



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월30일
(11) 등록번호 10-1130556
(24) 등록일자 2012년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/48 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7020031
(22) 출원일자(국제) 2005년03월10일
심사청구일자 2010년02월26일
(85) 번역문제출일자 2006년09월27일
(65) 공개번호 10-2006-0131927
(43) 공개일자 2006년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/051086
(87) 국제공개번호 WO 2005/087724
국제공개일자 2005년09월22일
(30) 우선권주장
04101003.4 2004년03월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
W02001038322 A1
전체 청구항 수 : 총 12 항

(73) 특허권자
4에스체 악티엔게젤샤프트
독일 82152 플라네그/마틴스리드 암 클로퍼슈피츠 19A
(72) 발명자
마이어, 토마스
독일 78333 슈토카흐 파노라마백 31
베커스, 토마스
독일 78464 콘스탄츠 아에센백 12
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김성기, 김진희

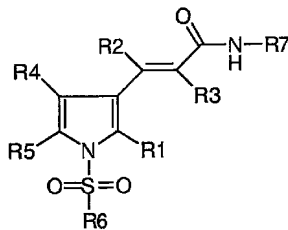
심사관 : 임혜준

(54) 발명의 명칭 HDAC 억제제로서의 설폰닐피롤

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물은 신규하고 유효한 HDAC 억제제이다:

[화학식 I]



상기 식 중, R1, R2, R3, R4, R5, R6 및 R7은 명세서에 기재된 의미를 갖는다.

(72) 발명자

베어, 토마스

독일 78479 라이헤나우 베르크게슬 5

김니흐, 페트라

독일 78464 콘스탄츠 조넨빌슈트라세 58

둘베버, 프랑크

독일 78464 콘스탄츠 마이нау슈트라세 209베

페네만, 마티아스

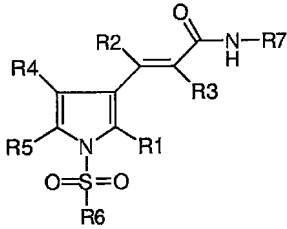
독일 78462 콘스탄츠 라이너슈트라세 20

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염:

[화학식 I]



상기 식 중,

R1은 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,

R2는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R3는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R4는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,

R5는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,

R6는 -T1-Q1[여기서,

T1은 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,

Q1은 Ar1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1이고, 이때

Ar1은 페닐, 또는 R61- 및/또는 R62-치환된 페닐이고, 이때

R61은 1-4C-알킬 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때

Har1은 R6111 및/또는 R6112로 임의 치환되고, 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합된 이환식 5 ~ 10원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때

R6111은 할로젠, 또는 1-4C-알킬이고,

R6112는 1-4C-알킬이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하며, 이때

Het1은 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노, S,S-디옥소-티오모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노, 피페라지노, 또는 4N-(1-4C-알킬)-피페라지노이거나, 또는

T2는 1-4C-알킬렌, 또는 산소가 개재된 2-4C-알킬렌이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때

Har1은 R6111 및/또는 R6112로 임의 치환되고, 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식, 또는 융합된 이환식 5 ~ 10원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선

택되고, 이때

R6111은 할로젠, 또는 1-4C-알킬이고,

R6112는 1-4C-알킬이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때

Het1은 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노, S,S-디옥소-티오모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노, 피페라지노, 4N-(1-4C-알킬)-피페라지노, 이미다졸로, 피롤로, 또는 피라졸로이고,

R62는 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 할로젠, 시아노, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카르보닐아미노, 또는 1-4C-알킬설포닐아미노이고,

Aa1은 2개의 아릴기로 이루어진 비스아릴 라디칼이고, 상기 2개의 아릴기는 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되며, 단일 결합을 통해 서로 결합되고,

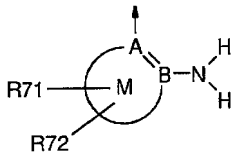
Hh1은 2개의 헤테로아릴기로 이루어진 비스헤테로아릴 라디칼이고, 상기 2개의 헤테로아릴기는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되며,

Ah1은 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로아릴기(상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택됨), 및 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 아릴기로 이루어진 헤테로아릴-아릴 라디칼 또는 아릴-헤테로아릴 라디칼이고, 상기 헤테로아릴기와 아릴기는 단일 결합을 통해 서로 결합됨]이며,

R7은 히드록실, 또는 Cyc1(여기서,

Cyc1은 하기 화학식 Ia의 고리계임)이다:

[화학식 Ia]



(상기 식 중,

A는 C(탄소)이고,

B는 C(탄소)이고,

R71은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,

R72는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,

A 및 B와 함께 M은 고리 Ar2 또는 고리 Har2이고, 이때

Ar2는 벤젠 고리이고,

Har2는 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택됨).

청구항 2

청구항 2은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

R1은 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,

R2는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R3는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R4는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,

R5는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,

R6는 -T1-Q1[여기서,

T1은 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,

Q1은 Ar1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1이고, 이때

Ar1은 페닐, 또는 R61- 및/또는 R62-치환된 페닐이고, 이때

R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합, 1-4C-알킬렌, 또는 산소가 개재된 2-4C-알킬렌이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때

Har1은 R6111 및/또는 R6112로 임의 치환되고, 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합된 이환식 5 ~ 10원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때

R6111은 할로젠, 또는 1-4C-알킬이고,

R6112는 1-4C-알킬이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 또는 히드록시-2-4C-알킬이고,

R62는 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 할로젠, 시아노, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카르보닐아미노, 또는 1-4C-알킬설포닐아미노이고,

Aa1은 2개의 아릴기로 이루어진 비스아릴 라디칼이고, 상기 2개의 아릴기는 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되며, 단일 결합을 통해 서로 결합되고,

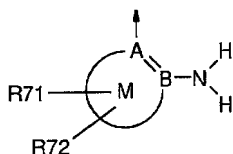
Hh1은 2개의 헤테로아릴기로 이루어진 비스헤테로아릴 라디칼이고, 상기 2개의 헤테로아릴기는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되며,

Ah1은 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로아릴기(상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택됨), 및 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 아릴기로 이루어진 헤테로아릴-아릴 라디칼 또는 아릴-헤테로아릴 라디칼이고, 상기 헤테로아릴기와 아릴기는 단일 결합을 통해 서로 결합됨]이며,

R7은 히드록실, 또는 Cyc1(여기서,

Cyc1은 하기 화학식 Ia의 고리계임)

인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염:



상기 식 중,

A는 C(탄소)이고,

B는 C(탄소)이고,

R71은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,

R72는 수소, 할로겐, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,

A 및 B와 함께 M은 고리 Ar2 또는 고리 Har2이고, 이때

Ar2는 벤젠 고리이고,

Har2는 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택된다.

청구항 3

청구항 3은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제1항에 있어서,

R1은 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R2는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R3는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R4는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,

R6는 -T1-Q1(여기서,

T1은 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,

Q1은 Ar1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1이고, 이때

Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때

R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때

Har1은

각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는

1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 단환식 6원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는

각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식 9원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는

각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식 10원 불포화 헤테로방향족 고리이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하며, 이때

T2는 1-4C-알킬렌이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때

Har1은

각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는

1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 단환식 6원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는

각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식 9원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는

각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식 10원 불포화 헤테로방향족 고리이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때

Het1은 모르폴리노이고,

Aa1은 비페닐 라디칼이고,

Hh1은 비피리딜, 피라졸릴-피리디닐, 이미다졸릴-피리디닐, 또는 피리디닐-티오펜 라디칼이며,

Ah1은 피리디닐-페닐, 피라졸릴-페닐, 또는 이미다졸릴-페닐 라디칼임)이며,

인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 4

청구항 4은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제1항에 있어서,

R1은 수소이고,

R2는 수소이고,

R3는 수소이고,

R4는 수소이고,

R5는 수소이고,

R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1(여기서,

T1은 결합, 또는 1-2C-알킬렌이고,

Q1은 Ar1이고, 이때

Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때

R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-2C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때

Har1은 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜 또는 인돌릴이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-3C-알킬이거나

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때

Het1은 모르폴리노이거나, 또는

T2는 1-2C-알킬렌이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-2C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때

Har1은 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜 또는 인돌릴이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-3C-알킬이거나

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하며, 이때

Het1은 모르폴리노이고,

Aa1은 비페닐 라디칼이고,

Hh1은 비피리딜, 피라졸릴-피리디닐, 이미다졸릴-피리디닐, 또는 피리디닐-티오펜 라디칼이며,

Ah1은 피리디닐-페닐, 피라졸릴-페닐, 또는 이미다졸릴-페닐 라디칼임)이며,
 R7은 히드록실 또는 2-아미노페닐
 인 화학식 1의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 5

청구항 5은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제1항에 있어서,

R1은 수소이고,

R2는 수소이고,

R4는 수소이고,

R5는 수소이고,

R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,

T1은 결합이고,

Q1은 Ar1이고, 이때

Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때

R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합이고,

R611은 1-4C-알킬이며,

R612는 1-4C-알킬이거나, 또는

T2는 1-2C-알킬렌이고,

R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-2C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때

Har1은 피리디닐, 또는 인돌릴이고,

R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-3C-알킬이거나,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때

Het1은 모르폴리노이고,

Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,

Hh1은 피리디닐-티오펜 라디칼이며,

R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐

인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 6

청구항 6은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제1항에 있어서,

R1은 수소이고,

R2는 수소이고,

R3는 수소이고,

R4는 수소이고,

R5는 수소이고,
R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,
T1은 결합이고,
Q1은 Ar1이고, 이때
Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때
R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
T2는 결합이고,
R611은 메틸이며,
R612는 메틸이거나, 또는
T2는 메틸렌이고,
Har1은 피리디닐 또는 인돌릴이고,
R612는 수소, 메틸, 또는 2-히드록시-에틸이거나,
R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
Het1은 모르폴리노이고,
Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,
Hh1은 피리디닐-티오펜 라디칼이며,
Ah1은 3-(피리디닐)-페닐, 3-(피라졸릴)-페닐, 4-(피리디닐)-페닐 또는 4-(피라졸릴)-페닐 라디칼임)이며,
R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐
인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 7

청구항 7은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제1항에 있어서,
R1은 수소이고,
R2는 수소이고,
R3는 수소이고,
R4는 수소이고,
R5는 수소이고,
T1은 결합이고,
Q1은 Ar1이고, 이때
Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때
R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
T2는 결합이고,
R611은 메틸이며,
R612는 메틸이거나, 또는
T2는 메틸렌이고,

R611은 수소, 메틸, 이소부틸, 벤질, Har1-메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때

Har1은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일 또는 인돌-5-일이고,

R612는 수소, 메틸, 또는 2-히드록시-에틸이거나,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때

Het1은 모르폴리노이고,

Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,

Hh1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,

Ah1은 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피라졸-1-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐임)이며,

R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐

인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 8

청구항 8은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제1항에 있어서,

R1은 수소이고,

R2는 수소이고,

R3는 수소이고,

R4는 수소이고,

R5는 수소이고,

R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,

T1은 결합이고,

Q1은 Ar1이고, 이때

Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때

R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합이고,

R611은 메틸이며,

R612는 메틸이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

Har1은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일 또는 인돌-5-일이며,

R612는 수소이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

R611은 메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때

Har1은 인돌-2-일이며,

R612는 메틸이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

R611은 2-(Har1)-에틸이고, 이때

Har1은 인돌-2-일이며,

R612는 2-히드록시-에틸이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때

Het1은 모르폴리노이고,

Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,

Hh1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,

Ah1은 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피라졸-1-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐임)이며,

R7은 히드록실

인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 9

청구항 9은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제1항에 있어서,

R1은 수소이고,

R2는 수소이고,

R3는 수소이고,

R4는 수소이고,

R5는 수소이고,

R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,

T1은 결합이고,

Q1은 Ar1이고, 이때

Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때

R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합이고,

R611은 메틸이며,

R612는 메틸이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

R611은 수소, 이소부틸, 벤질, Har1-메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때

R612는 수소이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

R611은 메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때

Har1은 인돌-2-일이며,

R612는 메틸이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

R611은 2-(Har1)-에틸이고, 이때

Har1은 인돌-2-일이며,

R612는 2-히드록시-에틸이거나, 또는

T2는 메틸렌이고,

R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때

Het1은 모르폴리노이고,

Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,

Hh1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,

Ah1은 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피라졸-1-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐임)이며,

R7은 2-아미노페닐

청구항 10

제1항에 있어서,

R1은 수소이고,

R2는 수소이고,

R3는 수소이고,

R4는 수소이고,

R5는 수소이고,

R6는 -T1-Q1, 또는 비페닐(여기서,

T1은 결합, 또는 1-2C-알킬렌이고,

Q1은 Ar1이고, 이때

Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때

R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

T2는 결합, 또는 1-2C-알킬렌이고,

R611은 1-4C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때

Har1은 벤즈이미다졸릴, 또는 인돌릴이며,

R612는 1-4C-알킬임)이며,

R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐

인 화학식 1의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

R1은 수소이고,

R2는 수소이고,

R3는 수소이고,

R4는 수소이고,

R5는 수소이고,

R6는 -T1-Q1, 비페닐 또는 벤질(여기서,
 T1은 결합이고,
 Q1은 Ar1이고, 이때
 Ar1은 R61-치환된 페닐이고, 이때
 R61은 메틸, 디메틸아미노, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
 T2는 메틸렌이고,
 R611은 메틸, 또는 2-(인돌-2-일)에틸이며,
 R612는 메틸임)이며,
 R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐
 인 화학식 1의 화합물 및 이 화합물의 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

1. (E)-N-히드록시-3-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
2. N-히드록시-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드,
3. (E)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
4. (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
5. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
6. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드,
7. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
8. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
9. (E)-N-히드록시-3-(1-[4-((2-(1H-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노)-메틸]-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
10. (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
11. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((피리딘-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
12. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((1H-인돌-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
13. (E)-3-(1-[4-(벤질아미노-메틸)-벤젠설폰닐]-1H-피롤-3-일)-N-히드록시-아크릴아미드,
14. (E)-N-히드록시-3-(1-[4-(이소부틸아미노-메틸)-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
15. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((1H-인돌-5-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
16. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((피리딘-4-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
17. (E)-3-[1-(4-아미노메틸-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
18. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-피리딘-4-일-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
19. (E)-N-히드록시-3-(1-[4-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설폰닐]-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드,
20. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-피리딘-4-일-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
21. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-피리딘-3-일-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
22. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(1-[4-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설폰닐]-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드,
23. (E)-3-[1-(비페닐-3-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,

24. (E)-N-히드록시-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
 25. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-피라졸-1-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
 26. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
 27. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-모르폴린-4-일메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
 28. (E)-N-히드록시-3-{1-[4-((2-히드록시-에틸)-[2-(1H-인돌-2-일)-에틸]-아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드,
 29. (E)-N-히드록시-3-[1-(3-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
 30. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(3-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
 31. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(3-피리딘-3-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
 32. (E)-N-히드록시-3-{1-[3-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드, 및
 33. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{1-[3-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드
- 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이 화합물의 염.

청구항 13

제1항에 있어서, 질병 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

청구항 14

제1항에 따른 화학식 I의 화합물 1 이상을 통상의 약학적 부형제 및/또는 매개체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

히스톤 디아세틸라제 활성의 억제에 반응성이거나 민감성인 질환의 치료를 위한 약학 조성물의 제조에 있어서 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 16

양성 종양 및/또는 암과 같은 악성 종양의 치료를 위한 약학 조성물의 제조에 있어서 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 17

관절병증 및 골병리학적 병태; 전신 홍반성 루푸스; 류마티스 관절염; 혈관 증식성 장애, 죽상동맥경화증 및 재협착을 비롯한 평활근 세포 증식; 또는 염증성 병태와 같은 악성 종양과는 다른 질환의 치료를 위한 약학 조성물의 제조에 있어서 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 18

제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 질환을 치료하는 방법.

청구항 19

제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을, 임의로 추가 치료제 1 이상과 동시에, 순차적으로 또는 별개로 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 양성 종양 및/또는 암과 같은 악성 종양의 치료 방법.

청구항 20

제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을, 임의로 추가 치료제 1 이상과 동시에, 순차적으로 또는 별개로 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 관절병증 및 골병리학적 병태; 전신 홍반성 루푸스; 류마티스 관절염; 혈관 증식성 장애, 죽상동맥경화증 및 재협착을 비롯한 평활근 세포 증식; 또는 염증

성 병태와 같은 비악성 질환의 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약학 조성물의 제조를 위해 약학 산업에서 사용되는 신규한 N-설포닐피롤 유도체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 세포에서 전사 조절은 복잡한 생물학적 과정이다. 하나의 기본 원리는 8개의 히스톤 코어 복합체를 형성하는 히스톤 단백질, 일명 히스톤 단백질 H2A/B, H3 및 H4이 전사후 변형에 의해 조절되는 것이다. 리신 잔기에서의 아세틸화 또는 메틸화 또는 세린 잔기에서의 인산화에 의한 상기 복잡한 N-말단 변형은 소위 "히스톤 코드"의 일부를 구성하는 것이다(Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000). 간단한 모델에서, 양전하를 띠는 리신 잔기의 아세틸화는 음전하를 띠는 DNA에 대한 친화력을 감소시켜, DNA에 전사 인자가 접근가능해진다.

[0003] 히스톤 아세틸화 및 탈아세틸화는 히스톤 아세틸트랜스퍼라제(HAT) 및 히스톤 디아세틸라제(HDAC)에 의해 촉매화된다. HDAC는 전사 억제제 복합체와 결합하여, 크로마틴을 전사 불활성인 무반응 구조로 전환한다(Marks et al. Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). 전사 활성인자 복합체와 결합하는 HAT의 경우 반대의 현상을 일으킨다. 3가지 상이한 HDAC 종류, 즉 주로 핵에 위치하고 트리코스타틴 A(TSA)에 의한 억제에 민감성인, Mr = 42 ~ 55kDa인 클래스 I(HDAC 1 ~ 3, 8), Mr = 120 ~ 130 kDa이고 TSA에 민감성인 클래스 C 4 ~ 7, 9, 10) 및 NAD⁺ 의존성 및 TSA 무감응의 측면에서 독특한 것인 클래스 III가 현재까지 기재되어 왔다(Ruijter et al. Biochem.J. 370, 737-749, 2003; Khochbin et al. Curr Opin Gen Dev 11, 162-166, 2001; Verdin et al. Trends Gen 19, 286- 293, 2003). Mr = 39kDa인 HDAC 11이 최근 복제되었고 이는 클래스 I 및 II의 패밀리를 구성원에 대해 상동성을 나타낸다(Gao et al. J Biol Chem 277, 25748-25755, 2002). HAT 및 HDAC는 세포 중 전사 인자 및 플랫폼(platform) 단백질과 함께 거대 복합체로 존재한다(Fischle et al. Mol Cell 9, 45-47, 2002). 놀랍게도, 모든 유전자 중 오로지 약 2%만이 히스톤 아세틸화에 의해 조절된다(von Lint et al. Gene Expression 5, 245- 253, 1996). 다발 골수종 세포에서 SAHA를 이용한 새로운 연구는 이들 전사적 변화는 아포토시스 또는 증식의 eg 조절에 중요한 별개의 기능적 유전자 클래스로 분류할 수 있음을 보여주었다(Mitsiades et al. Proc Natl Acad Sci 101, pp540, 2004). 히스톤 단백질에 대하여 상이한 기질이 존재한다. HDAC에 대한 기질로서 p53 및 TFII E와 같은 전사 인자 및 Hsp90 과 같은 샤페론을 들 수 있다(Johnstone & Licht, Cancer Cell 4, 13-18, 2003). 따라서, HDAC에 대한 올바른 명칭은 리신 -특이적 단백질 디아세틸라제이다. 이러한 발견의 결과, HDAC의 억제제는 크로마틴 구조 및 유전자 전사에 영향을 줄 뿐만 아니라 일반적으로 단백질 아세틸화를 조절함으로써 단백질의 기능 및 안정성에도 영향을 미친다. 단백질 아세틸화에 있어서 HDAC의 이러한 기능은 HDI로 처리함에 의한 즉각적 유전자 억제 현상을 이해하는 데 있어서도 중요할 것이다(von Lint et al. Gene Expression 5, 245-253, 1996). 이와 관련하여, 발암성 형질전환 및 악성 세포 증식에 관여하는 유전자가 특히 중요하다.

[0004] 여러 공보가 암 발생에 있어서 히스톤 아세틸화의 중요성을 강조한다(Kramer et al. Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001; Marks et al. Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). 상기 질병으로서 하기 (i) ~ (vi)를 들 수 있다:

[0005] (i) 암 소인인 루빈스테인-타이비 증후군과 관련된 HAT cAMP 반응 인자 결합 단백질(CBP)의 돌연변이(Murata et al. Hum Mol Genet 10, 1 071 1076, 2001),

[0006] (ii) PML-레티노산 수용체 α 융합 유전자에 의하여 급성 전골수구성 백혈병(APL)에 있어서 전사 인자에 의한 HDAC1 활성의 비정상적 동원(He et al. Nat genes 18, 126-135, 1998),

[0007] (iii) 비호지킨 림프종에 있어서 과발현된 BCL6 단백질에 의한 HDAC 활성의 비정상적 동원 (Dhordain et al. Nuceic Acid Res 26, 4645-4651,1998), 및 마지막으로

[0008] (iv) 급성 골수성 백혈병에서 AML-ETO 융합 단백질에 의한 HDAC 활성의 비정상적 동원 (AML M2 아형; Wang et al. Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998). 상기 AML 아형에 있어서, HDAC1 활성의 동원은 우발적으로 유전자 침묵, 분화 차단 및 발암성 형질전환을 야기한다.

- [0009] (v) 마우스에 있어서 HDAC1 유전자의 핵 아웃은 시클린 의존성 키나제 억제제 p21^{warf1} 및 p27^{kip1}을 억제함으로써 배아 줄기 세포의 증식에 커다란 기능을 한다 (Lagger et al. *Embo J.* 21, 2672-2681, 2002). p21^{warf1}은 다수의 암세포주에 있어서 HDI에 의해 유도되므로, HDAC1은 암세포 증식에 있어서 필수적 성분이기도 하다. HeLa 세포에 있어서 초기 siRNA에 기초한 유전자 녹 다운 실험은 이러한 가설을 지지한다 (Glaser et al. 310, 529-536, 2003).
- [0010] (vi) Zhu et al에 의해 (*Cancer Cell* 5, 455-463, 2004)에서 최근 보고된 바와 같이, HDAC2는 기능적 선종성 결장 폴립증(APC) 단백질의 결손에 의해 wnt/ β -카테닌/TCF 신호전달 경로의 항시적 활성화시 결장 암종에 의해 과발현된다.
- [0011] 트리코스타틴 A(TSA)와 같은 각종 HDAC 억제제를 사용하는 수많은 공개 데이터는 다수의 암 관련 유전자가 분자 레벨에서 상향 또는 하향 조절됨을 보여주었다. 예를 들어, p21^{CIP1}, 시클린 E, 전환 성장 인자 β (TGF β), p53 또는 폰 힙펠 린도우(VHL) 종양 억제 유전자는 상향 조절되는 반면, Bcl-XL, bcl2, 저산소증 유도 인자(HIF) 1 α , 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 및 시클린 A/D는 HDAC 억제에 의해 하향 조절된다(Kramer et al. *Trends Endocrin Metabol* 12, 294-300, 2001). 덱시팜타이드에 대한 예에서 보여지는 바와 같이 HDAC 억제제는 세포 주기 중 G1 및 G2/M의 세포를 저지하고, S-단계의 세포를 억제한다(Sandor et al., *British J Cancer* 83, 817-825, 2000). HDAC 억제성 화합물은 p53 및 카파제3/8 독립적 아포토시스를 유도하고 광범위한 항암 활성을 갖는다. VEGF 및 HIF1 α 의 하향 조절과 관련된 항종양 활성도 기재되었다. 요컨대, HDAC 억제는 여러 분자 레벨의 종양 세포에 영향을 미치고 복수의 세포 단백질을 표적한다.
- [0012] 흥미롭게도, HDAC 억제제는 세포 분화를 유도하는 것으로 발견되었고, 이러한 약리학적 활성은 이들의 항암 활성에도 기여할 것이다. 예를 들어, 최근 수버로일아닐라이드 히드록삼산(SAHA)은 유지방 막 과립 단백질(MFMG), 유지방 과립 단백질 및 지질에서 예시되는 바와 같이 유방암 세포주의 분화를 유도하는 것으로 밝혀졌다 (Monster et al. *Cancer Res.* 61, 8492, 2001).
- [0013] HDAC 억제제가 화학요법제 뿐만 아니라 표적 특이적 암 억제와 상승 작용을 한다는 근거가 점차 증가하고 있다. 예를 들어, SAHA와 키나제/cdk 억제제 플라보피리들의 상승 작용(Alemenara et al. *Leukemia* 16, 1331-1343, 2002), CML 세포 중 LAQ-824와 bcr-abl 키나제 억제제 글리벡의 상승 작용(Nimmanapalli et al. *Cancer Res.* 63, 5126-5135, 2003), SAHA 및 트리코스타틴 A(TSA)와 에토포사이드(VP16), 시스플라틴 및 독소루비신의 상승 작용(Kim et al. *Cancer Res.* 63, 7291-7300, 2003), 및 LBH589와 hsp90 억제제 17-알릴-아미노-디메톡시-겔다나마이신(17-AAG)의 상승 작용 (George et al. *Blood online*, Oct.28, 2004)이 밝혀졌다. 또한, HDAC의 억제는 유방암 세포 및 전립선암 세포에 있어서 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체의 재발현을 야기하는 것으로 밝혀졌고, 이는 상기 종양이 항호르몬 치료에 재감작될 잠재성을 보여주는 것이다(Yang et al. *Cancer Res.* 60, 6890-6894, 2000; Nakayama et al. *Lab Invest* 80, 1789-1796, 2000).
- [0014] 각종 화학적 종류의 HDAC 억제제가 문헌에서 기재되었고, 이 중 가장 중요한 종류 4가지는, 즉 (i) 히드록삼산 유사체, (ii) 벤조아미드 유사체, (iii) 환형 펩티드/펩타이드 및 (iv) 지방산 유사체이다. 공지된 HDAC 억제제에 대한 포괄적 요약 내용이 최근 문헌 (Miller et al. *J Med Chem* 46, 5097-5116, 2003)에 공개되었다. 이들 히스톤 디아세틸라제 억제제의 특이성에 대해서는 오로지 제한된 자료가 공개되었다. 일반적으로, 대부분의 히드록사메이트계 HDI는 클래스 I 및 II의 HDAC 효소에 대하여 특이적이지 않다. 예를 들어, TSA는 HDAC 1, 3, 4, 6 및 7을 약 20 nM의 IC₅₀ 값으로 억제하는 반면, HDAC8은 IC₅₀ = 0.49 μ M로 억제한다(Tatamiya et al, *AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451*). 그러나, 클래스 II 효소 HDAC 6에 대하여 선택적인, 실험적 HDI 투바신과 같이 예외도 있다(Haggarty et al. *Proc natl Acad Sci USA* 100, 4389-4394, 2003). 또한, 벤즈아미드 HDI에 대한 클래스 I의 선택성에 대한 데이터도 나오고 있다. MS-275는 클래스 I HDAC 1 및 3를 각각 IC₅₀ = 0.51 μ M 및 1.7 μ M로 억제한다. 대조적으로, 클래스 II HDAC 4, 6, 8 및 10은 각각 >100 μ M, >100 μ M, 82.5 μ M 및 94.7 μ M의 IC₅₀ 값으로 억제하였다(Tatamiya et al, *AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451*). 이제까지, HDAC 클래스 I 또는 클래스 II의 효소 또는 정의된 단일 동위 효소에 대한 특이성이 치료 효능 및 지수에 있어서 우수해야 하는지에 대하여 명백하지 않다.
- [0015] HDAC 억제제, 즉 SAHA(Merck Inc.), 발프로산, FK228/덱시팜타이드(Gloucester Pharmaceuticals / NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget / Curagen), MGCD0103 (methylgene Inc.) 및 피발로일옥시메틸부티레이트/피바넥스(Titan Pharmaceuticals)를 사용한 암에 대한 임상 연구는 진행중이다.

상기 연구는 말초성 T-세포 림프종을 갖는 환자에 있어서 FK228/덱시벵타이드에 의한 부분적 반응 및 완전한 반응에 의해 최근 강조된 임상적 효능의 첫번째 증거를 밝혔다(Plekarz et al. Blood, 98, 2865-2868, 2001).

[0016] 또한, 최근 공보는 암과는 다른 질환에 있어서 HDAC 억제제의 가능한 의료 용도도 보여주었다. 상기 질환으로서 전신 홍반성 루푸스(Mishra et al. J Clin Invest 111, 539-552, 2003; Reilly et al. J. Immunol. 173, 4171- 4178, 2004), 류마티스 관절염(Chung et al. Mol Therapy 8, 707-717, 2003; Nishida et al. Arthritis & Rheumatology 50, 3365-3376, 2004), 염증성 질환 (Leoni et al. Proc Natl Acad Sci USA 99, 2995-3000, 2002) 및 헌팅톤병과 같은 신경변성 질환 (Steffan et al. Nature 413, 739-743, 2001, Hockly et al. Proc Natl Acad Sci USA 100(4) 2041-6, 2003)을 들 수 있다.

[0017] 암 화학요법은 억제되지 않고 증식하는 암세포 및 유사분열 중에 있는 세포의 높은 비율을 우선적으로 사멸하는 개념에 기초하여 확립된 것이다. 표준 암 화학요법제는 기본적 세포 과정 및 분자, 즉 RNA/DNA를 표적함으로써 (알킬화제 및 카르바미드화제, 플라틴 유사체 및 토포아이소머라제 억제제), 대사를 표적함으로써 (이러한 종류의 약제는 항대사제로 일컬음), 뿐만 아니라 유사분열 방추 장치를 표적함으로써 (안정화 및 불안정화 튜블린 억제제) 프로그램된 세포 사멸("아포토시스")의 유도시 암세포를 최종적으로 사멸한다. 히스톤 디아세틸라제(HDI)의 억제제는 분화 및 아포토시스 유도 활성을 갖는 새로운 종류의 항암제를 구성한다. 히스톤 디아세틸라제를 표적함으로써, HDI는 종양 억제 유전자의 재활성화 및 종양유전자의 억제에 의해 예시되는 복잡한 전사 재프로그램을 비롯한, 히스톤(단백질) 아세틸화 및 크로마틴 구조에 영향을 미친다. 비-히스톤 표적은 코어 히스톤 단백질의 N-말단 리신 잔기의 아세틸화에 영향을 미칠 뿐 아니라, 열충격 단백질 90(Hsp 90) 또는 p53 종양 억제 단백질과 같은 암세포 생물학에서 중요한 비-히스톤 표적도 존재한다. HDI의 의료 용도는 암치료에만 국한되지 않고, 이는 염증 질환, 류마티스 관절염 및 신경변성 모델에서의 그 효능이 입증되었기 때문이다.

[0018] **종래 기술**

[0019] 벤조일 또는 아세틸 치환된 피롤릴 프로펜아미드는 공보 문헌에서 HDAC 억제제로서 기재되어 있고, 이때 아세틸기는 피롤 주쇄의 2 또는 3 위치에 연결된다(Mai et. al., Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, No. 5, 1098-1109). 또다른 피롤릴 치환된 히드록삼산 유도체는 US4960787에서 리포옥시게나제 억제제로서 기재되어 있고 US6432999에서 시클로옥시게나제 억제제로서 기재되어 있다.

[0020] HDAC 억제제로서 일컬어지는 각종 화합물이 WO 01/38322; [Journal Med. Chern. 2003, Vol. 46, No. 24, 5097-5116]; [Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 4, 512-524]; [Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 5, 820-830]; 및 [Current Opinion Drug Discovery 2002, Vol. 5, 487-499]에 기재되어 있다.

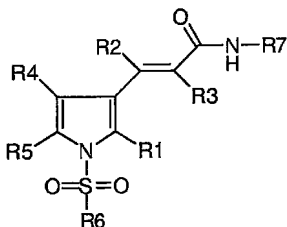
[0021] 종래 기술에 있어서 신규하고, 잘 허용되며 더 효능이 있는 HDAC 억제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 상세한 설명

[0022] 하기에 더 상세히 기재된 N-설폰닐피롤 유도체는 종래 기술의 화합물과 매우 상이하고, 히스톤 디아세틸라제의 유효한 억제제이며, 놀랍고 특히 유리한 특성을 갖는다는 사실이 발견되었다.

[0023] 따라서, 제1 측면(측면 1)에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다:

화학식 I



[0024]
[0025] 상기 식 중,

[0026] R1은 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,

[0027] R2는 수소 또는 1-4C-알킬이고,

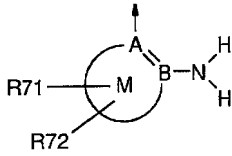
- [0028] R3는 수소 또는 1-4C-알킬이고,
- [0029] R4는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0030] R5는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0031] R6는 -T1-Q1[여기서,
- [0032] T1은 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,
- [0033] Q1은 Ar1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1이고, 이때
- [0034] Ar1은 페닐, 또는 R61- 및/또는 R62-치환된 페닐이고, 이때
- [0035] R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0036] T2는 결합이고,
- [0037] R611은 수소, 1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때
- [0038] Har1은 R6111 및/또는 R6112로 임의 치환되고, 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합된 이환식 5 ~ 10원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때
- [0039] R6111은 할로젠, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0040] R6112는 1-4C-알킬이고,
- [0041] R612는 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,
- [0042] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0043] Het1은 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노, S,S-디옥소-티오모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노, 피페라지노, 또는 4N-(1-4C-알킬)-피페라지노이거나, 또는
- [0044] T2는 1-4C-알킬렌, 또는 산소가 개재된 2-4C-알킬렌이고,
- [0045] R611은 수소, 1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때
- [0046] Har1은 R6111 및/또는 R6112로 임의 치환되고, 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합된 이환식 5 ~ 10원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때
- [0047] R6111은 할로젠, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0048] R6112는 1-4C-알킬이고,
- [0049] R612는 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,
- [0050] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0051] Het1은 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노, S,S-디옥소-티오모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노, 피페라지노, 4N-(1-4C-알킬)-피페라지노, 이미다졸로, 피롤로 또는 피라졸로이고,
- [0052] R62는 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 할로젠, 시아노, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카르보닐아미노 또는 1-4C-알킬설포닐아미노이고,
- [0053] Aa1은 2개의 아릴기로 이루어진 비스아릴 라디칼이고, 상기 2개의 아릴기는 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되며, 단일 결합을 통해 서로 결합되고,
- [0054] Hh1은 2개의 헤테로아릴기로 이루어진 비스헤테로아릴 라디칼이고, 상기 2개의 헤테로아릴기는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되고,

[0055] Ah1은 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로아릴기(상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택됨), 및 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 아릴기로 이루어진 헤테로아릴-아릴 라디칼 또는 아릴-헤테로아릴 라디칼이고, 상기 헤테로아릴기와 아릴기는 단일 결합을 통해 서로 결합됨]이며,

[0056] R7은 히드록실, 또는 Cyc1(여기서,

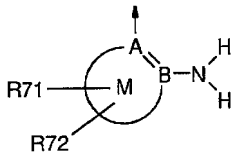
[0057] Cyc1은 하기 화학식 Ia의 고리계임)이다:

화학식 Ia



- [0058]
- [0059] (상기 식 중,
- [0060] A는 C(탄소)이고,
- [0061] B는 C(탄소)이고,
- [0062] R71은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0063] R72는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0064] A 및 B와 함께 M은 고리 Ar2 또는 고리 Har2이고, 이때
- [0065] Ar2는 벤젠 고리이고,
- [0066] Har2는 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택됨).
- [0067] 제2 측면(측면 2)에서, 본 발명은
- [0068] R1은 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0069] R2는 수소 또는 1-4C-알킬이고,
- [0070] R3는 수소 또는 1-4C-알킬이고,
- [0071] R4는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0072] R5는 수소, 1-4C-알킬, 할로젠, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0073] R6는 -T1-Q1[여기서,
- [0074] T1은 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,
- [0075] Q1은 Ar1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1이고, 이때
- [0076] Ar1은 페닐, 또는 R61- 및/또는 R62-치환된 페닐이고, 이때
- [0077] R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0078] T2는 결합, 1-4C-알킬렌, 또는 산소가 개재된 2-4C-알킬렌이고,
- [0079] R611은 수소, 1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때
- [0080] Har1은 R6111 및/또는 R6112로 임의 치환되고, 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 또는 융합된 이환식 5 ~ 10원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때

- [0081] R6111은 할로겐, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0082] R6112는 1-4C-알킬이고,
- [0083] R612는 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 히드록시-2-4C-알킬이고,
- [0084] R62는 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 할로겐, 시아노, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카르보닐아미노 또는 1-4C-알킬설포닐아미노이고,
- [0085] Aa1은 2개의 아릴기로 이루어진 비스아릴 라디칼이고, 상기 2개의 아릴기는 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되며, 단일 결합을 통해 서로 결합되고,
- [0086] Hh1은 2개의 헤테로아릴기로 이루어진 비스헤테로아릴 라디칼이고, 상기 2개의 헤테로아릴기는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고, 단일 결합을 통해 서로 결합되며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되며,
- [0087] Ah1은 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로아릴기(상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택됨), 및 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 아릴기로 이루어진 헤테로아릴-아릴 라디칼 또는 아릴-헤테로아릴 라디칼이고, 상기 헤테로아릴기와 아릴기는 단일 결합을 통해 서로 결합됨]이며,
- [0088] R7은 히드록실, 또는 Cyc1(여기서,
- [0089] Cyc1은 하기 화학식 Ia의 고리계임)
- [0090] 인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다:
- [0091] [화학식 Ia]



- [0092]
- [0093] 상기 식 중,
- [0094] A는 C(탄소)이고,
- [0095] B는 C(탄소)이고,
- [0096] R71은 수소, 할로겐, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0097] R72는 수소, 할로겐, 1-4C-알킬, 또는 1-4C-알콕시이고,
- [0098] A 및 B와 함께 M은 고리 Ar2 또는 고리 Har2이고, 이때
- [0099] Ar2는 벤젠 고리이고,
- [0100] Har2는 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 불포화 헤테로방향족 고리이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택된다.
- [0101] 1-4C-알킬은 탄소수 1 ~ 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 이의 예로서 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 프로필, 이소프로필을 들 수 있고, 에틸 및 메틸 라디칼이 바람직하다.
- [0102] 2-4C-알킬은 탄소수 2 ~ 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 이의 예로서 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 프로필, 이소프로필을 들 수 있고, 에틸 및 프로필 라디칼이 바람직하다.
- [0103] 1-4C-알킬렌은 탄소수 1 ~ 4의 분쇄, 또는 특히 직쇄의 알킬렌 라디칼이다. 이의 예로서 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂-CH₂-), 트리메틸렌(-CH₂-CH₂-CH₂-) 및 테트 메틸렌(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) 라디칼을 들 수 있다.
- [0104] 산소가 개재된 2-4C-알킬렌은 산소 원자가 적절히 개재된 탄소수 1 ~ 4의 직쇄 알킬렌 라디칼, 예컨대 [-CH₂-

CH₂-O-CH₂-CH₂-]을 나타낸다.

- [0105] 1-4C-알콕시는 산소 원자에 추가하여 탄소수 1 ~ 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼을 나타낸다. 이의 예로서 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 프로폭시, 이소프로폭시를 들 수 있고, 에톡시 및 메톡시 라디칼이 바람직하다.
- [0106] 1-4C-알콕시-1-4C-알킬은 전술한 1-4C-알콕시 라디칼 중 하나로 치환된 전술한 1-4C-알킬 라디칼 중 하나를 나타낸다. 이의 예로서 메톡시메틸, 메톡시에틸 및 이소프로폭시에틸 라디칼, 특히 2-메톡시에틸 및 2-이소프로폭시에틸 라디칼을 들 수 있다.
- [0107] 1-4C-알콕시-2-4C-알킬은 전술한 1-4C-알콕시 라디칼 중 하나로 치환된 전술한 2-4C-알킬 라디칼 중 하나를 나타낸다. 이의 예로서 메톡시에틸, 에톡시에틸 및 이소프로폭시에틸 라디칼, 특히 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸 및 2-이소프로폭시에틸 라디칼을 들 수 있다.
- [0108] 히드록시-2-4C-알킬은 히드록시 라디칼로 치환된 전술한 2-4C-알킬 라디칼 중 하나를 나타낸다. 이의 예로서 2-히드록시에틸 또는 3-히드록시프로필 라디칼을 들 수 있다.
- [0109] 페닐-1-4C-알킬은 페닐 라디칼로 치환된 전술한 1-4C-알킬 라디칼 중 하나를 나타낸다. 이의 예로서 벤질 및 페닐 라디칼을 들 수 있다.
- [0110] 본 발명의 의미에 속하는 할로젠은 브롬, 또는 특히 염소 또는 불소이다.
- [0111] 1-4C-알킬카르보닐은 카르보닐기에 추가하여 전술한 1-4C-알킬 라디칼 중 하나를 함유하는 라디칼을 나타낸다. 이의 예로서 아세틸 라디칼을 들 수 있다.
- [0112] 1-4C-알킬카르보닐아미노는 전술한 1-4C-알킬카르보닐 라디칼 중 하나로 치환된 아미노 라디칼을 나타낸다. 이의 예로서 아세트아미도 라디칼 [CH₃C(O)-NH-]을 들 수 있다.
- [0113] 1-4C-알킬설포닐아미노는, 예를 들어, 프로필설포닐아미노 [C₃H₇S(O)₂NH-], 에틸설포닐아미노 [C₂H₅S(O)₂NH-] 및 메틸설포닐아미노 [CH₃S(O)₂NH-]라디칼이다.
- [0114] Aa1은 2개의 아릴기로 이루어진 비스아릴라디칼이고, 상기 2개의 아릴기는 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 선택되며, 단일 결합을 통해 서로 결합되고,
- [0115] Aa1의 비제한적인 예로서 비스페닐 라디칼, 예를 들어, 1,1'-비스펜-4-일 또는 1,1'-비스펜-3-일 라디칼을 들 수 있다.
- [0116] Hh1은 2개의 헤테로아릴기로 이루어진 비스헤테로아릴 라디칼이고, 상기 2개의 헤테로아릴기는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고, 단일 결합을 통해 결합되며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택된다.
- [0117] Hh1의 비제한적인 예로서 비티오페닐, 비피리딜, 피라졸릴-피리디닐(특히 피라졸-1-일-피리디닐), 이미다졸릴-피리디닐(특히 이미다졸-1-일-피리디닐) 또는 피리디닐-티오페닐 라디칼, 예를 들어 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일 라디칼을 들 수 있다.
- [0118] 구체적으로, 대표적 Hh1 라디칼의 예로서 피리디닐-티오페닐, 예를 들어 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일을 들 수 있다.
- [0119] Ah1은 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로아릴기(상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택됨), 및 페닐 및 나프틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 아릴기로 이루어진 헤테로아릴-아릴 라디칼 또는 아릴-헤테로아릴 라디칼이고, 상기 헤테로아릴기와 아릴기는 단일 결합을 통해 서로 결합된다.
- [0120] Ah1 라디칼은 상기 헤테로아릴을 통해 또는 상기 아릴 부분을 통해 모 분자기에 결합될 수 있다.
- [0121] 상기 Ah1 라디칼의 특정 구체예로서 헤테로아릴-페닐 라디칼, 예를 들어 3-(헤테로아릴)-페닐 또는 4-(헤테로아릴)-페닐 라디칼을 들 수 있다.
- [0122] Ah1의 비제한적인 예로서 페닐-티오페닐 또는 페닐-피리딜 라디칼을 들 수 있다.
- [0123] 대안으로, Ah1의 비제한적인 예로서 푸라닐-페닐, 피라졸릴-페닐(예를 들어, 피라졸-1-일-페닐 또는 1H-피라졸-

4-일-페닐), 이미다졸-페닐(예를 들어, 이미다졸-1-일-페닐) 또는 피리디닐-페닐 라디칼을 들 수 있다.

- [0124] 구체적으로, 대표적 Ah1 라디칼로서 3-(피라졸릴)-페닐, 4-(피라졸릴)-페닐, 4-(피리디닐)-페닐 또는 3-(피리디닐)-페닐을 들 수 있다.
- [0125] 더 구체적으로, 대표적 Ah1 라디칼로서 3-(피라졸-1-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐을 들 수 있다.
- [0126] Hh1 및 Ah1 라디칼 각각은 고리 탄소 원자를 통해 T1 부분에 결합되는 것이 바람직한 것으로 언급된다.
- [0127] Har1은 R6111 및/또는 R6112로 임의 치환되고, 이는 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 ~ 10원의 불포화(헤테로방향족) 헤테로아릴 라디칼이며, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택된다. 하나의 예로서, 1 ~ 3개, 특히 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 융합된, 특히 벤조-융합된 이환식 9원 또는 10원 헤테로아릴 라디칼을 들 수 있고, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택된다. Har1의 비제한적인 예로서 티오펜, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐, 및 특히 이의 안정한 벤조-융합된 유도체, 예컨대 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 또는 시놀리닐; 및 푸리닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐을 들 수 있다.
- [0128] 구체적으로, 대표적 Har1 라디칼로서 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜 및 인돌릴, 예컨대 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 벤즈이미다졸-2-일, 벤조사졸-2-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-3-일, 벤조티오펜-2-일, 벤조티오펜-3-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일 또는 인돌-5-일을 들 수 있다.
- [0129] 더 구체적으로, 대표적 Har1 라디칼은 인돌릴, 예컨대 인돌-2-일, 인돌-3-일 또는 인돌-5-일일 수 있다.
- [0130] 더더욱 구체적으로, 대표적 Har1 라디칼은 피리디닐, 예컨대 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일일 수 있다. Har1의 추가의 예로서 전술한 대표적 Har1 라디칼의 Har1, R6111- 및/또는 R6112 치환된 유도체를 들 수 있다.
- [0131] Har1-1-4C-알킬은 전술한 Har1 라디칼, 예컨대 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴 또는 피롤릴 등 중 하나로 치환된 전술한 1-4C-알킬 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필, 또는 이의 치환된 유도체를 나타낸다. 이의 비제한적인 예로서 피리디닐메틸(예를 들어, 피리딘-3-일-메틸), 이미다졸릴메틸, 피롤릴메틸, 2-이미다졸릴에틸(예를 들어, 2-이미다졸-5-일-에틸), 2-피리디닐에틸, 3-(벤조푸란-2-일)프로필, 3-(벤즈이미다졸-2-일)프로필, 2-인돌릴에틸(예를 들어, 2-인돌-2-일-에틸 또는 2-인돌-3-일-에틸), 인돌릴메틸(예를 들어, 인돌-2-일-메틸, 인돌-3-일-메틸 또는 인돌-5-일-메틸), 2-벤즈이미다졸릴에틸(예를 들어, 2-벤즈이미다졸-2-일에틸), 벤즈아미다졸릴메틸(예를 들어, 벤즈이미다졸-2-일-메틸) 등을 들 수 있다.
- [0132] 구체적으로, 대표적 Har1-1-4C-알킬 라디칼로서 피리디닐메틸(예를 들어, 피리딘-3-일-메틸, 피리딘-4-일-메틸 또는 피리딘-4-일-메틸), 2-피리디닐에틸(예를 들어, 2-피리딘-3-일-에틸), 인돌릴메틸(예를 들어, 인돌-2-일-메틸, 인돌-3-일-메틸 또는 인돌-5-일-메틸) 또는 2-인돌릴에틸(예를 들어, 2-인돌릴-2-일-에틸 또는 2-인돌릴-3-일-에틸)을 들 수 있다.
- [0133] 특히 더 구체적으로, 대표적 Har1-1-4C-알킬 라디칼로서 피리딘-3-일-메틸, 피리딘-4-일-메틸, 2-피리딘-3-일-에틸, 인돌-2-일-메틸, 인돌-3-일-메틸, 인돌-5-일-메틸, 2-인돌-2-일-에틸 또는 2-인돌-3-일-에틸을 들 수 있다.
- [0134] 라디칼 Har1-1-4C-알킬의 문맥에서, Har1의 일부는, 바람직하게는 고리 탄소 원자를 통해 1-4C-알킬 부분에 결합되는 것으로 기재될 것이다.
- [0135] Har1 부분이 벤젠 고리를 함유하는 이환식 고리에 융합된 상기 Har1-1-4C-알킬 라디칼의 하나의 구체예로서, Har1 부분이 바람직하게는 1 이상의 헤테로원자를 포함하는 고리의 탄소 고리 원자를 통해 1-4C-알킬 부분에 결합된 라디칼을 들 수 있다.
- [0136] Har1 부분이 벤젠 고리를 함유하는 융합된 이환식 고리인 Har-1-1-4C-알킬 라디칼의 또다른 구체예로서, Har1 부분이 바람직하게는 벤젠 고리의 탄소 고리 원자를 통해 1-4C-알킬 부분에 결합된 라디칼을 들 수 있다.

- [0137] Har2는 1 ~ 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5 또는 6원의 불포화 헤테로방향족 고리를 말하고, 상기 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택된다. Har2의 비제한적인 예로서 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 티아디아졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리디미딘, 피라진 또는 피리다진을 들 수 있다.
- [0138] 구체적으로, 대표적 Har2 라디칼은 피리딘일 수 있다.
- [0139] Cyc1은 A 부분을 통해 카르복사미드기의 질소 원자에 결합된 화학식 Ia의 고리계를 나타낸다. Cyc1의 비제한적인 예로서 R71 및/또는 R72로 치환된 2-아미노페닐을 들 수 있다.
- [0140] 나프틸은, 단독으로나 또다른 기의 일부로서, 나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-2-일을 포함한다.
- [0141] 본 발명의 의미에서, 본 발명에 따른 화합물의 2개의 구조적 부위가 "결합"의 의미를 갖는 치환기를 통해 결합되는 경우, 상기 2개의 부위는 단일 결합에 의해 서로 직접 결합되는 것으로 이해될 것이다.
- [0142] 일반적으로, 본원에서 기재된 복소환기는, 달리 명시하지 않는 한 이의 모든 가능한 이성체 형태를 말한다.
- [0143] 본원에서 기재된 헤테로시클릭기는, 달리 명시하지 않는 한 특히 이의 모든 가능한 위치 이성체를 말한다.
- [0144] 따라서, 예를 들어 피리딜 또는 피리디닐이라는 용어는, 단독으로나 또다른 기의 일부로서, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일을 포함한다.
- [0145] 본원에서 기재된 임의 치환된 치환기는 달리 명시하지 않는 한 임의의 가능한 위치에 치환될 수 있다.
- [0146] 본원에서 기재된 카르복실기는, 단독으로나 다른 기의 일부로서, 달리 명시하지 않는 한 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자 위치에 이들의 치환기 또는 모 분자기로 치환될 수 있다.
- [0147] 본원에서 기재된 헤테로시클릭기는, 단독으로나 다른 기의 일부로서, 달리 명시하지 않는 한 임의의 가능한 위치, 예컨대 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자 위치에 이들의 치환기 또는 모 분자기로 치환될 수 있다.
- [0148] 4차화가능한 이미노형 고리 질소 원자(-N=)를 함유하는 고리는 언급한 치환기 또는 모 분자기에 의해 상기 이미노형 고리 질소 원자에 4차화되는 것이 바람직할 것이다.
- [0149] 본원에서 기재된 채워지지 않은 원자기를 갖는 복소환 고리의 임의의 헤테로원자는 그 원자기를 채우는 수소 원자(들)를 갖는 것으로 가정한다.
- [0150] 임의의 치환기 중 임의의 변수가 1회 이상 나타나는 경우, 각 정의는 독립적이다.
- [0151] 화학식 I의 화합물에 적절한 염은, 치환기에 따라, 모든 산 부가염 또는 염기 부가염이다. 특히, 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 약리학적 허용 무기산, 유기산 및 염기를 들 수 있다. 한편, 적절한 염은 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 구연산, D-글루콘산, 벤조산, 2-(4-히드록시벤조일)벤조산, 부티르산, 설포살리실산, 말레산, 라우르산, 말산, 푸마르산, 호박산, 옥살산, 타르타르산, 엠보산, 스테아르산, 틀루엔설폰산, 메탄설폰산 또는 3-히드록시-2-나프토산의 수불용성, 및 특히 수용성 산 부가염이고, 상기 산은, 염 제조시, 단일염기산 또는 다염기산을 사용하는 지에 따라 그리고 어떤 염이 바람직한지에 따라, 동일 몰량비 또는 상이한 몰량비로 사용한다.
- [0152] 반면, 치환기에 따라, 염기 부가염도 적절하다. 염기 부가염으로서 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 티탄, 암모늄, 메글루민 또는 구아니디늄 염을 들 수 있고, 마찬가지로 염기는 염 제조시 동일 몰량비 또는 상이한 몰량비로 사용한다.
- [0153] 본 발명에 따른 화합물을 산업적 규모로 제조시에 공정 생성물로서 수득할 수 있는 약리학적 비허용염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 약리학적 허용염으로 전환한다.
- [0154] 전문가의 지식에 따르면, 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 이 화합물의 염은, 예를 들어, 결정질 형태로 단리하는 경우, 다량의 용매를 함유할 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 모든 용매화물, 및 특히 모든 수화물, 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물의 염의 모든 용매화물, 및 특히 모든 수화물이 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0155] 화학식 I의 화합물의 치환기 R61 및 R62는 페닐 고리가 T1에 결합된 결합 위치에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 결합할 수 있고, 메타 또는, 특히 파라 위치에 결합되는 것이 바람직하다.
- [0156] 또다른 구체예에서, Ar1은 R61으로 단일 치환된 페닐이고, R61은 페닐 고리가 T1에 결합된 결합 위치에 대하여

메타 또는 파라 위치에 결합되는 것이 바람직하다.

- [0157] 또다른 구체예에서, Ar1은 R61로 단일 치환된 페닐이고, R61은 페닐 고리가 T1에 결합된 결합 위치에 대하여 파라 위치에 결합되는 것이 바람직하다.
- [0158] 또다른 구체예에서, Ar1은 R61로 단일 치환된 페닐이고, R61은 페닐 고리가 T1에 결합된 결합 위치에 대하여 메타 위치에 결합되는 것이 바람직하다.
- [0159] 더 언급할만한 가치가 있는 본 발명의 측면 1에 따른 화합물은
- [0160] R1은 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0161] R2는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0162] R3는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0163] R4는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0164] R5는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0165] R6는 -T1-Q1(여기서,
- [0166] T1은 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,
- [0167] Q1은 Ar1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1이고, 이때
- [0168] Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때
- [0169] R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0170] T2는 결합이고,
- [0171] R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때
- [0172] Har1은
- [0173] 각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는
- [0174] 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 단환식 6원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는
- [0175] 각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식 9원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는
- [0176] 각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식 10원 불포화 헤테로방향족 고리이고,
- [0177] R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,
- [0178] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0179] Het1은 모르폴리노이거나, 또는
- [0180] T2는 1-4C-알킬렌이고,
- [0181] R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때
- [0182] Har1은
- [0183] 각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 단환식 5원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는
- [0184] 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 단환식 6원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는
- [0185] 각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식 9원 불포화 헤테로방향족 고리, 또는
- [0186] 각각 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 융합된 이환식

10원 불포화 헤테로방향족 고리이고,

- [0187] R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-4C-알킬이거나,
- [0188] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0189] Het1은 모르폴리노이고,
- [0190] Aa1은 비페닐 라디칼이고,
- [0191] Hh1은 비피리딜, 피라졸릴-피리디닐, 이미다졸릴-피리디닐, 또는 피리디닐-티오펜릴 라디칼이며,
- [0192] Ah1은 피리디닐-페닐, 피라졸릴-페닐, 또는 이미다졸릴-페닐 라디칼임)이며,
- [0193] R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐인
- [0194] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0195] 언급할 가치가 있는 본 발명의 측면 2에 따른 화합물은
- [0196] R1은 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0197] R2는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0198] R3는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0199] R4는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0200] R5는 수소, 또는 1-4C-알킬이고,
- [0201] R6는 -T1-Q1(여기서,
- [0202] T1은 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,
- [0203] Q1은 Ar1 또는 Aa1이고, 이때
- [0204] Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때
- [0205] R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0206] T2는 결합, 또는 1-4C-알킬렌이고,
- [0207] R611은 수소, 1-4C-알킬, 또는 Har1-1-4C-알킬이고, 이때
- [0208] Har1은 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴 또는 피롤릴이고,
- [0209] R612는 수소, 또는 1-4C-알킬이며,
- [0210] Aa1은 비페닐 라디칼임)이며,
- [0211] R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐인
- [0212] 화학식 1의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0213] 특히 언급할 가치가 있는 본 발명의 측면 1에 따른 화합물은
- [0214] R1은 수소이고,
- [0215] R2는 수소이고,
- [0216] R3는 수소이고,
- [0217] R4는 수소이고,
- [0218] R5는 수소이고,
- [0219] R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, 또는 Ah1(여기서,
- [0220] T1은 결합, 또는 1-2C-알킬렌이고,
- [0221] Q1은 Ar1이고, 이때

- [0222] Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때
- [0223] R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이며, 이때
- [0224] T2는 결합이고,
- [0225] R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-2C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때
- [0226] Har1은 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐 또는 인돌릴이고,
- [0227] R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-3C-알킬이거나
- [0228] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0229] Het1은 모르폴리노이거나, 또는
- [0230] T2는 1-2C-알킬렌이고,
- [0231] R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-2C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때
- [0232] Har1은 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐 또는 인돌릴이고,
- [0233] R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-3C-알킬이거나
- [0234] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0235] Het1은 모르폴리노이고,
- [0236] Aa1은 비페닐 라디칼이고,
- [0237] Hh1은 비피리딜, 피라졸릴-피리디닐, 이미다졸릴-피리디닐, 또는 피리디닐-티오페닐 라디칼이며,
- [0238] Ah1은 피리디닐-페닐, 피라졸릴-페닐, 또는 이미다졸릴-페닐 라디칼임)이며,
- [0239] R7은 히드록실 또는 2-아미노페닐인
- [0240] 화학식 1의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0241] 특히 언급할만한 가치가 있는 본 발명의 측면 2에 따른 화합물은
- [0242] R1은 수소이고,
- [0243] R2는 수소이고,
- [0244] R3는 수소이고,
- [0245] R4는 수소이고,
- [0246] R5는 수소이고,
- [0247] R6는 -T1-Q1, 또는 비페닐(여기서,
- [0248] T1은 결합, 또는 1-2C-알킬렌이고,
- [0249] Q1은 Ar1이고, 이때
- [0250] Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때
- [0251] R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0252] T2는 결합, 또는 1-2C-알킬렌이고,
- [0253] R611은 1-4C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때
- [0254] Har1은 벤즈이미다졸릴 또는 인돌릴이며,
- [0255] R612는 1-4C-알킬임)이며,
- [0256] R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐인
- [0257] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.

- [0258] 특히 더 언급할 만한 가치가 있는 본 발명의 측면 1에 따른 화합물은
- [0259] R1은 수소이고,
- [0260] R2는 수소이고,
- [0261] R3는 수소이고,
- [0262] R4는 수소이고,
- [0263] R5는 수소이고,
- [0264] R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,
- [0265] T1은 결합이고,
- [0266] Q1은 Ar1이고, 이때
- [0267] Ar1은 페닐, 또는 R61-치환된 페닐이고, 이때
- [0268] R61은 1-4C-알킬, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0269] T2는 결합이고,
- [0270] R611은 1-4C-알킬이며,
- [0271] R612는 1-4C-알킬이거나, 또는
- [0272] T2는 1-2C-알킬렌이고,
- [0273] R611은 수소, 1-4C-알킬, 페닐-1-2C-알킬, 또는 Har1-1-2C-알킬이고, 이때
- [0274] Har1은 피리디닐, 또는 인돌틸이고,
- [0275] R612는 수소, 1-4C-알킬, 또는 히드록시-2-3C-알킬이거나,
- [0276] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0277] Het1은 모르폴리노이고,
- [0278] Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,
- [0279] Hh1은 피리디닐-티오펜 라디칼이며,
- [0280] Ah1은 3-(피리디닐)-페닐, 3-(피라졸릴)-페닐, 4-(피리디닐)-페닐 또는 4-(피라졸릴)-페닐 라디칼임)이며,
- [0281] R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐인
- [0282] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0283] 특히 더 언급할 만한 가치가 있는 본 발명의 측면 2에 따른 화합물은
- [0284] R1은 수소이고,
- [0285] R2는 수소이고,
- [0286] R3는 수소이고,
- [0287] R4는 수소이고,
- [0288] R5는 수소이고,
- [0289] R6는 -T1-Q1, 비페닐, 또는 벤질(여기서,
- [0290] T1은 결합이고,
- [0291] Q1은 Ar1이고, 이때
- [0292] Ar1은 R61-치환된 페닐, 특히 4-(R61)-페닐이고, 이때
- [0293] R61은 메틸, 디메틸아미노, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때

- [0294] T2는 메틸렌이고,
- [0295] R611은 메틸 또는 2-(인돌-2-일)에틸이며,
- [0296] R612는 메틸임)이며,
- [0297] R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐인
- [0298] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0299] 강조할만한 본 발명의 측면 1에 따른 화합물은
- [0300] R1은 수소이고,
- [0301] R2는 수소이고,
- [0302] R3는 수소이고,
- [0303] R4는 수소이고,
- [0304] R5는 수소이고,
- [0305] R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,
- [0306] T1은 결합이고,
- [0307] Q1은 Ar1이고, 이때
- [0308] Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때
- [0309] R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0310] T2는 결합이고,
- [0311] R611은 메틸이며,
- [0312] R612는 메틸이거나, 또는
- [0313] T2는 메틸렌이고,
- [0314] R611은 수소, 메틸, 이소부틸, 벤질, Har1-메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때
- [0315] Har1은 피리디닐 또는 인돌릴이고,
- [0316] R612는 수소, 메틸, 또는 2-히드록시-에틸이거나,
- [0317] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0318] Het1은 모르폴리노이고,
- [0319] Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,
- [0320] Hh1은 피리디닐-티오펜 라디칼이며,
- [0321] Ah1은 3-(피리디닐)-페닐, 3-(피라졸릴)-페닐, 4-(피리디닐)-페닐 또는 4-(피라졸릴)-페닐 라디칼임)이며,
- [0322] R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐인
- [0323] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0324] 더 강조할만한 본 발명의 측면 1에 따른 화합물은
- [0325] R1은 수소이고,
- [0326] R2는 수소이고,
- [0327] R3는 수소이고,
- [0328] R4는 수소이고,
- [0329] R5는 수소이고,

- [0330] R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,
- [0331] T1은 결합이고,
- [0332] Q1은 Ar1이고, 이때
- [0333] Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때
- [0334] R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0335] T2는 결합이고,
- [0336] R611은 메틸이며,
- [0337] R612는 메틸이거나, 또는
- [0338] T2는 메틸렌이고,
- [0339] R611은 수소, 메틸, 이소부틸, 벤질, Har1-메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때
- [0340] Har1은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일 또는 인돌-5-일이고,
- [0341] R612는 수소, 메틸, 또는 2-히드록시-에틸이거나,
- [0342] R611 및 R612는 이들이 합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0343] Het1은 모르폴리노이고,
- [0344] Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이며,
- [0345] Hh1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,
- [0346] Ah1은 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피라졸-1-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐임)이며,
- [0347] R7은 히드록실, 또는 2-아미노페닐인
- [0348] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0349] 더 강조할만한 본 발명의 측면 1에 따른 화합물은
- [0350] R1은 수소이고,
- [0351] R2는 수소이고,
- [0352] R3는 수소이고,
- [0353] R4는 수소이고,
- [0354] R5는 수소이고,
- [0355] R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,
- [0356] T1은 결합이고,
- [0357] Q1은 Ar1이고, 이때
- [0358] Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때
- [0359] R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0360] T2는 결합이고,
- [0361] R611은 메틸이며, 또는
- [0362] R612는 메틸이거나,
- [0363] T2는 메틸렌이고,
- [0364] R611은 수소, 이소부틸, 벤질, Har1-메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때

- [0365] Har1은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일 또는 인돌-5-일이며,
- [0366] R612는 수소이거나, 또는
- [0367] T2는 메틸렌이고,
- [0368] R611은 메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때
- [0369] Har1은 인돌-2-일이며,
- [0370] R612는 메틸이거나, 또는
- [0371] T2는 메틸렌이고,
- [0372] R611은 2-(Har1)-에틸이고, 이때
- [0373] Har1은 인돌-2-일이며,
- [0374] R612는 2-히드록시-에틸이거나, 또는
- [0375] T2는 메틸렌이고,
- [0376] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0377] Het1은 모르폴리노이고,
- [0378] Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이고,
- [0379] Hh1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,
- [0380] Ah1은 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피라졸-1-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐임)이며,
- [0381] R7은 히드록실인
- [0382] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0383] 특히 강조할만한 본 발명의 측면 1에 따른 화합물은
- [0384] R1은 수소이고,
- [0385] R2는 수소이고,
- [0386] R3는 수소이고,
- [0387] R4는 수소이고,
- [0388] R5는 수소이고,
- [0389] R6는 -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, 또는 벤질(여기서,
- [0390] T1은 결합이고,
- [0391] Q1은 Ar1이고, 이때
- [0392] Ar1은 페닐, 3-(R61)-페닐, 또는 4-(R61)-페닐이고, 이때
- [0393] R61은 메틸, 또는 -T2-N(R611)R612이고, 이때
- [0394] T2는 결합이고,
- [0395] R611은 메틸이며,
- [0396] R612는 메틸이거나, 또는
- [0397] T2는 메틸렌이고,
- [0398] R611은 수소, 이소부틸, 벤질, Har1-메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때
- [0399] Har1은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일 또는 인돌-5-일이며,

- [0400] R612는 수소이거나, 또는
- [0401] T2는 메틸렌이고,
- [0402] R611은 메틸, 또는 2-(Har1)-에틸이고, 이때
- [0403] Har1은 인돌-2-일이며,
- [0404] R612는 메틸이거나, 또는
- [0405] T2는 메틸렌이고,
- [0406] R611은 2-(Har1)-에틸이고, 이때
- [0407] Har1은 인돌-2-일이며,
- [0408] R612는 2-히드록시-에틸이거나, 또는
- [0409] T2는 메틸렌이고,
- [0410] R611 및 R612는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 복소환 고리 Het1을 형성하고, 이때
- [0411] Het1은 모르폴리노이고,
- [0412] Aa1은 1,1'-비벤-4-일 또는 1,1'-비벤-3-일이고,
- [0413] Hh1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,
- [0414] Ah1은 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피라졸-1-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐임)이며,
- [0415] R7은 2-아미노페닐인
- [0416] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염이다.
- [0417] 본 발명에 따른 특히 관심이 있는 화합물은 하기 구체예 중 하나, 또는 가능한 경우 1 이상의 조합물에 의해 본 발명의 범위에 포함되는 본 발명의 화합물을 말한다.
- [0418] 본 발명에 따른 화합물의 구체예는 R1, R2, R3, R4 및 R5가 모두 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0419] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R7이 히드록실인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0420] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R7이 Cyc1이고, 이의 하부 구체예에서 Cyc1이 2-페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0421] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R7이 2-아미노페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0422] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R6가 Aa1인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0423] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R6가 Ar1 또는 -CH₂-Ar1인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0424] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 Ar1이 R61-치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0425] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 Ar1이, 페닐 고리가 T1에 결합된 결합 위치에 대한 메타 위치에서 R61로 단일치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0426] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 Ar1이, 페닐 고리가 T1에 결합된 결합 위치에 대한 파라 위치에서 R61로 단일치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0427] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R6가 Hh1인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0428] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R6가 Ah1인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0429] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 T2가 결합인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0430] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 T2가 1-4C-알킬렌, 예컨대 메틸렌인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

- [0431] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는
- [0432] R6는 Ar1이고,
- [0433] 상기 Ar1 은 R61-치환된 페닐이고,
- [0434] 상기 R61은 -T2-N(R611)R612이며,
- [0435] 상기 T2는 결합인
- [0436] 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0437] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는
- [0438] R6는 Ar1이고,
- [0439] 상기 Ar1은 R61-치환된 페닐이고,
- [0440] 상기 R61은 -T2-N(R611)R612이며,
- [0441] 상기 T2는 1-4C-알킬렌, 예컨대 메틸렌인
- [0442] 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0443] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는
- [0444] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0445] R6는 Ar1이며,
- [0446] 상기 Ar1은
- [0447] 3-메틸-페닐, 4-메틸-페닐,
- [0448] 3-디메틸아미노-페닐, 4-디메틸아미노-페닐,
- [0449] 3-아미노메틸-페닐, 4-아미노메틸-페닐,
- [0450] 3-(모르폴린-4-일-메틸)-페닐, 4-(모르폴린-4-일-메틸)-페닐,
- [0451] 3-(N-벤질아미노-메틸)-페닐, 3-(N-이소부틸아미노-메틸)-페닐,
- [0452] 4-(N-벤질아미노-메틸)-페닐, 4-(N-이소부틸아미노-메틸)-페닐,
- [0453] 3-[N-(피리디닐메틸)아미노-메틸]-페닐, 3-[N-(인돌릴메틸)아미노-메틸]-페닐,
- [0454] 4-[N-(피리디닐메틸)아미노-메틸]-페닐, 4-[N-(인돌릴메틸)아미노-메틸]-페닐,
- [0455] 3-(N,N-디메틸아미노-메틸)-페닐, 4-(N,N-디메틸아미노-메틸)-페닐,
- [0456] 3-[N,N-(2-인돌릴에틸)-메틸-아미노-메틸]-페닐, 4-[N,N-(2-인돌릴에틸)-메틸-아미노-메틸]-페닐,
- [0457] 3-[N,N-(2-인돌릴에틸)-(2-히드록시에틸)-아미노-메틸]-페닐, 및 4-[N,N-(2-인돌릴에틸)-(2-히드록시에틸)아미노-메틸]-페닐
- [0458] 로 이루어진 군 중에서 선택되는 임의의 것인
- [0459] 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0460] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는
- [0461] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0462] R6는 Aa1이며,
- [0463] 상기 Aa1은 비페닐 라디칼인
- [0464] 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0465] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는

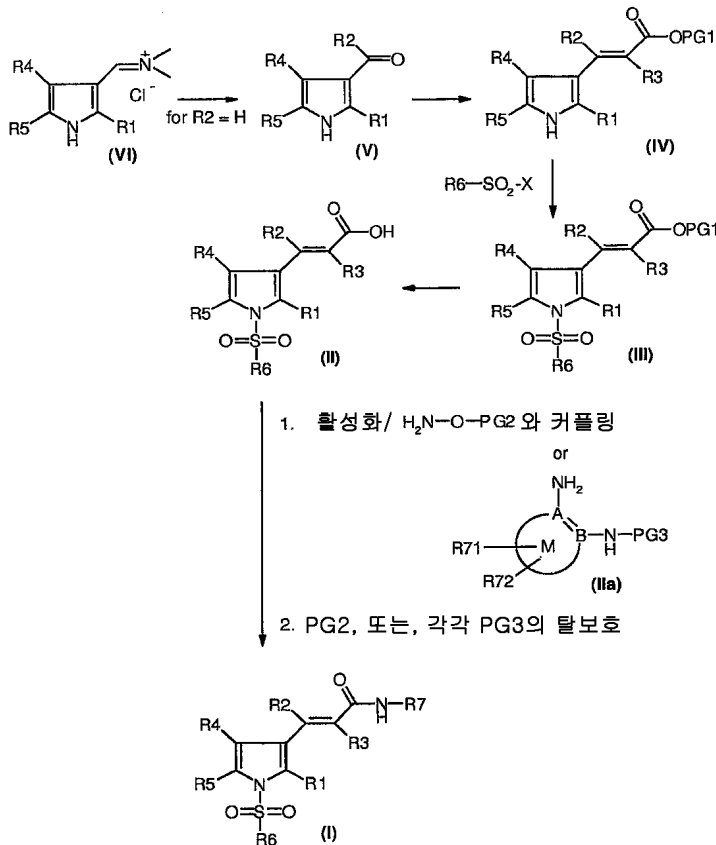
- [0466] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
 [0467] R6는 Ha1이며,
 [0468] 상기 Ha1은 피리디닐-티오펜일 라디칼인
 [0469] 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
 [0470] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는
 [0471] R1, R2, R, R4 및 R5는 모두 수소이고,
 [0472] R6는 Ah1이며,
 [0473] 상기 Ah1은 3-(피라졸릴)-페닐, 4-(피라졸릴)-페닐, 4-(피리디닐)-페닐, 또는 3-(피리디닐)-페닐 라디칼인
 [0474] 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
 [0475] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고, R7은 히드록실인 화학식 I의
 화합물에 관한 것이다.
 [0476] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고, R7은 Cyc1인 화학식 I의 화
 합물에 관한 것이다.
 [0477] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고, R7은 2-아미노페닐인 화학식
 I의 화합물에 관한 것이다.
 [0478] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 구체예는 R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고, R7은 아미노피리딜인 화학식
 I의 화합물에 관한 것이다.
 [0479] 본 발명에 따른 화합물의 특별한 구체예는
 [0480] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
 [0481] R6는 Ar1이며,
 [0482] 상기 Ar1은
 [0483] 3-메틸-페닐, 4-메틸-페닐,
 [0484] 3-디메틸아미노-페닐, 4-디메틸아미노-페닐,
 [0485] 3-아미노메틸-페닐, 4-아미노메틸-페닐,
 [0486] 3-(모르폴린-4-일-메틸)-페닐, 4-(모르폴린-4-일-메틸)-페닐,
 [0487] 3-(N-벤질아미노-메틸)-페닐, 3-(N-이소부틸아미노-메틸)-페닐,
 [0488] 4-(N-벤질아미노-메틸)-페닐, 4-(N-이소부틸아미노-메틸)-페닐,
 [0489] 3-[N-(피리디닐-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 3-[N-(피리딘-4-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
 [0490] 3-[N-(인돌-5-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 3-[N-(인돌-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
 [0491] 4-[N-(피리딘-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 4-[N-(인돌-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
 [0492] 4-[N-(인돌-5-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 4-[N-(인돌-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
 [0493] 3-(N,N-디메틸아미노-메틸)-페닐, 4-(N,N-디메틸아미노-메틸)-페닐,
 [0494] 3-[N,N-(2-인돌-2-일-에틸)-메틸-아미노-메틸]-페닐, 4-[N,N-(2-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노-메틸]-페닐,
 [0495] 3-[N,N-(2-인돌-2-일-에틸)-(2-히드록시에틸)-아미노-메틸]-페닐, 및 4-[N,N-(2-인돌-2-일)-에틸)-(2-히드록시
 에틸)-아미노-메틸]-페닐이고
 [0496] R7는 히드록실
 [0497] 인 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.

- [0498] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특별한 구체예는
- [0499] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0500] R6는 Aa1이고,
- [0501] 상기 Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이며,
- [0502] R7은 히드록실인
- [0503] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.
- [0504] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특별한 구체예는
- [0505] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0506] R6는 Ha1이고,
- [0507] 상기 Ha1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,
- [0508] R7은 히드록실인
- [0509] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.
- [0510] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특별한 구체예는
- [0511] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0512] R6는 Ah1이고,
- [0513] 상기 Ah1은 3-(피라졸-1-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐이며,
- [0514] R7은 히드록실인
- [0515] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.
- [0516] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특별한 구체예는
- [0517] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0518] R6는 Ar1이고,
- [0519] 상기 Ar1은 3-메틸-페닐, 4-메틸-페닐,
- [0520] 3-디메틸아미노-페닐, 4-디메틸아미노-페닐,
- [0521] 3-아미노메틸-페닐, 4-아미노메틸-페닐,
- [0522] 3-(모르폴린-4-일-메틸)-페닐, 4-(모르폴린-4-일-메틸)-페닐,
- [0523] 3-(N-벤질아미노-메틸)-페닐, 3-(N-이소부틸아미노-메틸)-페닐,
- [0524] 4-(N-벤질아미노-메틸)-페닐, 4-(N-이소부틸아미노-메틸)-페닐,
- [0525] 3-[N-(피리딘-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 3-[N-(피리딘-4-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
- [0526] 3-[N-(인돌-5-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 3-[N-(인돌-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
- [0527] 4-[N-(피리딘-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 4-[N-(피리딘-4-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
- [0528] 4-[N-(인돌-5-일-메틸)아미노-메틸]-페닐, 4-[N-(인돌-3-일-메틸)아미노-메틸]-페닐,
- [0529] 3-(N,N-디메틸아미노-메틸)-페닐, 4-(N,N-디메틸아미노-메틸)-페닐,
- [0530] 3-{N,N-[2-(인돌-2-일)-에틸]-메틸-아미노-메틸}-페닐, 4-{N,N-[2-(인돌-2-일)-에틸]-메틸-아미노-메틸}-페닐,
- [0531] 3-{N,N-[2-(인돌-2-일)-에틸]-(2-히드록시에틸)-아미노-메틸}-페닐, 및 4-{N,N-[2-(인돌-2-일)-에틸]-(2-히드록시에틸)-아미노-메틸}-페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 임의의 것이며,

- [0532] R7은 히드록실인
- [0533] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.
- [0534] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특별한 구체예는
- [0535] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0536] R6는 Aa1이고,
- [0537] 상기 Aa1은 1,1'-비펜-4-일 또는 1,1'-비펜-3-일이며,
- [0538] R7은 2-아미노페닐인
- [0539] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.
- [0540] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특별한 구체예는
- [0541] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0542] R6는 Ha1이고,
- [0543] 상기 Ha1은 5-(피리딘-2-일)-티오펜-2-일이며,
- [0544] R7은 2-아미노페닐인
- [0545] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.
- [0546] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특별한 구체예는
- [0547] R1, R2, R3, R4 및 R5는 모두 수소이고,
- [0548] R6는 Ah1이고,
- [0549] 상기 Ah1은 3-(피라졸-1-일)-페닐, 4-(피라졸-1-일)-페닐, 4-(피리딘-4-일)-페닐, 3-(피리딘-4-일)-페닐, 4-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(피리딘-3-일)-페닐, 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐 또는 4-(1H-피라졸-4-일)-페닐이며,
- [0550] R7은 2-아미노페닐인
- [0551] 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 염에 관한 것이다.
- [0552] 본 발명에 따른 대표적 화합물은
- [0553] 1. (E)-N-히드록시-3-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0554] 2. N-히드록시-3-(1-페닐메탄설폰일-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드,
- [0555] 3. (E)-3-[1-(비페닐-4-설폰일)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
- [0556] 4. (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰일)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
- [0557] 5. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0558] 6. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(1-페닐메탄설폰일-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드,
- [0559] 7. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(비페닐-4-설폰일)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0560] 8. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰일)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0561] 9. (E)-N-히드록시-3-(1-[4-((1H-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노]-메틸)-벤젠설폰일]-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0562] 10. (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설폰일)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
- [0563] 11. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((피리딘-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설폰일]-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0564] 12. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((1H-인돌-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설폰일]-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0565] 13. (E)-3-[1-(4-(벤질아미노-메틸)-벤젠설폰일)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,

- [0566] 14. (E)-N-히드록시-3-{1-[4-(이소부틸아미노-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드,
- [0567] 15. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-{{(1H-인돌-5-일메틸)-아미노}-메틸}-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0568] 16. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-{{(피리딘-4-일메틸)-아미노}-메틸}-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0569] 17. (E)-3-[1-(4-아미노메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
- [0570] 18. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0571] 19. (E)-N-히드록시-3-{1-[4-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드,
- [0572] 20. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0573] 21. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-피리딘-3-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0574] 22. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{1-[4-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드,
- [0575] 23. (E)-3-[1-(비페닐-3-설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드,
- [0576] 24. (E)-N-히드록시-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0577] 25. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-피라졸-1-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0578] 26. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0579] 27. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-모르폴린-4-일메틸)-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0580] 28. (E)-N-히드록시-3-{1-[4-{{(2-히드록시-에틸)-[2-(1H-인돌-2-일)-에틸]-아미노}-메틸}-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0581] 29. (E)-N-히드록시-3-[1-(3-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0582] 30. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(3-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0583] 31. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(3-피리딘-3-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드,
- [0584] 32. (E)-N-히드록시-3-{1-[3-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드, 및
- [0585] 33. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{1-[3-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드
- [0586] 중에서 선택된 임의의 것을 포함할 수 있다.
- [0587] 본 발명에 따른 화합물은 하기 반응식에서 보여지는 바와 같이 하기 명시된 반응 단계에 따라서, 또는, 특히 하기 실시예에서 예로서 기재된 방식으로, 또는 그와 유사하거나 동일한 방식으로 당업자에게 공지된 제조 방법 및 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0588] 반응식 1에서, R1, R2, R4 및 R5가 상기 기재된 의미를 갖는 화학식 V의 화합물의 탄소 고리는, 예를 들어 (말론산 유도체와의) 축합 반응에 의해, 또는 윙팅반응(Witting reaction) 또는 줄리아(Julia reaction) 반응에 의해, 또는 특히 R2가 수소인 경우, (β -(알콕시카르보닐)-포스폰산 디알킬 에스테르와의) 호르너-와즈워스-에몬스 반응(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)에 의해 연장되어 R1, R2, R3, R4 및 R5가 상기 기재된 의미를 갖고 PG1이 카르복실기에 대한 적절한 임시적 보호기, 예를 들어 tert-부틸 또는 T. Greene 및 P. Wuts에 의하여 "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.)에서 언급되거나 P. Kocienski에 의하여 "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" (Thieme Medical Publishers, 2000)에서 언급된 당업계에서 공지된 보호기 중 하나를 나타내는 화학식 IV의 화합물을 수득한다.

반응식 1



[0589]

[0590]

R1, R2, R4 및 R5가 상기 기재된 의미를 갖는 화학식 V의 화합물은 공지되어 있거나 당업계에서 공지된 방법에 따라 제조할 수 있고, 또는 R2가 수소인 경우 화학식 VI의 화합물로부터 하기의 실시예에서 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.

[0591]

화학식 VI의 화합물은 공지되어 있거나, 공지된 방식 또는 하기 실시예에서 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0592]

R1, R2, R3, R4 및 R5가 상기 기재된 의미를 갖고 PG1이 상기 적절한 보호기를 나타내는 화학식 IV의 화합물은 화학식 R6-SO₂-X(R6는 상기 기재된 의미를 갖고, X는 적절한 이탈기, 예컨대 염소)의 화합물과 반응시켜 화학식 III의 해당 화합물을 제공한다.

[0593]

다음 반응 단계에서, 화학식 III의 화합물의 보호기 PG1은 하기 실시예에 기재된 바와 같이 또는 당업계에서 공지된 방식에 따라 제거하여 화학식 II의 화합물을 제공할 수 있다.

[0594]

화학식 R6-SO₂-X의 화합물은 공지되어 있거나 공지된 방식으로 제조할 수 있다.

[0595]

R1, R2, R3, R4, R5 및 R6가 상기 기재된 의미를 갖는 화학식 II의 화합물은, 임의로 당업자에게 공지된 커플링 첨가제의 존재 하에 아마이드 결합 연결 시약과의 반응에 의하여 화학식 H₂N-O-PG2(식 중, PG2는 적절한 산소 보호기, 예컨대 적절한 실릴 또는 테트라히드로피란-2-일 보호기임), 또는 IIa(식 중, PG3는 적절한 질소 보호기, 예컨대 tert-부틸옥시카르보닐 보호기)의 화합물과 커플링할 수 있다. 당업자에게 공지된 대표적 아마이드 결합 연결 시약으로서 카르보디이미드(예를 들어, 디시클로헥실카르보디이미드, 또는 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록로라이드), 아조디카르복실산 유도체(예를 들어, 디에틸 아조디카르복실레이트), 우로늄 염(예를 들어, 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 또는 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로포스페이트) 및 N,N'-카르보닐디이미다졸을 들 수 있다.

[0596]

대안으로, 화학식 II의 화합물은 임의로 산 할로젠화물 또는 산 무수물을 단리시키지 않는 원위치 방법으로 산 할로젠화물 또는 산 무수물을 형성함으로써 커플링 반응 이전에 활성화할 수 있다.

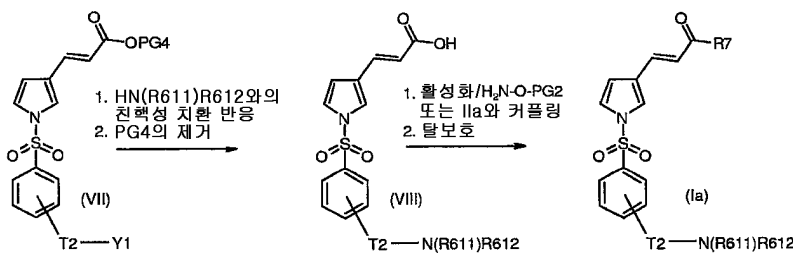
[0597] 화학식 H₂N-O-PG2의 화합물은 공지되어 있거나 당업계에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0598] 보호기 PG2 또는 PG3의 제거는 당업자에게 공지된 방식 또는 하기의 실시예에서 기재된 바와 같이 수행하여, R1, R2, R3, R4, R5, R6 및 R7이 상기 기재된 의미를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0599] T2가 1-4C-알킬렌, 특히 메틸렌인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 2 ~ 5에서 약술되고 하기 명시된 바와 같이, 또는 하기 실시예에서 예로서 기재된 바와 같이, 또는 그와 유사하거나 동일하게 제조할 수 있다.

[0600] 반응식 2에서 도시된 바와 같이, T2는 1-4C-알킬렌, 특히 메틸렌이고, Y1은 적절한 이탈기, 예컨대 요오드, 염소, 또는 특히 브롬이며, PG4는 카르복실기에 대한 적절한 임시적 보호기, 예를 들어, tert-부틸을 나타내는 화학식 VII의 화합물은 당업계에서 공지된 친핵성 치환 반응으로 화학식 HN(R611)R612의 화합물과 반응시켜 해당 아미노 화합물을 제공하고, 상기 아미드 화합물의 PG4를 제거함으로써 탈보호하여 화학식 VIII의 해당 유리 산을 제공하며, 상기 유리 산을 화학식 H₂N-O-PG2의 화합물 또는 상기 기재된 바와 같은 IIa와 커플링하고, PG2 및 PG3를 제거하여 화학식 Ia의 해당 화합물을 제공한다.

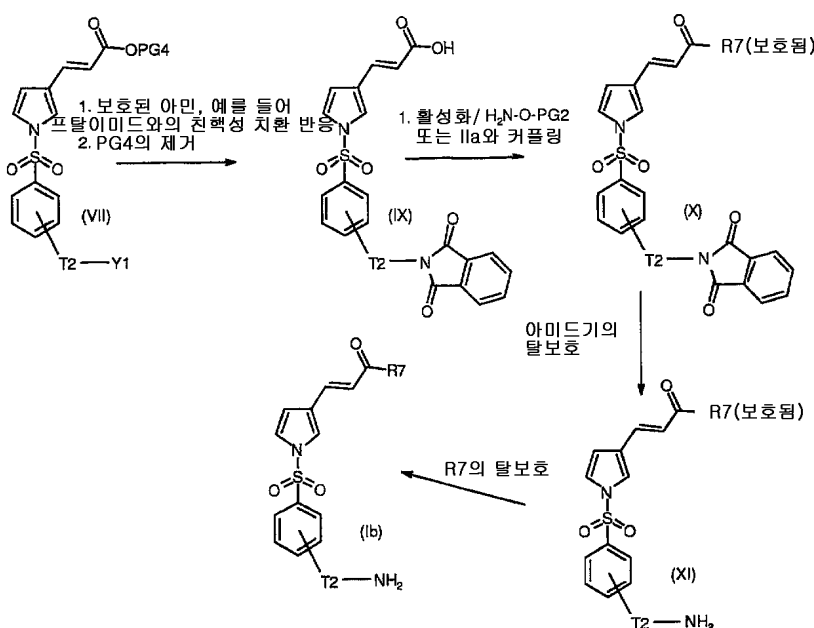
반응식 2



[0601]

[0602] 대안으로, 반응식 3에서 보여지는 바와 같이, T2는 1-4C-알킬렌, 특히 메틸렌이고, Y1은 적절한 이탈기, 예컨대 요오드, 염소, 또는 특히 브롬이며, PG4는 카르복실기에 대한 적절한 임시적 보호기, 예를 들어, tert-부틸을 나타내는 화학식 VII의 화합물은 종래 기술에서 공지된 친핵성 치환 반응으로 임시로 보호된 아민(1차, 또는 특히 2차 아민), 예컨대 프탈이미드와 반응시켜 해당 아미노 화합물을 제공하고, 상기 아미드 화합물의 PG4를 제거함으로써 탈보호하여 화학식 IX의 해당 유리 산을 제공하며, 상기 유리 산을 화학식 H₂N-O-PG2의 화합물 또는 상기 기재된 바와 같은 IIa와 커플링하여 화학식 X의 해당 화합물을 제공한다.

반응식 3



[0603]

[0604] 화학식 X의 화합물의 아미노 부분은 종래 기술에서 공지된 방식으로 탈보호하여 화학식 XI의 해당 화합물을 제

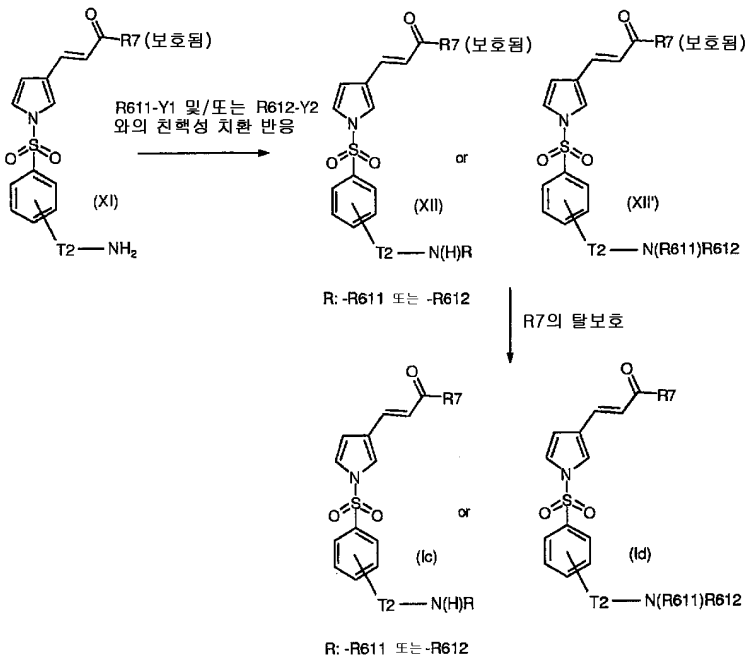
공할 수 있고, 예컨대 프탈이미도 보호기를 사용하는 경우, 이 보호기는 당업자에게 그 자체로 공지된 통상의 방식으로 예를 들어 히드라진의 도움에 의해 제거할 수 있다.

[0605] 화학식 XI의 화합물은 탈보호하여 화학식 Ib의 해당 화합물을 제공할 수 있다.

[0606] 대안으로, 반응식 4에서 보여지는 바와 같이, 화학식 XI의 화합물은 화학식 R611-Y1 및/또는 R612-Y2(식 중, R611 및 R612는 상기 기재된 의미를 갖고 수소가 아니며, Y1 및 Y2는 적절한 이탈기, 예컨대 염소, 브롬, 요오드 또는 설포네이트[예를 들어, 트리플레이트] 이탈기임)의 화합물과 반응시켜 종래 기술에서 공지된 친핵성 치환 반응으로 화학식 XII 또는 XII'의 해당 화합물을 제공한다.

[0607] 화학식 XII 또는 XII'의 화합물은 탈보호하여 각각 화학식 Ic 또는 Id의 해당 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 4

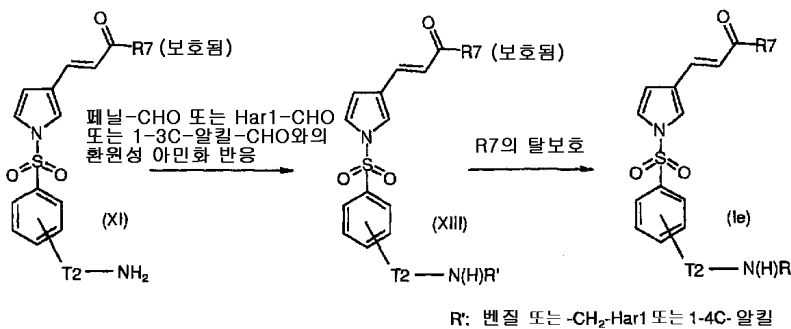


[0608]

[0609] 대안으로, 반응식 5에서 보여지는 바와 같이, 화학식 XI의 화합물은 환원성 아민화 반응으로 알데히드 또는 케톤과 반응시킬 수 있고, 예를 들어, 화학식 XI의 화합물은 벤즈알데히드 또는 화학식 1-3C-알킬-CHO 또는 Har1-CHO(식 중, Har1은 상기 기재된 의미를 가짐)의 화합물과 반응시켜 당업계에서 공지된 환원성 아민화 반응으로 화학식 XIII의 해당 화합물을 제공한다.

[0610] 화학식 XIII의 화합물은 탈보호하여 화학식 Ie의 해당 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 5



[0611]

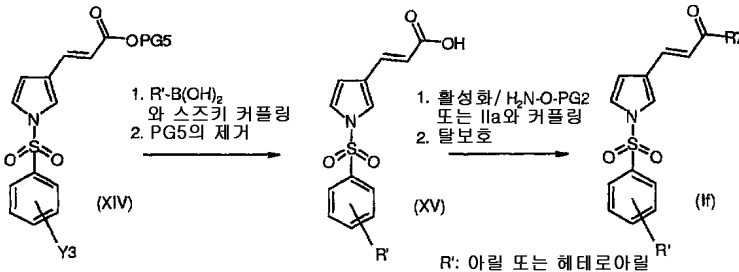
[0612] 화학식 VI의 화합물은 반응식 1에서 보여지고 상기 기재된 바와 같은 합성 경로에 따라 수득할 수 있다.

[0613] 화학식 HN((R611)R612, R611-Y1, R612-Y2, 1-3C-알킬-CHO 또는 Har1-CHO의 전술한 화합물은 공지되어 있거나

당업계에서 공지된 방법에 따라 수득할 수 있다.

[0614] R6가 Aa1 또는 Ah1인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 6에서 약술되고 하기 명시된 바와 같이, 또는 하기 실시예에서 예로서 기재되어 있는 바와 같이, 또는 그와 유사하거나 동일하게 제조할 수 있다.

반응식 6

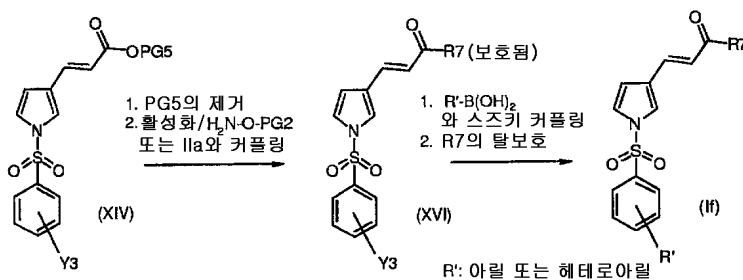


[0615]

[0616] 반응식 6에서 보여지는 바와 같이, 화학식 XIV(식 중, Y3은 적절한 이탈기, 예컨대 요도드 또는 브롬이며, PG5는 카르복실기에 대한 적절한 임시적 보호기, 예를 들어, tert-부틸을 나타냄)의 화합물은 화학식 R'-B(OH)₂(식 중, R'는 전술한 Aa1 또는 Ha1 라디칼의 말단 아릴 또는 헤테로아릴 부분임)의 보론산, 또는 이의 보론산 에스테르(예를 들어, 피나콜 에스테르)와 반응시켜 당업계에서 공지된 스즈키 반응으로 해당 CC-커플링된 화합물을 제공하고, 상기 화합물의 PG5를 제거함으로써 탈보호하여 화학식 XV의 해당 유리 산을 제공하며, 상기 유리산을 화학식 H₂N-O-PG2의 화합물 또는 상기 기재된 바와 같은 IIa와 커플링하여, PG2 및 PG3를 제거한 후 화학식 If의 해당 화합물을 제공한다.

[0617] 대안으로, 반응식 7에서 보여지는 바와 같이, 화학식 XIV(식 중, Y3은 적절한 이탈기, 예컨대 요도드 또는 브롬이며, PG5는 카르복실기에 대한 적절한 임시적 보호기, 예를 들어, tert-부틸을 나타냄)의 화합물은 PG5를 제거함으로써 탈보호하고, 그 후 유리 카르복실산은 화학식 H₂N-O-PG2의 화합물 또는 상기 기재된 바와 같은 IIa와 커플링하여 화학식 XVI의 해당 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 XVI의 화합물은 화학식 R'-B(OH)₂(식 중, R'는 전술한 Aa1 또는 Ha1 라디칼의 말단 아릴 또는 헤테로아릴 부분임)의 보론산 또는 이의 보론산 에스테르(예를 들어, 피나콜 에스테르)와 반응시켜 당업계에서 공지된 스즈키 반응으로 해당 CC-커플링된 화합물을 제공하고, 상기 화합물의 PG2 또는 PG3를 제거함으로써 탈보호하여 화학식 If의 해당 화합물을 제공한다.

반응식 7



[0618]

[0619] 스즈키 반응은 당업자에게 그 자체로 공지된 방식으로, 또는 하기 실시예에서 기재된 바와 같이, 또는 그와 유사하거나 동일하게 수행할 수 있다.

[0620] 화학식 XIV의 화합물은 반응식 1에서 도시되고 상기 기재된 바와 같은 합성 경로에 따라 수득할 수 있다.

[0621] 화학식 R'-B(OH)₂의 전술한 화합물은 공지되어 있거나 종래 기술의 방법에 따라 수득할 수 있다.

[0622] 상기 기재된 반응은 당업자에게 공지된 방법과 유사하게 또는 하기 실시예에서 예로서 기재된 바와 같이 적절히 수행할 수 있다.

[0623] 또한, 출발 화합물 또는 중간체 화합물에 다수의 반응성 중심이 존재하는 경우, 1 이상의 반응성 중심을 보호기

에 의해 일시적으로 차폐하여 원하는 반응성 중심에서 반응이 특이적으로 발생하도록 할 필요가 있다는 것이 당업자에게 공지되어 있다. 다수의 증명된 보호기의 용도에 대한 상세한 설명은 예를 들어 T. Greene 및 P. Wuts의 "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.) 또는 P. Kocienski의 "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" by P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000)에서 찾을 수 있다.

- [0624] 본 발명에 따른 물질의 단리 및 정제는, 용매를 진공에서 증류 제거하고 생성되는 잔류물을 적절한 용매로부터 재결정화하거나 이에 통상의 정제 방법 중 하나, 예컨대 적절한 지지 물질 상의 칼럼 크로마토그래피를 실시함으로써 그 자체로 공지된 방식으로 수행한다.
- [0625] 임의로, 화학식 I의 화합물은 이의 염으로 전환하거나, 임의로, 화학식 I의 화합물의 염은 유리 화합물로 전환할 수 있다.
- [0626] 염은 유리 화합물을 소정의 산 또는 염기를 함유하거나, 이에 소정의 산 또는 염기를 첨가한 적절한 용매(예를 들어, 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤 또는 메틸 이소부틸 케톤, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 염소화 탄화수소, 예컨대 염화메틸렌 또는 클로로포름, 또는 저분자량의 아디프산 알콜, 예컨대 에탄올 또는 이소프로판올)에 용해함으로써 수득한다. 상기 염은 첨가 염에 대한 비용매로 여과, 재침전, 침전시킴으로써 또는 용매를 증발시킴으로써 수득한다. 수득한 염은 알킬화 또는 산성화에 의해 유리 화합물로 전환할 수 있고, 이는 이어서 염으로 전환할 수 있다. 이러한 방식으로, 약리학적 비허용염을 약리학적 허용염으로 전환할 수 있다.
- [0627] 적절하게는, 본 발명에서 기재된 전환은 당업자에게 그 자체로 친숙한 방법과 유사하거나 동일하게 수행할 수 있다.
- [0628] 당업자는 그의 지식 및 본 발명의 설명에서 도시되고 기재된 합성 방법에 기초하여 화학식 I의 화합물에 대한 기타 가능한 합성 경로를 알 것이다. 상기 모든 기타 합성 경로도 본 발명의 일부이다.
- [0629] 본 발명을 상세하게 기재한 반면, 본 발명의 범위가 설명된 특징 또는 구체예에만 국한되는 것은 아니다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 당업계에서 공지된 지식 및/또는 특히 본 발명의 개시 내용(예를 들어, 명시적, 암시적 또는 고유의 개시 내용)을 기초로 하여 첨부된 특허청구범위에 정의된 본 발명의 의미 및 범위로부터 벗어나지 않고 기재된 본 발명에 수정, 유추, 변형, 유도, 상동화 및 개조를 수행할 수 있다는 점이 명백할 것이다.
- [0630] 하기 실시예는 본 발명을 더 제한하지 않으면서 예시하기 위한 것이다. 마찬가지로, 그 제조 방법이 명시적으로 기재되지 않은 화학식 I의 추가의 화합물은 통상의 공정 기술을 사용하여 종래 기술의 당업자에게 그 자체로 친숙한 방식 또는 유사한 방식으로 제조할 수 있다.
- [0631] 하기의 실시예에서 최종 생성물로서 기재된 임의의 화합물 및 모든 화합물 및 이 화합물의 염이 본 발명의 바람직한 주제이다.
- [0632] 실시예에서, MS는 질량 스펙트럼을 나타내고, M은 분자 이온을 나타내고, TSP는 열분무 이온화를 나타내고, ESI는 전자분무 이온화를 나타내고, EI는 전자 이온화를 나타내고, h는 시간을 나타내며, min은 분을 나타낸다. 본원에서 사용한 기타 약어는 당업자에게 그 자체의 통상적인 의미를 갖는다.

실시예

- [0633] **최종 생성물**
- [0634] **1. (E)-N-히드록시-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드**
- [0635] (E)-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산(화합물 A1) 0.231 g을 실온에서 디클로로메탄 8 ml에 용해하였다. 그 후, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 50 μ l를 첨가하고, 디클로로메탄 2 ml에 용해된 염화옥살산 0.275 g을 적가하고 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 O-(트리메틸실릴)히드록실아민을 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 그 후, 수성 염산(1 M 강도) 20 ml를 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 배합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하였다. 그 후, 이를 여과하고 진공 하에 증발하였다. 미정제의 생성물을 98:2 내지 6:4의 디클로로메탄 대 메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.050 g을 백색 고체로서 제공하였다.
- [0636] MS (TSP): 307.0 (MH⁺, 100%)

- [0637] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.37 (s, 3H); 6.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H); 6.54 (m, 1H); 7.25 (m, J = 16.1 Hz, 2H); 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.79 (m, 1H); 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.96 (bs, 교환가능함, 1H); 10.61 (bs, 교환가능함, 1H)
- [0638] **2. N-히드록시-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드**
- [0639] (E)-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)-아크릴아미드(화합물 A2) 0.189 g 을 메탄올/물(3/2) 용액 50 ml에 용해하였다. 그 후, 산성 이온 교환 수지 amberlyst IR15 0.102 g 을 첨가하고 혼합물을 상온에서 91시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하였다. 상기 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 메탄올로부터 결정화하여 표제 화합물 0.144 g 을 백색 결정으로서 제공하였다.
- [0640] MS (TSP): 307.0 (MH^+ , 100%)
- [0641] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 5.00 (s, 2H); 6.11 (d, J = 15.7 Hz, 1H); 6.50 (m, 1H); 6.96 (m, 1H); 7.11 (m, 2H); 7.32 (m, J = 17 Hz, 5H); 8.90 (s, 교환가능함, 1H); 10.60 (s, 교환가능함, 1H)
- [0642] **3. (E)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드**
- [0643] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 2에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0644] 출발 물질: (E)-3-(1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드(화합물 A3)(0.150 g), 메탄올/물 3/2(50 ml), amberlyst IR15(0.300 g). 반응 조건: 실온, 34시간.
- [0645] 수율: 0.041 g, 연회색 결정
- [0646] MS (ESI): 381.1 ($\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{NO}_2$, 100%)
- [0647] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 6.14 (d, J = 15.8 Hz, 1H); 6.58 (m, 1H); 7.31 (d, J = 15.7 Hz, 1H); 7.43 (m, J = 6.9 Hz, 4H); 7.70 (m, J = 6.6 Hz, 3H); 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 8.02 (d, = 8.1 Hz, 2H); 8.92 (s, 교환가능함, 1H); 10.60 (s, 교환가능함, 1H)
- [0648] **4. (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드**
- [0649] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 2에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0650] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠 설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드(화합물 A4)(0.200 g), 메탄올/물 3/2(50 ml), amberlyst IR15(0.402 g). 반응 조건: 실온, 34시간.
- [0651] 수율: 0.098 g, 연적색 결정
- [0652] MS (ESI): 336.0 (MH^+ , 100%)
- [0653] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 6.10 (m, J = 16.5 Hz 1H); 6.49 (m, 1H); 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.64 (m, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 17.7$ Hz, 3H); 8.89 (bs, 교환가능함, 1H), 10.59 (bs, 교환가능함, 1H)
- [0654] **5. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드**
- [0655] (2{ (E)-3-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노}-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르(화합물 A5) 0.116 g 을 상온에서 디클로로메탄 20 ml에 용해하였다. 트리플루오로아세트산(TFA) 2 ml를 첨가하고 용액을 93시간 동안 교반하였다. 용매를 증발 건조하고 잔류물에 물 25 ml를 첨가하였다. 수성상을 아세트산에틸로 완전히 추출하였다. 그 후, 배합된 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에 증발시켰다. 그 후, 잔류물을 메탄올로부터 결정화하여 표제 화합물 0.050 g 을 백색 결정으로서 제공하였다.
- [0656] MS (ESI): 382.0 (MH^+ , 100%)
- [0657] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.38 (s, 3H); 4.48 (s, 교환가능함, 2H); 6.55 (m, 3H); 6.71 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.40 (m, J = 8.1 Hz, 5H); 7.70 (m, 1H); 7,89 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 9.20 (s, 교환가능함, 1H)

- [0658] **6. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드**
- [0659] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 5에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 99:1 ~ 95:5의 디클로로로메탄/메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하였다.
- [0660] 출발 물질: {2-[(E)-3-[1-(페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-알라노일아미노]-페닐]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (화합물 A6)}(0.146 g), CH₂Cl₂(20 ml), TFA(2 ml). 반응 조건: 실온, 65시간.
- [0661] 수율: 0.037 g, 백색 결정
- [0662] MS(ESI): 382.0 (MH⁺)
- [0663] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 4.90 (s, 2H); 5.01 (s, 교환가능함, 1H); 6.58 (m, J = 5.7 Hz, 3H); 6.74 (m, J = 6.7 Hz, 2H); 6.90 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 7.11 (m, J = 5.6, 2H); 7.34 (m, J₁ = 5.7 Hz, J₂ = 6.7 Hz, 5H); 9.25 (s, 교환가능함, 1H)
- [0664] **7. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드**
- [0665] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 5에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0666] 출발 물질: (2{(E)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노}-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (화합물 A7)(0.460 mmol), CH₂Cl₂(50 ml), TEA(5 ml). 반응 조건: 실온, 18시간.
- [0667] 수율: 0.061 g, 백색 결정
- [0668] MS (ESI): 444.0 (MH⁺)
- [0669] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 4.90 (bs, 교환가능함, 2H); 6.58 (m, J₁ = 51.4 Hz, J₂ = 7.5 Hz, 3H); 6.71 (m, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H); 6.90 (m, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H); 7.40 (m, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 6H); 7.78 (m, J = 7.7 Hz, 3H); 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 9.23 (s, 교환가능함, 1H)
- [0670] **8. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드**
- [0671] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 5에 대하여 기재된 방법과 유사한 반면, 생성물을 아세트산에틸로부터 결정화하여 정제하였다.
- [0672] 출발 물질: (2{(E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노}-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르(화합물 A8)(0.141 g), CH₂Cl₂(10 ml), TFA(1 ml). 반응 온도: 실온, 20시간.
- [0673] 수율: 0.109 g, 연적색 결정
- [0674] MS (ESI): 411.0 (MH⁺, 100%)
- [0675] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.00 (s, 6H); 3.97 (s, 교환가능함, 2H); 6.79 (m, J = 15.4 Hz, 2H); 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.04 (m, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.7 Hz, J₃ = 15.5 Hz, 3H); 7.40 (m, J₁ = 15.6 Hz, J₂ = 8.6 Hz, 3H) 7.70 (m, J₁ = 2.9 Hz, J₂ = 9.2 Hz, 3H) 9.74 (s, 교환가능함, 1H)
- [0676] **9. (E)-N-히드록시-3-(1-[4-((2-(1H-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노)-메틸]-벤젠 설폰닐)-1H-피롤-3-일)-아크릴아미드**
- [0677] (E)-3-(1-[4-((2-(1H-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노)-벤젠설폰닐]-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로피란-2-일 옥시)-아크릴아미드(화합물 A9) 81 mg을 메탄올 5 ml에 용해하였다. 0.1N의 염산 15 ml를 첨가한 후 혼합물을 21시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 아세트산에틸로 세정하고 진공 하에 -50 °C에서 건조하였다.
- [0678] 수율: 55 mg, 연황색 고체
- [0679] **10. (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드**

- [0680] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0681] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드(화합물 A10)
- [0682] 11. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((피리딘-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0683] 화합물 A11로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 미정제의 생성물은 생물학적 시험을 실시하기에 충분히 순수하였다.
- [0684] $MH^+ = 413.0$
- [0685] 12. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((1H-인돌-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0686] 화합물 A12로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 미정제의 생성물은 생물학적 시험을 실시하기에 충분히 순수하였다.
- [0687] $MH^+ = 449.0$
- [0688] 13. (E)-3[1-[4-(벤질아미노-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드
- [0689] 화합물 A13로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0690] $MH^+ = 412.1$
- [0691] 14. (E)-N-히드록시-3{1-[4-(이소부틸아미노-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0692] 화합물 A14로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0693] $MH^+ = 378.1$
- [0694] 15. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((1H-인돌-5-일메틸)아미노)-메틸)-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0695] 화합물 A15로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0696] $MH^- = 449.1$
- [0697] 16. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-((피리딘-4-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설포닐-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0698] 화합물 A16로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0699] $MH^+ = 413.1$
- [0700] 17. (E)-3-[1-(4-아미노메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드
- [0701] 화합물 B6로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 미정제의 생성물을 메탄올로 세정하여 정제하였다. 고체는 69%의 수율로 수득하였다.
- [0702] 융점: 227.0 ~ 228.6°C.
- [0703] 18. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0704] 화합물 A17로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 반응 혼합물을 부분적으로 증발시키고 생성되는 현탁액을 여과하였다. 생성물을 무세 고체로서 단리하였다.
- [0705] 융점: 219.3 ~ 221.4°C
- [0706] 19. (E)-N-히드록시-3{1-[4(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0707] 화합물 A18로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0708] 융점: 203.8 ~ 211.9°C
- [0709] 20. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0710] 화합물 A19로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 21에 대하여 기재된 방법과 유사하다.

- [0711] 융점: 244.2 ~ 246.5°C
- [0712] 21. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(4-피리딘-3-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0713] 디옥산 중 (2-((E)-3-[1-(4-피리딘-3-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노)-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르(화합물 A20)를 HCl로 처리함으로써 화합물을 제조하였다. 반응이 완결된 후, 생성물을 반응 혼합물로부터 석출하였다.
- [0714] 융점: 199.7 ~ 202.3°C
- [0715] 22. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{1-[4-(1H-피라졸-4-일)벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드
- [0716] 화합물 A21로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 21에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0717] 융점: 232.3 ~ 240.9°C
- [0718] 23. (E)-3-[1-(비페닐-3-설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-히드록시-아크릴아미드
- [0719] 화합물 A23로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0720] 융점: 114 ~ 159.4°C, 83°C에서 소결함.
- [0721] 24. (E)-N-히드록시-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0722] 화합물 A23로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 생성물을 반응 혼합물로부터 결정화하였다.
- [0723] 융점: 181.3 ~ 182°C
- [0724] 25. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-피라졸-1-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0725] 화합물 A24로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 미정제의 생성물을 디클로로메탄으로 세정함으로써 정제하였다.
- [0726] 융점: 160.7 ~ 166.6°C
- [0727] 26. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0728] 화합물 A25로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 21에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 미정제의 생성물을 아세트산에틸로 세정함으로써 정제하였다.
- [0729] 융점: 171.3 ~ 174.7°C
- [0730] 27. (E)-N-히드록시-3-[1-(4-모르폴린-4-일메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0731] 화합물 A26로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 표제 화합물을 동결 건조법에 의해 단리하였다.
- [0732] 융점: 168 ~ 170°C
- [0733] 28. (E)-N-히드록시-3-{1-[4-((2-히드록시-에틸)-[2-(1H-인돌-2-일)에틸]아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드
- [0734] 화합물 A27로부터 시작하여, 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 9에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 반응 혼합물을 증발시키고 표제 화합물을 오일로서 단리하였다.
- [0735] $MH^+ = 509.1$
- [0736] 화합물 D6으로부터 시작하여, 하기 화합물은 실시예 18 ~ 22를 제조하는 합성 경로와 유사한 합성 경로를 통해 제조할 수 있다.
- [0737] 29. (E)-N-히드록시-3-[1-(3-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0738] 30. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(3-피리딘-4-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드
- [0739] 31. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[1-(3-피리딘-3-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴아미드

- [0740] 32. (E)-N-히드록시-3-{1-[3-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드
- [0741] 33. (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{1-[3-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴아미드
- [0742] 출발 물질
- [0743] A1 (E)-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3일]-아크릴산
- [0744] (E)-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 C1)를 실온에서 디클로로메탄 70 ml에 용해하였다. 그 후, 트리플루오로아세트산(TFA) 7 ml를 첨가하고 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발 건조하고 잔류물에 물 30 ml를 첨가하였다. 수성상을 아세트산에틸로 완전히 추출하였다. 그 후, 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 여과물을 증발시키고 진공 하에 건조하여 표제 화합물 0.951 g을 연회색 고체로서 제공하였다.
- [0745] MS (TSP): 290.0 (M-H⁺, 100%)
- [0746] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.36 (s, 3H); 6.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H); 6.74 (m, J = 3.1 Hz, 1H); 7.41 (m, J₁ = 3.1 Hz, J₂ = 8.2 Hz, J₃ = 16.1 Hz, 4H); 7.78 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 11.80 (bs, 교환가능함, 1H)
- [0747] A2 (E)-3-(1-페닐메탄설포닐-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0748] (E)-3-(1-페닐메탄설포닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산(화합물 B1) 0.295 g, N-히드록시벤조트리아졸 히드레이트(HOBT·H₂O) 0.152 g 및 트리에틸아민 561 μl를 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 20 ml에 용해하였다. 그 후, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC·HCl) 0.601 g을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-히드록실아민 0.152 g을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. DMF를 고진공 하에 증발시켰다. 물을 첨가하고 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하였다. 그 후, 이를 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 미정제의 생성물을 99:1 ~ 98:2의 디클로로메탄/메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 0.189 g을 연회색 고체로서 제공하였다.
- [0749] MS (ESI): 390.9 (MH⁺, 100%)
- [0750] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.60 (m, 6H); 3.51 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.89 (m, 1H); 5.00 (s, 2H); 6.18 (d, J = 15.3 Hz, 1H); 6.50 (s, 1H); 6.96 (m, J = 5.2 Hz, 1H); 7.10 (m, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 7.9 Hz, 2H); 7.30 (m, J₁ = 5.1 Hz, J₂ = 7.3 Hz, J₃ = 8.1 Hz, J₄ = 8.1 Hz, J₅ = 15.2 Hz, 5H); 10.60 (s, 교환가능함, 1H); 11.08 (bs, 교환가능함, 1H)
- [0751] A3 (E)-3-(1-(비페닐-4-설포닐)-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0752] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A2에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 물 및 메탄올로부터 결정화함으로써 정제하였다.
- [0753] 출발 물질: (E)-3-[1-(비페닐-4-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산(화합물 B2)(0.300 g), HOBT·H₂O(0.130 g), 트리에틸아민(668 μl), DMF(20 ml), EDC·HCl(0.508 g), O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-히드록실아민(0.089 g). 반응 조건: 실온, 1시간; 실온, 18시간.
- [0754] 수율: 0.345 g, 연회색 고체
- [0755] MS (ESI): 452.8 (MH⁺); 369.0 (MH⁻ -C₅H₉O, 100%)
- [0756] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.61 (m, 6); 3.50 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.87 (m, 1H); 6.21 (d, J = 14.7 Hz, 1H); 6.60 (s, 1H); 7.48 (m, J = 6.9 Hz, 5H); 7.72 (m, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 14.7 Hz, 3H); 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 11.06 (bs, 교환가능함, 1H)
- [0757] A4 (E)-3-[1-(2-디메틸아미노-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0758] 본 발명의 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A2에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 99:1 ~

98:2의 디클로로메탄 대 메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

- [0759] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 (화합물 B3)(0.150 g), HOBT₂O(0.072 g), 트리에틸아민(259 μ l), DMF(10 ml), EDC⁺HCl(0.269 g), O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)히드록실아민(0.049 g). 반응 조건: 실온, 17시간
- [0760] 수율: 0.187 g, 연적색 고체
- [0761] MS (ESI): 419.2 (MH⁺); 336.0 (MH⁺ - C₅H₉O, 100%)
- [0762] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.61 (m, 6); 3.02 (s, 6H); 3.50 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.85 (m, 1H); 6.19 (m, 1H); 6.50 (m, 1H); 6.75 (m, J = 9.2 Hz, 2H); 7.31 (m, 2H); 7.64 (m, J = 9.2 Hz, 3H); 11.01 (bs, 교환가능함, 1H)
- [0763] **A5 (2-((E)-3-[1-(톨루엔-설포닐)-1H-피롤-일]-알라노일아미노)-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르**
- [0764] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A2에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 99:1 ~ 98:1의 디클로로메탄 대 메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0765] 출발 물질: (E)-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3일]-아크릴산(화합물 A1)(0.400 g), HOBT₂O(0.285 g), 트리에틸아민(652 μ l), DMF(25 ml), EDC⁺HCl(0.698 g), N-BOC-1,2-페닐렌디아민(0.286 g). 반응 조건: 실온, 1시간; 실온, 2시간
- [0766] 수율: 0.609 g, 연회색 고체
- [0767] MS (ESI): 481.7 (MH⁺, 100%)
- [0768] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (m, 9H); 2.39 (s, 3H); 6.61 (m, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 2.2 Hz, J₃ = 5.0 Hz, 2H); 7.09 (m, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 2H); 7.37 (m, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 5.0 Hz, J₃ = 8.0 Hz, 4H); 7.64 (m, 1H); 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 8.41 (s, 교환가능함, 1H); 9.57 (s, 교환가능함, 1H)
- [0769] **A6 {2-((E)-3-[1-(페닐메탄설포닐)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노)-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르**
- [0770] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A2에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 99:1 ~ 95:5의 디클로로메탄 대 메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0771] 출발 물질: (E)-3-(1-페닐메탄설포닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산(화합물 B1)(0.180 g), HOBT₂O(0.090 g), 트리에틸아민(295 μ l), DMF(10 ml), EDC⁺HCl(0.315 g), N-BOC-1,2-페닐렌디아민(0.081 g). 반응 조건: 실온, 1시간; 실온, 17시간.
- [0772] 수율: 0.218 g, 연회색 고체
- [0773] MS (ESI): 50.40 (MNa⁺, 100%); 481.8 (MH⁺)
- [0774] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.42 (m, 9H); 5.04 (s, 2H); 6.56 (m, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 10.2 Hz, 2H); 7.14 (m, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 5.5 Hz, J₃ = 10.1 Hz, 4H); 7.36 (m, J₁ = 5.5Hz, J₂ = 7.2Hz, 4H); 7.52(m, J₁ = 2.2Hz, J₂ = 7.2 Hz, 2H); 8.49 (s, 교환가능함, 1H); 9.67 (s, 교환가능함, 1H)
- [0775] **A7 (2-((E)-3-[1-(비페닐-4-설포)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노)-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르**
- [0776] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A2의 제조에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 99:1 ~ 9:1의 톨루엔/아세트산에틸의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0777] 출발 물질: (E)-3-[1-(비페닐-4-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산(화합물 B2)(0.300 g), HOBT₂O(0.130 g), 트리에틸아민(668 μ l), DMF(20 ml), EDC⁺HCl(0.508 g), N-BOC-1,2-페닐렌디아민(0.176 g). 반응 온도: 실온, 1시간; 실온, 17시간.

- [0778] 수율: 0.285 g, 연회색 고체
- [0779] MS (ESI): 543.8 (MH⁺); 487.9 (MH⁺ -C₄H₈); 336.1 (MH⁺ -C₁₁H₁₄N₂O₂, 100%)
- [0780] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.47 (m, 9H); 6.50 (m, J = 5.4 Hz, 1H); 6.64 (m, J = 7.7 Hz, 2H); 7.10 (m, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 3H); 7.51 (m, J₁ = J₂ = J₃ = 3.6 Hz, 5H); 7.73 (m, 2H); 7.81 (m, 1H); 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 8.41 (s, 교환가능함, 1H); 8.59 (s, 교환가능함, 1H)
- [0781] **A8 (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르**
- [0782] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A2에 대하여 기재된 방법과 유사한 반면, 단 생성물을 아세트산에틸로부터 결정화하여 정제하였다.
- [0783] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산(화합물 B3)(0.150 g), HOBT·H₂O(0.072 g), 트리에틸아민(259 I), DMF(10 ml), EDC·HCl(0.269 g), N-BOC-1,2-페닐렌디아민(0.049 g).
반응 조건: 실온, 1시간; 실온, 21시간.
- [0784] 수율: 0.142 g, 연적색 고체
- [0785] MS (ESI): 510.9 (MH⁺, 100%)
- [0786] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.42 (m, 9H); 3.00 (s, 6H); 6.51 (m, 2H) 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7.09 (m, J = 5.5 Hz, 2H); 7.36 (m, 2H); 7.50 (m, J = 5.5 Hz, 2H); 7.70 (m, J = 9.2 Hz, 2H); 8.41 (s, 교환가능함, 1H); 9.55 (s, 교환가능함, 1H)
- [0787] **A9 (E)-3-(1-[4-((2-(1H-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)-아크릴아미드**
- [0788] (E)-3-1-[4-((2-(1H-인돌-2-일)-에틸)-메틸-아미노)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일)-아크릴산 (화합물 B4) 825 mg, HOBT·H₂O 165 mg 및 트리에틸아민 1.24 ml를 실온에서 DMF 70 ml에 용해하였다. 그 후, EDC·HCl 726 mg을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 0-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-히드록실아민 140 mg을 첨가하고 18시간 동안 교반하였다. DMF를 고진공 하에 증발시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 진공 하에 증발시켰다. 그 후, 혼합물을 증발시키고 미정제 생성물을 98:2 ~ 9:1의 디클로로메탄 대 메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0789] 수율: 289 mg, 연적색 고체
- [0790] **A10 (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드**
- [0791] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A9에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0792] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산(화합물 B5)(1.78 g), HOBT·H₂O(366 mg), 트리에틸아민(2.1 ml), DMF(80 ml), EDC·HCl(1.54 g), 0-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-히드록실아민(306 mg). 반응 조건: 실온, 1시간; 실온, 48시간.
- [0793] 수율: 835 mg, 연황색 고체
- [0794] **A11 (E)-3-[1-(4-((피리딘-3-일메틸)아미노)-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드**
- [0795] 화합물 B6, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드, 메탄올 및 3-피리딘카르복스알데히드의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 디클로로메탄과 물 사이에서 분할하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 거의 무색의 오일을 수득하였다.
- [0796] B6 및 적절한 알데히드로부터 시작하여 하기 화합물 A12 ~ A16은 화합물 A11에 따라 수득할 수 있다.
- [0797] **A12 (E)-3-[1-(4-((1H-인돌-3-일메틸)-아미노)-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-N-(테트라히드로-피란-2-일옥**

시)-아크릴아미드

- [0798] A13 (E)-3-{1-[4-(벤질아미노-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0799] A14 (E)-3-{1-[4-(이소부틸아미노-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0800] A15 (E)-3-{1-[4-[[1H-인돌-5-일메틸]-아미노]-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0801] A16 (E)-3-{1-[4-[[피리딘-4-일메틸]-아미노]-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0802] A17(E)-3-[1-(4-피리딘-4-일페닐설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0803] 화합물 B7으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A2에 따라 수득할 수 있다.
- [0804] A18 (E)-3-{1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0805] 화합물 B8으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A2에 따라 수득할 수 있다.
- [0806] A19 [2-((E)-3-{1-[4-피리딘-4-일-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-알라노일아미노)-페닐]카르복산 tert-부틸 에스테르
- [0807] 화합물 B7으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A5에 따라 수득할 수 있다.
- [0808] A20 [2-((E)-3-{1-[4-피리딘-3-일-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-알라노일아미노)-페닐]카르복산 tert-부틸 에스테르
- [0809] 화합물 B9으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A5에 따라 수득할 수 있다.
- [0810] A21 [2-((E)-3-{1-[4-(1H-피라졸-4-일)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-알라노일아미노)-페닐]-카르복산 tert-부틸 에스테르
- [0811] 화합물 B8으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A5에 따라 수득할 수 있다.
- [0812] A22 (E)-3-(1-(비페닐-3-설포닐)-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0813] 화합물 B10으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A2에 따라 수득할 수 있다.
- [0814] A23 (E)-3-(1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일)-N-테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0815] 화합물 B11으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A2에 따라 수득할 수 있다.
- [0816] A24 (E)-3-(1-(4-피라졸-1-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)아크릴아미드
- [0817] 화합물 B12으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A2에 따라 수득할 수 있다.
- [0818] A25 (2-((E)-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-일-설포닐)-1H-피롤-3-일]-알라노일아미노)-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르
- [0819] 화합물 B11으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A5에 따라 수득할 수 있다.
- [0820] A26 (E)-3-{1-[4-(모르폴린-4-일-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0821] 화합물 B13으로부터 시작하여 표제 화합물은 화합물 A2에 따라 수득할 수 있다.
- [0822] A27 (E)-3-{1-[4-([2-히드록시-에틸]-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드
- [0823] (E)-3-(1-[4-([2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일)-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드(화합물 B 14)(120 mg, 0.169 mmol)를 THF(20 mL)에 용해하였다. 그 후, 테트라메틸암모늄 플루오라이드(203 μ l, 0.203, THF 중 1 M) 및 트리에틸아민(47 μ l, 0.338 mmol)을 첨가하고 혼합물을 17시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하고 아세트산에틸로 추출한 후 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 여과하며 증발하였다. 미정제의 생성물을 디클로로메탄-메탄올 용리제를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

- [0824] **B1 (E)-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산**
- [0825] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A1에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물은 결정화에 의해 아세톤(29.7 g), 물(10.8 g) 및 HCl($C_{(HCl)}=1$ 몰/ℓ, 5.3 g)의 혼합물로부터 단리하였다.
- [0826] 출발 물질: (E)-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸에스테르(화합물 C2)(1.45 g), CH_2Cl_2 (80 ml), TFA(8 ml). 반응 조건: 실온, 2시간.
- [0827] 수율: 0.660 g, 연회색 결정
- [0828] MS (TSP): 289.9($M-H^+$, 100%)
- [0829] 1H -NMR (DMSO- d_6): 5.00 (s, 2H); 6.21 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); 6.72 (m, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H); 7.01 (m, $J = 5.3$, 1H); 7.10 (m, $J = 1.6$ Hz, 2H); 7.31 (m, 7.41 (m, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, $J_4 = 5.3$ Hz, $J_5 = 16.1$ Hz, 4H)
- [0830] **B2 (E)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산**
- [0831] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A1에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0832] 출발 물질: (E)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 C3)(1.05 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TEA(10 ml). 반응 조건: 실온, 21시간.
- [0833] 수율: 0.710 g, 연황색 고체
- [0834] MS (ESI): 728.7 ($2MNa^+$, 100%); 354.1 (MH^+)
- [0835] 1H -NMR (DMSO- d_6): 6.29 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H); 6.81 (m, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 3.0$ Hz, 1H); 7.49 (m, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, $J_3 = 16.0$ Hz, 5H); 7.75 (m, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 7.7$ Hz, 2H); 7.85 (s, 1H); 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 12.17 (bs, 교환가능함, 1H)
- [0836] **B3 (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산**
- [0837] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 A1에 대하여 기재된 방법과 유사하다.
- [0838] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 C4)(0.801 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA(10 ml). 반응 조건: 실온, 16시간.
- [0839] 수율: 0.550 g, 연적색 고체
- [0840] MS (ESI): 662.7 ($2MNa^+$, 100%); 321.0 (MH^+)
- [0841] 1H -NMR (DMSO- d_6): 2.98 (s, 6H); 6.16 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H); 6.68 (m, $J = 3.2$ Hz, 1H); 6.75 (m, $J = 9.2$ Hz, 2H); 7.29 (m, $J = 2.9$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); 7.70 (m, $J = 9.1$ Hz, 3H); 12.11 (bs, 교환가능함, 1H).
- [0842] **B4 (E)-3-(1-[4-([2-(1H-인돌-2-일)에틸]-메틸-아미노)-벤젠설폰닐]-1H-피롤-3-일)-아크릴산**
- [0843] (E)-3-(1-[4-([2-(1H-인돌-2-일)에틸]-메틸-아미노)-벤젠설폰닐]-1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 C5) 1.010 g을 디클로로메탄 100 ml에 용해하고 5분 동안 교반하였다. TFA 10 ml를 첨가하고 혼합물을 19시간 동안 교반하였다. 진공 하에 용액을 증발시켰다. 그 후, 잔류물에 톨루엔을 첨가하고(소량 첨가하여 TFA 염을 정제함) 진공 하에 증발시켰다.
- [0844] 수율: 1.32 g, 연갈색 고체
- [0845] **B5 (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산**
- [0846] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 B4에 대하여 기재된 방법과 유사하다.

- [0847] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-디메틸아미노메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 C6)(2.13 g), TFA(10 ml); 24시간.
- [0848] 수율: 3.21 g(3 TFA 염을 사용), 연갈색 고체
- [0849] **B6 (E)-3-[1-(4-아미노메틸-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)아크릴아미드**
- [0850] 화합물 C7 1 g 및 에탄올 50 ml의 혼합물에 히드라진 수화물(80%) 0.57 ml를 첨가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 환류하였다. 그 후, 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 생성되는 백색 현탁액을 여과하였다. 여과물 중 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0851] **B7 (E)-3-[1-(4-피리딘-4-일페닐설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산**
- [0852] 화합물 C8으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 A1에 따라 수득할 수 있다.
- [0853] **B8 (E)-{1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴산**
- [0854] 화합물 C9으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 A1에 따라 수득할 수 있다.
- [0855] **B9 (E)-3-[1-(4-피리딘-일페닐설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산**
- [0856] 화합물 C10으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 A1에 따라 수득할 수 있다.
- [0857] **B10 (E)-3-(1-(비페닐-3-설포닐)-1H-피롤-3-일)-아크릴산**
- [0858] 화합물 C11으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 A1에 따라 수득할 수 있다.
- [0859] **B11 (E)-3-(1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일)-아크릴산**
- [0860] 화합물 C12으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 A1에 따라 수득할 수 있다.
- [0861] **B12 (E)-3-(1-(4-피라졸-1-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일)-아크릴산**
- [0862] 화합물 C13으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 A1에 따라 수득할 수 있다.
- [0863] **B13 (E)-3-{1-[4-(모르폴린-4-일-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴산**
- [0864] 화합물 C14으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 A1에 따라 수득할 수 있다.
- [0865] **B14 (E)-3-{1-[4-({2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸}-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-아크릴아미드**
- [0866] (E)-3-{1-[4-({2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸}-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴산(화합물 C15)(1.15 g, 1.16 mmol), HOBt·H₂O(171 mg, 1.16 mmol) 및 트리에틸아민(2 ml)을 실온에서 DMF(100 ml)에 용해하였다. EDC·HCl(786 mg, 3.48 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 0-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-히드록실아민(136 mg, 1.16 mmol)을 첨가하고 17시간 동안 교반하였다. 증발시키고 물 200 ml를 첨가한 후, 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하였다. 그 후, 이를 여과하고 증발시켰다. 미정제의 생성물을 디클로로메탄-메탄올 용리제를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0867] **C1 (E)-3-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**
- [0868] 수소화나트륨(60%) 0.230 g을 질소 하에 -30℃에서 테트라히드로푸란 6 ml에 현탁시켰다. (E)-3-(1H-피롤-3-일)아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1)를 현탁액에 첨가하여 서서히 실온으로 가온하고 30분 동안 교반하였다. 그 후, 이를 -30℃로 재냉각하고 p-톨루엔설포닐클로라이드 1.19 g을 첨가하며 2.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 서서히 실온에서 가온하고 포화 염화나트륨 수용액 40 ml를 첨가하였다. 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다. 배합된 유기상을 황산나트륨(Na₂SO₄) 상에서 건조하였다. 그 후, 이를 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 미정제의 생성물을 9:1 ~ 1:1의 헥산-아세트산에틸의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 1.60 g을 연황색 고체로서 제공하였다.
- [0869] MS (ESI): 347.6 (MH⁺); 291.9 (MH⁺ -C₄H₉, 100%)

- [0870] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.43 (s, 0H); 2.37 (s, 3H); 6.21 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); 6.74 (m, $J = 3.1$ Hz, 1H); 7.40 (m, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 12.7$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz, 4H); 7.82 (m, $J = 12.6$ Hz, 3H)
- [0871] **C2 (E)-3-(1-페닐메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)아크릴산 tert-부틸에스테르**
- [0872] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 C2에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 8:1 ~ 5:1의 헥산/아세트산에틸의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0873] 출발 물질: 수소화나트륨 60%(0.240 g), (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1)(1.01 g), α -톨루엔설폰닐클로라이드(1.19 g). 반응 조건: -30°C , 30분; 30°C , 2.5시간.
- [0874] 수율: 1.45 g, 연황색 고체
- [0875] MS (TSP): 346.3 (M-H^+ , 100%)
- [0876] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.47 (s, 9H); 5.00 (s, 2H); 6.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H); 6.72 (m, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H); 6.98 (m, $J = 5.3$, 1H); 7.09 (m, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 2H); 7.31 (m, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, $J_3 = 5.4$ Hz, $J_4 = 7.7$ Hz, $J_5 = 15.7$ Hz, 5H)
- [0877] **C3 (E)-3-[1-(비페닐-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**
- [0878] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 C2에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 7:1 ~ 1:1의 석유 에테르/디에틸에테르의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0879] 출발 물질: 수소화나트륨 60%(0.207 g), (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1)(0.531 g), 4-비페닐설폰닐클로라이드(0.834 g). 반응 조건: -30°C , 10분; 30°C , 30분
- [0880] 수율: 1.05 g, 연황색 고체
- [0881] MS (ESI): 354.0 (MH^+ - C_4H_9 , 100%)
- [0882] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.45 (s, 9H); 6.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); 6.80 (m, $J = 1.7$ Hz, 1H); 7.47 (m, $J = 15.7$ Hz, 5H); 7.72 (m, $J = 1.8$ Hz, 2H); 7.87 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)
- [0883] **C4 (E)-3-[1-(4-디메틸아미노-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**
- [0884] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 C1에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 7:1 ~ 1:1의 석유 에테르/디에틸에테르의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0885] 출발 물질: 수소화나트륨 60%(0.031 g), (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1)(0.100 g), 4-디메틸아미노-벤젠설폰닐 클로라이드(0.145 g). 반응 조건: 30°C , 45분; -30°C , 2.5시간.
- [0886] 수율: 0.160 g, 연적색 고체
- [0887] MS (ESI): 376.8 (MH^+); 321.0 (MH^+ - C_4H_9 , 100%)
- [0888] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.42 (s, 9H); 3.00 (s, 6H); 6.19 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H); 6.72 (m, $J = 9.2$ Hz, 3H); 7.25 (m, 1H); 7.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H); 7.69 (m, $J = 9.1$ Hz, 3H)
- [0889] **C5 (E)-3-(1-[4-((2-(1H-인돌-2-일)에틸)-메틸-아미노)-벤젠설폰닐]-1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르**
- [0890] (E)-3-[1-4-브로모메틸-벤젠설폰닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D2) 1.50 g을 실온에서 에탄올 70 ml에 용해하였다. 트리에틸아민 0.486 ml 및 오메가-메틸트립타민 696 mg을 첨가한 후, 이를 21시간 동안 교반하였다. 그 후, 용액을 진공에서 증발시켰다. 미정제의 생성물을 5:1 ~ 2:1의 헥산 대아세트산에틸의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0891] 수율: 1.08 g, 연황색 고체

- [0892] C6 (E)-3-[1-(4-디메틸아미노넬)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0893] 본 화합물의 제조에 사용한 방법은 화합물 C5에 대하여 기재된 방법과 유사하나, 단 생성물을 에탄올 중 결정화 하였다.
- [0894] 출발 물질: (E)-3-[1-(4-브로모메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D2)(3.94g), 에탄올(150 ml), 디메틸아민(1.89 g)
- [0895] 수율: 2.19 g, 연황색 고체
- [0896] C7 (E)-3-{1-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}아크릴산
- [0897] 화합물 D3로부터 시작하여, 본 화합물의 제조에 사용할 수 있는 방법은 화합물 B4에 대하여 기재된 방법과 유사하다. 표제 화합물은 톨루엔으로 세정함으로써 정제하였다.
- [0898] (E)-3-[1-(4-브로모-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D4)로부터 시작하여 적절한 보론산 유도체인 하기의 화합물 C8 및 C9는 화합물 C10에 따라 수득할 수 있다.
- [0899] C8 (E)-3-[1-(4-피리딘-4-일페닐설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0900] C9 (E)-3-{1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0901] C10 (E)-3-[1-(4-피리딘-3-일페닐설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0902] (E)-3-[1-(4-브로모-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르 (화합물 D4) 0.18 g 및 3-피리딘보론산 62 mg을 DME 10 ml에 용해하였다. 비스-트리페닐포스핀팔라듐(II) 클로라이드 촉매량 및 탄산나트륨 수용액 0.6 ml를 첨가하고 혼합물을 밤새 환류 온도로 가열하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피에 의해 분리하였다.
- [0903] C11 (E)-3-[1-(비페닐-3-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0904] (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1) 및 종래 기술에서 공지된 3-비페닐설포닐클로라이드로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 C1에 대하여 기재된 바와 유사하거나 동일하게 수득할 수 있다.
- [0905] C12 (E)-3-[1-(5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0906] (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1) 및 종래 기술에서 공지된 5-피리딘-2-일-티오펜-2-설포닐클로라이드로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 C1에 대하여 기재된 바와 유사하거나 동일하게 수득할 수 있다.
- [0907] C13 (E)-3-[1-(4-피라졸-1-일-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0908] (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1) 및 종래 기술에서 공지된 4-피라졸-1-일-벤젠설포닐클로라이드로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 C1에 대하여 기재된 바와 유사하거나 동일하게 수득할 수 있다.
- [0909] C14 (E)-3-[1-[4-(모르폴린-4-일-메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0910] 화합물 D2 및 모르폴린으로부터 시작하여 표제 화합물을 화합물 C5에 대하여 기재된 바와 유사하게 수득할 수 있다.
- [0911] C15 (E)-3-{1-[4-({2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸}-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노)메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴산
- [0912] (E)-3-{3-[4-({2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸}-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노)메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일}-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D5)를 디클로로메탄(50 ml)에 용해하였다. 그 후, TFA를 첨가하고 혼합물을 26시간 동안 가열하였다. 증발 후, 잔류물을 톨루엔으로 세정하였다.
- [0913] D1 (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르
- [0914] 60%의 수소화나트륨 5.29 g을 질소 하에 -30℃에서 테트라히드로푸란 100 ml에 현탁시켰다. tert-부틸 디포스포노 아세테이트 27.81 g을 현탁액에 첨가하고 서서히 실온으로 가온하며 30분 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 -30℃로 재냉각하고 1H-피롤-3-카브알데히드(화합물 E1) 5.24 g을 첨가하며 -30℃에서 30분 동안 교반하

였다. 현탁액을 실온으로 서서히 가온하고 암모니아 수용액 200 ml를 첨가하였다. 그 후, 이를 아세트산에틸로 추출하였다. 배합된 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하며 진공 하에 증발시켰다. 미정제의 생성물을 2:1 ~ 1:1의 n-헥산-아세트산에틸 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 9.68 g을 연황색 고체로서 제공하였다.

[0915] MS (E1): 193.1 (M⁺); 137.1 (M⁺ -C₄H₈, 100%)

[0916] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.45 (s, 9H); 5.96 (d, J = 15.7 Hz, 1H); 6.40 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H); 11.11 (bs, 교환가능함, 1H)

[0917] **D2 (E)-3-[1-(4-브로모메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**

[0918] 수소화나트륨(60% 강도) 4.25 g을 질소 하에 -30℃에서 THF 300 ml에 현탁하였다. (E)-3-(1H-피롤-3-일)-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D1) 9.78 g을 현탁액에 첨가하고 55분 동안 실온으로 서서히 가온하였다. 그 후, 이를 -30℃로 재냉각하고 4-(브로모메틸)-벤젠설포닐클로라이드 13.98 g을 첨가하고 45분 동안 교반하였다. 그 후, 이를 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 냉각 후 0 ~ 5℃의 물을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하였다. 진공 하에 유기상을 증발시켰다. 미정제의 생성물을 9:1 ~ 7:1의 헥산 대 아세트산에틸의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0919] 수율: 17.21 g, 연황색 고체

[0920] **D3 (E)-3-{1-[4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**

[0921] (E)-3-[1-(4-브로모메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D2) 10 g을 아세톤에 용해하고 칼륨 프탈이미드 6.5 g을 첨가하며 혼합물을 17.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 생성물을 결정화에 의해 정제하였다.

[0922] **D4 (E)-3-[1-(4-브로모-벤젠설포닐)-H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**

[0923] D1 및 4-브로모-벤젠설포닐 클로라이드로부터 시작하여, 표제 화합물을 화합물 D2에 대하여 기재된 바와 유사하게 수득할 수 있다.

[0924] **D5 (E)-3-{1-[4-({2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸}-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**

[0925] [2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-[2-(1H-인돌-3일)-에틸]-아민(화합물 E2)(830 mg, 2.60 mmol)을 에탄올(200 ml)에 용해하였다. (E)-3-[1-(4-브로모메틸)-벤젠설포닐]-1H-피롤-3일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르(화합물 D4)(1.01 g, 2.37 mmol)를 첨가하고 혼합물을 43시간 동안 교반하며 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르-에테르 용리제를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0926] **D6 (E)-3-[1-(3-브로모-벤젠설포닐)-1H-피롤-3-일]-아크릴산 tert-부틸 에스테르**

[0927] 화합물 D1 및 3-브로모-벤젠설포닐 클로라이드로부터 시작하여, 표제 화합물을 화합물 D4에 대하여 기재된 것과 유사하게 수득할 수 있다.

[0928] **E1 1H-피롤-카브알데히드**

[0929] 디메틸-(1H-피롤-3-일메틸렌)-암모늄 클로라이드(화합물 F1)를 5.0%의 수소화나트륨 수용액 500 ml에 용해하고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 완전히 추출하였다. 배합된 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 그 후, 이를 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 미정제의 생성물을 석유 에테르/디에틸에테르 1:1의 용리제를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 3.10 g을 연황색 고체로서 제공하였다.

[0930] MS (E1): 95.1 (M⁺, 100%)

[0931] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 6.42 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 6.5 Hz, 1H); 6.90 (m, 1H), 7.69 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 6.4

Hz, 1H); 9.68 (s, 1H); 11.59 (bs, 교환가능함, 1H)

[0932] **E2 [2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-[2-(1H-인돌-3일)-에틸]-아민**

[0933] 트립타민(3.34 g, 20.85 mmol) 및 t-부틸디메틸실릴옥시아세트알데히드(2.44 g, 13.99 mmol)를 디클로로메탄(200 mL)에 10분 동안 용해하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드(5.38 g, 25.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 물을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고 여과하며 증발시켰다. 미정제의 생성물을 디클로로메탄-메탄올 용리제를 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0934] **F1 디메틸-(1H-피롤-3-일메틸렌)-암모늄 클로라이드**

[0935] (클로로메틸렌)디메틸암모늄 클로라이드 10.60 g 및 N-(트리이소프로필실릴)-피롤 6.25 g을 질소 하에 0 ~ 5°C에서 CH₂Cl₂ 200 mL에 현탁하였다. 현탁액을 60°C로 가온하고 30분 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 상온으로 냉각하였다. 현탁액을 여과하고 디에틸에테르로 세정하여 표제 화합물 5.67 g을 회색 고체로서 제공하였다.

[0936] MS (ESI): 123.3 (MH⁺, 100%)

[0937] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.55 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 6.82 (m, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 1.5Hz, J₃ = J₄ = 4.8 Hz, 1H); 7.22 (dd, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 4.9, 1H), 8.00 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1H); 8.78 (s, 1H); 12.94 (bs, 교환가능함, 1H)

[0938] **상업적 유용성**

[0939] 화학식 I의 N-설포닐피롤 유도체 또는 이들 화합물의 염은 히스톤 디아세틸라제의 활성 및 기능을 억제함으로써 유용한 약리학적 특성을 갖는다.

[0940] 히스톤 디아세틸라제(HDAC)는 기질 단백질 내 리신 잔기의 ε-아세틸기에 대한 활성을 갖는 효소를 의미한다. HDAC 기질은 히스톤 H2A, H2B, H3 또는 H4 단백질 및 동형체인 반면 히스톤과 다른 기질 단백질, 이의 비제한적인 예로서 열충격 단백질 90(Hsp 90), 튜블린 또는 중앙 억제 단백질 p53이 존재한다. 특히, 히스톤 디아세틸라제는 상기 기질 단백질 내 리신 잔기의 ε-아세틸기를 가수분해하여 리신의 유리 아미노기를 형성한다.

[0941] 본 발명에 따른 화합물의 히스톤 디아세틸라제의 억제는, 1 이상의 HDAC 동종효소, 특히 이제까지 공지된 히스톤 디아세틸라제, 즉 HDAC 1, 2, 3 및 8(클래스 I) 및 HDAC 5, 6, 7, 10(클래스 II), HDAC 11, 뿐만 아니라 NAD⁺ 의존성 클래스 III(Sir2 동족체) 중에서 선택된 동종효소의 활성 및 기능을 억제하는 것을 말한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 상기 억제율은 약 50% 이상, 더 바람직하게는 75% 이상 및 특히 더 바람직하게는 90% 초과이다. 바람직하게는, 상기 억제는 특정 히스톤 디아세틸라제 종류(예를 들어, HDAC 클래스 I 효소), 병리생리학적으로 가장 상관성이 높은 동종효소 종류(예를 들어, HDAC 1, 2, 3 효소) 또는 단일한 동종효소(예를 들어, HDAC 1 효소)에 특이적이다. 히스톤 디아세틸라제 억제제라는 용어는 히스톤 디아세틸라제와 상호작용하여 이의 활성, 특히 이의 효소 활성을 억제할 수 있는 화합물을 의미하기 위하여 사용한다. 상기 문맥에서, "헤드르기"는 히스톤 디아세틸라제 억제제 내에서 효소의 활성 부위와 상호작용하는 역할을 담당하는 잔기, 예를 들어 Zn²⁺ 이온을 말한다.

[0942] 히스톤 디아세틸라제의 억제는 각종 포맷 및 효소 활성 공급원의 생화학적 분석법으로 측정한다. 핵 또는 세포 추출물 유래이거나, 이 콜라이, 곤충 세포 또는 포유동물 세포 중 정의된 HDAC 동종효소의 이종 발현에 의한 HDAC 활성을 사용한다. HDAC는 다단백 복합체에 활성이 있고 동종이합체 및 이종이합체를 형성하므로, 인간 암 세포, 예를 들어 인간 자궁경부암 세포주 HeLa 유래의 핵 추출물이 바람직하다. 상기 핵 추출물은 클래스 I 및 클래스 II의 효소를 함유하나, 클래스 I의 효소가 풍부하다. 재조합 HDAC 동종효소의 발현을 위하여, 포유동물 발현 시스템, 예컨대 HEK293 세포가 바람직하다. HDAC 동종효소는 친화적 표지, 예컨대 FLAG 에피토프를 갖는 융합 단백질로서 발현된다. 친화성 크로마토그래피에 의해, 표지된 단백질은 단독으로 또는 내인성 단백질(예를 들어, 기타 HDAC 동종효소 및 보조활성인자/플랫폼 단백질)과 함께 정제한다.

[0943] 생화학적 분석법은 잘 기재되어 있고, 당업자에게 잘 공지되어 있다. 기질로서, 히스톤 단백질, 히스톤 단백질 유래의 펩티드 또는 기타 HDAC 기질, 뿐만 아니라 아세틸화 리신 유사체를 사용한다. 하나의 바람직한 혼합 HDAC 기질은 형광단 7-아미노메틸쿠마린(AMC)과 커플링된 트리펩티드 Ac-BH-GGK(Ac)이다.

- [0944] 또한, 본 발명은 기질 단백질의 과아세틸화를 야기하여, 예를 들어 유전자 발현의 유도 또는 억제, 단백질 분해의 유도, 세포 주기 정지, 분화의 유도 및/또는 아포토시스의 유도를 기능적으로 야기하는, 세포 및 조직 중 히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0945] 히스톤 디아세틸라제 억제제의 세포 활성화는 히스톤 디아세틸라제의 억제와 관련된 임의의 세포 기능, 특히 단백질의 과아세틸화, 전사 억제 및 활성화, 및 아포토시스, 분화 및/또는 세포독성의 유도를 의미한다.
- [0946] "아포토시스의 유도" 및 유사 용어는 화합물과 접촉한 세포에 프로그램된 세포 사멸을 야기하는 화합물을 의미하기 위해 사용한다. 아포토시스는 접촉된 세포 내의 복잡한 생화학적 과정, 예컨대 시스테인 특이적 프로테아나제("카파제")의 활성화 및 크로마틴의 분절로서 정의된다. 화합물과 접촉된 세포 중 아포토시스의 유도는 세포 증식 또는 세포 분화의 억제와 반드시 함께 일어나는 것은 아니다. 바람직하게는, 증식 억제, 분화 유도 및/또는 아포토시스의 유도는 비정상적 세포 성장을 나타내는 세포에만 특이적이다.
- [0947] "세포독성"은 일반적으로 시험관내 포유동물 세포, 특히 인간 암세포 중 아포토시스적 세포 사멸을 유도하고/하거나 증식을 억제하는 것을 말한다.
- [0948] "분화의 유도"는 G0에서 가역적 또는 비가역적 세포 주기 억제 및 특정 분화된 정상 세포 유형 또는 조직에 전형적인 유전자 서브세트의 재억제(예를 들어, 포유동물 암종 세포 중 유지방 단백질 및 지방의 재억제)를 일으키는 세포 재프로그래밍 과정으로서 정의된다.
- [0949] 세포 증식, 아포토시스 또는 분화의 정량 분석은 전문가 및 당업자에게 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 세포 증식과 관련된 대사 활성은 알라마 블루(Alamar Blue)/레사주린(Resazurin) 분석법(O'Brian et al. Eurj Biochem 267, 5421-5426, 2000)을 사용하여 측정하고, 아포토시스의 유도는 로쉐사 제품의 세포 사멸 검출용 ELISA를 사용하여 크로마틴 분절을 측정함으로써 측정한다. HDAC 기질의 과아세틸화를 측정하는 세포 분석은 웨스턴 블롯에 의한 특이적 항체를 사용하는 코어 히스톤 아세틸화의 측정, 반응성 프로모터 또는 프로모터 요소(예를 들어, 반응성 요소로서의 p21 프로모터 또는 sp1 부위)를 사용한 리포터 유전자 분석 또는 마지막으로 코어 히스톤 단백질에 특이적인 항체의 아세틸화를 사용한 이미지 분석에 의한 것이다.
- [0950] 본 발명에 따른 화합물은 이의 HDAC 억제 활성화, 증식 방지 활성화 및/또는 아포토시스 유도 활성화로 인하여, 이에 반응성인 질환, 예컨대 본원에서 언급된 임의의 질환의 치료에 유용하므로 상업적으로 이용가능하다.
- [0951] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 포유동물, 특히 치료를 필요로 하는 인간에게 투여함으로써 세포 종양을 억제하거나 치료하는 방법에 관한 것이다. "종양"은 비정상적 세포 증식 및/또는 생존 및/또는 분화 장애를 나타내는 세포로서 정의된다. 종양이라는 용어는 생체내 공격성, 전이성 종양을 형성할 수 있는 세포의 과다증식으로서 기술되는 "양성 종양", 및, 이와 대조적으로, 전신 질환을 야기할 수 있는, 예를 들어, 먼 장기에 종양 전이를 일으킬 수 있는 여러 세포 이상 및 생화학적 이상을 갖는 세포로서 기술되는 "악성 종양"을 포함한다.
- [0952] 본 발명의 N-설포닐피롤 유도체는, 결국 먼 장기 또는 조직에 전이되는 종양 세포로 특징지어지는, 암으로서도 일컬어지는 악성 종양의 치료에 바람직하게 이용된다. 본 발명의 N-설포닐피롤 유도체로 치료되는 악성 종양의 예로서 고형 종양 및 혈액 종양을 들 수 있다. 고형 종양의 예로서 유방, 방광, 뼈, 뇌, 중추 및 말초 신경계, 결장, 내분비선(예를 들어, 갑상선 및 부신 피질), 식도, 자궁내막, 생식 세포, 두경부, 신장, 간, 폐, 후두 및 후두인두, 중피종, 자궁, 췌장, 전립선, 직장, 소장, 연조직, 고환, 위, 피부, 요관, 질 및 음부의 암을 들 수 있다. 악성 종양으로서 망막모세포종 및 윌름 종양과 같은 유전성 암을 들 수 있다. 또한, 악성 종양으로서 상기 기관의 1차 종양 및 먼 기관의 상응하는 2차 종양("종양 전이")을 들 수 있다. 혈액 종양의 예로서 백혈병 및 림프종, 즉 비호지킨병의 공격성 형태 및 무통 형태, 급성 및 만성 골수성 백혈병(CML/AML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 호지킨병, 다발성 골수종 및 T-세포 림프종을 들 수 있다. 또한, 골수이형성 증후군, 혈장 세포 종양, 부종양성 증후군, 공지되지 않은 주요 부위의 암, 뿐만 아니라 AIDS 관련 악성 종양을 들 수 있다.
- [0953] 종양 세포 증식은 정상 세포 기능 및 장기 기능에도 영향을 미칠 것이다. 예를 들어, 혈관신생으로서 일컬어지는 과정인 새로운 혈관의 형성은 종양 또는 종양 전이에 의해 유도된다. 본원에서 기재된 바와 같이, N-설포닐피롤 유도체는 양성 세포 또는 종양 세포 증식에 의해 야기되는 병리생리학적 관련 과정, 이의 비체한적인 예로서 혈관 내피 세포의 비생리학적 증식에 의한 혈관신생의 치료에 상업적으로 유용할 것이다.
- [0954] 약물 내성은 표준 암 치료법이 빈번히 실패하는 특히 중요한 이유이다. 이러한 약물 내성은 각종 세포 및 분자 기작, 예컨대 약물 유출 펌프의 과다발현, 염색체 전위에 의해 형성된 세포 표적 단백질 또는 융합 단백질 내부

의 돌연변이에 의해 야기된다. 본 발명에 따른 N-설포닐피롤 유도체의 상업적 이용가능성은 환자의 1차 치료에만 국한되지 않는다. 암 화학요법 또는 표적 특이적 항암 양물에 내성을 갖는 환자도, 상기 화합물에 의해, 예를 들어 2차 또는 3차 치료 주기에 대한 치료를 받을 수 있다. 대표적 예로서, 레티노이드에 의한 표준 치료에 내성을 갖는, PML-PAR α 융합 단백질을 갖는 급성 전골수구성 백혈병 환자를 들 수 있다. 상기 환자는 본 발명에 따른 N-설포닐피롤 유도체와 같은 HDAC 억제 약물을 사용한 치료에 의하여 레티노이드에 재감작될 수 있다.

- [0955] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 약리학적 활성이며 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 히스톤 디아세틸라제 억제체에 민감성인, 세포 종양과는 다른 질환을 갖는 포유동물, 특히 인간의 치료 방법을 제공한다. 상기 비악성 질환으로서
- [0956] (i) 관절병증 및 골병리학적 병태, 예컨대 류마티스 관절염, 골관절염, 통풍, 다발관절염, 및 건선 관절염,
- [0957] (ii) 전신 홍반성 루푸스,
- [0958] (iii) 평활근 세포 증식, 예컨대 혈관 증식성 장애, 죽상동맥경화증 및 재협착,
- [0959] (iv) 염증성 병태 및 피부 병태, 예컨대 궤양성 대장염, 크론병, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 남성 성욕증, 만성 기관지염 및 천식,
- [0960] (v) 자궁내막증, 자궁근종, 자궁내막 증식증 및 전립샘 비대,
- [0961] (vi) 심장 기능장애,
- [0962] (vii) 면역억제성 병태, 예컨대 HIV 감염,
- [0963] (viii) 신경병리학적 장애, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병 또는 폴리글루타민 관련 장애,
- [0964] (ix) 유전자 치료시 내인성 유전자 발현을 증진시키고, 뿐만 아니라 형질전환 유전자 발현을 증진시킴으로써 치료가능한 병태
- [0965] 를 들 수 있다.
- [0966] 또한, 본 발명은 상기 언급한 병태, 병, 장애 또는 질환을 앓고 있는, 인간을 비롯한 포유동물의 치료 방법을 포함한다. 상기 방법은 히스톤 디아세틸라제를 억제하고 단백질 아세틸화를 조절함으로써 각종 세포 효과, 특히 유전자 발현의 유도 또는 억제를 유도하고, 세포 증식을 저지하고/하거나 아포토시스를 유도하는 상기 언급한 N-설포닐피롤 유도체, 또는 상기 화학식 I의 화합물의 염 1 이상의 약리학적으로 활성이며 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것으로 특징지어진다.
- [0967] 또한, 본 발명은 치료를 필요로 하는 포유동물에게 본 발명에 따른 화합물 1 이상의 약리학적으로 활성이며 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에 있어서 히스톤 디아세틸라제의 억제에 반응성이거나 민감성인 질환 및/또는 장애, 특히 상기 언급한 질환, 예컨대 세포 종양 또는 상기 언급한 바와 같은 세포 종양과는 다른 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0968] 또한, 본 발명은 히스톤 디아세틸라제를 억제함으로써 기능하는 1 이상의 전술한 N-설포닐피롤 유도체, 또는 상기 화학식 I의 화합물의 염의 약리학적으로 활성이며 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 언급한 질환, 특히 암에 있어서 생체내 단백질의 아세틸화, 유전자 발현, 세포 증식, 세포 분화 및/또는 아포토시스를 조절하는 데 유용한 치료 방법을 포함한다.
- [0969] 또한, 본 발명은 세포를 상기 언급한 화학식 I의 화합물과 접촉시킴으로써 내인성 또는 이종 프로모터의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0970] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 1 이상의 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을, 임의로 1 이상의 추가 치료제, 예컨대 하기 언급한 치료제와 동시에, 순차적으로 또는 별개로 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 질환, 특히 상기 언급한 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0971] 또한, 본 발명은 본원에서 기재된 바와 같은 질환, 장애, 병 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방에 사용되는 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0972] 또한, 본 발명은 히스톤 디아세틸라제의 억제에 반응성이거나 민감성인 질환 및/또는 장애, 특히 상기 언급한 질환, 예컨대 세포 종양 또는 상기 언급한 바와 같은 세포 종양과는 다른 질환의 치료 및/또는 예방에 사용되는 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

- [0973] 또한, 본 발명은 히스톤 디아세틸라제 억제 활성을 갖는 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0974] 또한, 본 발명은 세포 종양, 예컨대 양성 종양 또는 악성 종양, 예를 들어 암을 억제하거나 치료하기 위한 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0975] 또한, 본 발명은 세포 종양과 다르고 히스톤 디아세틸라제 억제제 치료에 민감성인 질환, 예컨대 상기 언급한 비악성 종양의 치료를 위한 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0976] 또한, 본 발명은 상기 억제 효과 또는 그 기능적 결과에 반응성인 질환의 치료에 있어서, 히스톤 디아세틸라제 활성을 억제하기 위한 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0977] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 1 이상의 약학적으로 활성이며 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 인간의 상기 언급한 질환, 장애 병 및/또는 병태를 치료, 예방 또는 호전시키는 방법에 관한 것이다.
- [0978] 또한, 본 발명은 질환, 특히 언급한 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0979] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 1 이상 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0980] 또한, 본 발명은 히스톤 디아세틸라제 억제 활성을 갖는 본 발명에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0981] 또한, 본 발명은 아포토시스 유도 활성을 갖는 본 발명에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0982] 또한, 본 발명은 증식 방지 활성을 갖는 본 발명에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0983] 또한, 본 발명은 상기 언급한 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 약학 제품, 예컨대 시판용 패키지의 제조에 있어서 본 발명에 따른 화합물 1 이상 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0984] 또한, 본 발명은 포장재 및 상기 포장재 내에 함유된 약제를 포함하는 제조 물품에 관한 것이고, 여기서 상기 약제는 히스톤 디아세틸라제의 효과를 억제하고, 히스톤 디아세틸라제 매개 장애의 병태를 호전시키는 데 유효하고, 상기 포장재는 약제가 히스톤 디아세틸라제 매개의 장애를 예방하거나 치료하는 데 유용함을 나타내는 라벨 또는 패키지 첨부물을 포함하며, 상기 약제는 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 1 이상을 포함한다. 상기 포장재, 라벨 및 패키지 첨부물은 관련된 용도를 갖는 약제에 대한 표준 포장재, 라벨 및 패키지 첨부물과 비슷하거나 유사하다.
- [0985] 본 발명에 따른 약학 조성물은 당업자에게 그 자체로 공지되어 있고 친숙한 방법에 의해 제조한다. 약학 조성물로서, 본 발명의 화합물(=활성 화합물)은 그 자체로 이용하거나, 예를 들어 정제, 코팅정, 캡슐, 캐플릿, 좌약, 패치(예를 들어, TTS로서), 에멀션, 현탁액, 겔 또는 용액의 형태로 적절한 약학적 보조제 및/또는 부형제와 함께 사용하고, 이때 활성 화합물의 함량은 0.1 ~ 95%인 것이 유리하며, 보조제 및/또는 부형제를 적절히 선택함으로써 활성 화합물 및/또는 원하는 작용 개시에 정확하게 맞추어진 약학적 투여 형태(예를 들어, 서방형 또는 장용형)를 수득하는 것이 가능하다.
- [0986] 당업자는 그들의 전문 지식에 의거하여 소정의 약제, 제제 또는 조성물에 적합한 보조제, 매개체, 부형제, 희석제, 담체 또는 아주반트에 친숙하다. 용매, 겔 형성제, 연고 베이스 및 기타 활성 화합물 부형제에 추가하여, 예를 들어 항산화제, 분산제, 에멀션화제, 보존제, 용해화제, 착색제, 착화제 또는 투과 증진제를 사용할 수 있다.
- [0987] 치료하거나 예방할 특정 질환에 따라, 상기 질환을 치료하거나 예방하기 위하여 일반적으로 투여하는 추가의 치료 활성제를 본 발명에 따른 화합물과 함께 임의 투여할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 질환을 치료하거나 예방하기 위하여 일반적으로 투여하는 추가의 치료제는 치료할 질환에 적절한 것으로 공지되어 있다.
- [0988] 본 발명의 추가의 측면에서, 히스톤 디아세틸라제를 억제함으로써 기능하는 본 발명에 따른 N-설포닐피롤 유도체 또는 상기 화학식 I의 화합물의 염은 상기 언급한 질환의 치료에 사용되는 표준 치료제와 함께 배합할 수 있다. 하나의 특정 구체예에서, N-설포닐피롤 유도체는 1 이상의 공지된 항암제, 예컨대 종래 기술에서 공지된 화

학요법제 및/또는 표적 특이적 항암제와 함께 배합할 수 있다.

[0989] 암 치료에 사용되는 공지된 화학요법적 항암제의 비제한적인 예로서 (i) 알킬화제/카르바미드화제, 예컨대 시클로포스파미드(엔독산, 등록상표), 이포스파미드(홀록산, 등록상표), 티오테파(티오테파 레테레, 등록상표), 벨팔란(알케란, 등록상표), 또는 클로로에틸니트로소우레아(BCNU); (ii) 백금 유도체, 예컨대 시스-플라틴(플라티넥스(등록상표) BMS), 옥살리플라틴 또는 카르보플라틴(카브로플랫(등록상표) BMS); (iii) 항유사분열제/튜블린 억제제, 예컨대 빈카 알칼로이드(빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈), 탁산, 예컨대 탁솔(파클리탁셀, 등록상표), 탁소티어(도세탁셀, 등록상표) 및 유사체, 뿐만 아니라 신규한 체제 및 이의 접합체; (iv) 토포아이스머라제 억제제, 예컨대 안트라시클린(예로서 독소루비신/아드리블라스틴, 등록상표), 에피도도필로톡신(예로서 에토포시드/에토포포스(등록상표)) 및 캄프토테신 유사체(예로서 토포테칸/히캄틴, 등록상표); (v) 피리미딘 길항제, 예컨대 5-플루오로우라실(5-FU), 카페시타빈(젤로다, 등록상표), 아라비노실시토신/시타라빈(알렉산, 등록상표) 또는 겐시타빈(겐자르, 등록상표); (vi) 퓨린 길항제, 예컨대 6-메르캅토푸린(퓨리-네톨, 등록상표), 6-티오구아닌 또는 플루다라빈(플루다라, 등록상표) 및 마지막으로 (vii) 폴산 길항제, 예컨대 메토티렉세이트(파르미트렉사트, 등록상표)를 들 수 있다.

[0990] 실험적 암 치료 또는 표준 암 치료에 사용되는 표적 특이적 항암 약물 종류의 비제한적인 예로서 (i) 키나제 억제제, 예컨대 글리벡(이마티니브, 등록상표), ZD-1839/이레사(게피티니브, 등록상표), Bay43-9006(소라페니브, 등록상표), SU11248(수네톤, 등록상표) 또는 OSI-774/타세바(에를로티니브, 등록상표); (ii) 프로테오솜 억제제, 예컨대 PS-341(벨카드, 등록상표); (iii) 열충격 단백질 90 억제제, 예컨대 17-알릴아미노겔다나마이신(17-AAG); (iv) 혈관 표적제(VTA) 및 항혈관신생 약물, 예컨대 VEGF 항체 아바스틴(베바시주마브, 등록상표) 또는 KDR 티로신 키나제 억제제 PTK787/ZK222584(바탈라니브, 등록상표); (v) 모노클로날 항체, 예컨대 허셉틴(트라스투주마브, 등록상표) 또는 MabThera/리투잔(리투지마브, 등록상표), 모노클로날 항체 및 항체 단편의 돌연변이체 뿐만 아니라 접합체; (vi) 올리고뉴클레오티드계 치료제, 예컨대 G-3139/게나센스(오블리머센, 등록상표); (vii) 프로테아제 억제제 (viii) 호르몬 치료제, 예컨대 항-에스트로젠(예를 들어, 타목시펜), 항-안드로젠(예를 들어, 플루타미드 또는 카소텍스), LHRH 유사체(예를 들어, 레우프롤라이드, 고세렐린 또는 트립토렐린) 및 아로마타제 억제제를 들 수 있다.

[0991] 병용 치료에 사용할 수 있는 기타 공지된 항암제로서 블레오마이신, 레티노이드, 예컨대 올 트란스 레티노산(ATRA), DNA 메탈로트렌스퍼라제 억제제, 예컨대 2-디옥시시티딘 유도체 데시타빈(도카젠, 등록상표), 알라노신, 시토킨, 예컨대 인터루킨-2, 인터페론, 예컨대 인터페론 α2 또는 인터페론-γ, TRAIL, DR4/5 작용적 항체, FasL 및 TNF-R, 및 마지막으로 본 발명에서 기재된 바와 같은 설포닐피롤 유도체와 상이한 히스톤 디아세틸라제 억제제, 예컨대 SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, 탭시펩티드 / FK228, NVP-LBH589, 발프로산(VPA) 및 부티레이트를 들 수 있다.

[0992] 본원에서 기재한 병용 치료에서 본 발명에 따른 화합물과 함께 사용하기 위한 대표적 항암제의 비제한적인 예로서 5 FU, 액티노마이신 D, 아바렐릭스, 아브식시마브, 아클라루비신, 아다팔렌, 알렘투주마브, 알트레타민, 아미노글루테티미드, 아미프릴로스, 암루비신, 아나스트로졸, 안시타빈, 아템시신, 아자티오프린, 바실릭시마브, 벤다무스틴, 비카루타미드, 블레오마이신, 브록수리딘, 부숴판, 카페시타빈, 카보플라틴, 카보쿠온, 카무스틴, 세트로렐릭스, 클로람부실, 클로르메틴, 시플라틴, 클라드리빈, 클로미펜, 시클로포스파미드, 다카바진, 다클리주마브, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데솔로렐린, 텍스라족산, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 드롤록시펜, 드롤스타놀론, 에델포신, 에플로르니틴, 에미테푸르, 에피루비신, 에피티오스타놀, 엠타플라틴, 에르비투스, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑세메스탄, 파드로졸, 피나스테라이드, 플록수리딘, 플루시토신, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루타민, 포메스탄, 포스카르벳, 포스페스트롤, 포테무스틴, 폴베스트란트, 게피티니브, 겐시타빈, 글리벡, 고세렐린, 구스페리무스, 헤르셉틴, 이다루비신, 이독수리딘, 이포스파미드, 이마티니브, 임프로술판, 인플릭시마브, 이리노데칸, 라노티드, 레트로졸, 레우프로렐린, 로바플라틴, 로무스틴, 벨팔란, 메르캅토푸린, 메토티렉세이트, 메투레데파, 미보플라틴, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리포스탐, 미토구아존, 미토라톨, 미토마이신, 미토잔트론, 미조리빈, 모텍사핀, 나트로그라스탐, 네바주마브, 네다플라틴, 닐루타민, 니무스틴, 옥트레오티드, 오르멜록시펜, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔리비주마브, 페가스파르가제, 페그필그라스탐, 펜테트레오티드, 펜토스타틴, 퍼포스파미드, 피포술판, 피라루비신, 플리카마이신, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 프로파게르마니움, 프로스피디움 클로라이드, 랄티트렉세드, 라니무스틴, 란피르나제, 라스부리카제, 라족산, 리투지마브, 리팜피신, 리트로술판, 로무스티드, 루복시스타우린, 사르그라마스탐, 사트라플라틴, 시로리무스, 소부족산, 스피로무스틴, 스트렙토조신, 타무지펜, 타소네르민, 테가푸르, 테모포르핀, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스톨라톤, 티오테파, 티말파신, 티

아미프린, 토포테칸, 토레미펜, 트라스투주마브, 트레오술판, 트리아지쿠온, 트리메트렉세이트, 트립토텔린, 트로포스파미드, 우레데과, 발루비신, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 보로졸을 들 수 있다.

- [0993] 당업자는 그의 전문 지식에 의거하여 공동 투여하는 추가의 치료제(들)의 총 일일 투여량(들) 및 투여 형태(들)를 알 것이다. 상기 총 일일 투여량(들)은 광범위하게 다양할 수 있다.
- [0994] 본 발명의 실행시에, 본 발명에 따른 화합물은 상기 언급한 이의 용도의 세부사항, 특징 또는 목적에 따라서 병용 치료시 표준 치료제, 특히 종래 기술에서 공지된 화학요법제 또는 상기 언급한 바와 같은 표적 특이적 항암제 1 이상과 별개로, 순차적으로, 동시에 또는 시차적으로(chronologically staggered) (예를 들어, 배합된 단위 투여 형태로서, 별개의 단위 투여 형태로서 또는 인접한 개별 단위 투여 형태로서, 고정 또는 비고정 배합물로서, 다성분 키트(kit-of-part)로서 또는 혼합물로서) 투여할 수 있다.
- [0995] 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 HDAC 억제제 치료에 반응성인 환자의 질환, 예컨대 상기 언급한 질환, 장애 또는 병, 특히 암을 치료, 예방 또는 호전시키기 위하여 발명에 따른 N-설포닐피롤 유도체 또는 이의 염인 제1 활성 성분, 종래 기술에서 공지된 표준 치료제, 특히 종래 기술에서 공지된 화학요법제 또는 표적 특이적 항암제, 예컨대 상기 언급한 제제 중 하나인 제2 활성 성분, 및 치료시 임의의 순서로 순차적으로, 별개로, 동시에 또는 시차적으로 사용하기 위한 약리학적 허용 담체, 희석제 및/또는 부형제를 임의로 포함하는 배합물 또는 약학 조성물이다.
- [0996] 상기 문맥에서, 본 발명은 또한, 예컨대 본원에서 언급한 질환의 치료에 있어서 치료시 별개로, 순차적으로, 동시에 또는 시차적으로 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물 1 이상인 제1 활성 성분, 및 종래 기술에서 공지된 표준 치료제 1 이상, 예를 들어 종래 기술에서 공지된 항암제, 예컨대 상기 언급한 항암제 1 이상인 제2 활성 성분을 포함하는 배합물에 관한 것이다.
- [0997] 본 발명에 따른 "배합물"은 고정 배합물, 비고정 배합물 또는 다성분 키트로서 존재할 수 있다.
- [0998] "고정 배합물"은 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 하나의 단위 투여량 또는 단일 제품 중 함께 존재하는 배합물로서 정의된다. "고정 배합물"의 하나의 예로서 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 동시 투여하기 위한 혼합물, 예컨대 제제 중 존재하는 약학 조성물이다. "고정 배합물"의 또다른 예는 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 혼합되지 않고 하나의 단위 중 존재하는 약학적 배합물이다.
- [0999] "다성분 키트"는 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 하나 초과와 단위 중 존재하는 배합물로서 정의된다. "다성분 키트"의 하나의 예는 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 별개로 존재하는 배합물이다. 상기 다성분 키트의 성분은 별개로, 순차적으로, 동시에 또는 시차적으로 투여할 수 있다.
- [1000] 본 발명에 따른 배합물 또는 다성분 키트의 제1 및 제2 활성 성분은 별개의 제제로 (즉, 서로 독립적으로) 제공하고, 이를 병용 치료시 동시에, 순차적으로, 별개로 또는 시차적으로 사용하기 위하여 함께 도입하거나; 패키지 지로 만들어 병용 치료시 동시에, 순차적으로, 별개로 또는 시차적으로 사용하기 위한 배합 팩의 별개의 성분으로서 함께 제공한다.
- [1001] 본 발명에 따른 배합물 또는 다성분 키트의 제1 및 제2 활성 성분의 약제 유형은 동일할 수 있고, 즉 상기 모든 성분을 별개의 정제 또는 캡슐로 제형화하거나, 상기 약제 유형은 상이하여 상이한 투여 형태, 예컨대 하나의 활성 성분은 정제 또는 캡슐로서 다른 활성 성분은 정맥내 투여용으로 제형화할 수 있다.
- [1002] 본 발명에 따른 배합물, 조성물 또는 키트의 제1 및 제2 활성 성분의 양은 히스톤 디아세틸라제의 억제에 반응성이거나 민감성인 질환, 특히 본원에서 언급된 질환 중 하나의 치료, 예방 또는 호전을 위한 치료적 유효량을 포함할 수 있다.
- [1003] 본 발명의 추가의 측면은, 예를 들어 HDAC 억제제 치료에 반응성인 환자의 질환, 예컨대 상기 언급한 질환, 장애 또는 병, 특히 암을 치료하기 위하여, 치료시 임의의 순서로 순차적으로, 별개로, 동시에 또는 시차적으로 사용하기 위한, 본 발명에 따른 N-설포닐피롤 유도체 또는 이의 염 1 이상, 및 종래 기술에서 공지된 표준 치료제 1 이상, 특히 본원에서 언급된 바와 같은 종래 기술에서 공지된 화학요법제 또는 표적 특이적 항암제 1 이상을 비고정 형태로 포함하는 배합물이다.
- [1004] 본 발명의 추가의 측면은 히스톤 디아세틸라제의 억제에 반응성이거나 민감성인 양성 종양 및 악성 종양 또는 세포 종양과는 다른 질환을 치료하기 위하여, 치료시 별개로, 순차적으로, 동시에 또는 시차적으로 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제인 제1 활성 성분 제제; 종래 기술에서 공지된 치료

제, 특히 항암제, 예컨대 상기 기재된 항암제 중 하나 및 약리학적 허용 담체 또는 희석제인 제2 활성 성분 제; 및 임의로 사용설명서를 포함하는 배합 제제, 예컨대 다성분 키트에 관한 것이다.

- [1005] 본 발명의 추가의 측면은, 예를 들어 히스톤 디아세틸라제의 억제에 반응성이거나 민감성인 장애, 예컨대 양성 종양 또는 악성 종양, 예를 들어 암을 치료하기 위한, 치료시 별개로, 순차적으로, 동시에 또는 시차적으로 사용하기 위한 상기 언급한 설폰닐피롤 유도체 또는 이의 염인 제1 활성 성분의 투여 단위, 종래 기술에 공지된 표준 치료제, 특히 항암제, 예컨대 상기 언급한 항암제 중 하나인 제2 활성 성분의 투여 단위, 및 임의로 사용 설명서를 포함하는 다성분 키트이다.
- [1006] 본 발명의 추가의 측면은 상기 언급한 질환, 특히 암을 치료하기 위하여, 치료시 동시에, 순차적으로 또는 별개로 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물 1 이상, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 1 이상 및 종래 기술에서 공지된 치료제 1 이상, 특히 종래 기술에서 공지된 항암제 1 이상, 또는 상기 치료제를 포함하는 약학 조성물 1 이상, 예컨대 상기 언급한 약학 조성물 1 이상을 포함하는 약학 제품이다. 임의로, 상기 약학 제품은 상기 치료에 사용하기 위한 사용설명서를 포함한다. 이와 관련하여, 본 발명은 또한 히스톤 디아세틸라제 억제 활성을 갖는, 본 발명에 따른 배합물, 조성물, 제형물, 제제 또는 키트에 관한 것이다.
- [1007] 본 발명의 추가의 측면은 본 발명에 따른 N-설폰닐피롤 유도체 또는 이의 염인 제1 활성 성분, 종래 기술에서 공지된 표준 치료제, 특히 종래 기술에서 공지된 화학요법제 또는 표적 특이적 항암제, 예컨대 상기 언급된 제제 중 하나인 제2 활성 성분, 및 임의로 약학적 허용 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합물로 포함하는 단위 투약 형태로서의 약학 조성물이다.
- [1008] 본 발명의 추가의 측면은 동시에, 순차적으로 또는 별개로 사용하기 위한 본 발명에 따른 1 이상의 화합물을 사용설명서 및 1 이상의 표준 치료제, 특히 항암제, 예컨대 상기 언급한 항암제와 함께 포함하는 시판용 패키지이다.
- [1009] 상기 언급한 약학 조성물, 배합물, 제제, 제형물, 키트, 제품 또는 패키지는 본 발명에 따른 화합물 1 초과 및/또는 종래 기술에서 공지된 치료제, 특히 상기 언급한 항암제 1 초과도 포함할 수 있다.
- [1010] 또한, 본 발명의 측면은 상기 언급한 바와 같은 약학적 배합물, 조성물, 제형물, 제제 또는 키트의 약리학적 활성이며 치료적으로 유효하고 허용가능한 양을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 병용 치료시 환자의 히스톤 디아세틸라제의 억제에 반응성이거나 민감성인 질환 및/또는 장애를 치료하는 방법이다.
- [1011] 본 발명의 추가의 측면은 본 발명에 따른 화합물 1 이상의 고정되거나 비고정된 약학적으로 활성이며 치료적으로 유효하고 허용가능한 양 및 종래 기술에서 공지된 치료제, 특히 항암제, 예컨대 상기 언급한 항암제 1 이상을 상기 환자에게 별개로, 순차적으로, 동시에 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자의 히스톤 디아세틸라제에 반응성이거나 민감성인 질환, 예컨대 상기 언급한 질환을 병용 치료법으로 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [1012] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 수술전 또는 수술후 암 치료에서 사용할 수 있다.
- [1013] 또한, 본 발명에 따른 화합물은, 특히 표준 방사 치료에 대하여 암을 감작시키는 경우, 방사 치료와 함께 사용할 수 있다.
- [1014] 본 발명에 따른 화합물, 배합물 및 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여는 종래 기술에서 일반적으로 허용되는 임의의 투여 방식으로 수행할 수 있다. 적절한 투여 방식의 예로서 정맥내, 경구, 코, 비경구, 국소, 경피 및 직장 투여를 들 수 있다. 경구 및 정맥내 전달이 바람직하다.
- [1015] 피부병의 치료를 위하여, 본 발명에 따른 N-설폰닐피롤 유도체는 특히 국소 투여에 적절한 약학 조성물의 형태로 투여한다. 약학 조성물의 제조를 위하여, 본 발명의 화합물(=활성 화합물)은 적절한 약학적 보조제와 혼합하고 더 처리하여 적절한 약제를 제공하는 것이 바람직하다. 적절한 약제의 예로서 분말, 에멀션, 현탁액, 분무액, 오일, 연고, 지방성 연고, 크림, 페이스트, 젤 또는 용액을 들 수 있다.
- [1016] 본 발명에 따른 약학 조성물은 그 자체로 공지되어 있는 방법에 의해 제조한다. 활성 화합물의 투여는 히스톤 디아세틸라제 억제제에 통상적인 양으로 수행한다. 이에 따라, 피부병 치료용 국소 투여 형태(예컨대, 연고)는 예를 들어 0.1 ~ 99% 농도의 활성 화합물을 함유한다. 통상적 투여량은, 전신 투여의 경우 p.o.는 1일당 0.2 ~ 30 mg/kg이고, i.v.는 시간당 0.3 ~ 30 mg/kg이다.
- [1017] 각 경우 필요한 활성 화합물의 최적의 투여법 및 약제의 지속 시간, 특히 최적의 투여량 및 투여 방식의 선택은

당업자가 그의 지식에 따라 결정할 수 있다.

[1018] **생물학적 검사**

[1019] HeLa 세포 핵으로부터 HDAC 활성의 분리

[1020] HDAC 활성은 Dignam 등에 의해 문헌(Nucl. Acids Res. 11, pp1475, 1983)에 원래 기재되어 있는 방법에 따라 핵 HeLa 추출물로부터 분리하였다. 간략히, HeLa 세포(벨기에 스넵 소재의 CIL SA)로부터 단리한 핵을 완충제 C(pH 7.9의 HEPES 20 mM, 25% v:v의 글리세롤, NaCl 0.42 M, MgCl₂ 1.5 mM, EDTA 0.2 mM, PefaBloc 0.5 mM 및 DTT 0.5 mM)에 재현탁하고 빙상에서 30분 동안 교반하였다. 원심분리한 후, 상청액을 4°C에서 5시간 동안 완충제 D(pH 7.4의 Tris HCl 40 mM, KCl 100 mM, EDTA 0.2 mM, DTT 0.5 mM 및 25% v:v의 글리세롤)에 대하여 투석하였다. 투석 및 원심분리 후, 상청액을 -80°C에서 분액으로 저장하고, 웨스턴 블롯 분석, 뿐만 아니라 하기에 기재된 바와 같은 효소 분석을 위하여 사용하였다.

[1021] rHDAC1의 단리

[1022] 플래그(flag) 에피토프와 융합된 인간 HDAC1은 Hek293 세포를 안정적으로 발현한다. 보충물 및 태아 하퇴 혈청 2%를 함유하는 DMEM 중 덩어리 배양한 후, 세포를 용해하고 플래그-HDAC1을 (Sigma Art. No. A-2220)에서 기재된 바와 같이 M2-아가로스 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제에 의한 분액을 웨스턴 블롯에 의해, 뿐만 아니라 하기에 기재된 바와 같은 효소 활성을 위해 분석하였다.

[1023] HDAC 활성의 형광측정 분석

[1024] HDAC 효소 활성 분석을 Wegener 등에 의해 문헌(Chem. & Biol. 10, 61-68, 2003)에서 기재된 바와 같이 수행하였다. 간략히, 1:100으로 희석된(=0.4 μl) HeLa 핵 추출물(클래스 I의 HDAC와 클래스 II의 HDAC의 혼합물) 40 μl, 효소 완충제(pH 8.1의 Tris HCl 1.5 mM, EDTA 0.25 mM, NaCl 250 mM, 10% v/v의 글리세롤) 20 μl 및 시험 화합물 1 μl를 96웰 마이크로타이타 플레이트의 웰에 넣고, 기질(Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; 25 μM의 최종 농도 및 100 μl의 최종 부피) 30 μl를 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 30°C에서 90분 동안 항온배양한 후, 종결 용액(pH 8의 Tris HCl 50 mM, NaCl 100 mM, 트립신 0.5 mg/ml 및 TSA 2 μM)을 첨가함으로써 반응을 종결하였다. 실온에서 40분 동안 더 항온배양한 후, 탈아세틸화된 펩티드의 트립신 절단에 의해 발생한 AMC(7-아미노-4-메틸 쿠마린)의 측량을 위하여 Wallac Victor 1420 멀티라벨 카운터(Ex 255 nm, Em 460 nm)를 사용하여 형광을 측정하였다. IC₅₀ 값을 측정하기 위하여, 시험 화합물이 없는 웰(1% DMSO, 음성 대조군)의 형광을 효소 활성 100%로 정하고 2 μM의 TSA를 갖는 웰(양성 대조군)의 형광을 효소 활성 0%로 정한다. 화합물의 HDAC 억제 활성에 대한 해당 IC₅₀ 값은 농도-효과 곡선으로부터 선형 회귀법에 의해 측정하였다.

[1025] 본 발명에 따른 선택 화합물에 대한 IC₅₀으로 표시된 HDAC 억제 활성은 하기 표 1에 기재되어 있고, 여기서 화합물 번호는 실시예 번호에 상응한다.

표 1

[1026]

HDAC 억제 효과(HeLa 핵 추출물로부터 분리한 HDAC 활성)		
화합물	IC ₅₀ (μM)	
1	이들 제시된 화합물의 IC ₅₀ 값은 0.0036 ~ 2.74의 범위임	
2		
3		
4		
7		
8		
9 ~ 28		이들 제시된 화합물의 IC ₅₀ 값은 0.002 ~ 40의 범위임

[1027] HEK293 세포 용리물로부터 단리한 재조합 플래그-HDAC1 단백질을 사용하여 HDAC1 효소 분석법을 약간 수정하여 실시하였다. 웰당 약 14 ng의 플래그-HDAC1을 6 μM의 Ac-NH-GGK(Ac)-AMC 기질과 함께 30°C에서 3시간 동안 항

온배양하였다. 반응의 종결 및 모든 추가의 단계는 HDAC 효소 활성원으로서의 HeLa 세포 핵 추출물에 대하여 기재한 바와 같이 수행하였다.

[1028] Hek293 세포 중 발현된 재조합 인간 HDAC1은 실시예 4, 5, 8 ~ 11, 25 및 28에 의하여 IC₅₀=0.95 nM로 억제되었다.

[1029] 세포 히스톤 H3의 과아세틸화 분석

[1030] 히스톤 디아세틸라제 억제제의 시험관내 세포 효능을 평가하기 위하여, 흑색 투명 바닥 96웰 플레이트 중 분석물을 장치하고 Cellomics "ArrayScan II" 플랫폼 상에서 히스톤 아세틸화를 정량적으로 측정하기 위해 사용하기 위하여 이를 최적화하였다. 상기 프로토콜은 토끼의 폴리클로날 항체를 사용하고, 상기 항체는 반대염색을 위해 사용한 Alexa Fluor 488 표지된 염소 항 토끼-IgG를 갖는 고정된 세포 상의 인간 히스톤 H3의 아세틸화된 리신 23에 특이적으로 결합한다(Braunger et al. AACR annual conference 2003, Abstract 4556). 태아 하퇴 혈청 10%를 함유하는 돌베코의 변형된 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium) 200 ml 중 HeLa 자궁경부암 세포(ATCC CCL-2)를 웰당 5x10³으로 1일째 패커드 뷰 플레이트에 부착하고 표준 세포 배양 조건 하에 24시간 동안 항온배양하였다. 2일째, 시험 화합물 2 μl(100 x 최종 농도)를 첨가하고 항온배양을 24시간 동안 더 지속하였다. 3일째, 배양 배지를 폐기하고 고정화 완충제(인산염 완충 식염수(PBS) 중 3.7% v:v의 포름알데히드) 100 μl를 첨가함으로써 부착된 세포를 실온에서 15분 동안 고정하였다. 고정화 완충제를 폐기하고 PBS로 1회 세정한 후, 투과화 완충제(NaCl 30.8 mM, Na₂HPO₄ 0.54 mM, KH₂PO₄ 0.31 mM, 5% v:v의 Triton X-100)를 실온에서 15분 동안 첨가함으로써 실온에서 투과화하였다. 투과화 완충제를 폐기하고 차폐 용액(0.05% v:v의 Tween 20 및 5% v:v의 유제 분말을 함유하는 PBS)을 웰당 100 μl로 실온에서 30분 동안 첨가한 후, 1차 항체(항-K23 히스톤 H3 항체, 세포 시그널링 번호 9674)(50 μl/웰)를 상기 차폐 용액에 첨가하였다. 37°C에서 1시간 동안 항온배양한 후, 웰을 세정 완충제(0.05% v:v의 Tween 20을 함유하는 PBS)로 실온에서 5분 동안 5회 세정한 후, 2차 항체(염소-항-토끼 Alexa Fluor 488; MoBiTec No. A-11008)(50 μl/웰)를 상기 차폐 용액에 첨가하였다. 37°C에서 30분 동안 더 항온배양한 후, 웰을 세정 완충제 100 μl로 실온에서 5분 동안 5회 세정하였다. 마지막으로, PBS를 웰당 100 μl로 첨가하고 Cellomics "ArrayScan II" 플랫폼에서 이미지 분석을 수행하였다. EC₅₀ 값을 계산하기 위하여, 기준 HDAC 억제제, 예컨대 SAHA 또는 NVP-LBH-589로 처리하거나 처리하지 않은 세포의 핵 형광을 양성 대조군 및 음성 대조군으로 각각 택하였다. EC₅₀ 측정을 위하여, 양성 세포의 백분율을 측정하고 농도-효과 곡선으로부터 비선형 회귀법에 의하여 EC₅₀을 계산하였다.

[1031] 본 발명에 따른 선택 화합물에 대한 EC₅₀ 값으로 표현된 히스톤 과아세틸화 세포 효능은 하기 표 2에 기재되어 있고, 여기서 화합물 번호는 실시예의 번호에 상응한다.

표 2

[1032]

HeLa 자궁경부암 세포 중 히스톤 H3K ²³ 의 과아세틸화의 유도	
화합물	EC ₅₀ (μM)
1	이들 제시된 화합물의 EC ₅₀ 값은 2.15 ~ 51.3의 범위임
2	
3	
4	
7	
8	
9, 10 및 27	

[1033] 세포의 세포독성 분석

[1034] 본원에서 기재된 히스톤 디아세틸라제 억제성 화합물의 증식 방지 활성은 알라마 블루(레사주린) 세포 생존율 분석법에 의하여 HeLa 자궁경부암 세포주(ATCC CCL2)에 대하여 측정하였다(O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). 레사주린은 세포의 디히드로게나제 활성에 의해 형광성 레소루핀(resorufin)으로 환원되고, 이는 생존하는 증식성 세포의 존재를 나타낸다. 시험 화합물을 디메틸설폭시드(DMSO)에 10 mM 용액으로서 용해

하고, 이어서 반 대수 단계에서 희석하였다. HeLa 세포를 웰당 200 μl 의 부피와 웰당 3000 세포의 밀도로 96 웰의 평바닥 플레이트에 부착하였다. 부착하고 24시간이 지난 후, 화합물 희석액 각 1 μl 를 96 웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 각 화합물 희석액을 4회 시험하였다. 미처리 대조군 세포를 함유하는 웰에 0.5% v:v의 DMSO를 함유하는 DMEM 200 μl 를 채웠다. 그 후, 세포를 5%의 이산화탄소를 함유하는 가습 대기 중 37°C에서 48시간 동안 물질과 함께 항온배양하였다. 세포의 생존율을 측정하기 위하여, 레사주린 용액 200 μl (시그마; 90 mg/l)를 첨가하였다. 37°C에서 4시간 동안 항온배양한 후, 544 nm에서의 흡광율 및 590 nm에서의 발광율로서 형광을 측정하였다. 세포 생존율 측정을 위하여, 미처리 세포의 발광율을 생존율 100%로 정하고 처리된 세포의 발광율을 미처리 세포의 값에 대한 상대값으로 표시하였다. 생존율은 % 값으로 표시하였다. 세포독성 활성화에 있어서 화합물의 해당 IC₅₀ 값은 농도-효과 곡선으로부터 선형 회귀법에 의해 계산하였다.

[1035] 본 발명에 따른 선택 화합물의 IC₅₀ 값으로 표시된 증식 방지/세포독성 효능은 하기 표 3에 기재되어 있고, 여기서 화합물 번호는 실시예 번호에 상응한다.

표 3

[1036]

HeLa 자궁경부암 세포의 세포독성	
화합물	IC ₅₀ (μM)
1	이들 제시된 화합물의 IC ₅₀ 값은 0.8 ~ 21.6의 범위임
2	
3	
4	
7	
8	
9 ~ 28	이들 제시된 화합물의 IC ₅₀ 값은 0.07 ~ 5의 범위임

[1037] 아포토시스 유도

[1038] 아포토시스 유도는 ELISA(독일, 만하임 소재의 로쉐 바이오케미칼스사 제품, 물품 번호 1774425)에 의하여 세포 사멸을 검출함으로써 측정하였다. A549 NSCLC 세포를 96웰 평바닥 플레이트에 웰당 3 x 10³ 세포의 밀도로 총 부피가 웰당 100 μl 가 되도록 부착하였다. 24시간 동안 부착한 후, DMEM 중 화합물 희석액 각 1 μl 를 각 웰에 총 부피 100 μl 로 첨가하였다. 각 화합물 희석액을 적어도 3회 시험하였다. 미처리 대조군 세포를 함유하는 웰에 0.5 부피%의 DMSO를 함유하는 DMEM 200 μl 를 채웠다. 세포를 5%의 이산화탄소를 함유하는 가습 대기 중 37°C에서 48시간 동안 시험 화합물과 함께 항온배양하였다. 아포토시스 유도에 대한 양성 대조군으로서, 세포를 시스플라틴(독일, 키르크자르텐 소재의 그라이 파마슈티칼스사 제품) 50 μM 로 처리하였다. 그 후, 배지를 제거하고, 세포를 용해 완충제 200 μl 에 용해하였다. 제조업체에 의해 기재된 바와 같이 원심분리한 후, 세포 용해물 10 μl 를 프로토콜에서 기재된 바와 같이 처리하였다. 아포토시스 정도를 하기와 같이 측정하였다: 시스플라틴 50N μM 로 처리한 세포 용해물의 405 nm에서의 흡광율을 100 cpu(시스플라틴 단위)로 정하는 반면, 0.0의 405 nm에서의 흡광율을 0.0 cpu로 정하였다. 아포토시스의 정도는 시스플라틴 50 μM 로 처리한 세포 용해물에 의해 도달한 cpu 100 값에 대한 cpu 상대치로서 표시하였다.

[1039] 상기 분석에서 시험한 본 발명에 따른 화합물은 상기 분석에서 시험시에 아포토시스 유도 효과를 가질 것으로 예상된다.