



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0068007
(43) 공개일자 2025년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 239/08 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61K 31/166 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01) C07D 333/18 (2006.01)
G01N 33/50 (2017.01)

(52) CPC특허분류

C07C 239/08 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2023-0153610

(22) 출원일자 2023년11월08일

심사청구일자 2023년11월08일

(71) 출원인

계명대학교 산학협력단

대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교
산학협력관 201호(신당동)

(72) 발명자

서영호

대구광역시 수성구 청수로 261, 1410동 1301호 (황금동, 캐슬골드파크 4단지)

(74) 대리인

특허법인태백

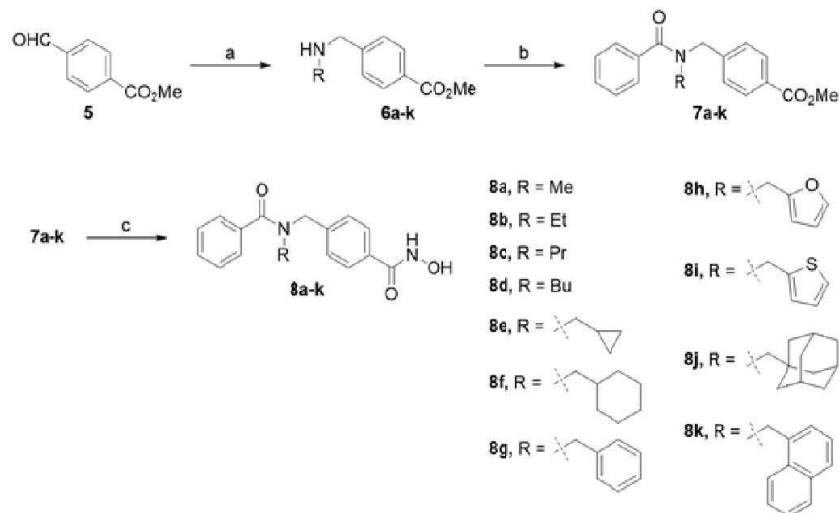
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 새로운 HDAC6 선택적 억제제 화합물

(57) 요약

본 발명은 신규한 히스톤 탈아세틸효소 억제제 및 이의 의학적 용도에 관한 것으로, HDAC의 활성을 억제시키는 것으로 더 자세히는 HDAC6를 특이적으로 억제하여 암세포 증식을 억제하는 효과를 나타내는 것이 확인됨에 따라, 상기 신규한 억제제는 HDAC 억제제로 제공되어 HDAC과 관련된 암질환에 효과적인 치료제로 제공될 수 있다.

대표도 - 도1b



(52) CPC특허분류

A61K 31/166 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 307/52 (2013.01)
C07D 333/18 (2013.01)
G01N 33/50 (2013.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711192511
과제번호	2022R1A2C1010771
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	후생유전조절인자 저해제 및 단백질 분해제 개발에 관한 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	계명대학교
연구기간	2023.03.01 ~ 2024.02.29

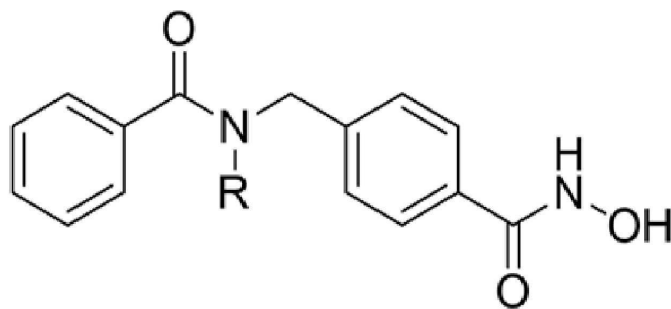
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R은 수소, (C1-C10)알킬, -(C1-C10)알킬렌-(C3-12)사이클로알킬 및 -(C1-C10)알킬렌-Ar 중 하나이고,

상기 Ar은 (C6-C10)아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10 원자의 헤테로고리화합물임.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 화학식 1에서, R은 수소, (C1-C5)알킬, -(C1-C3)알킬렌-(C3-10)사이클로알킬 및 -(C1-C3)알킬렌-Ar 중 하나이고, 상기 Ar은 (C6-C10)아릴 또는 O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10 원자의 헤테로고리화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 화학식 1에서, R은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -CH₂-(C3-10)사이클로알킬 및 -CH₂-Ar 중 하나이고, 상기 Ar은 벤젠, 나프틸, 퓨란 및 티오펜 중 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물:

(1) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-메틸벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-methylbenzamide);

(2) N-에틸-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-ethyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);

(3) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-프로필벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-propylbenzamide);

- (4) N-부틸-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-butyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);
- (5) N-(사이클로프로필메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(cyclopropylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);
- (6) N-(사이클로헥실메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(cyclohexylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);
- (7) N-벤질-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-benzyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);
- (8) N-(퓨란-2-일메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(furan-2-ylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);
- (9) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-(티오펜-2-일메틸)벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)benzamide);
- (10) N-(아다만탄-1-일메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(adamantan-1-ylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide); 및
- (11) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-(나프탈렌-1-일메틸)벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamide).

청구항 5

청구항 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 암 질환은 HDAC (Histone deacetylases) 활성화에 의해 발생하는 암 질환인 것을 특징으로 하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 암 질환은 유방암, 삼중음성유방암 (TNBC), 자궁경부암, 폐암, 췌장암, 결장암, 골암, 피부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 중추신경계 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 선종으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

청구항 5에 있어서, 상기 약학 조성물은 HDAC 6(Histone deacetylases 6) 활성을 특이적으로 억제하는 것을 특징으로 하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

청구항 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 개선 또는 예방용 건강기능식품 조성물.

청구항 10

청구항 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 HDAC 6(Histone deacetylases 6) 활성 억제용 시약 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 새로운 HDAC6 선택적 억제제 화합물을 제공한다.

배경기술

[0002] 히스톤 탈아세틸효소 (Histone deacetylases; HDACs)는 보조억제자(corepressors)나 다중-단백질 전사복합체 (multi-protein transcriptional complexes)들에 의해 유전자 프로모터에 붙을 수 있으며, 그곳에서 DNA에 직접 결합하지 않고 크로마틴 (chromatin) 변형을 통해 전사를 조절한다.

[0003] 이러한 HDAC 효소는 다수의 세포 과정의 조절에 관여하는 데, 히스톤 아세틸전환효소(HAT) 및 HDAC 효소는 히스톤 단백질의 N-말단에서 라이신 잔기를 아세틸화하거나 탈아세틸화하여 전사 활성화에 영향을 미치며, α -튜불린, Hsp90, p53, c-Myc, NF- κ B 및 E2F와 같은 최소 50개의 비히스톤 단백질의 전사 후 아세틸화를 조절하는 것으로 알려져 있다.

[0004] 최근에는 히스톤 탈아세틸효소 (Histone deacetylases; HDACs)가 신경계 질환을 야기할 수 있다고 보고되어 짐에 따라, 다양한 질병들에 대한 중요한 약제학적 타겟으로 주목받고 있다.

[0005] 이와 같은 대부분의 HDAC 억제제는 주로 혈액 악성종양 치료제로 개발되었으나, 더 효과적으로 적용될 수 있는 HDAC 억제제의 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 1. 대한민국 등록특허 10-2023845호.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 신규 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 제공하는 데에 있다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데에 있다.

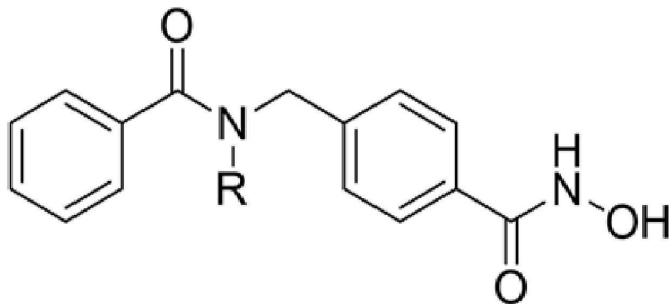
[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 HDAC 6(Histone deacetylases 6) 활성 억제용 시약 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 제공한다.

[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] 상기 화학식 1에서, R은 수소, (C1-C10)알킬, -(C1-C10)알킬렌-(C3-12)사이클로알킬 및 -(C1-C10)알킬렌-Ar 중 하나이고, 상기 Ar은 (C6-C10)아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10 원자의 헤테로고리화합물 일 수 있다.

[0015] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0016] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 HDAC 6(Histone deacetylases 6) 활성 억제용 시약 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0018] 본 발명은 신규 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물 및 이의 암 질환 치료용 조성물에 관한 것으로, HDAC의 활성을 억제시키고, 암세포 증식을 억제하는 효과를 나타내는 것이 확인됨에 따라, 유용한 암질환 치료제로 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1a는 4-(벤즈아미도메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 (4-(Benzamidomethyl)-N-hydroxybenzamide ; 이하, 화합물 4라함)의 합성 모식도를 나타낸다.

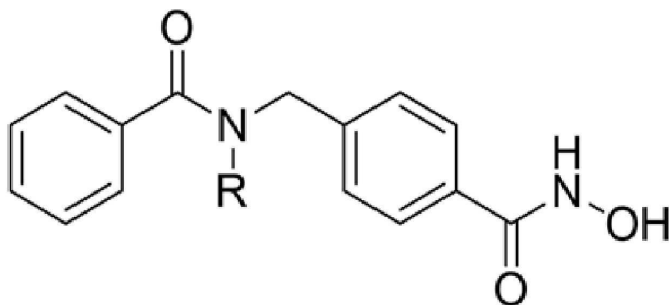
도 1b는 신규화합물 합성 모식도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0022] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 제공한다.

[0023] [화학식 1]



[0024]

[0025] 상기 화학식 1에서, R은 수소, (C1-C10)알킬, -(C1-C10)알킬렌-(C3-12)사이클로알킬 및 -(C1-C10)알킬렌-Ar 중

하나이고, 상기 Ar은 (C6-C10)아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10 원자의 헤테로고리화합물 일 수 있다.

[0026] 상기 화학식 1에서, R은 수소, (C1-C5)알킬, -(C1-C3)알킬렌-(C3-10)사이클로알킬 및 -(C1-C3)알킬렌-Ar 중 하나이고, 상기 Ar은 (C6-C10)아릴 또는 O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10 원자의 헤테로고리화합물일 수 있다.

[0027] 상기 화학식 1에서, R은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, -CH₂-(C3-10)사이클로알킬 및 -CH₂-Ar 중 하나이고, 상기 Ar은 벤젠, 나프틸, 퓨란 및 티오펜 중 하나 일 수 있다.

[0028] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 일 수 있다.

[0029] (1) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-메틸벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-methylbenzamide);

[0030] (2) N-에틸-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-ethyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);

[0031] (3) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-프로필벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-propylbenzamide);

[0032] (4) N-부틸-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-butyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);

[0033] (5) N-(사이클로프로필메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(cyclopropylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);

[0034] (6) N-(사이클로헥실메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(cyclohexylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);

[0035] (7) N-벤질-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-benzyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);

[0036] (8) N-(퓨란-2-일메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(furan-2-ylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide);

[0037] (9) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-(티오펜-2-일메틸)벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)benzamide);

[0038] (10) N-(아다만탄-1-일메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(adamantan-1-ylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide); 및

[0039] (11) N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-(나프탈렌-1-일메틸)벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamide).

[0041] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0042] 상기 암 질환은 HDAC (Histone deacetylases) 활성에 의해 발생하는 암 질환 일 수 있다.

[0043] 상기 암 질환은 유방암, 삼중음성유방암 (TNBC), 자궁경부암, 폐암, 췌장암, 결장암, 골암, 피부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 중추신경계 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 선종으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0044] 상기 약학 조성물은 HDAC 6(Histone deacetylases 6) 활성을 특이적으로 억제할 수 있다.

[0045] 본 발명의 다른 구체예에서, 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제,

붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

[0046] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0047] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.

[0048] 본 발명에 따른 유효성분의 투여량은 대상체의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 투여량이 0.01 mg/kg 내지 200 mg/kg, 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 200 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[0050] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0051] 상기 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산염류에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[0052] 그밖에 천연 과일 주스, 합성 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 건강기능식품 조성물은 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 껌류, 아이스크림류, 스포, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알코올 및 비타민 복합제 중 어느 하나의 형태일 수 있다.

[0053] 또한, 상기 건강기능식품은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, "식품첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정 이 없는 한 식품의약품안전청에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반 시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0054] 상기 "식품첨가물공전"에 수재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고형색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류 첨가 알칼리제, 보존료제제, 타르색소 제제 등의 혼합 제제류 등을 들 수 있다.

[0055] 이때, 건강기능식품을 제조하는 과정에서 식품에 첨가되는 유효성분은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있으며, 바람직하게는 식품 100 중량부에 1 중량부 내지 90 중량부 포함되도록 첨가될 수 있다.

[0057] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 입체이성질체에서 선택된 화합물을 유효성분으로 포함하는 HDAC 6(Histone deacetylases 6) 활성 억제용 시약 조성물을 제공한다.

[0059] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예 등은 본

발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예 등에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예 등은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0061] [실시예 1] 일반적인 방법 및 재료

[0062] 모든 시약과 용매는 상용 공급업체로부터 구입하여 추가 정제 없이 사용했다. 수분에 민감한 화합물을 다루는 모든 실험은 아르곤 분위기에서 수행되었다. 감압 농축 또는 용매 제거는 회전 증발기를 사용하여 수행하였다. 분석용 박층 크로마토그래피는 미리 코팅된 실리카겔 F254 TLC 플레이트(E, Merck)에서 UV 광하에서 시각화하거나 요오드를 사용한 염색을 통해 수행되었다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카 (Merck Silica Gel 40-63 μ m)에서 중압 하에 수행하거나 미리 포장된 실리카겔 카트리지 (Biotage SNAP HP-Sil)를 사용하여 중압 액체 크로마토그래피 (MPLC, Biotage Isolera One 기기)로 수행했다. NMR 분석은 Jeol Resonance에서 제작한 JNM-ECZ500R(500MHz)을 사용하여 수행하였다. 화학적 이동은 백만분율 (δ) 단위로 보고되었다. 샘플 용매의 중수소 잠금 신호는 기준으로 사용되었으며, 결합 상수 (J)는 헤르츠 (Hz) 단위로 제공되었다. 분할 패턴 약어는 다음과 같다. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; dd, doublet of doublet; td, triplet of doublet; m, multiplet. MS 분석은 Agilent 1290 Infinity LC(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)와 함께 Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS 시스템을 사용하여 수행되었다.

[0064] [실시예 2] 화합물 합성

[0065] (1) 화합물의 합성 개괄 (도 1)

[0066] 모든 표적 화합물의 합성 경로는 도 1a 및 1b를 통해 설명되어 있다.

[0067] 화합물 4의 합성은 메탄올 중 염화 티오닐을 사용하여 시판되는 4-아미노메틸 벤조산 (4-aminomethyl benzoic acid; 이하, 화합물 1이라함)으로부터 메틸 에스테르 2를 제조하는 것으로 시작되었다. DIPEA가 있는 상태에서 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(aminomethyl)benzoate; 이하, 화합물 2라함)와 벤조산의 EDC 매개 아미드 커플링 반응으로 메틸 4-(벤즈아미도메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(benzamidomethyl)benzoate; 이하, 화합물 3이라함)이 생성되었다. 마지막으로, 수산화칼륨이 있는 상태에서 화합물 3을 하이드록실아민으로 처리하면서 화합물 4를 합성하였다.

[0068] 신규 화합물들의 합성은 도 1b에 나타나 있다. 다양한 1차 아민을 사용한 메틸 4-포르밀 벤조에이트 (methyl 4-formyl benzoate; 이하, 화합물 5라함)의 환원적 아민화는 화합물 6a 내지 6k를 성공적으로 제공했다. 화합물 6a 내지 6k를 가지고 각각 EDC 및 DIPEA 존재 하에서 벤조산과 아미드 커플링 반응을 수행하여 화합물 7a 내지 7k를 제공했다. 마지막으로, 7a 내지 7k의 신규 화합물들로의 합성은 수산화칼륨 존재 하에 히드록실아민을 사용하여 45 내지 52 % 수율로 완료되었다.

[0070] (2) 화합물 2의 합성

[0071] 4-아미노메틸 벤조산 (6.62 mmol)이 용해된 MeOH (14 mL) 용액에 SOCl_2 (13.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 °C에서 12시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축하였다. 이어서, EtOAc (100 mL) 및 NaHCO_3 수용액 (100 mL)을 첨가하였다. 수성상을 EtOAc (2x100mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 화합물 2를 90 % 수율로 얻었다.

[0072] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0074] (3) 화합물 6a 내지 6k의 합성을 위한 일반적인 절차

[0075] 화합물 5 (4.87 mmol)가 용해된 MeOH (10 mL) 용액에 상응하는 아민 (7.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 NaBH_4 를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데우고 12시간 동안 교반하였다.

EtOAc 및 물을 첨가하기 전에 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 수성상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MPLC로 정제하여 화합물 6a 내지 6k를 60 내지 90 % 수율로 얻었다.

[0077] 메틸 4-((메틸아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((methylamino)methyl)benzoate; 화합물 6a)

[0078] 60% yield. $R_f=0.11(9:1\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.72 (s, 2H).

[0080] 메틸 4-((에틸아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((ethylamino)methyl)benzoate; 화합물 6b)

[0081] 73% yield. $R_f=0.22(9:1\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.69 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0083] 메틸 4-((프로필아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((propylamino)methyl)benzoate; 화합물 6c)

[0084] 87% yield. $R_f=0.38(8:2\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.52 (td, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0086] 메틸 4-((부틸아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((butylamino)methyl)benzoate; 6d)

[0087] 80% yield. $R_f=0.29(8:2\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.47 - 1.52 (m, 2H), 1.35 (td, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0089] 메틸 4-(((사이클로프로필메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(((cyclopropylmethyl)amino)methyl)benzoate; 화합물 6e)

[0090] 90% yield. $R_f=0.28(6:4\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 1H), 0.95 - 1.00 (m, 1H), 0.46 - 0.50 (m, 2H), 0.10 (q, J = 5.0 Hz, 2H).

[0092] 메틸 4-(((사이클로헥실메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(((cyclohexylmethyl)amino)methyl)benzoate; 화합물 6f)

[0093] 86% yield. $R_f=0.29(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.43 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 5H), 1.42 - 1.50 (m, 2H), 1.12 - 1.26 (m, 3H), 0.86 - 0.93 (m, 2H).

[0095] 메틸 4-((벤질아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((benzylamino)methyl)benzoate; 화합물 6g)

[0096] 80% yield. $R_f=0.27(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J

= 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.65 (s, 1H).

[0098] 메틸 4-(((퓨란-2-일메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(((furan-2-ylmethyl)amino)methyl)benzoate; 화합물 6h)

[0099] 80% yield. $R_f=0.21(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.40 (m, 3H), 6.31 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.86 (s, 1H).

[0101] 메틸 4-(((티오펜-2-일메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(((thiophen-2-ylmethyl)amino)methyl)benzoate; 화합물 6i)

[0102] 63% yield. $R_f=0.29(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 6.91 - 6.96 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 1.77 (s, 1H).

[0104] 메틸 4-(((아다만탄-1-일메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(((adamantan-1-ylmethyl)amino)methyl)benzoate; 화합물 6j)

[0105] 78% yield. $R_f=0.22(1:9\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.70 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.37 (d, J = 17.8 Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 167.21, 146.60, 129.72, 128.70, 127.86, 77.42, 77.16, 76.91, 62.20, 54.33, 52.10, 40.97, 37.34, 33.57, 28.69, 28.57.

[0107] 메틸 4-(((나프탈렌-1-일메틸)아미노)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(((naphthalen-1-ylmethyl)amino)methyl)benzoate; 화합물 6k)

[0108] 60% yield. $R_f=0.14(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.83 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 167.15, 145.69, 135.52, 133.99, 131.90, 129.84, 129.02, 128.82, 128.20, 128.05, 126.34, 126.22, 125.78, 125.45, 123.77, 77.38, 77.12, 76.87, 53.34, 52.15, 50.97.

[0110] (4) 화합물 3 및 화합물 7a 내지 7k의 합성을 위한 일반적인 절차

[0111] 화합물 2 또는 화합물 6a 내지 6k 및 벤조산 (3.61 mmol)이 용해된 DMF (10 mL) 용액에 EDC (7.21 mmol) 및 DIPEA (3.97 mmol)를 첨가하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후 EtOAc (120 mL) 및 물 (150 mL)을 첨가하였다. 수성상을 EtOAc (2x100mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MPLC로 정제하여 화합물 3 또는 화합물 7a 내지 7k를 40 내지 65% 수율로 얻었다.

[0113] 메틸 4-(벤즈아미도메틸)벤조에이트 (Methyl 4-(benzamidomethyl)benzoate; 화합물 3)

- [0114] 52% yield. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).
- [0116] 메틸 4-((N-메틸벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-methylbenzamido)methyl)benzoate; 화합물 7a)
- [0117] 72% yield. $R_f=0.25$ (3:7ethylacetate:hexanes). ($^1\text{H-NMR}$ signalsofcis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 44:56 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)rotamericmixture: δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 7H), 4.81 and 4.56 (2 br s, 2H, rotamer), 3.92 (s, 3H), 3.05 and 2.88 (2 br s, 3H, rotamer).
- [0119] 메틸 4-((N-에틸벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-ethylbenzamido)methyl)benzoate; 화합물 7b)
- [0120] 83% yield. $R_f=0.27$ (3:7ethylacetate:hexanes). ($^1\text{H-NMR}$ signalsofcis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 40:60 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)rotamericmixture: δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 7H), 4.82 and 4.55 (2 br s, 2H, rotamer), 3.92 (s, 3H), 3.52 and 3.23 (2 br s, 2H, rotamer), 1.21 and 1.07 (2 br s, 3H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ 172.12, 166.96, 143.03, 136.53, 130.15, 129.68, 129.46, 128.67, 127.97, 126.79, 126.55, 77.42, 77.16, 76.91, 52.27, 47.15, 43.44, 40.11, 13.90, 12.11.
- [0122] 메틸 4-((N-프로필벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-propylbenzamido)methyl)benzoate; 화합물 7c)
- [0123] 77% yield. $R_f=0.20$ (2:8ethylacetate:hexanes). ($^1\text{H-NMR}$ signalsofcis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 42:58 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)rotamericmixture: δ 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.23 (m, 7H), 4.82 and 4.55 (2 br s, 2H, rotamer), 3.91 (s, 3H), 3.43 and 3.13 (2 br s, 2H, rotamer), 1.67 and 1.51 (2 br s, 2H, rotamer), 0.94 and 0.70 (2 br s, 3H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ 172.35, 172.23, 166.95, 166.79, 142.98, 142.48, 136.50, 130.09, 129.59, 129.35, 128.61, 127.91, 126.74, 126.59, 77.16, 76.92, 52.48, 52.26, 50.37, 47.40, 46.70, 21.65, 20.35, 11.45, 11.06.
- [0125] 메틸 4-((N-부틸벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-butylbenzamido)methyl)benzoate; 화합물 7d)
- [0126] 40% yield. $R_f=0.22$ (2:8ethylacetate:hexanes). ($^1\text{H-NMR}$ signalsofcis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 42:58 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)rotamericmixture: δ 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 7H), 4.82 and 4.55 (2 br s, 2H, rotamer), 3.92 (s, 3H), 3.46 and 3.15 (2 br s, 2H, rotamer), 1.62 and 1.47 (2 br s, 2H, rotamer), 1.36 and 1.10 (2 br s, 2H, rotamer), 0.94 and 0.74 (2 br s, 3H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ 172.23, 166.83, 136.58, 130.16, 129.65, 128.64, 127.99, 126.80, 126.65, 77.41, 77.16, 76.90, 52.29, 48.52, 47.48, 44.99, 30.51, 20.33, 19.79, 14.01, 13.68.
- [0128] 메틸 4-((N-(사이클로프로필메틸)벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-(cyclopropylmethyl)benzamido)methyl)benzoate; 화합물 7e)

[0129] 94% yield. $R_f=0.26(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signal of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 39:61 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ rotameric mixture: δ 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 7H), 4.98 and 4.70 (2 br s, 2H, rotamer), 3.92 (s, 3H), 3.40 and 3.07 (2 br s, 2H, rotamer), 1.06 and 0.84 (2 br s, 1H, rotamer), 0.46 (br s, 2H), 0.20 and 0.05 (2 br s, 2H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.97, 166.66, 142.93, 142.34, 136.24, 129.86, 129.46, 129.26, 129.06, 128.43, 128.21, 127.55, 126.55, 77.16, 76.90, 53.17, 52.17, 51.99, 48.77, 47.34, 9.90, 9.16, 3.76.

[0131] 메틸 4-((N-(사이클로헥실메틸)벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-(cyclohexylmethyl)benzamido)methyl)benzoate; 화합물 7f)

[0132] 40% yield. $R_f=0.28(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signal of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 50:50 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ rotameric mixture: δ 8.01 (dd, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.53 - 7.18 (m, 7H), 4.82 and 4.56 (2 br s, 2H, rotamer), 3.92 (s, 3H), 3.32 and 3.04 (2 br d, $J = 6.0$ Hz, 2H, rotamer), 1.82 - 1.51 (m, 6H), 1.27 - 1.02 (m, 4H), 0.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.66, 172.54, 166.93, 166.74, 142.92, 142.45, 136.62, 130.08, 129.53, 129.42, 128.60, 128.51, 128.00, 127.03, 126.75, 126.54, 77.41, 77.16, 76.90, 54.69, 53.17, 52.22, 50.58, 47.38, 36.16, 35.96, 30.93, 30.60, 26.48, 26.22, 25.95, 25.80.

[0134] 메틸 4-((N-벤질벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-benzylbenzamido)methyl)benzoate; 화합물 7g)

[0135] 84% yield. $R_f=0.25(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signal of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 46:54 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ rotameric mixture: δ 8.03 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 - 7.14 (m, 12H), 4.74 and 4.71 (2 br s, 2H, rotamer), 4.45 and 4.42 (2 br s, 2H, rotamer), 3.93 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.45, 166.96, 166.79, 142.36, 141.91, 136.71, 136.18, 135.95, 130.15, 129.95, 129.76, 129.54, 129.04, 128.93, 128.74, 128.53, 128.35, 127.94, 127.82, 127.16, 127.02, 126.82, 77.41, 77.16, 76.90, 52.29, 52.04, 51.50, 47.34, 46.92.

[0137] 메틸 4-((N-(퓨란-2-일메틸)벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-(furan-2-ylmethyl)benzamido)methyl)benzoate; 화합물 7h)

[0138] 69% yield. $R_f=0.25(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signal of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 39:61 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ rotameric mixture: δ 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19 - 7.56 (m, 8H), 6.09 - 6.27 (m, 2H), 4.28 - 4.73 (m, 4H), 3.86 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ 171.93, 166.66, 150.15, 149.37, 142.80, 142.35, 142.23, 141.78, 135.60, 129.88, 129.78, 129.42, 129.21, 128.46, 128.05, 127.00, 126.72, 110.32, 109.12, 77.42, 77.16, 76.91, 52.01, 51.89, 47.11, 45.32, 40.59.

[0139]

[0140] 메틸 4-((N-(티오펜-2-일메틸)벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-(thiophen-2-ylmethyl)benzamido)methyl)benzoate; 화합물 7i)

[0141] 58% yield. $R_f=0.26(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 39:61 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ rotameric mixture: δ 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 – 7.52 (m, 6H), 7.26 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.80 – 6.95 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 172.10, 166.83, 142.27, 141.86, 139.17, 135.71, 130.26, 130.07, 129.79, 128.75, 128.40, 127.48, 127.00, 126.84, 126.09, 125.84, 77.42, 77.16, 76.91, 52.30, 51.49, 47.26, 46.70, 42.66.

[0143] 메틸 4-((N-(아다만탄-1-일메틸)벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-(adamantan-1-ylmethyl)benzamido)methyl)benzoate; 화합물 7j)

[0144] 48% yield. $R_f=0.31(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 21:79 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ rotameric mixture: δ 7.96 (2 br d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 – 7.10 (m, 7H), 4.92 and 4.66 (2 br s, 2H, rotamer), 3.91 (s, 3H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.75 – 1.51 (m, 13H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 167.85, 135.20, 131.44, 130.14, 129.67, 128.71, 128.66, 126.97, 126.88, 126.73, 77.41, 77.16, 76.90, 56.35, 55.72, 52.30, 51.48, 41.50, 40.45, 37.06, 36.91, 34.17, 28.50, 28.35.

[0146] 메틸 4-((N-(나프탈렌-1-일메틸)벤즈아미도)메틸)벤조에이트 (Methyl 4-((N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamido)methyl)benzoate; 화합물 7k)

[0147] 95% yield. $R_f=0.20(2:8\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 50:50 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ rotameric mixture: δ 7.84–8.15 (m, 5H), 7.35 – 7.55 (m, 10H), 7.16 (s, 1H), 4.33 – 5.20 (m, 4H), 3.93 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 172.27, 166.79, 141.92, 136.48, 136.07, 134.05, 133.85, 131.96, 131.79, 131.57, 131.31, 130.22, 129.94, 129.69, 128.96, 128.73, 128.57, 128.21, 127.86, 126.92, 126.73, 126.55, 126.38, 126.23, 125.93, 125.50, 125.34, 125.20, 124.23, 123.90, 123.75, 122.30, 77.41, 77.16, 76.90, 63.70, 52.30, 51.07, 50.03, 47.76, 45.29.

[0149] (5) 화합물 4 또는 신규 화합물의 합성을 위한 일반적인 절차

[0150] $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (53.5 mmol)이 용해된 MeOH (5 mL)에 KOH (53.5 mmol)가 용해된 MeOH (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 15분 동안 교반하였다. 침전된 KCl을 여과한 후 여과액을 반응에 사용하였다. 상기 제조된 NH_2OH 용액 (10 mL)을 화합물 3 또는 7a 내지 7k (1.2 mmol)가 용해된 MeOH (10 mL)에 0 °C에서 첨가했다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 3 N HCl을 사용하여 pH 7로 중화하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축하고, MPLC로 정제하여 화합물 4 또는 신규 화합물들을 45 내지 52% 수율로 얻었다.

[0152] 4-(벤즈아미도메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 (4-(Benzamidomethyl)-N-hydroxybenzamide; 화합물 4)

[0153] 52% yield. $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$ δ 11.19 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (dt, $J = 31.7, 7.3$ Hz, 3H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H).

- [0155] N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-메틸벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-methylbenzamide; 이하, 화합물 8a라함)
- [0156] 45% yield. $R_f=0.11(8:2\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 40:60 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)\text{rotameric mixture}$: δ 11.22 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 7H), 4.70 and 4.49 (2 br s, 2H, rotamer), 2.89 and 2.83 (2 br s, 3H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$ δ 170.44, 164.08, 140.68, 136.22, 131.77, 129.54, 128.42, 127.51, 127.27, 126.91, 126.61, 126.49, 53.90, 49.70, 40.02, 39.86, 39.69, 39.52, 39.36, 39.18, 39.02, 37.08, 32.83. ESI MS (m/z) 307.04 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
- [0158] N-에틸-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-ethyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide; 이하, 화합물 8b라함)
- [0159] 49% yield. $R_f=0.20(8:2\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 35:65 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)\text{rotameric mixture}$: δ 11.21 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 7H), 4.71 and 4.48 (2 br s, 2H, rotamer), 3.35 and 3.14 (2 br s, 2H, rotamer), 1.10 and 0.99 (2 br s, 3H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$ δ 171.34, 164.99, 141.81, 137.20, 132.12, 129.81, 129.02, 127.87, 127.68, 127.25, 126.73, 46.94, 43.82, 40.53, 40.45, 40.36, 40.29, 40.19, 40.03, 39.85, 39.69, 39.53, 14.18, 12.75. ESI MS (m/z) 321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
- [0161] N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-프로필벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-propylbenzamide; 이하, 화합물 8c라함)
- [0162] 46% yield. $R_f=0.22(8:2\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 40:60 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)rotameric mixture: δ 11.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 7H), 4.71 and 4.49 (2 br s, 2H, rotamer), 3.28 and 3.07 (2 br s, 2H, rotamer), 1.57 and 1.45 (2 br s, 2H, rotamer), 0.85 and 0.60 (2 br s, 3H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$ δ 171.50, 164.63, 141.78, 137.20, 132.10, 129.79, 129.00, 127.85, 127.67, 127.20, 126.84, 52.04, 50.75, 47.35, 46.48, 40.53, 40.45, 40.36, 40.29, 40.19, 40.03, 39.86, 39.69, 39.53, 21.67, 20.42, 11.74, 11.35. ESI MS (m/z) 334.96 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
- [0164] N-부틸-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-butyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide; 이하, 화합물 8d라함)
- [0165] 52% yield. $R_f=0.19(8:2\text{ethylacetate:hexanes})$. ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 39:61 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)rotameric mixture: δ 11.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.93 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 7H), 4.71 and 4.48 (2 br s, 2H, rotamer), 3.31 and 3.11 (2 br s, 2H, rotamer), 1.54 and 1.42 (2 br s, 2H, rotamer), 1.28 and 1.10 (2 br s, 2H, rotamer), 0.88 and 0.64 (2 br s, 3H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}(126\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$ δ 170.95, 164.08, 136.67, 131.57, 129.29, 128.48, 127.34, 127.17, 126.71, 126.35, 48.25, 46.84, 40.02, 39.94, 39.86, 39.78, 39.69, 39.52, 39.36, 39.18, 39.02, 29.87, 19.11, 13.80, 13.33. ESI MS (m/z) 348.99

$[M+Na]^+$.

[0167] N-(사이클로프로필메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(cyclopropylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide; 이하, 화합물 8e라함)

[0168] 50% yield. $R_f=0.28$ (8:2ethylacetate:hexanes). (^1H -NMR signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 35:65 ratio rotamer mixture) ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) rotameric mixture δ 11.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 7H), 4.82 and 4.59 (2 br s, 2H, rotamer), 3.25 and 3.01 (2 br s, 2H, rotamer), 1.04 and 0.87 (2 br s, 1H, rotamer), 0.42 and 0.34 (2 br s, 2H, rotamer), 0.16 and 0.07 (2 br s, 2H, rotamer). ^{13}C -NMR(126MHz, DMSO- d_6) δ 171.40, 164.61, 141.75, 137.11, 132.02, 129.85, 129.03, 127.66, 127.00, 53.59, 47.66, 40.53, 40.35, 40.28, 40.19, 40.02, 39.85, 39.69, 39.52, 10.44, 3.97. ESI MS (m/z) 346.99 $[M+Na]^+$.

[0170] N-(사이클로헥실메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(cyclohexylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide; 이하, 화합물 8f라함)

[0171] 47% yield. $R_f=0.30$ (8:2ethylacetate:hexanes). (^1H -NMR signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 48:52 ratio rotamer mixture) ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) rotameric mixture: δ 11.21 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (dd, J = 24.6, 7.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 7H), 4.71 and 4.49 (2 br s, 2H, rotamer), 3.19 and 3.04 (2 br d, J = 6.0 Hz, 2H, rotamer), 1.69 - 1.43 (m, 6H), 1.21 - 0.94 (m, 4H), 0.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H). ^{13}C -NMR(126MHz, DMSO- d_6) δ 171.31, 164.08, 163.92, 141.25, 140.42, 136.74, 131.86, 131.56, 129.23, 128.45, 127.40, 127.30, 127.16, 126.80, 126.67, 126.31, 54.65, 52.12, 49.71, 47.02, 40.03, 39.86, 39.78, 39.69, 39.52, 39.36, 39.19, 39.02, 35.57, 35.28, 30.34, 30.09, 26.08, 25.80, 25.45, 25.22. ESI MS (m/z) 389.01 $[M+Na]^+$.

[0173] N-벤질-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-benzyl-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide; 이하, 화합물 8g라함)

[0174] 46% yield. $R_f=0.28$ (8:2ethylacetate:hexanes). (^1H -NMR signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 50:50 ratio rotamer mixture) ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) rotameric mixture: δ 11.22 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.47 - 7.15 (m, 12H), 4.60 and 4.42 (2 br s, 4H, rotamer). ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.45, 136.24, 129.77, 128.95, 128.86, 128.75, 127.80, 127.62, 127.49, 127.04, 126.89, 126.63, 52.01, 51.46, 47.29, 47.08, 40.18, 40.02, 39.94, 39.85, 39.68, 39.52, 39.35, 39.18. ESI MS (m/z) 382.96 $[M+Na]^+$.

[0175]

[0177] N-(퓨란-2-일메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(furan-2-ylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide; 이하, 화합물 8h라함)

[0178] 49% yield. $R_f=0.22$ (8:2ethylacetate:hexanes). (^1H -NMR signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 50:50 ratio rotamer mixture) ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) rotameric mixture:

δ 11.24 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.24 (m, 8H), 6.43 and 6.34 (2 br s, 2H, rotamer), 4.64 - 4.40 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz,DMSO- d_6) δ 170.76, 163.85, 149.40, 143.12, 140.35, 135.70, 131.42, 129.54, 128.39, 127.18, 126.97, 126.70, 110.45, 109.09, 108.65, 46.98, 45.50, 39.86, 39.78, 39.69, 39.62, 39.52, 39.36, 39.18, 39.02, 38.86. ESI MS (m/z) 372.92 [M+Na] $^+$.

[0180] N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-(티오펜-2-일메틸)벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)benzamide; 이하, 화합물 8i라함)

[0181] 51% yield. R_f =0.28(8:2ethylacetate:hexanes). ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 50:50 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.47 (m, 8H), 6.92 - 7.00 (m, 2H), 4.44 - 4.72 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz,DMSO- d_6) δ 171.41, 164.44, 139.85, 136.29, 132.42, 130.26, 129.12, 127.86, 127.15, 126.83, 51.54, 47.83, 47.28, 43.20, 40.53, 40.35, 40.19, 40.03, 39.85, 39.69, 39.52. ESI MS (m/z) 388.88 [M+Na] $^+$.

[0183] N-(아다만탄-1-일메틸)-N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)벤즈아마이드 (N-(adamantan-1-ylmethyl)-N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)benzamide; 이하, 화합물 8j라함)

[0184] 46% yield. R_f =0.31(8:2ethylacetate:hexanes). ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 22:78 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6)rotameric mixture: δ 11.17 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 2H), 7.42 - 7.09 (m, 7H), 4.75 and 4.58 (2 br s, 2H, rotamer), 4.75 and 4.58 (2 br s, 2H, rotamer), 3.19 and 3.08 (2 br s, 2H, rotamer), 1.95 and 1.83 (2 br s, 3H, rotamer), 1.68 - 1.22 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz,DMSO- d_6) δ 172.55, 163.85, 140.91, 136.84, 131.77, 129.35, 128.48, 128.22, 127.47, 127.25, 127.02, 126.61, 126.46, 55.44, 54.67, 40.65, 40.44, 40.02, 39.94, 39.85, 39.77, 39.68, 39.52, 39.35, 39.18, 39.01, 36.45, 36.12, 27.82, 27.62. ESI MS (m/z) 441.00 [M+Na] $^+$.

[0186] N-(4-(하이드록시카바모일)벤질)-N-(나프탈렌-1-일메틸)벤즈아마이드 (N-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamide; 이하, 화합물 8k라함)

[0187] 45% yield. R_f =0.21(8:2ethylacetate:hexanes). ($^1\text{H-NMR}$ signals of cis-rotamer and trans-rotamer were extracted from the spectrum of a 44:56 ratio rotamer mixture) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6)rotameric mixture: δ 11.21 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.07 - 7.89 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.21 (m, 11H), 5.09 and 4.95 (2 br s, 2H, rotamer), 4.74 and 4.39 (2 br d, J = 12.0, 9.5 Hz, 2H, rotamer). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.19, 167.13, 135.78, 133.50, 133.29, 131.83, 129.66, 128.72, 128.58, 128.12, 127.88, 127.30, 126.49, 126.33, 126.07, 125.54, 123.19, 51.49, 51.00, 50.20, 47.86, 45.08, 40.12, 40.02, 39.94, 39.86, 39.78, 39.69, 39.52, 39.36, 39.19, 39.02. ESI MS (m/z) 432.96 [M+Na] $^+$.

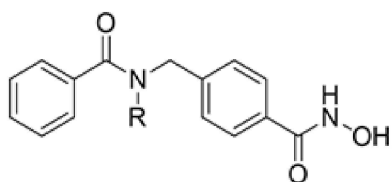
[0189] [실험예] *In vitro* HDAC 효소 분석

[0190] 효소 HDAC 분석은 제조업체의 프로토콜 (BPS Bioscience)에 따라 수행되었다. 간단히 말하면, HDAC 분석 완충액 (35 μL)을 96 웰 검정 플레이트에서 5 μL 의 소 혈청 알부민 (BSA)(1mg/mL) 및 5 μL 의 HDAC 기질 (200mM)과

혼합했다. HDAC 효소 (5 μ L, 7 ng/mL)를 각 웰에 첨가하고 다양한 농도의 최종 화합물(5 μ L) 또는 양성 대조군인 SAHA(5 μ L)로 처리한 후 37 $^{\circ}$ C에서 30분간 배양했다. 인큐베이션 기간이 완료되면 희석되지 않은 HDAC 현상액 50 μ L를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션했다. 형광 강도는 각각 360 nm 및 460 nm의 여기 및 방출 파장에서 Tecan Infinite F200 Pro 플레이트 판독기를 사용하여 측정되었다. IC₅₀ 값과 곡선 맞춤은 Prism 소프트웨어 (GraphPad 소프트웨어)를 사용하여 얻었다. 여러 개별 실험 (n=4)의 데이터를 사용하여 정량화되었으며, 평균 $\pm$ 표준 편차 (SD)로 표시되었다. p-값의 평가는 스튜던트 t-테스트를 사용하여 수행되었으며 통계적 유의성은 *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001로 간주되었다.

[0191]

그 결과, 표 1에 따를 때, HDAC 억제 분석에서는 모든 화합물이 HDAC1보다 HDAC6 효소를 우선적으로 억제하는 것으로 나타났다. 시클로프로판 (8e), 시클로헥산 (8f) 및 아다만탄 (8j)과 같은 지방족 고리의 도입은 HDAC1 및 HDAC6 모두에 대한 억제 활성을 크게 감소시켰다. 반면, 지방족 고리를 퓨란 (8h) 및 티오펜 (8i)과 같은 헤테로방향족 고리로 대체하면 HDAC1에 비해 우수한 선택성으로 HDAC6에 대한 억제 활성이 크게 향상되었다. 다만, 나프탈렌 (8k)의 경우는 상대적으로 낮은 HDAC6 및 HDAC1 억제 활성을 제공했다.



[0192]

표 1

[0193]

화합물	R	HDAC1 (IC ₅₀ ;nM),	HDAC6 (IC ₅₀ ;nM)	Selectivity Index ^b
4	H	924	86.6	10.7
8e		3,547	504.3	7.0
8f		2,383	165.7	14.4
8h		430.4	24.92	17.3
8i		736.6	28.41	25.9
8j		17,910	1,047	17.1
8k		1,136	106.9	10.6
SAHA		140	32.7	4.3

[0195]

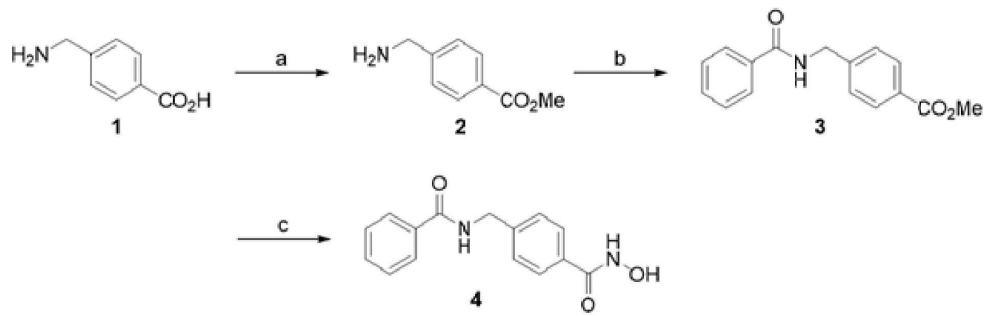
진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[0196]

본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1a



도면1b

