.02 mmol)의 교반 용액에 비스-피나콜레이트 디보론 (844 mg, 3.32 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (246 mg, 0.30 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.48 g, 15.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기하고, 100℃로 2시간 동안 가열하고, H₂O (20 mL)로 희석하고, DCM (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 이 조 잔류물의 일부 (600 mg, 1.5 mmol)를 MeOH (6 mL) 및 THF (4 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 여기에 3-메틸피라졸 (145 μL, 1.8 mmol) 및 Cu₂O (15 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 교반하고, H₂O (20 mL)로 희석하고, DCM (50 mL) 중으로 추출하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 60% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 크림색 고체 (150 mg, 30%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 333 (M+H)⁺.

[0898] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (79)

[0899] 방법 A에 따라 화합물 78 (148 mg, 0.45 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 크림색 고체 (69.8 mg, 47%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 IPA/MeOH (50/50/0.1 포름산)/헥탄, 1.0 mL/분, RT 9.0분).

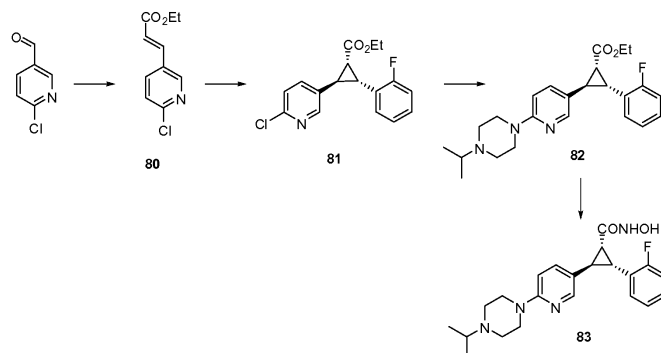
RT 3.56

min (분석 방법 1). LCMS (ES+) 334 (M+H)⁺, RT 8.67 min. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆) 10.62 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 8.40 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.79 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.47-7.37 (4 H, m), 7.32 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.27-7.19 (1 H, m), 6.37 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 3.18 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.91 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.32 (3 H, s), 2.27 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[0900]

[0901] 실시예 30

[0902] 반응식 30



[0903]

[0904] (E)-에틸-3-(6-클로로피리딘-3-일)아크릴레이트 (80)

[0905] NaH (792 mg, 20.0 mmol)를 교반 무수 DMSO (18 mL)에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 기체의 발생이 멈출 때까지 80℃로 가열한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, DMSO (36 mL) 중 (카르브에톡시메틸)-트리페닐포스포늄 브로마이드 (4.3 g, 10.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMSO (36 mL) 중 6-클로로이소니코틴알데히드 (1.4 g, 10.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 수성 1 M HCl에 붓고, DCM (3 x 70 mL) 중으로 추출하였다.

유기부를 합하고, H₂O (3 x 100 mL) 및 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (0.95 g, 45%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 212 (M+H)⁺.

[0906] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(6-클로로피리딘-3-일)-3-(2-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 (81)

[0907] 방법 F에 따라 화합물 80 (730 mg, 3.45 mmol) 및 6b (1.43 g, 5.18 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (810 mg, 73%)을 수득하였다. LCMS (ES⁺) 320 (M+H)⁺.

[0908] (1S^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(2-플루오로페닐)-3-(6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복실레이트 (82)

[0909] 화합물 81 (200 mg, 0.63 mmol) 및 이소프로필피페라진 (0.75 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 180℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다 (205 mg). LCMS (ES⁺) 412 (M+H)⁺.

[0910] (1S, 2R, 3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복스아미드 (83)

[0911] 방법 A에 따라 화합물 82 (200 mg, 0.45 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (49.8 mg, 26%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 50/50 IPA/MeOH (50/50/0.1 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 13.2분).

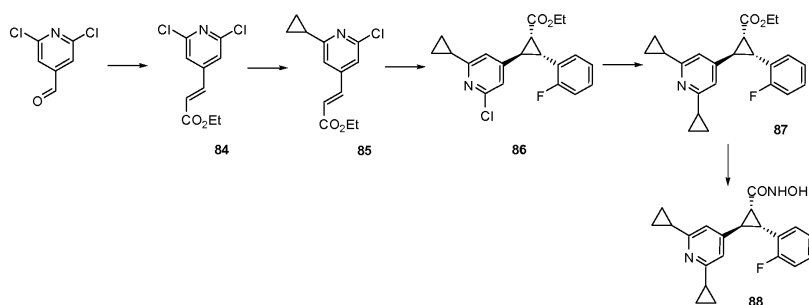
RT 2.18

min (분석 방법 1). LCMS (ES⁺) 399. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆) 10.63 (1 H, s), 8.77 (1 H, s), 8.17 (1 H, s), 7.46-7.41 (2 H, m), 7.30-7.27 (1 H, m), 7.17-7.14 (2 H, m), 6.86 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 3.55-3.42 (5 H, m), 2.99-2.95 (1 H, m), 2.78-2.74 (2 H, m), 2.67-2.57 (3 H, m), 2.19 (1 H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 1.06 (6 H, d, J = 6.4 Hz).

[0912]

[0913] 실시예 31

[0914] 반응식 31



[0915]

[0916] (E)-에틸-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)아크릴레이트 (84)

[0917] NaH (613 mg, 15.4 mmol)를 교반 무수 DMSO (10 mL)에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 기체의 발생이 멈출 때까지 80℃로 가열한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, DMSO (5 mL) 중 (카르브에톡시메틸)-트리페닐포스포늄 브로마이드 (3.29 g, 7.74 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMSO (5 mL) 중 2,6-디클로로이소니코틴알데히드 (1.35 g, 7.74 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 수성 1 M HCl에 붓고, DCM (3 x 50 mL) 중으로 추출하였다. 유기부를 합하고, H₂O (3 x 100 mL) 및 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여

표제 화합물을 황색 고체 (1.25 g, 66%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 247 (M+H)⁺.

[0918] (E)-에틸-3-(2-클로로-6-시클로프로필피리딘-4-일)아크릴레이트 (85)

[0919] 톨루엔/H₂O (30mL/1.5 mL) 중 화합물 84 (1.29 g, 5.24 mmol), 시클로프로필 보론산 (496 mg, 5.77 mmol), 인산칼륨 (삼염기성) (3.88 g, 18.3 mmol), Pd(OAc)₂ (117 mg, 0.52 mmol) 및 트리시클로헥실포스핀 (1.05 mL, 톨루엔 중 1 M, 1.05 mmol)의 교반 용액을 질소를 사용하여 15분 동안 탈기한 다음, 100℃에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, H₂O (50 mL)로 희석하고, DCM (3 x 50 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O (2 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (561 mg, 43%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 252.5 (M+H)⁺.

[0920] (1S*,2R*,3R*)-에틸-2-(2-클로로-6-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 (86)

[0921] 방법 F에 따라 화합물 85 및 6b (894 mg, 3.23 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 4% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (790 mg, 99%, 5:1 트랜스:시스)을 수득하였다. LCMS (ES+) 360.5 (M+H)⁺.

[0922] (1S*,2R*,3R*)-에틸-2-(2,6-디시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)시클로프로판카르복실레이트 (87)

[0923] 톨루엔/H₂O (5 mL/0.25 mL) 중 화합물 86 (162 mg, 0.45 mmol), 시클로프로필 보론산 (62 mg, 0.72 mmol), 인산칼륨 (삼염기성) (0.49 g, 2.30 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.065 mmol) 및 트리시클로헥실포스핀 (0.13 mL, 톨루엔 중 1 M, 0.13 mmol)의 교반 용액을 질소를 사용하여 15분 동안 탈기한 다음, 100℃에서 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, H₂O (10 mL)로 희석하고, DCM (3 x 10 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기부를 H₂O (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 5% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (164 mg, 100%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 366 (M+H)⁺.

[0924] (1S,2R,3R)-2-(2,6-디시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 (88)

[0925] 방법 A에 따라 화합물 87 (164 mg, 0.45 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (85 mg, 53%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 15/85 IPA/MeOH (50/50)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 9.3분).

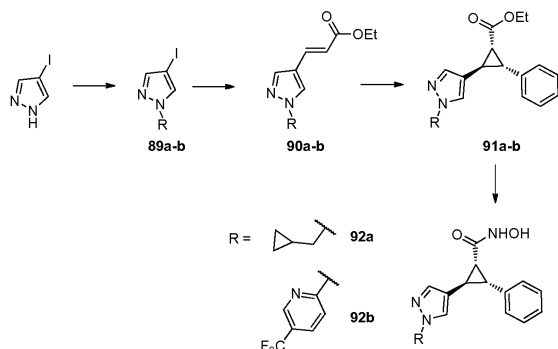
RT 2.48 min (분석 방법 1).

LCMS (ES+) 353 (M+H)⁺. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.86 (1 H, s), 9.01 (1 H, s), 7.64-7.59 (1 H, m), 7.53-7.46 (1 H, m), 7.38-7.31 (2 H, m), 7.24 (0.2 H, s), 7.20 (1.8 H, s), 3.20-3.10 (2 H, m), 2.54 (1 H, dd, J = 9.3, 5.3 Hz), 2.26-2.17 (2 H, m), 1.12-1.07 (8 H, m).

[0926]

[0927] 실시예 32

[0928] 반응식 32



[0929]

[0930] 1-(시클로프로필메틸)-4-아이오도-1H-피라졸 (89a)

[0931] 0℃에서 DMF (6 mL) 중 4-아이오도피라졸 (960 mg, 5 mmol)의 용액에 NaH (227 mg, 5.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 시클로프로필 브로마이드 (755 mg, 5.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (905 mg, 73%). LCMS (ES⁺) 249 (M+H)⁺.

[0932] 2-(4-아이오도-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (89b)

[0933] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 4-아이오도피라졸 (960 mg, 5 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (2.4 g, 7.4 mmol) 및 5-트리플루오로메틸-2-클로로피리딘 (1.5 g, 8.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (1.29 g, 76%). LCMS (ES⁺) 340 (M+H)⁺.

[0934] (E)-에틸-3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트 (90a)

[0935] DMF (10 mL) 중 화합물 89a (900 mg, 3.6 mmol), 아세트산팔라듐 (10 mg, 0.04 mmol), P(OEt)₃ (27 μL, 0.16 mmol), Et₃N (1 mL, 7.2mmol) 및 에틸 아크릴레이트의 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 층을 물 및 4% 수성 LiCl로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (489 mg, 62%)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 221 (M+H)⁺.

[0936] (E)-에틸 3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴레이트 (90b)

[0937] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 화합물 89b (960 mg, 5 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (2.4 g, 7.4 mmol) 및 5-트리플루오로메틸-2-클로로피리딘 (1.5 g, 8.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (1.29 g, 76%). LCMS (ES⁺) 340 (M+H)⁺.

[0938] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (91a)

[0939] 방법 F에 따라 화합물 90a (195 mg, 0.89 mmol) 및 1-벤질테트라히드로티오페늄 트리플레이트 (436 mg, 1.33 mmol)로부터 제조하였다. 반응은 1시간 후에 완결되지 않았다. 반응물을 -20℃로 냉각시키고, 추가의 1.5 당량의 술포늄 염, 12-클라운-4 및 LiHMDS를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (250 mg, 93%, 1:1 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES⁺) 311 (M+H)⁺.

[0940] (1R^{*}, 2R^{*}, 3R^{*})-에틸-2-페닐-3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복실레이트

트 (91b)

[0941] 방법 F에 따라 화합물 90b (263 mg, 0.85 mmol) 및 1-벤질테트라히드로티오페늄 트리플레이트 (416 mg, 1.27 mmol)로부터 제조하였다. 반응은 1시간 후에 완결되지 않았다. 반응물을 -20℃로 냉각시키고, 추가의 1.5 당량의 술포늄 염, 12-클라운-4 및 LiHMDS를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (207 mg, 61%, 5:4 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 402 (M+H)⁺.

[0942] (1R,2R,3R)-2-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (92a)

[0943] 방법 A에 따라 화합물 91a (250 mg, 0.81 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (65 mg, 27%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 12.0분).

RT 3.12 min

(분석 방법 1). LCMS (ES+) 298 (M+H)⁺. NMR δ (ppm)(DMSO-d₆):

10.42 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 7.65 (0.1 H, s), 7.63 (0.9 H, s), 7.31 (0.1 H, s), 7.28 (0.9 H, s), 7.24-7.13 (4 H, m), 7.11-7.06 (1 H, m), 3.82 (2 H, d, J = 7.1 Hz), 2.80 (1 H, dd, J = 6.8, 5.3 Hz), 2.59 (1 H, dd, J = 9.4, 6.8 Hz), 1.91 (1 H, dd, J = 9.4, 5.3 Hz), 1.17-1.07 (1 H, m), 0.46-0.39 (2 H, m), 0.29-0.24 (2 H, m)

[0944]

[0945] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복사미드 (92b)

[0946] 방법 A에 따라 화합물 91 b (263 mg, 0.85 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH), 이어서 정제용 키랄 HPLC (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 10.2분) 및 정제용 비키랄 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 20%)을 수득하였다.

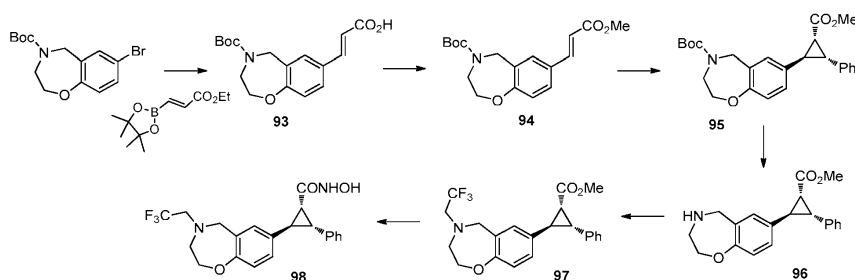
RT 3.12 min (분석 방법

4). LCMS (ES+) 389 (M+H)⁺. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.51 (1 H, s), 8.84 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.33 (1 H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.03 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.27 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.22 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.14 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 2.99 (1 H, dd, J = 6.9, 5.3 Hz), 2.84 (1 H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz), 2.12 (1 H, dd, J = 9.4, 5.3 Hz)

[0947]

[0948] 실시예 33

[0949] 반응식 33



[0950]

[0951] (E)-3-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)아크릴산 (93)

[0952] 디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸-7-브로모-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트 (480 mg, 1.46 mmol)의 교반 용액에 (E)-에틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트 (360 mg, 1.61 mmol), 수성 Na₂CO₃ (1.44 mL, 2 M, 2.92 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기한 다음, 90℃에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고, DCM 중으로 추출

하였다. 유기 층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (267 mg, 57%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 320 (M+H)⁺.

[0953] (E)-tert-부틸-7-(3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트 (94)

[0954] MeOH (30 mL) 중 화합물 93 (267 mg, 0.84 mmol)의 교반 용액에 H₂SO₄ (3 방울)를 첨가하고, 혼합물을 80℃로 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 25% MeOH)에 의해 정제하여 탈보호된 아민 (270 mg, 1.16 mmol)을 수득하였다. 이것을 DCM (10 mL) 중 에 용해시키고, di-tert-부틸 디카르보네이트 (304 mg, 1.39 mmol) 및 DIPEA (0.4 mL, 2.32 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, H₂O (50 mL) 및 DCM (40 mL)으로 희석하였다. 2상 혼합물을 진탕시키고, 유기부를 수집하였다. 수성 층을 DCM (50 mL)으로 재추출하고, 합한 유기부를 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (230 mg, 60%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 333 (M+H)⁺.

[0955] tert-부틸-7-((1R^{*},2R^{*},3R^{*})-2-(메톡시카르보닐)-3-페닐시클로프로필)-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트 (95)

[0956] 방법 F에 따라 화합물 94 (200 mg, 0.60 mmol) 및 1-벤질테트라히드로티오페늄 트리플레이트 (296 mg, 0.90 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (206 mg, 84%, 5:4 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 424 (M+H)⁺.

[0957] (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-메틸-2-페닐-3-(2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)시클로프로판카르복실레이트 (96)

[0958] MeOH (10 mL) 중 화합물 95 (206 mg, 0.50 mmol)의 교반 용액에 H₂SO₄ (3 방울)를 첨가하고, 혼합물을 80℃로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 최소량의 DCM:MeOH (1:1) 중에 용해시키고, SCX-카트리지 (DCM:MeOH (1:1) 중 5% (MeOH 중 7 M NH₃)으로 용리) 상에 로딩하였다. 샘플을 농축시켜 무색 오일 (137 mg, 88%)을 수득하였다.

[0959] (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-메틸-2-페닐-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)시클로프로판카르복실레이트 (97)

[0960] DMF (5 mL) 중 화합물 96 (137 mg, 0.45 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.23 mL, 1.35 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸-4-메틸벤젠술포네이트 (172 mg, 0.68 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 DCM (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하고, 유기부를 수집하였다. 수성부를 DCM (50 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 H₂O (5 x 50 mL) 및 4% 수성 LiCl (100 mL)로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (126 mg, 72%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 390 (M+H)⁺.

[0961] (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)시클로프로판카르복스아미드 (98)

[0962] 방법 A에 따라 화합물 97 (126 mg, 0.32 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (33 mg, 25%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 10/90 EtOH (0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 12.9분).

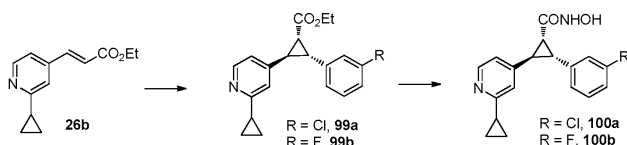
RT 3.70 min

(분석 방법 1). LCMS (ES+) 407 (M+H)⁺. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆):

10.46 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 7.24 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.21-7.15 (2 H, m), 7.13-7.07 (1 H, m), 7.05-7.01 (2 H, m), 6.87 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 3.92-3.88 (2 H, m), 3.84 (2 H, s), 3.19-3.03 (4 H, m), 2.97 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.72 (1 H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz), 2.07 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz).

실시예 34

반응식 34



(1S*, 2R*, 3R*)-에틸-2-(3-클로로페닐)-3-(2-시클로프로필피리딘-4-일)시클로프로판카르복실레이트 (99a)

1-(3-클로로벤질)테트라히드로-1H-티오펜-1-이움 브로마이드를, 화합물 6b와 동일한 제조법을 이용하여 1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠으로부터 합성하였다. 방법 F에 따라 화합물 26b (190 mg, 0.88 mmol) 및 1-(3-클로로벤질)테트라히드로-1H-티오펜-1-이움 브로마이드 (385 mg, 1.31 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (299 mg, >99%, 3:2 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 342.5 (M+H)⁺.

(1S*, 2R*, 3R*)-에틸-2-(3-플루오로페닐)-3-(2-시클로프로필피리딘-4-일)시클로프로판카르복실레이트 (99b)

1-(3-플루오로벤질)테트라히드로-1H-티오펜-1-이움 브로마이드를 화합물 6b와 동일한 제조법을 이용하여 1-(브로모메틸)-3-플루오로벤젠으로부터 합성하였다. 방법 F에 따라 화합물 26b (190 mg, 0.88 mmol) 및 1-(3-클로로벤질)테트라히드로-1H-티오펜-1-이움 브로마이드 (363 mg, 1.31 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (243 mg, 85%, 3:2 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 326 (M+H)⁺.

(1S, 2R, 3R)-2-(3-클로로페닐)-3-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 (100a)

방법 A에 따라 화합물 99a (299 mg, 0.88 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (100 mg, 35%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 30/70 EtOH (0.1% 포름산) / 헵탄, 1.0 mL/분, RT 8.6분).

RT 2.36 min

(분석 방법 1). LCMS (ES+) 329 (M+H)⁺. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆):

10.56 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 8.21 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 7.32 (1 H, s), 7.27-7.13 (4 H, m), 6.96 (1 H, dd, J = 5.2, 1.7 Hz), 3.03 (1 H, dd, J = 6.7, 5.3 Hz), 2.92 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.23 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz), 2.02-1.94 (1 H, m), 0.88-0.80 (4 H, m).

(1S, 2R, 3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(3-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 (100b)

방법 A에 따라 화합물 99b (243 mg, 0.75 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (95 mg, 41%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 20/80 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산) / 헵탄, 1.0 mL/분, RT 12.1분).

RT 2.21 min (분석 방법 1). LCMS (ES+) 313 (M+H)⁺. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.55 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.21 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 7.27-7.18 (1 H, m), 7.16-7.04 (3 H, m), 6.97-6.90 (2 H, m), 3.02 (1 H, dd, J = 6.6, 5.2 Hz), 2.91 (1 H, dd, J = 9.6, 6.7 Hz), 2.24 (1 H, dd, J = 9.7, 5.4 Hz), 2.01-1.94 (1 H, m), 0.88-0.80 (4 H, m).

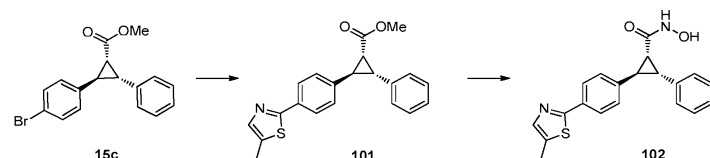
[0976]

[0977]

실시예 35

[0978]

반응식 35



[0979]

[0980]

(1S*, 2R*, 3R*)-2-(2,6-디시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 (101)

[0981]

디옥산 (4 mL) 중 15c (250 mg, 0.75 mmol), 5-메틸-2-(트리부틸스탄닐)티아졸 (350 mg, 0.90 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0.037 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 150℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 69%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 350 (M+H)⁺.

[0982]

(1R, 2R, 3R)-N-히드록시-2-(4-(5-메틸티아졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (102)

[0983]

방법 A에 따라 화합물 101 (160 mg, 0.46 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 라세미 혼합물을 백색 고체 (150 mg, 93%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 HPLC하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 IPA/MeOH (50/50/0.1% 포름산)/헵탄, 1.0 mL/분, RT 11.8분).

RT 3.72 min

(분석 방법 1). LCMS (ES+) 351 (M+H)⁺. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.53 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 7.75 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1 H, d, J = 1.4 Hz), 7.34-7.23 (4 H, m), 7.19 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.11 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.82 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.42 (3 H, DMSO 하에), 2.19 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

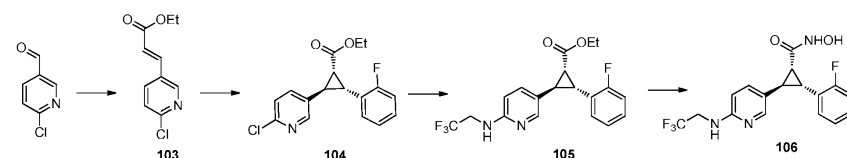
[0984]

[0985]

실시예 36

[0986]

반응식 36



[0987]

[0988]

(E)-에틸-3-(6-클로로피리딘-3-일)아크릴레이트 (103)

[0989]

NaH (792 mg, 20.0 mmol)를 교반 무수 DMSO (18 mL)에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 기체의 발생이 멈출 때까지 80℃로 가열한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, DMSO (36 mL) 중 (카르보에톡시메틸)-트리페닐포스포늄 브로마이드 (4.3 g, 10.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMSO (36 mL) 중 6-클로로이소니코틴알데히드 (1.4 g, 10 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 수성 1 M HCl에 붓고, DCM (3 x 70 mL) 중으로 추출하였다. 유기부를 합하고, H₂O (3 x 100 mL) 및 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화

트 (109)

[1005] 방법 A에 따라 화합물 108 (540 mg, 1.44 mmol)로부터 제조하였다. 정제용-HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 연황색 고체 (215 mg, 41%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 IPA/MeOH(50/50)/헵탄 5.0 ml/분, RT 7.46분).

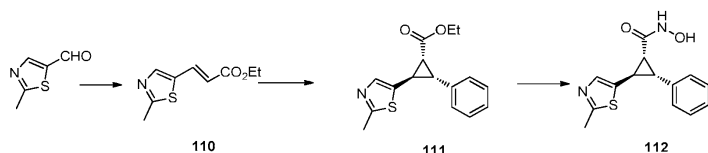
LCMS

(ES+) 362 (M+H)⁺, RT 3.35 min. (분석 방법 1); ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.62 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 7.66 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 7.39-7.33 (3 H, m), 7.32-7.24 (2 H, m), 7.23-7.16 (1 H, m), 3.19 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.91 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.26 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[1006]

[1007] 실시예 38

[1008] 반응식 38



[1009]

[1010] (E)-에틸-3-(2-메틸티아졸-5-일)아크릴레이트 (110)

[1011] 방법 C에 따라, -10℃에서 무수 THF (10 mL) 중 2-메틸-1,3 티아졸-5- 카르복스알데히드 (1.00 g, 7.86 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (0.63 g, 16.0 mmol)을 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이것을 -10℃에서 추가로 30분 동안 교반한 다음, THF (10 mL) 중 트리에틸포스포노아세테이트 (3.12 mL, 16.0 mmol)를 -10℃에서 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차게 식힌 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 암갈색 검 (1.97 g)을 수득하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (1.39 g, 89%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 198 (M+H)⁺.

[1012] (1R*,2R*,3S*)-에틸-2-(2-메틸티아졸-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복시 (111)

[1013] 방법 F에 따라 화합물 110 (0.72 g, 3.65 mmol) 및 1-(2-플루오로벤질)테트라히드로-1H-티오펜 트리플레이트 (1.80 g, 5.48 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (392 mg, 37%, 4:1 트랜스:시스)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 287 (M+H)⁺.

[1014] (1R,2R,3S)-N-히드록시-2-(2-메틸티아졸-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 (112)

[1015] 방법 A에 따라 111 (390 mg, 1.36 mmol)로부터 제조하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 연황색 고체 (240 mg, 64%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 IPA/MeOH(50/50)/헵탄 5.0 ml/분, RT 6.05분).

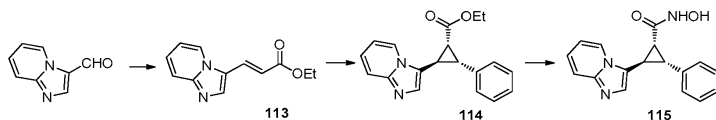
LCMS (ES+) 275 (M+H)⁺,

RT 2.86 min. (분석 방법 1); ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.59 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 7.53 (1 H, s), 7.33-7.21 (4 H, m), 7.22-7.15 (1 H, m), 3.26-3.20 (1 H, m), 2.81 (1 H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 2.60 (3 H, s), 2.16 (1 H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz).

[1016]

[1017] 실시예 39

[1018] 반응식 39



[1019]

[1020] (E)-에틸-3-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)아크릴레이트 (113)

[1021] 방법 C에 따라 이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르브알데히드 (1 g, 6.85 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 75% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (800 mg, 54%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 217 (M+H)⁺.

[1022] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (114)

[1023] 방법 F에 따라 113 (800 mg, 3.70 mmol) 및 1-(2-플루오로벤질)테트라히드로-1H-티오펜 트릴레이트 (1.82 mg, 5.56 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (813 mg, 72%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 307 (M+H)⁺.

[1024] (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (115)

[1025] 방법 A에 따라 114 (813 mg, 2.66 mmol)로부터 제조하였다. DCM으로부터 침전시켜 표제 화합물을 백색 고체 (400 mg, 51%)로서 수득하였다. 정제용 키랄 정제하여 8을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 IPA/MeOH(50/50)/헵탄 5.0 ml/분, RT 10.4분).

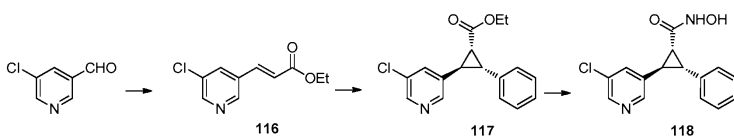
LCMS (ES+) 294 (M+H)⁺, RT 2.05 min. (분석 방법

1); ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.56 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J = 6.7 Hz), 7.52 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (0.1 H, s), 7.41 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.26-7.13 (4 H, m), 6.97-6.93 (1 H, m), 3.20 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.84 (1 H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz), 2.09 (1 H, dd, J = 9.5, 5.4 Hz).

[1026]

[1027] 실시예 40

[1028] 반응식 40



[1029]

[1030] (E)-에틸-3-(5-클로로피리딘-3-일)아크릴레이트 (116)

[1031] NaH (570 mg, 14.24 mmol)를 교반 무수 DMSO (10 mL)에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 기체의 발생이 멈출 때까지 80℃로 가열한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, DMSO (10 mL) 중 (카르브에톡시메틸)-트리페닐포스포늄 브로마이드 (3.05 g, 7.12 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DMSO (10 mL) 중 5-클로로니코틴알데히드 (1.0 g, 7.12 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 수성 1 M HCl에 붓고, DCM (3 x 50 mL) 중으로 추출하였다. 유기부를 합하고, H₂O (3 x 100 mL) 및 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (1.1 g, 57%)로서 수득하였다. LCMS (ES+) 271 (M+H)⁺.

[1032] (1R*,2R*,3R*)-에틸-2-(5-클로로피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복실레이트 (117)

[1033] 방법 F에 따라 116 (1.1 g, 4.07 mmol) 및 1-(2-플루오로벤질)테트라히드로-1H-티오펜 트릴레이트 (2.0 g, 6.10 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 i-hex → i-hex 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (396 mg, 54%)을 수득하였다. LCMS (ES+) 361 (M+H)⁺.

[1034] (1R,2R,3R)-2-(5-클로로피리딘-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 (118)

[1035] 방법 A에 따라 117 (396 mg, 1.10 mmol)로부터 제조하였다. 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리 DCM → DCM 중 5% MeOH) 및 정제용 HPLC 정제에 의해 정제하여 라세미 화합물 (161 mg, 51%)을 수득하였다. 정제용 키랄 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (키랄팩 IC 40/60 IPA/MeOH(50/50/0.1% 포름산)/헥산 5.0 ml/분, RT 7.74분).

LCMS

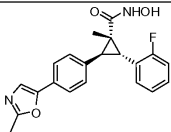
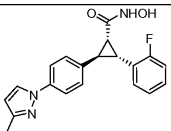
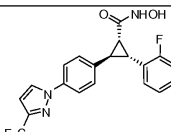
(ES+) 289 (M+H)⁺, RT 3.10 min. (분석 방법 1); ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.47 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.49 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 8.40 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 7.78-7.73 (1 H, m), 7.26 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.11 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.10 (1 H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 2.93 (1 H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.26 (1 H, dd, J = 9.6, 5.4 Hz).

[1036]

[1037] 실시예 41

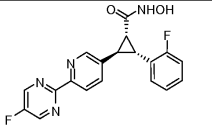
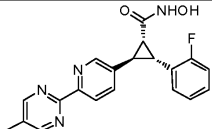
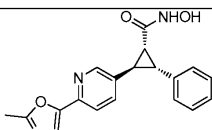
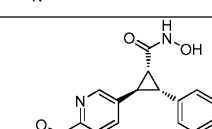
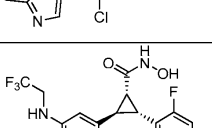
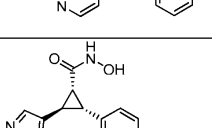
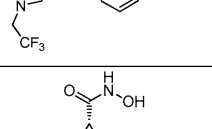
[1038] 하기 실시예를 실질적으로 상기 기재된 바와 같은 방법에 따라 제조할 수 있었다.

[1039] <표 6>

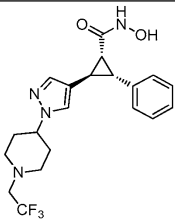
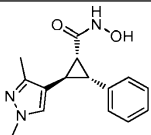
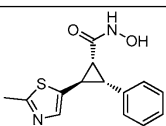
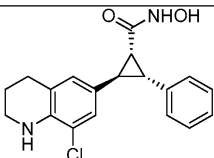
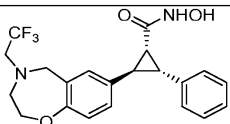
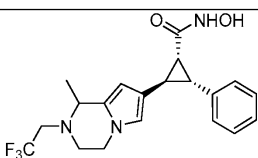
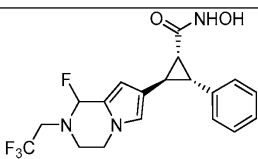
| 구조 | IUPAC 명칭 |
|---|--|
|  | (1S,2R,3S)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-1-메틸-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 |

[1040]

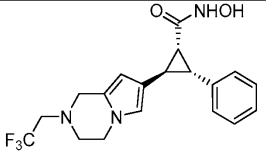
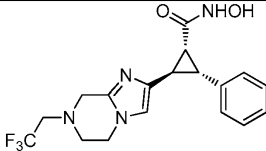
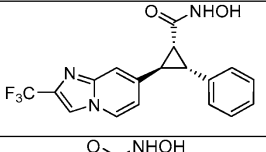
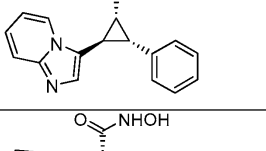
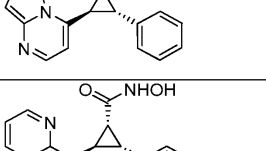
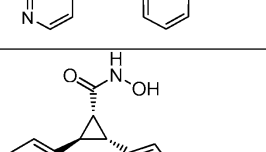
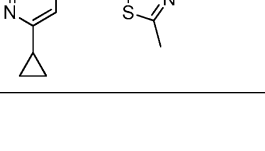
| | |
|--|--|
| | (1S,2R,3R)-2-(2-(플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4- (이소프로필(2-모르폴리노에틸)아미노)페닐) 시클로프로판카르복사미드 |
| | (1R,2R,3R)-2-(2-(시클로프로필피리미딘-5-일)-N- 히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
| | (1R,2R,3R)-2-(벤조[d]이속사졸-3-일)-N-히드록시- 3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
| | (1R,2R,3R)-2-(6-(시클로프로필피리다진-4-일)-N- 히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
| | (1S,2R,3R)-2-(2-(플루오로페닐)-N-히드록시-3- (6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3- 일)시클로프로판카르복사미드 |
| | (1S,2R,3R)-2-(6-(5-클로로피리미딘-2-일)피리딘-3- 일)-3-(2-(플루오로페닐)-N- 히드록시시클로프로판카르복사미드 |
| | (1R,2R,3R)-2-(5-클로로-6-(4-(이소프로필피롤라진- 1-일)피리딘-3-일)-N-히드록시-3- 페닐시클로프로판카르복사미드 |

| | |
|---|---|
|  | (1S,2R,3R)-2-(2-(2-플루오로페닐)-3-(6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2R,3R)-2-(2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-(5-메틸피리미딘-2-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(5-클로로-6-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-3-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2R,3R)-2-(2-(2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리딘-4-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |

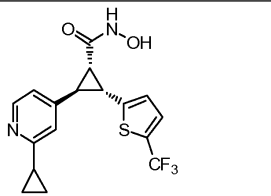
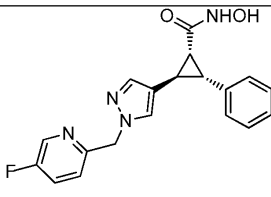
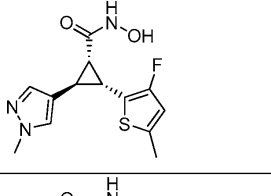
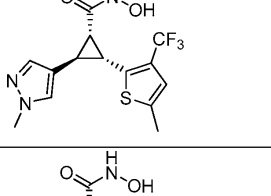
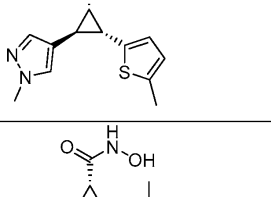
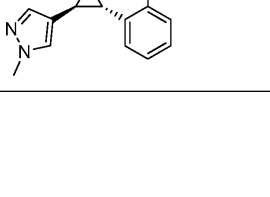
[1042]

| | |
|---|--|
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3S)-N-히드록시-2-(2-메틸티아졸-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(8-클로로-1,2,3,4-테트라하드로퀴놀린-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라하드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라하드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(1-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라하드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |

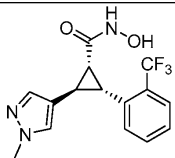
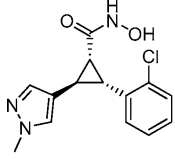
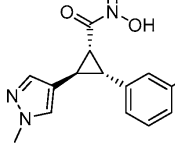
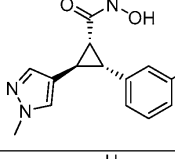
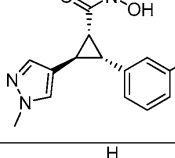
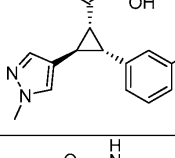
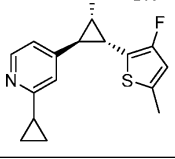
[1043]

| | |
|---|--|
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,4-테트라히드로피롤로[1,2-a]피라진-7-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(7-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(2-(2,2,2-트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(피롤로[1,2-a]피리미딘-4-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1,5-나프티리딘-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(2-메틸티아졸-5-일)시클로프로판카르복사미드 |

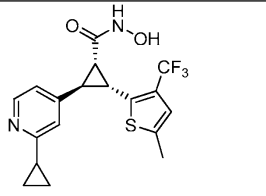
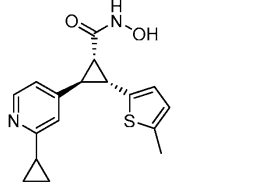
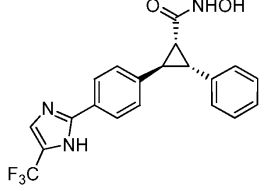
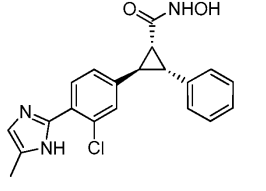
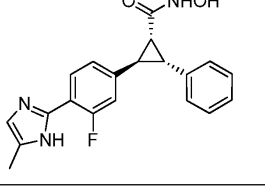
[1044]

| | |
|---|---|
|  | (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복스아미드 |
|  | (1S,2R,3S)-2-(3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복스아미드 |
|  | (1S,2S,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드 |
|  | (1S,2S,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(5-메틸티오펜-2-일)시클로프로판카르복스아미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-o-톨릴시클로프로판카르복스아미드 |

[1045]

| | |
|---|--|
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2R,3R)-2-(2-클로로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(3-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-m-톨릴시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(3-클로로페닐)-N-히드록시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2S,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(3-플루오로-5-메틸티오펜-2-일)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 |

[1046]

| | |
|--|--|
|  | (1S,2S,3R)-2-(2-(시클로프로필메틸-4-일)-N-히드록시-3-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1S,2S,3R)-2-(2-(시클로프로필메틸-4-일)-N-히드록시-3-(5-메틸티오펜-2-일)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(3-클로로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |
|  | (1R,2R,3R)-2-(3-플루오로-4-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 |

[1047]

[1048]

실시예 42: 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제를 사용한 HDAC4의 억제의 분석.

[1049]

부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 효능을, 히스톤 데아세틸라제 4 (HDAC4) 촉매 도메인 효소 활성을 부류 IIa 선택성 기질인 Boc-Lys(Tfa)-AMC를 사용하여 측정함으로써 정량화하였다. 기질을 HDAC4에 의해 Boc-Lys-AMC로 탈아세틸화하였다. 트립신에 의한 절단은 탈아세틸화 기질로부터의 형광단 AMC의 방출을 일으켰다. 샘플의 형광은 샘플에서의 히스톤 데아세틸라제 활성과 직접적으로 관련되었다.

[1050]

HDAC 억제제 화합물의 연속 희석. HDAC 억제제 및 대조군 참조 화합물 (1-(5-(3-((4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티오펜-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄)의 연속 희석물을, 첫째로 동결건조된 화합물을 100% 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에 10 mM의 최종 농도로 재현탁시킴으로써 제조하였다. DMSO 중 10 mM 화합물의 60 μ l 분취액의 스톱을 제조하여 -20°C에 저장하였다. 시험할 각각의 화합물 및 참조 화합물의 1개의 스톱 분취액으로부터, 16-지점 연속 희석물을 하기 표 7에 따라 125 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫 (매트릭스 테크놀로지스 리미티드(Matrix Technologies Ltd))를 사용하여 제조하였다.

[1051] <표 7> 화합물의 연속 희석

| 희석된 용액 | 웰 | 농도 (μM) | 희석 비 | 부피 |
|--------|---|-------------------------|-------|--|
| 농도 1 | A | 10000 | - | 60 μl 10mM 시험 화합물/ 참조 대조군 |
| 농도 2 | B | 5000 | 1:2 | 30 μl A + 30 μl DMSO |
| 농도 3 | C | 2500 | 1:2 | 30 μl B + 30 μl DMSO |
| 농도 4 | D | 1000 | 1:2.5 | 30 μl C + 45 μl DMSO |
| 농도 5 | E | 500 | 1:2 | 30 μl D + 30 μl DMSO |
| 농도 6 | F | 250 | 1:2 | 30 μl E + 30 μl DMSO |
| 농도 7 | G | 125 | 1:2 | 30 μl F + 30 μl DMSO |
| 농도 8 | H | 62.5 | 1:2 | 30 μl G + 30 μl DMSO |
| 농도 9 | I | 31.25 | 1:2 | 30 μl H + 30 μl DMSO |
| 농도 10 | J | 15.63 | 1:2 | 30 μl I + 30 μl DMSO |
| 농도 11 | K | 7.81 | 1:2 | 30 μl J + 30 μl DMSO |
| 농도 12 | L | 3.91 | 1:2 | 30 μl K + 30 μl DMSO |
| 농도 13 | M | 1.95 | 1:2 | 30 μl L + 30 μl DMSO |
| 농도 14 | N | 0.98 | 1:2 | 30 μl M + 30 μl DMSO |
| 농도 15 | O | 0.49 | 1:2 | 30 μl N + 30 μl DMSO |
| 농도 16 | P | 0.24 | 1:2 | 30 μl O + 30 μl DMSO |

[1052]

[1053]

각각의 희석 용액 및 각각의 대조군 (최대 활성: 100% DMSO 단독 또는 최대 억제 1 mM) 2 μl (200x)를 V자형-바닥 폴리프로필렌 384-웰 화합물 플레이트 내에 브라보(Bravo) (에질런트(Agilent)로부터의 384-웰 헤드) 또는 12.5 μl 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫 (매트릭스 테크놀로지스 리미티드)을 사용하여 스탬핑하였다. 200x 화합물 용액을 함유하는 각 웰을 38 μl 검정 완충제 + DMSO (10.5% DMSO, 45 mM 트리스-HCl, 123 mM NaCl, 2.4 mM KCl 및 0.9 mM MgCl_2 (pH 8.0) 및 실온으로 평형화됨)를 첨가함으로써 1:20으로 희석하였다.

[1054]

HDAC4 촉매 도메인 효소 (0.86 $\mu\text{g/ml}$)의 제조. HDAC4 촉매 도메인 효소는 1.2 mg/ml로 VCID 3428로부터 제조되고 에메랄드 바이오프스트럭처스(Emerald Biostructures)에 의해 공급된 인간 촉매 도메인 HDAC4 단백질 (아미노산 648-1057, 단, 아미노산 730-744가 4개의 아미노산 GSGS 링커로 대체됨)이었다. 효소의 작업 용액을, 검정에 효소를 첨가하기 직전에 검정 완충제 (50 mM 트리스-HCl, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl 및 1 mM MgCl_2 (pH 8) 및 실온으로 평형화됨)를 사용하여 0.86 $\mu\text{g/ml}$ 로 희석된 HDAC4 촉매 도메인의 1.2 mg/ml 스톡 분취액 (얼음 상에서 해동시킴)으로부터 제조하였다.

[1055]

5x (50 μM) Boc-Lys(Tfa)-AMC 기질의 제조. 5x (50 μM) 기질을 검정에 첨가하기 직전에 제조하였다. 1 mM 기질 스톡을, DMSO 용액 중 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC를 침전을 방지하기 위해 저속으로 볼텍싱하면서 검정 완충제 (실온으로 평형화됨)에 적가하여 1:100으로 희석함으로써 제조하였다. 5x 기질을 1 mM 기질 용액을 침전을 방지하기 위해 저속으로 볼텍싱하면서 검정 완충제 (실온으로 평형화됨)에 적가하여 1:20으로 희석함으로써 제조하였다.

[1056]

3x (30 μM) 현상제/정지 용액의 제조. 3x (30 μM) 현상제/정지 용액을, 10 mM 참조 화합물의 원액을 실온으로 평형화된 25 mg/ml 트립신 (PAA 래보라토리즈 리미티드(PAA Laboratories Ltd)) 중에 1:333으로 희석함으로써, 플레이트에 첨가하기 직전에 제조하였다.

- [1057] 검정. 상기로부터의 1:20 희석된 화합물의 각각의 용액 5 μ l를 브라보 또는 야누스(Janus) (퍼킨 엘머로부터의 384-웰 MDT 헤드)를 사용하여 투명 바닥, 흑색, 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여, HDAC4 촉매 도메인 효소의 작업 용액 (검정 완충제 중 0.86 μ g/ml) 35 μ l를 검정 플레이트로 옮겼다. 이어서, 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 5x (50 μ M) 기질 10 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 검정을 개시하였다. 이어서, 검정 플레이트를 레도 진탕기 상에서 900 rpm (분당 회전수)에서 2분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 플레이트를 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액 25 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 이어서, 검정 플레이트를 레도 진탕기 상에서 1200 rpm에서 5분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 검정 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, 퍼킨엘머 엔비전(PerkinElmer EnVision)을 사용하여 상단 판독 모드에서 형광을 측정하였다 (여기: 355 nm, 방출: 460 nm).
- [1058] 실시예 43: 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제를 사용한 HDAC5의 억제의 분석.
- [1059] 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 효능을, 히스톤 데아세틸라제 5 (HDAC5) 효소 활성을 부류 IIa 선택성 기질인 Boc-Lys(Tfa)-AMC를 사용하여 측정함으로써 정량화하였다. 기질을 HDAC5에 의해 Boc-Lys-AMC로 탈아세틸화하였다. 트립신에 의한 절단은 탈아세틸화 기질로부터의 형광단 AMC의 방출을 일으켰다. 샘플의 형광은 샘플에서의 히스톤 데아세틸라제 활성과 직접적으로 관련되었다.
- [1060] HDAC 억제제 화합물의 연속 희석. HDAC 억제제 및 대조군 참조 화합물 (1-(5-(3-((4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티오펜-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄)의 연속 희석물을, 첫째로 동결건조된 화합물을 100% DMSO 중에 10 mM의 최종 농도로 재현탁시킴으로써 제조하였다. DMSO 중 10 mM 화합물의 60 μ l 분취액의 스톱을 제조하여 -20℃에 저장하였다. 시험할 각각의 화합물 및 참조 화합물의 1개의 스톱 분취액으로부터, 16-지점 연속 희석물을 하기 표 7에 따라 125 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 제조하였다.
- [1061] 각각의 희석 용액 및 각각의 대조군 (최대 활성: 100% DMSO 단독 또는 최대 억제 1 mM) 2 μ l (200x)를 V자형-바닥 폴리프로필렌 384-웰 화합물 플레이트 내에 브라보, 야누스 또는 12.5 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 스탬핑하였다. 200x 스탬핑된 화합물 용액 2 μ l를 함유하는 각 웰을 38 μ l 검정 완충제 + DMSO (10.5% DMSO, 45 mM 트리스-HCl, 123 mM NaCl, 2.4 mM KCl 및 0.9 mM MgCl₂ (pH 8.0) 및 37℃로 평형화됨)를 첨가함으로써 1:20으로 희석하였다.
- [1062] HDAC5 촉매 도메인 효소 (0.57 μ g/ml)의 제조. HDAC5 촉매 도메인 효소는 C-말단 His 태그를 갖는 인간 HDAC5 촉매 도메인 (진뱅크(GenBank) 등록 번호 NM_001015053), 아미노산 657-1123이고, BPS 바이오사이언스 (BPS BioScience)로부터 입수할 수 있었다. 단백질은 51 kDa이고, 바콜로바이러스 발현 시스템에서 발현되었다. 효소의 작업 용액을, 검정에 효소를 첨가하기 직전에 검정 완충제 (50 mM 트리스-HCl, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl 및 1 mM MgCl₂ (pH 8) 및 37℃로 평형화됨)를 사용하여 0.57 μ g/ml로 희석된 HDAC5 촉매 도메인의 1.65 mg/ml 스톱 분취액 (얼음 상에서 해동시킴)으로부터 제조하였다.
- [1063] 5x (40 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 기질의 제조. 5x (40 μ M) 기질을 검정에 첨가하기 직전에 제조하였다. 5x 기질을, DMSO 용액 중 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC를 침전을 방지하기 위해 저속으로 볼텍싱하면서 검정 완충제 (37℃로 평형화됨)에 적가하여 1:2500으로 희석함으로써 제조하였다.
- [1064] 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액의 제조. 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액을, 10 mM 참조 화합물의 원액을 37℃로 평형화된 25 mg/ml 트립신 중에 1:333으로 희석함으로써, 플레이트에 첨가하기 직전에 제조하였다.
- [1065] 검정. 상기로부터의 1:20 희석된 억제제 화합물 및 대조군의 각각의 용액 5 μ l를 브라보 또는 야누스를 사용하여 투명 바닥, 흑색, 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여, HDAC5 촉매 도메인 효소의 작업 용액 (검정 완충제 중 0.57 μ g/ml) 35 μ l를 검정 플레이트로 옮겼다. 이어서, 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 5x (40 μ M) 기질 10 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 검정을 개시하였다. 이어서, 검정 플레이트를 레도 진탕기 상에서 900 rpm에서 1분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 플레이트를 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액 25 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 이어서, 검정 플레이트를 레도 진탕기 상에서 900 rpm에서 2분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 검정 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 레도 진탕기 상에서 최대 rpm에

서 1분 동안 진탕시킨 후, 엔비전 상에서 판독하였다. 최종적으로, 퍼킨엘머 엔비전을 사용하여 상단 판독 모드에서 형광을 측정하였다 (여기: 355 nm, 방출: 460 nm).

- [1066] 실시예 44: 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제를 사용한 HDAC7의 억제의 분석.
- [1067] 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 효능을, 히스톤 데아세틸라제 7 (HDAC7) 효소 활성을 부류 IIa 선택성 기질인 Boc-Lys(Tfa)-AMC를 사용하여 측정함으로써 정량화하였다. 기질을 HDAC7에 의해 Boc-Lys-AMC로 탈아세틸화하였다. 트립신에 의한 절단은 탈아세틸화 기질로부터의 형광단 AMC의 방출을 일으켰다. 샘플의 형광은 샘플에서의 히스톤 데아세틸라제 활성과 직접적으로 관련되었다.
- [1068] HDAC 억제제 화합물의 연속 희석. HDAC 억제제 및 대조군 참조 화합물 (1-(5-(3-((4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티오펜-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄)의 연속 희석물을, 첫째로 동결건조된 화합물을 100% DMSO 중에 10 mM의 최종 농도로 재현탁시킴으로써 제조하였다. DMSO 중 10 mM 화합물의 60 μ l 분취액의 스톱을 제조하여 -20°C에 저장하였다. 시험할 각각의 화합물 및 참조 화합물의 1개의 스톱 분취액으로부터, 16-지점 연속 희석물을 하기 표 7에 따라 125 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 제조하였다.
- [1069] 각각의 희석 용액 및 각각의 대조군 (최대 활성: 100% DMSO 단독 또는 최대 억제 1 mM) 2 μ l (200x)를 V자형-바닥 폴리프로필렌 384-웰 화합물 플레이트 내에 브라보, 야누스 또는 12.5 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 스탬핑하였다. 200x 화합물 용액을 함유하는 각 웰을 38 μ l 검정 완충제 + DMSO (10.5% DMSO, 45 mM 트리스-HCl, 123 mM NaCl, 2.4 mM KCl 및 0.9 mM MgCl₂ (pH 8.0) 및 37°C로 평형화됨)를 첨가함으로써 1:20으로 희석하였다.
- [1070] HDAC7 효소 (71 ng/ml)의 제조. HDAC7 효소는 N-말단 글루타티온 S-트랜스퍼라제 (GST) 태그를 갖는 인간 HDAC7 (진뱅크 등록 번호 AY302468) 아미노산 518-끝이고, BPS 바이오사이언스로부터 입수할 수 있었다. 단백 질은 78 kDa이고, 바쿠로바이러스 발현 시스템에서 발현되었다. 효소의 작업 용액을, 검정에 효소를 첨가하기 직전에 검정 완충제 (50 mM 트리스-HCl, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl 및 1 mM MgCl₂ (pH 8) 및 37°C로 평형화됨)를 사용하여 71 ng/ml로 희석된 HDAC7의 0.5 mg/ml 스톱 분취액 (얼음 상에서 해동시킴)으로부터 제조하였다.
- [1071] 5x (50 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 기질의 제조. 5x (50 μ M) 기질을 검정에 첨가하기 직전에 제조하였다. 5x 기 질을, DMSO 용액 중 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC를 침전을 방지하기 위해 저속으로 볼텍싱하면서 검정 완충제 (37 °C로 평형화됨)에 적가하여 1:2000으로 희석함으로써 제조하였다.
- [1072] 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액의 제조. 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액을, 10 mM 참조 화합물의 원액을 37°C로 평형화된 25 mg/ml 트립신 중에 1:333으로 희석함으로써, 플레이트에 첨가하기 직전에 제조하였다.
- [1073] 검정. 상기로부터의 1:20 희석된 화합물의 각각의 용액 5 μ l를 브라보 또는 야누스를 사용하여 투명 바닥, 흑 색, 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여, HDAC7 효소의 작업 용액 (검정 완충제 중 71 ng/ml) 35 μ l를 검정 플레이트로 옮겼다. 이어서, 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 5x (50 μ M) 기질 10 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 검정을 개시하였다. 이 이어서, 검정 플레이트를 레도 진탕기 상에서 900 rpm에서 1분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 플레이트를 37°C에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액 25 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 이어서, 검정 플레 이트를 레도 진탕기 상에서 900 rpm에서 2분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 검정 플레이트를 조직 배양 인큐베이터 에서 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 레도 진탕기 상에서 최대 rpm에서 1분 동안 진탕시켰다. 최 종적으로, 퍼킨엘머 엔비전을 사용하여 상단 판독 모드에서 형광을 측정하였다 (여기: 355 nm, 방출: 460 nm).
- [1074] 실시예 45: 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제를 사용한 HDAC9의 억제의 분석.
- [1075] 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 효능을, 히스톤 데아세틸라제 9 (HDAC9) 효소 활성을 부류 IIa 선택성 기질인 Boc-Lys(Tfa)-AMC를 사용하여 측정함으로써 정량화하였다. 기질을 HDAC9에 의해 Boc-Lys-AMC로 탈아세틸화하였다. 트립신에 의한 절단은 탈아세틸화 기질로부터의 형광단 AMC의 방출을 일으켰다. 샘플의 형 광은 샘플에서의 히스톤 데아세틸라제 활성과 직접적으로 관련되었다.
- [1076] HDAC 억제제 화합물의 연속 희석. HDAC 억제제 및 대조군 참조 화합물 (1-(5-(3-((4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티오펜-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄)의 연속 희석물을, 첫째로 동결건조된 화합물을 100% DMSO 중에 10 mM의 최종 농도로 재현탁시킴으로써 제조하였다. DMSO 중 10 mM 화합물

의 60 μ l 분취액의 스톱을 제조하여 -20℃에 저장하였다. 시험할 각각의 화합물 및 참조 화합물의 1개의 스톱 분취액으로부터, 16-지점 연속 희석물을 하기 표 7에 따라 125 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 제조하였다.

[1077] 각각의 희석 용액 및 각각의 대조군 (최대 활성: 100% DMSO 단독 또는 최대 억제 1 mM) 2 μ l (200x)를 V자형-바닥 폴리프로필렌 384-웰 화합물 플레이트 내에 브라보, 야누스 또는 12.5 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 스탬핑하였다. 스탬핑된 200x 화합물 용액을 함유하는 각 웰을 38 μ l 검정 완충제 + DMSO (10.5% DMSO, 45 mM 트리스-HCl, 123 mM NaCl, 2.4 mM KCl 및 0.9 mM MgCl₂ (pH 8.0) 및 37℃로 평형화됨)를 첨가함으로써 1:20으로 희석하였다.

[1078] HDAC9 효소 (0.57 μ g/ml)의 제조. HDAC9 효소는 C-말단 His 태그를 갖는 인간 HDAC9 (진뱅크 등록 번호 No. NM_178423) 아미노산 604-1066이고, BPS 바이오사이언스로부터 입수할 수 있었다. 단백질은 50.7 kDa이고, 바칼로바이러스 발현 시스템에서 발현되었다. 효소의 작업 용액을, 검정에 효소를 첨가하기 직전에 검정 완충제 (50 mM 트리스-HCl, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl 및 1 mM MgCl₂ (pH 8) 및 37℃로 평형화됨)를 사용하여 0.57 μ g/ml로 희석된 HDAC9의 0.5 mg/ml 스톱 분취액 (얼음 상에서 해동시킴)으로부터 제조하였다.

[1079] 5x (125 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 기질의 제조. 5x (125 μ M) 기질을 검정에 첨가하기 직전에 제조하였다. 5x 기질을, DMSO 용액 중 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC를 침전을 방지하기 위해 저속으로 볼텍싱하면서 검정 완충제 (37℃로 평형화됨)에 적가하여 1:800으로 희석함으로써 제조하였다.

[1080] 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액의 제조. 3x (30 μ M) 현상제/정지 용액을, 10 mM 참조 화합물의 원액을 37℃로 평형화된 25 mg/ml 트립신 중에 1:333으로 희석함으로써, 플레이트에 첨가하기 직전에 제조하였다.

[1081] 검정. 상기로부터의 1:20 희석된 화합물의 각각의 용액 5 μ l를 브라보 또는 야누스를 사용하여 투명 바닥, 흑색, 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여, HDAC9 효소의 작업 용액 (검정 완충제 중 0.57 μ g/ml) 35 μ l를 검정 플레이트로 옮겼다. 이어서, 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 5x (125 μ M) 기질 10 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 검정을 개시하였다. 이어서, 검정 플레이트를 케도 진탕기 상에서 900 rpm에서 1분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 플레이트를 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 브라보, 야누스 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 3x 현상제/정지 용액 25 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 이어서, 검정 플레이트를 케도 진탕기 상에서 900 rpm에서 2분 동안 진탕시켰다. 다음으로, 검정 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 케도 진탕기 상에서 최대 rpm에서 1분 동안 진탕시킨 후, 엔비전 상에서 판독하였다. 최종적으로, 퍼킨엘머 엔비전을 사용하여 상단 판독 모드에서 형광을 측정하였다 (여기: 355 nm, 방출: 460 nm).

[1082] 실시예 46: 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제를 사용한 세포 HDAC 활성의 억제의 분석.

[1083] 부류 IIa 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 효능을, 세포 히스톤 데아세틸라제 효소 활성을 부류 IIa 선택성 기질인 Boc-Lys(Tfa)-AMC를 사용하여 측정함으로써 정량화하였다. 저켓 E6-1 세포 내로 침투시킨 후, 기질을 Boc-Lys-AMC로 탈아세틸화하였다. 세포 용해 및 트립신에 의한 절단 후, 형광단 AMC가 단지 탈아세틸화 기질로부터 방출되었다. 샘플의 형광은 샘플에서의 히스톤 데아세틸라제 활성과 직접적으로 관련되었다.

[1084] 저켓 E6.1 세포 배양 및 플레이팅. 저켓 E6.1 세포를 표준 세포 배양 프로토콜에 따라 저켓 E6.1 성장 배지 (페놀 레드를 함유하지 않는 RPMI, 10% FBS, 10 mM HEPES 및 1 mM 피루브산나트륨) 중에서 배양하였다. 저켓 E6.1 세포를 쿨터(Coulter) 계수기를 사용하여 계수하고, 저켓 E6.1 성장 배지 중에 75,000개 세포/35 μ l의 농도로 재현탁시켰다. 35 μ l 또는 75,000개 세포를 그라이너(Greiner) 마이크로타이터 검정 플레이트 내로 시딩하였다. 이어서, 플레이트를 다른 검정 성분을 준비하는 동안 37℃ 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다.

[1085] HDAC 억제제 화합물의 연속 희석. HDAC 억제제 및 대조군 참조 화합물 (1-(5-(3-((4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페녹시)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)티오펜-2-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올)의 연속 희석물을, 첫째로 동결건조된 화합물을 100% DMSO 중에 10 mM의 최종 농도로 재현탁시킴으로써 제조하였다. DMSO 중 10 mM 화합물의 70 μ l 분취액의 스톱을 제조하여 -20℃에 저장하였다. 시험할 각각의 화합물 및 참조 화합물의 1개의 스톱 분취액으로부터, 16-지점 연속 희석물을 하기 표 7에 따라 125 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 제조하였다.

[1086] 각각의 희석 용액 및 각각의 대조군 (최대 활성: 100% DMSO 단독 또는 최대 억제 1 mM) 2 μ l (200x)를 V자형-

바닥 폴리프로필렌 384-웰 화합물 플레이트 내에 브라보, 야누스 또는 12.5 μ l 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 스탬핑하였다. 200x 화합물 용액을 함유하는 각 웰을 38 μ l 저켓 검정 완충제 + DMSO (9.5% DMSO, 페놀 레드를 함유하지 않는 RPMI, 0.09% FBS, 9 mM Hepes 및 0.9 mM 피루브산나트륨, 실온으로 평형화됨)를 첨가함으로써 1:20으로 희석하였다.

[1087] 5x (500 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC 기질의 제조. 5x (500 μ M) 기질을 검정에 첨가하기 직전에 제조하였다. 5x 기질을, DMSO 용액 중 100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC를 침전을 방지하기 위해 저속으로 볼텍싱하면서 저켓 검정 배지 (페놀 레드를 함유하지 않는 RPMI, 0.1% FBS, 10 mM Hepes 및 1 mM 피루브산나트륨, 37°C로 평형화됨)에 적가하여 1:200으로 희석함으로써 제조하였다.

[1088] 3x 용해 완충제의 제조. 3x 용해 완충제 10 ml를, 3x 스톱 용해 완충제 (50 mM 트리스-HCl, pH 8.0, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1% 노니데트 P40 서브스티튜트(Nonidet P40 Substitute), 실온으로 평형화됨) 8.8 ml 및 실온으로 평형화된 3 mg/ml 트립신 1.2 ml로 제조하였다.

[1089] 검정. 상기로부터의 1:20 희석된 화합물의 각각의 용액 5 μ l를 브라보를 사용하여 75,000개 세포/웰을 갖는 그라이너 마이크로타이터 검정 플레이트로 옮겼다. 이어서, 세포를 2시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 이어서, 브라보 또는 16-채널 매트릭스 다중-채널 피펫을 사용하여 5x (500 μ M) 기질 10 μ l를 검정 플레이트에 첨가함으로써 검정을 개시하였다. 이어서, 세포를 3시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 다음으로, 125 μ l 16 채널 피펫 또는 브라보를 사용하여 3x 용해 완충제 25 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 검정 플레이트를 밤새 (15-16시간) 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 다음날, 플레이트를 레도 진탕기 상에서 900 rpm에서 1분 동안 진탕시켰다. 최종적으로, 퍼킨엘머 엔비전을 사용하여 상단 관독 형광 (여기: 355 nm, 방출: 460 nm)을 측정하였다.

[1090] 실시예 47

[1091] 상기 기재된 것들과 유사한 합성 방법 및 상기 기재된 검정 프로토콜을 이용하여, 하기 화합물을 합성하고 시험하였다.

[1092] <표 8>

| 화학 명칭 | 화합물 번호 | 생화학적 HDAC-4 IC ₅₀ (μ M) | 세포 IC ₅₀ (μ M) |
|--|-----------|---|--------------------------------------|
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-5-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 | 50i | 0.10 | 1.25 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(2-브로모페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 16a | 0.62 | 6.53 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-o-톨릴시클로프로판카르복사미드 | 18a | 1.72 | 13.16 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리미딘-2-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 | 50h | 0.06 | 0.62 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 13 | 0.94 | 7.67 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(2-이소프로폭시페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 11a | 20.57 | 50 |

[1093]

| 화학 명칭 | 화합물 번호 | 생화학적 HDAC-4 IC ₅₀ (μM) | 세포 IC ₅₀ (μM) |
|--|-----------|---|--------------------------------|
| (1R*,2R*,3R*)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 11b | 0.32 | 1.83 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(피리미딘-5-일)시클로프로판카르복사미드 | 25c | 1.81 | 19.68 |
| (1S*,2R*,3R*)-2-시클로헥실-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 25a | 8.96 | 48.08 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 50k | 0.09 | 0.48 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(4-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 50d | 0.21 | 0.88 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 50c | 0.22 | 0.81 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 50a | 0.06 | 0.39 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(3-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 50b | 0.10 | 1.02 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(피리다진-4-일)시클로프로판카르복사미드 | 28a | 1.09 | 23.52 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(4-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 41b | 0.02 | 0.22 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(3-(옥사졸-5-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 41a | 0.04 | 0.39 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(2-이소프로필벤조[d]옥사졸-6-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 39 | 0.02 | 0.22 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 | 68 | 0.23 | 2.31 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 | 28f | 0.34 | 5.67 |
| (1R,2R,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 28b | 0.02 | 0.67 |

[1094]

| 화학 명칭 | 화합물 번호 | 생화학적 HDAC-4 IC ₅₀ (μ M) | 세포 IC ₅₀ (μ M) |
|---|-----------|---|--------------------------------------|
| (1R,2R,3R)-2-(2-(시클로프로필페리딘-4-일)-3-(4-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 | 25d | 0.03 | 0.62 |
| (1R,2R,3R)-2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 28e | 0.12 | 2.03 |
| (1R,2R,3R)-2-(4-(2-(시클로프로필옥사졸-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 46 | 0.04 | 0.28 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)시클로프로판카르복사미드 | 28g | 0.30 | 2.58 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 33 | 0.03 | 0.34 |
| (1S,2R,3R)-2-(2-(시클로프로필페리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 | 28c | 0.04 | 0.53 |
| (1R,2R,3R)-2-(2-(시클로프로필페리딘-4-일)-3-(4-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 | 28d | 0.12 | 0.79 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 25b | 0.54 | 2.62 |
| (1R,2R,3R)-2-(4-(5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 50e | 0.18 | 0.69 |
| (1R,2R,3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 25e | 0.02 | 0.13 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-3-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 | 50f | 0.08 | 0.62 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4-(피리다진-4-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 | 50g | 0.11 | 0.66 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56i | 0.14 | 1.31 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(옥사졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 58 | 0.05 | 0.35 |

[1095]

| 화학 명칭 | 화합물 번호 | 생화학적 HDAC-4 IC ₅₀ (μM) | 세포 IC ₅₀ (μM) |
|---|-----------|---|--------------------------------|
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 60 | 0.29 | 2.05 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 65 | 0.09 | 0.97 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56d | 0.33 | 3.17 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56a | 0.09 | 0.76 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56c | 0.15 | 1.77 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56e | 0.15 | 1.33 |
| (1R,2R,3R)-2-(3'-(벤질옥시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 54a | 0.99 | 8.85 |
| (1R,2R,3R)-2-(4-(1-벤질-1,2,3,6-테트라하드로피리딘-4-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 71 | 0.35 | 0.75 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(4-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 54c | 0.26 | 1.43 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(2-시클로프로필이소인돌린-5-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 52 | 0.48 | 1.79 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4'-(9H-카르바졸-9-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 54b | 5.66 | 50 |
| (1R*,2S*,3S*)-2-(4-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-N-히드록시-1-메틸-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 63 | 0.27 | 1.55 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56b | 1.43 | 5.08 |
| (1R,2R,3R)-2-(3-(6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-4(5H)-일)페닐)-N-히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56h | 0.17 | 0.77 |

[1096]

| 화학 명칭 | 화합물 번호 | 생화학적 HDAC-4 IC ₅₀ (μM) | 세포 IC ₅₀ (μM) |
|--|-----------|---|--------------------------------|
| (1R*,2R*,3R*)-2-(3-(헥사히드로피콜로 [1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-N-히드록시- 3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 56f | 0.63 | 1.85 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3- (3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐) 시클로프로판카르복사미드 | 56g | 0.39 | 2.18 |
| (1R,2R,3R)-2-(4-(5-클로로피리미딘-2-일) 페닐)-N-히드록시-3- 페닐시클로프로판카르복사미드 | 50j | 0.14 | 0.42 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-(4-(5-메틸- 1H-이미다졸-2-일)페닐)-3- 페닐시클로프로판카르복사미드 | 50l | 0.10 | 0.46 |
| (1S,2R,3R)-2-(8-클로로-2,3-디히드로벤조 [b][1,4]디옥신-6-일)-3-(2-플루오로페닐)- N-히드록시시클로프로판카르복사미드 | 25f | 0.03 | 0.24 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-(4- (2-페닐옥사졸-5-일)페닐) 시클로프로판카르복사미드 | 48 | 0.28 | 1.26 |
| 트렌스-N-히드록시-2,3- 디페닐시클로프로판카르복사미드 | 2 | 0.34 | 2.52 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-시클로헥실-N-히드록시- 3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 5 | 6.22 | 36.91 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-브로모페닐)-N- 히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 16c | 0.37 | 2.87 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4-(1H-이미다졸-1-일) 페닐)-N-히드록시-3- 페닐시클로프로판카르복사미드 | 42 | 0.20 | 1.63 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(4- (시클로프로판술폰아미도)페닐)-N-히드록시- 3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 22 | 0.05 | 1.32 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-p- 톨릴시클로프로판카르복사미드 | 18c | 0.15 | 2.25 |
| (1R*,2R*,3R*)-2-(3-브로모페닐)-N- 히드록시-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 16b | 0.07 | 1.41 |
| (1R*,2R*,3R*)-N-히드록시-2-페닐-3-m- 톨릴시클로프로판카르복사미드 | 18b | 0.15 | 2.74 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(4-(2-메틸옥사졸 -5-일)페닐)-3- 페닐시클로프로판카르복사미드 | 75a | 0.03 | 0.33 |

[1097]

| 화학 명칭 | 화합물 번호 | 생화학적 HDAC-4 IC ₅₀ (μM) | 세포 IC ₅₀ (μM) |
|---|-----------|---|--------------------------------|
| (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(4-(2-메틸옥사졸-5-일)페닐)시클로프로판카르복사미드 | 75b | 0.05 | 0.47 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(3-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 77 | 0.16 | 0.78 |
| (1S,2R,3R)-2-(2,6-디시클로프로필피리딘-4-일)-3-(2-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 | 88 | 0.20 | 1.48 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 79 | 0.09 | 0.65 |
| (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 | 83 | 0.12 | 0.75 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)시클로프로판카르복사미드 | 92b | 0.18 | 1.17 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 115 | 0.55 | 6.66 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-페닐-3-(2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)시클로프로판카르복사미드 | 109 | 0.23 | 2.5 |
| (1S,2R,3R)-2-(2-시클로프로필피리딘-4-일)-3-(3-플루오로페닐)-N-히드록시시클로프로판카르복사미드 | 100b | 0.02 | 0.42 |
| (1R,2R,3R)-N-히드록시-2-(4-(5-메틸티아졸-2-일)페닐)-3-페닐시클로프로판카르복사미드 | 102 | 0.04 | 0.44 |
| (1S,2R,3R)-2-(2-플루오로페닐)-N-히드록시-3-(6-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 | 106 | 0.17 | 1.41 |

[1098]

[1099]

일부 실시양태를 나타내고 기재하였지만, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형 및 치환이 이루어질 수 있다. 예를 들어, 청구항 해석 목적을 위해, 하기 기재된 특허청구범위는 그의 문자 언어보다 좁은 임의의 방식으로 해석되지 않으며, 이에 따라 본 명세서의 예시적 실시양태는 특허청구범위로 해석되도록 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 예시의 방식으로 기재되었으며 특허청구범위의 범주를 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다.