



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

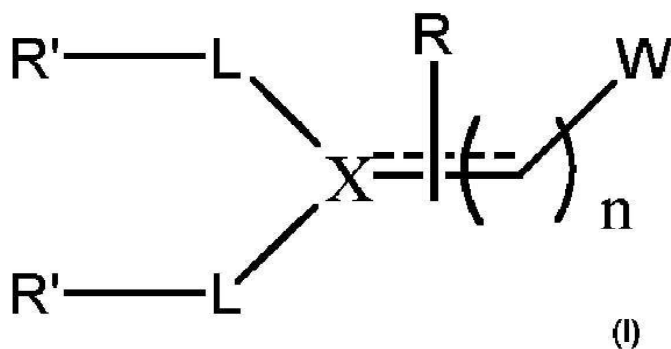
(11) 공개번호 10-2017-0081194  
(43) 공개일자 2017년07월11일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 241/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/497</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/4985</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 403/12</i> (2006.01) <i>C07D 413/12</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>C07D 491/048</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 241/20</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/497</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7014315</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년10월29일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년05월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2015/053260</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/067040<br/>         국제공개일자 2016년05월06일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         1419228.0 2014년10월29일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인<br/>         카루스 테라퓨틱스 리미티드<br/>         영국 옥스11 0에스지 옥스포드셔 하웰 캠퍼스<br/>         라이브러리 애비뉴 제네시스 빌딩</p> <p>(72) 발명자<br/>         셔틀워스, 스티븐 조셉<br/>         영국 옥스14 4알지 밀튼 파크 애빙던 옥스포드<br/>         셔 93 이노베이션 드라이브 카루스 테라퓨틱스 리<br/>         미티드 내<br/>         세실, 알렉산더 리차드 리암<br/>         영국 옥스14 4알지 밀튼 파크 애빙던 옥스포드<br/>         셔 93 이노베이션 드라이브 카루스 테라퓨틱스 리<br/>         미티드 내<br/>         (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>         김정훈</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 히스톤 디아세틸라제 억제제 및 치료에 있어서의 그의 사용

(57) 요약



본 발명은 다음의 화학식을 가지는 화합물이다: (화학식 (I)) 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서, 예를 들어, X는 C 또는 N이고; 각 L은 적어도 2개의 질소 원자를 함유하는 독립적으로 5- 내지 12-멤버의 헤테로아릴이고; 및 W는 아연-결합기이다. 상기 화합물은 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제로서 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4985* (2013.01)

*A61K 31/519* (2013.01)

*C07D 403/12* (2013.01)

*C07D 413/12* (2013.01)

*C07D 487/04* (2013.01)

*C07D 491/048* (2013.01)

(72) 발명자

**맥코믹, 슴헤일**

영국 오엑스14 4알지 밀튼 파크 애빙던 옥스퍼드셔  
93 이노베이션 드라이브 카루스 페라퓨틱스 리미티  
드 내

**노드스, 윌리엄 존**

영국 오엑스14 4알지 밀튼 파크 애빙던 옥스퍼드셔  
93 이노베이션 드라이브 카루스 페라퓨틱스 리미티  
드 내

**토마쎌, 시릴 데이비**

영국 오엑스14 4알지 밀튼 파크 애빙던 옥스퍼드셔  
93 이노베이션 드라이브 카루스 페라퓨틱스 리미티  
드 내

**실바, 프랑크 알렉산드르**

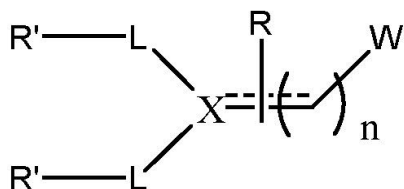
영국 오엑스14 4알지 밀튼 파크 애빙던 옥스퍼드셔  
93 이노베이션 드라이브 카루스 페라퓨틱스 리미티  
드 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식의 화합물로서,



여기서:

---는 이중 결합이고 X는 C이고; 또는

---는 단일 결합이고 X는 N, CH, 또는 CQR<sub>1</sub>이고; 및

여기서:

n은 1 내지 10이고;

R은 H 또는 QR<sub>1</sub>이고;

각 R'는 H 및 QR<sub>1</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

각 Q는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌, CO, CO<sub>2</sub>, NH, S, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

각 R<sub>1</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로사이클로알킬, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> 또는 트리플루오로메틸에서 독립적으로 선택되고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

L은 독립적으로 5- 내지 12-멤버의 헤테로아릴(5- to 12-membered heteroaryl)이고, 각 L은 적어도 2개의 질소 원자를 함유하고;

W는 아연-결합기이고;

각 아릴 또는 헤테로아릴은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 하이드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 모노 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 비스 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아미노알킬, 모노 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 비스(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 설포닐아미노, 할로, 나이트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬설포닐, 아미노설포닐, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노설포닐 및 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 아미노설포닐로부터 선택되는 5개까지의 치환기로 치환될 수 있고;

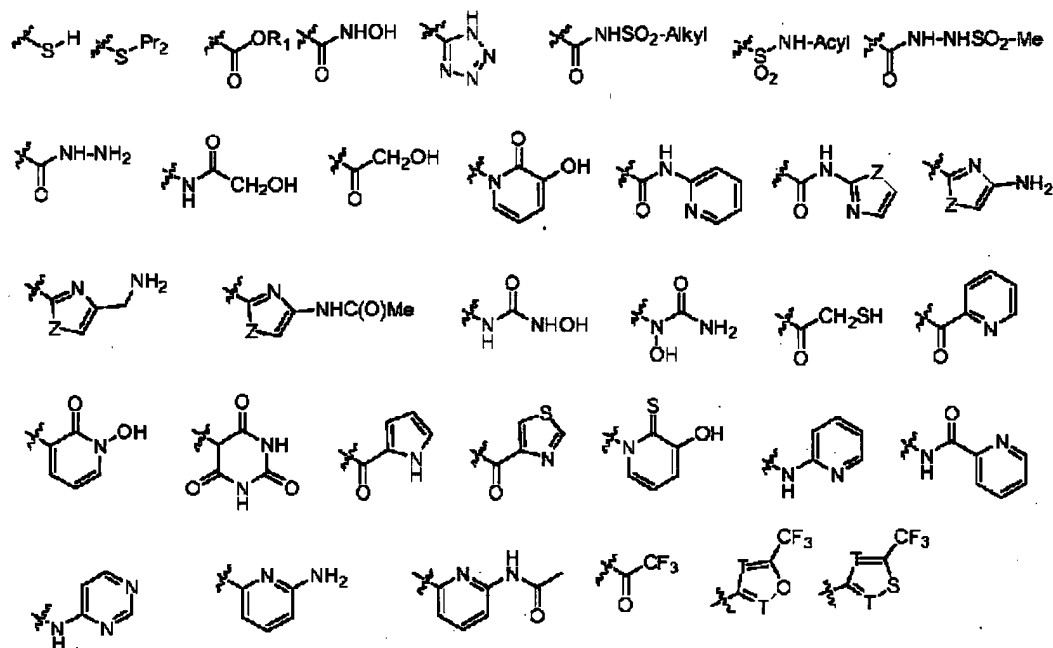
각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 할로젠, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, 또는 하이드록실로 선택적으로 치환될 수 있고,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 화합물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

W는 하기로부터 선택되고:



R<sub>1</sub>는 청구항 1항에서 정의된 대로이고, Pr<sub>2</sub>는 H 또는 티올(thiol) 보호기이고, Z는 O, S, 또는 NH로부터 선택되고, T는 N 또는 CH이고, 바람직하게는, W는 -CONHOH인 것인, 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

R'은 H 및 QR<sub>1</sub>으로부터 독립적으로 선택되고;

각 Q는 결합, CO, CO<sub>2</sub>, NH, S, SO, SO<sub>2</sub> 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

각 R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로사이클로알킬, 또는 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

적어도 하나에서, 바람직하게는 L 둘 다, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴 및 이미다졸릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 5-멤버의 헤테로아릴에 선택적으로 융합(fused)될 수 있고, 상기 5-멤버의 헤테로아릴은 적어도 하나의 N 또는 O, 바람직하게는 N을 함유하는 것인, 화합물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나에서, 바람직하게는 L 둘 다, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아디아졸릴 및 이미다졸릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 5-멤버의 질소-함유 헤테로아릴에 선택적으로 융합될 수 있고, 상기 5-멤버의 헤테로아릴은 N 또는 O, 바람직하게는 N을 함유하는 것인, 화합물.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나에서, 바람직하게는 L 둘 다, X에 직접 결합된 원자는 탄소이고, 적어도 하나의 질소 원자는 상기

탄소에 직접 결합되는 것인, 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나에서, 바람직하게는 L 둘 다, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐로부터 독립적으로 선택된 6-멤버의 헤테로아릴인 것인, 화합물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R'은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 헤테로사이클로알킬, 트리플루오로메틸 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 상기 알킬은 적어도 하나의 불소로 치환되는 것인, 화합물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

상기 헤테로사이클로알킬은 모르폴리노(morpholino)인 것인, 화합물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서,

R'은 독립적으로 H 및 CF<sub>3</sub>인 것인, 화합물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R은 H 인 것인, 화합물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

n은 3 내지 7 인 것인, 화합물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,

n은 5 내지 7 인 것인, 화합물.

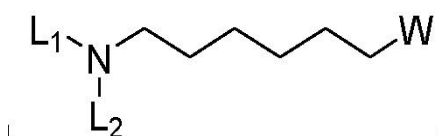
#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

X<sup>...</sup>은 N<sup>-</sup> 인 것인, 화합물.

#### 청구항 15

하기로 표현되는 화합물로서:



또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

여기서,

$L_1$ 은 적어도 2 개의 질소 원자를 갖는 5-6 멤버의 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

$L_2$ 는 적어도 2 개의 질소 원자를 갖는 5-6 멤버의 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 적어도 2 개의 질소 원자를 갖는 9-10 멤버의 바이사이클릭 헤테로아릴이고;  $L_1$  및  $L_2$ 는 RL로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;

RL은 다음으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우에 대해 선택되고:  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐;  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 할로젠,  $NR^aR^b$ ;  $-C(O)-NR^aR^b$ ,  $-NR^a-C(O)-R^a$ ; 및  $-NR^aSO_2-R^a$  (여기서,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-6}$ 알콕시 및  $C_{3-6}$ 사이클로알킬은 1, 2 또는 3 개의 할로젠 또는  $C_{1-6}$ 알콕시로 선택적으로 치환될 수 있음);

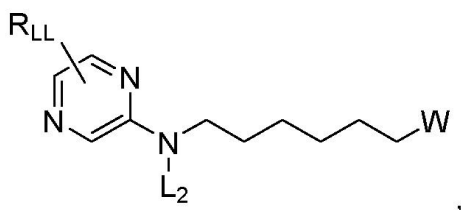
$R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고; 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 그들이 부착된 질소와 함께 4-6 멤버의 헤테로사이클을 형성하고; 및

W는 아연 결합기인 것인, 화합물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

하기로 표현되고:



$R_{LL}$ 은 H, F,  $CF_3$  및  $CH_3$ 로 이루어진 군으로부터 각각의 경우에 대해 선택되는 것인, 화합물.

#### 청구항 17

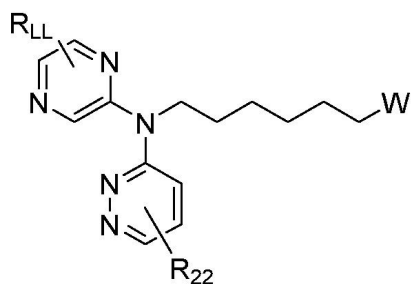
제15항 또는 제16항에 있어서,

$L_2$ 는 2 개의 질소를 갖는 6 멤버의 모노사이클릭 헤테로아릴인 것인, 화합물.

#### 청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

하기로 표현되고:



;  $R_{22}$ 는 H, F,  $NR^aR^b$ ;  $C_{1-2}$ 알콕시; 및 메톡시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

#### 청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물:  $-C(O)NHOH$ ,  $-C(O)-O-C_{1-2}$ 알킬.

#### 청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

본 명세서에 예시된 바와 같은, 화합물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

치료(therapy)에 있어서 사용을 위한, 화합물.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

히스톤 디아세틸라제(histone deacetylase; HDAC)에 의해 매개되는(mediated) 질환(condition)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물.

#### 청구항 23

제22항에 있어서,

상기 질환은, 암, 심장비대, 만성 심부전, 염증성 질환, 심혈관 질병, 이상 헤모글로빈증, 지중해빈혈, 겸상적혈구 질병, CNS 장애, 자기 면역 질병, 당뇨병, 골다공증, MDS, 양성 전립선 비대, 자궁 내막증, 구강 백반증, 유전적으로 관련이 있는 대사장애, 감염증, 루벤스-데이비 증후군, 취약 X증후군, 또는 알파-1 안티트립신 결손증인 것인, 화합물.

#### 청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

상기 질환은 만성 림프구성 백혈병, 유방암, 전립선 암, 난소 암, 중피종, T-세포 림프종, 심장비대, 만성 심부전, 피부 염증성 질환 (특히 건선, 여드름, 또는 습진), 근골격 염증성 질환 (특히 류마티스 관절염, 청소년 류마티스 관절염, 강직성 척추염 또는 골관절염), 또는 위장관의 염증성 질환 (특히 염증성 장 질병, 크론 질병, 궤양성 대장염, 또는 과민성 장 증후군)인 것인, 화합물.

#### 청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상처 치유 촉진, 모낭 보호 또는 면역 억제제로서 사용하기 위한 것인, 화합물.

#### 청구항 26

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 캐리어(carrier) 또는 희석제(diluent)를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 27

HDAC에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방에 있어서, 동시, 개별 또는 순차적으로 사용하기 위한, (a) 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 (b) HDAC의 또 다른 억제제를 함유하는, 제품(product).

#### 청구항 28

암의 치료 또는 예방에 있어서 동시, 개별 또는 순차적 사용하기 위한, (a) 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에

다른 화합물, 및 (b) 다른 화학요법적 또는 항종양 제제를 함유하는, 제품.

## 청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 조성물 또는 제품의 약학적 효과적인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 히스톤 디아세틸라제(HDAC)에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 히스톤 디아세틸라제(histone deacetylase; HDAC)의 억제제(inhibitors)이고, 그러므로 치료적 유용성을 가지는 신규 화합물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] HDACs는 아세틸화된(acetylated) 리신 잔기(lysine residues)의 가수분해를 촉매화하는 아연 금속 효소이다. 히스톤에서, 이것은 리신이 그 양성자 가해진(protonated) 상태로 되돌아가며, 이는 진핵세포 전사 통제(eukaryotic transcriptional control)의 전반적인 메커니즘으로, 뉴클레오솜(nucleosome)에서의 DNA가 견고하게 패키징되는 것을 야기한다. 추가적으로, 가역적인 리신 아세틸화는 비-히스톤 단백질에 대한 중요한 조절 프로세스이다. 그러므로, HDAC를 조절할 수 있는 화합물은 중요한 치료적 잠재력을 가진다.

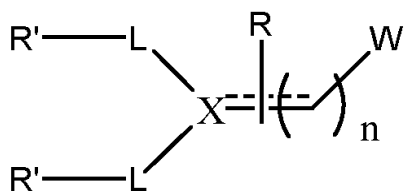
[0003] W02010/086646 는 HDAC의 억제제로서 작용하는 화합물을 개시한다. 그 청구범위에서, L은 "질소-함유" 헤테로아릴이라고 광범위하게 정의되어 있다. 예시된 모든 화합물에는 L이 피리딜 또는 벤조융합 피리딜인 것이 필요하다.

[0004] W02014/072714는 또한 HDAC의 억제제로서 작용하는 화합물을 개시한다. 그러나, W02014/072714는 캡핑 기(capping group)로서 L 및 Y를 갖는 화합물을 갖고, 적어도 하나의 캡핑 기는 5-멤버(membered) 질소-함유 헤테로아릴(a 5-membered nitrogen-containing heteroaryl) 이어야 한다.

### 발명의 내용

[0005] 놀랍게도 W02010/086646에 개시된 화합물의 L 기들 둘 다 또는 W02014/072714에 개시된 화합물의 L 및 Y를 2개의 질소 원자를 함유하는 5 내지 12 멤버의 헤테로아릴 기로 대체함으로써, 결과적으로 IV 투여 후에 개선된 플라즈마 청소(plasma clearance)를 초래한다는 것이 밝혀졌다.

[0006] 화학식의 화합물로서,



[0007]

[0008] 여기서:

[0009] ...는 이중 결합이고 X는 C이고; 또는

[0010] ...는 단일 결합이고 X는 N, CH, 또는 CQR<sub>1</sub>이고; 및

[0011] 여기서:

[0012] n은 1 내지 10이고;

[0013] R은 H 또는 QR<sub>1</sub>이고;

[0014] 각 R'는 H 및 QR<sub>1</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

[0015] 각 Q는 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌, CO, CO<sub>2</sub>, NH, S, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;



- [0016] 각 R<sub>1</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로사이클로알킬, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> 또는 트리플루오로메틸에서 독립적으로 선택되고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;
- [0017] L은 독립적으로 5- 내지 12-멤버의 헤테로아릴(5- to 12-membered heteroaryl)이고, 각 L은 적어도 2개의 질소 원자를 함유하고;
- [0018] W는 아연-결합기이고;
- [0019] 각 아릴 또는 각 헤테로아릴은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 하이드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 모노 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 비스 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아미노알킬, 모노 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 비스(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 설포닐아미노, 할로, 나이트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬설포닐, 아미노설포닐, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노설포닐 및 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 아미노설포닐로부터 선택되는 5개까지의 치환기로 치환될 수 있고;
- [0020] 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 할로젠, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, 또는 하이드록실로 선택적으로 치환될 수 있고,
- [0021] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0022] 본 발명의 화합물은 HDAC의 억제제로서 유용할 수 있고, 즉, 그것은 HDAC의 과잉 발현과 관련된 질병(disease)을 치료하는 방법에 사용될 수 있다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0023] **정의**
- [0024] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알킬(alkyl)"은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬기를 의미하며, 이는 직쇄(linear) 또는 분지쇄(branched)일 수 있다. 바람직하게는, 그것은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 모이어티(moiety)이다. 더욱 바람직하게는, 그것은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 모이어티이다. 예시들은 메틸, 에틸, n-프로필 및 t-부틸을 포함한다. 그것은 2가(divalent), 예를 들어, 프로필렌일 수 있다.
- [0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 3 내지 10개의 탄소 원자들을 포함한다. 그것은 1가(monovalent) 또는 2가일 수 있다.
- [0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알케닐(alkenyl)"은 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐기를 의미한다. 바람직하게는, 그것은 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐기이다. 더욱 바람직하게는, 그것은 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐기이다. 알케닐 라디칼은 모노- 또는 디(di)-포화(saturated), 더욱 바람직하게는 모노포화(monosaturated)될 수 있다. 예시들은, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐 및 1-부테닐을 포함한다. 그것은 2가, 예를 들어, 프로페닐렌일 수 있다.
- [0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알키닐(alkynyl)"은 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐기이고, 이는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 바람직하게는, 그것은 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐기 또는 모이어티이다. 그것은 2가일 수 있다.
- [0028] C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐 기들의 각각은 서로 선택적으로 치환될 수 있는데, 즉, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬이다. 그들은 또한 아릴, 사이클로알킬 (바람직하게는, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), 아릴 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환될 수 있다. 그들은 또한 할로젠 (예를 들어, F, Cl), NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> 또는 하이드록실로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 그들은 10개까지의 할로젠 원자들 또는, 더욱 바람직하게는, 5개까지의 할로젠들로 치환될 수 있다. 예를 들어, 그들은 1, 2, 3, 4 또는 5 할로젠 원자들에 의하여 치환될 수 있다. 바람직하게는, 할로젠은 불소이다. 예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬은 CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> 또는 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> 또는 OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>일 수 있다.

- [0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "아릴(aryl)"은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐과 같은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭, 1가 또는 2가 (적절하게) 방향족 라디칼을 의미하고, 바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 하이드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 모노알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 비스 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아미노알킬, 모노 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 비스(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 설폰아미노, 할로, 나이트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노카르보닐, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬설폰, 아미노설폰, 모노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노설폰 및 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 아미노설폰의 군으로부터 선택되는 5개까지의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0030] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴(heteroaryl)"은 티아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티에닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴과 같은, 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 4개까지의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 1가 또는 2가 (적절하게) 방향족 라디칼을 의미하고, 상기 라디칼은, 바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 하이드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 모노 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 비스 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아미노알킬, 모노 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 비스 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 설폰아미노, 할로, 나이트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아미노카르보닐, 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬설폰, 아미노설폰, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노설폰 및 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 아미노설폰의 군으로부터 선택되는 3개까지의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0031] 위로부터 알 수 있는 바와 같이, L은 5- 내지 12-멤버의 헤테로아릴이고, 각각의 L은 적어도 2 개의 질소 원자를 함유한다. 5- 내지 12-멤버의 헤테로아릴은 바이사이클릭, 예를 들어, 실시예 B, C, G, K, N 및 P에 나타난 바와 같이 5-멤버의 헤테로아릴에 융합된 6-멤버의 헤테로아릴일 수 있다. 다시 말해서, 바이사이클릭은 두 개의 고리가 두 개의 원자를 공유하는 것을 의미한다.
- [0032] 본 발명의 화합물에서, 특정 L 기는 R'으로 치환된다. 그러나, 그들은 여전히 위에서 정의된 군으로부터 선택되는 3 개까지의 추가적인 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는 R'은 유일한 치환기이다.
- [0033] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클(heterocycle)" 또는 "헤테로사이클로알킬(heterocycloalkyl)"은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 4 개까지의 헤테로원자를 함유하는 1가 또는 2가의 탄소 사이클릭 라디칼이다. 그것은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 그것은 바람직하게는 포화된다. 용어 '링커(linker)'는 본 명세서에서 2가를 의미하는 것으로 사용되었다. 헤테로사이클이 2가 링커일 경우, 헤테로사이클은 예를 들어, N인 헤테로원자들을 통하여(through on) 또는 탄소 원자를 통하여 이웃하는 기(neighbouring groups)에 부착될 수 있다. 헤테로사이클의 예시들은 피페라진 또는 모르폴린이다.
- [0034] 헤테로사이클릭 고리는 모노- 또는 디-불포화(di-unsaturated)된 것일 수 있다. 라디칼은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 하이드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 모노 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 비스 알킬아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아미노알킬, 모노 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 비스 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬) 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 설폰아미노, 할로, 예를 들어, F, 나이트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, 비스 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노카르보닐, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬설폰, 아미노설폰, 모노 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아미노설폰 및 비스C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 아미노설폰로부터 독립적으로 선택되는 3개까지의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0035] 본 명세서 사용된 바와 같이, 상기 기는 뒤에 접미사 -엔(-ene)이 이어질 수 있다. 이것은 상기 기가 2가, 즉, 링커 기라는 것을 의미한다.
- [0036] **본 발명의 바람직한 기들(groups)**
- [0037] 기(group) W는 아연-킬레이트 잔기(a zinc-chelating residue), 즉 HDAC의 활성 부위(active site)에서 아연과



알킬아릴,  $C_1-C_{10}$  알킬 헤테로아릴,  $C_1-C_{10}$  헤테로사이클로알킬, 또는 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0050] 바람직하게는,  $n$ 은 3 내지 7이다. 더욱 바람직하게는,  $n$ 은 6 또는 7이다.

[0051] 바람직한 실시형태에서,  $X\cdots$ 는  $N-$  또는,  $X\cdots$ 는  $C=$ 이다. 바람직하게는,  $X\cdots$ 는  $N$ 이다.

[0052] 적어도 하나의  $R'$ 은 또한 치환 또는 비치환된(unsubstituted) 아릴 또는  $O-$  (치환 또는 비치환된 아릴) 일 수 있다. 바람직하게는, 적어도 하나의  $R'$ 은 아릴 또는  $O$ -아릴이고, 이의 각각은 할로젠, 아미노 또는  $C_1-C_{10}$  알킬로 치환될 수 있다. 아릴은 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 아릴은 모노-, 비스-, 또는 트리- 치환될 수 있다.

[0053] 가장 바람직하게는, 적어도 하나의  $R'$ 은  $H$ ,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $O-(C_1-C_{10}$  알킬),  $N(C_1-C_{10}$  알킬)<sub>2</sub>, 헤테로사이클로알킬, 트리플루오로메틸 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 알킬은 적어도 하나의 불소로 치환된다.

[0054] 바람직하게는,  $Q$ 는 직접 결합 또는  $-O-$ 이다. 더 바람직하게는,  $Q$ 는 직접 결합이다.  $Q$ 가 직접 결합인 경우,  $R_1$ 은  $R'$ 에 대해 정의된 바와 같을 수 있다.

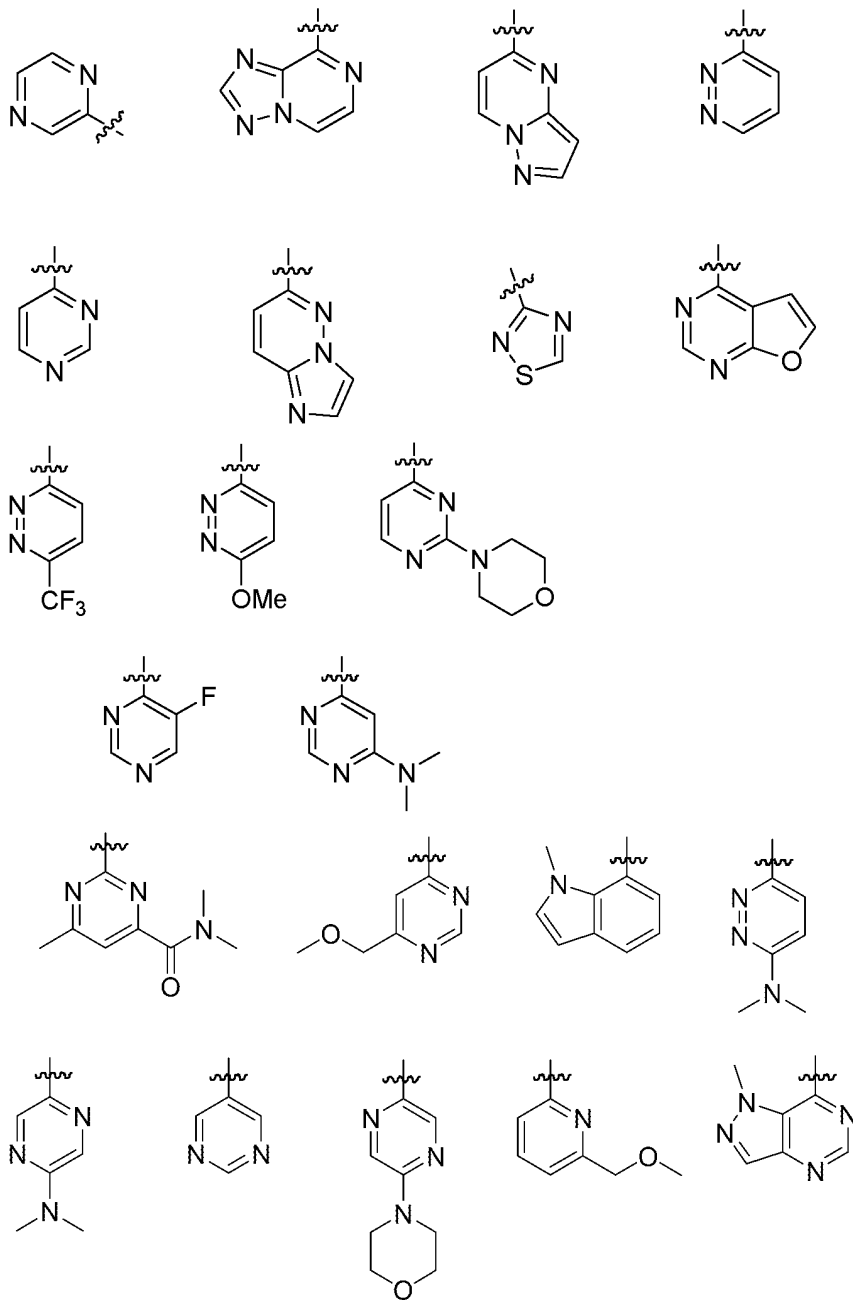
[0055] 대안적으로,  $R_1$ 은 할로젠 (바람직하게는  $F$ ,  $Q$ 는 직접 결합임),  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐 또는  $C_2-C_{10}$  알키닐이고, 바람직하게는 할로젠,  $N(C_1-C_{10}$  알킬)<sub>2</sub>,  $NH_2$ ,  $NO_2$  또는 하이드록실로 치환된  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐 또는  $C_2-C_{10}$  알키닐, 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은 바람직하게는 불소인 할로젠으로 치환된  $C_1-C_{10}$  알킬이다.  $C_1-C_{10}$  알킬기는 10개까지의 할로젠 원자, 또는 바람직하게는 5개까지의 할로젠 원자, 즉, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 할로젠 원자로 치환될 수 있다. 예를 들어,  $R_1$ 은  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2CHF_2$  또는  $CF_2CF_3$ 일 수 있다. 이것은  $R'$ 가  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2CHF_2$  또는  $CF_2CF_3$  또는  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCH_2CHF_2$  또는  $OCF_2CF_3$ 일 수 있고, 가장 바람직하게는  $CF_3$  일 수 있음을 의미한다.

[0056] 바람직한 실시형태에서,  $R$ 은  $H$  또는  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 바람직하게는  $H$ 이다.

[0057] 바람직하게는, 적어도 하나에서, 바람직하게는  $L$ 들 둘 다,  $X$ 에 직접 결합된 원자가 탄소이고, 적어도 하나의 질소 원자는 상기 탄소에 직접 결합된다 (바람직하게는 이중 결합을 통하여). 더욱 바람직하게는, 상기 질소 원자는 하이드로젠 결합 억셉터(acceptor)이다.

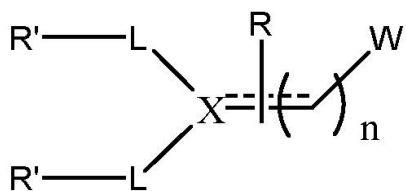
[0058] 바람직하게는,  $N$  원자에 더하여,  $L$ 은  $N$ ,  $O$  또는  $S$ 로부터 선택되는 헤테로아릴 고리 중에 적어도 하나의 다른 헤테로원자를 함유한다.

[0059] 바람직한 실시형태에서, 각 L은 하기로부터 독립적으로 선택된다:



[0060] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학식의 화합물로 표현된다

[0061]



[0062]

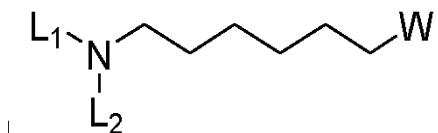
[0063] 여기서:

[0064] ---는 이중 결합이고 X는 C이고; 또는

[0065] ---는 단일 결합이고 X는 N, CH, 또는 CQR<sub>1</sub>이고; 및

[0066] 여기서:

- [0067] n은 1 내지 10이고;
- [0068] R은 H 또는  $QR_1$ 이고;
- [0069] 각 R'는 H 및  $QR_1$ 에서 독립적으로 선택되고;
- [0070] 각 Q는 결합,  $C_1-C_4$  알킬렌, CO,  $CO_2$ , NH, S, SO,  $SO_2$ , 또는 O에서 독립적으로 선택되고;
- [0071] 각  $R_1$ 는 H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐,  $C_1-C_4$  알콕시, 아릴, 헤테로아릴,  $C_1-C_{10}$  사이클로알킬, 할로젠,  $C_1-C_{10}$  알킬아릴,  $C_1-C_{10}$  알킬 헤테로아릴,  $C_1-C_{10}$  헤테로사이클로알킬,  $NR_2R_3$  또는 트리플루오로메틸에서 독립적으로 선택되고,  $R_2$  및  $R_3$ 는  $C_1-C_4$  알킬이고;
- [0072] L은 독립적으로 5- 내지 12-멤버의 헤테로아릴(5- to 12-membered heteroaryl)이고, 각 L은 적어도 2개의 질소 원자를 함유하고;
- [0073] W는 아연-결합기이고;
- [0074] 각 아릴 또는 헤테로아릴은  $C_1-C_6$  알킬, 하이드록시,  $C_1-C_3$  하이드록시알킬,  $C_1-C_3$  알콕시,  $C_1-C_3$  할로알콕시, 아미노,  $C_1-C_3$  모노 알킬아미노,  $C_1-C_3$  비스 알킬아미노,  $C_1-C_3$  아실아미노,  $C_1-C_3$  아미노알킬, 모노( $C_1-C_3$  알킬) 아미노 $C_1-C_3$  알킬, 비스( $C_1-C_3$  알킬) 아미노  $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_3$ -아실아미노,  $C_1-C_3$  알킬 설포닐아미노, 할로, 나이트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시,  $C_1-C_3$  알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노  $C_1-C_3$  알킬아미노카르보닐, 비스 $C_1-C_3$  알킬아미노카르보닐,  $-SO_3H$ ,  $C_1-C_3$  알킬설포닐, 아미노설포닐, 모노  $C_1-C_3$  알킬아미노설포닐 및 비스 $C_1-C_3$ -알킬 아미노설포닐로부터 선택되는 5개까지의 치환기로 치환될 수 있고;
- [0075] 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐,  $C_2-C_{10}$  알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 할로젠,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , 또는 하이드록실로 선택적으로 치환될 수 있고,
- [0076] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0077] 의문의 여지를 없애기 위해서, 상기 실시형태는 본 명세서에 기술된 임의의 바람직한 특징으로 결합될 수 있다.
- [0078] 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 화학식의 화합물로 표현된다:

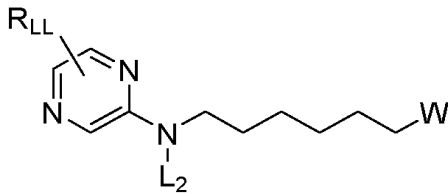


- [0079] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로서,
- [0080] 여기서,
- [0081]  $L_1$ 은 적어도 2 개의 질소 원자를 갖는 5-6 멤버의 모노사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0082]  $L_2$ 는 적어도 2 개의 질소 원자를 갖는 5-6 멤버의 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 적어도 2 개의 질소 원자를 갖는 9-10 멤버의 바이사이클릭 헤테로아릴이고;  $L_1$  및  $L_2$ 는 RL로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0083] RL은 다음으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우에 대해 선택되고:  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐;  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 할로젠,  $NR^aR^b$ ;  $-C(O)-NR^aR^b$ ,  $-NR^a-C(O)-R^a$ ; 및  $-NR^aSO_2-R^a$  (여기서,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-6}$ 알콕시 및  $C_{3-6}$ 사이클로알킬은 1, 2 또는 3 개의 할로젠 또는  $C_{1-6}$ 알콕시로 선택적으로 치환될 수 있음);
- [0084]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고; 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 그들이 부착된 질소와 함께 4-6

멤버의 헤테로사이클을 형성하고; 및

W는 아연 결합기이다.

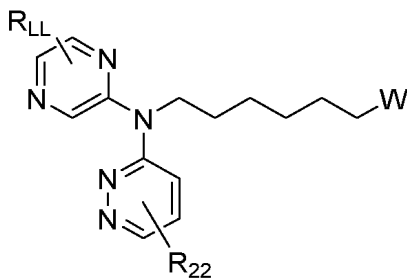
바람직하게는, 화합물은 하기로 표현된다:



R<sub>LL</sub>은 H, F, CF<sub>3</sub> 및 CH<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 각각의 경우에 대해 선택된다.

바람직하게는, L<sub>2</sub>는 2 개의 질소를 갖는 6 멤버의 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

더 바람직하게는, 화합물은 하기로 표현된다:



; R<sub>22</sub>는 H, F, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; C<sub>1-2</sub>알콕시; 및 메톡시메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 약학적 조성물은 위에서 정의된 바와 같은 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 캐리어 또는 희석제를 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은, 전형적으로, 본 발명의 화합물의 85 중량%까지 포함한다. 더 전형적으로, 그것은 본 발명의 화합물의 50 중량%까지 포함한다. 바람직한 약학적 조성물은 멸균(sterile) 및 발열 물질-프리(pyrogen-free)를 포함한다. 또한, 본 발명에 의해 제공되는 약학적 조성물은 전형적으로, 실질적으로 순수한 광학 이성질체인, 본 발명의 화합물을 함유한다. 바람직하게는, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함한다. 예를 들어, 개시된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 첨가물(excipient)을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물이 본 명세서에서 고려된다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기를 가지는 염이다. 약학적으로 허용가능한 산은 염산, 황산, 인산, 이중 인산, 브롬화수소산 또는 질산과 같은 무기산들, 및 시트르산, 푸마르산, 말레산, 말산, 아스코르브산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 살리실산, 스테아린산, 벤젠설폰산 또는 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산들 모두를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨 또는 칼륨) 및 알칼리 토류금속 (예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘) 수산화물 및 알킬 아민, 아릴 아민 또는 헤테로사이클릭 아민과 같은 유기 염기를 포함한다.

의문의 여지를 없애기 위해, 본 발명은 또한 생체 내(in vivo)에서 반응하여 본 발명의 화합물을 만드는 프로드러그(prodrugs)를 포함한다.

본 발명의 화합물은 HDAC의 억제제인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 HDAC 활성화에 의해 영향을 받는 질환(condition)의 치료에 있어서 치료학적으로 유용하다.

본 발명의 화합물은 통상의 기술자에게 명백한 합성 경로, 예를 들어, 실시예들에 기초하여 조제될 수 있다.

본 발명의 화합물은 HDAC의 억제제인 것으로 밝혀졌다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 치료학적으로 유용하다.

본 발명의 화합물 및 이들을 포함하는 조성물은 다양한 복용 형태(dosage forms)로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 구강, 직장(rectal), 비경구, 비강 또는 경피 투여 또는



흡입에 의한 투여 또는 좌약에 의한 투여에 적합한 형태로 제제화될 수 있다. 전형적인 투여 경로는 비경구, 비강, 경피 투여 또는 흡입에 의한 투여이다.

- [0099] 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 알약, 트로키제(troches), 로젠지제(lozenges), 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립과 같이 구강적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 바람직한 약학적 조성물은 구강 투여에 적합한 조성물, 예를 들어, 알약 및 캡슐이다.
- [0100] 본 발명의 화합물은 또한 피하, 정맥 내, 근육 내, 흉골 내, 경피 또는 주입 기술에 의해 비경구적으로 투여될 수 있다. 화합물은 또한 좌약으로서 투여될 수 있다.
- [0101] 본 발명의 화합물은 또한 흡입에 의해 투여될 수 있다. 흡입된 약물치료의 장점은, 구강 경로에 의해 많은 약물이 제공되는데 비해, 풍부한 혈액 공급 영역으로 직접 전달할 수 있다는 것이다. 그러므로, 폐포는 엄청난 표면적 및 풍부한 혈액 공급량을 가지고 처음 통과 대사(first pass metabolism)가 건너뛰기 때문에, 흡수가 매우 빠르다. 추가적인 장점은, 흡입에 의한 전달 약물들은 약물들을 치료가 필요가 있는 세포의 부근에 전달하므로, 폐 시스템의 질병(diseases)을 치료하는 것일 수 있다.
- [0102] 본 발명은 또한 이러한 약학적 조성물을 함유하는 흡입 장치를 제공한다. 전형적으로, 상기 장치는 약물을 흡입기의 밖으로 밀어내는 약학적으로 허용가능한 화학적 추진제(propellant)를 포함하는 계량 복용 흡입기(metered dose inhaler; MDI)이다.
- [0103] 본 발명의 화합물은 또한 비강 투여에 의해 투여될 수 있다. 비강의 높은 투과성 세포 조직은 정제 형태의 약물보다 훨씬 수용성이 매우 높고, 더욱 빠르고 효율적으로 약물을 흡수한다. 코 약물 전달은, 주사보다 고통 및 침습성이 덜하고 환자들 사이에 발생하는 불안을 줄여준다. 이 방법에 의해, 흡수는 매우 신속하고 처음 통과 대사가 대개 우회되므로, 환자들 사이에 변화도를 감소시킨다. 이에 더하여, 본 발명은 또한 이러한 약학적 조성물을 포함하는 비강 장치를 제공한다.
- [0104] 본 발명의 화합물은 또한 경피 투여에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 경피 패치(transdermal patch)를 제공한다.
- [0105] 본 발명의 화합물은 또한 설하 투여에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 설하 정제(sub-lingual tablet)를 제공한다.
- [0106] 본 발명의 화합물은 또한 항균제(anti-bacterial agents), 또는 환자 중에 존재할 수 있거나, 또는 환자 몸 표면 상에 또는 몸 내부에 생존하는 공생 또는 기생 생물 내에 존재할 수 있고, 화합물을 분해할 수 있는 프로테아제 효소의 억제제와 같은, 환자의 정상적인 대사 이외의 과정에 의해 물질의 분해를 감소시키는 제제(agent)로 제제화될 수 있다.
- [0107] 구강 투여를 위한 액체 분산액은 시럽, 유탁액(emulsions) 및 현탁액일 수 있다.
- [0108] 현탁액 및 유탁액은 캐리어로서, 예를 들어, 천연 검, 한천, 알긴산 나트륨, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 또는 폴리비닐알코올을 포함할 수 있다. 근육 내 주사를 위한 현탁액 또는 용액은 활성 화합물과 함께 약학적으로 허용가능한 캐리어, 예를 들어, 멸균 수(sterile water), 올리브 오일, 에틸 올레이트(ethyl oleate), 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 및 필요하다면 리도카인 하이드로클로라이드(lidocaine hydrochloride)의 적절한 양을 포함할 수 있다.
- [0109] 주사 또는 주입을 위한 용액은 캐리어로서, 예를 들어, 멸균 수를 포함할 수 있거나, 바람직하게는, 멸균, 수성, 등장성 염분 용액(isotonic saline solutions)의 형태일 수 있다.
- [0110] 하나의 실시형태에서 본 발명의 화합물은, SAHA와 같은, HDAC의 다른 공지의 억제제와의 조합으로 사용될 수 있다. 이 실시형태에서, 상기 조합 제품(combination product)은 동시(simultaneous), 개별(separate) 또는 순차적(sequential) 사용을 위한 각각의 약제를 포함하도록 제제화될 수 있다.
- [0111] 본 발명의 화합물은 암의 치료 및 예방 모두에 사용될 수 있고, 단독 치료법(monotherapy) 또는 조합 치료법(combination therapy)에 사용될 수 있다. 조합 치료법으로 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 전형적으로 백금 복합체와 같은 소형 화학 화합물(small chemical compounds), 항 대사 물질(anti-metabolites), DNA 토포이소메라제 억제제(DNA topoisomerase inhibitors), 방사선, 항체-기반 치료법 (예를 들어, 헤르셉틴(herceptin) 및 리투시맙(rituximab)), 항암 백신 치료, 유전자 치료법, 세포 치료법, 호르몬 치료법 또는 사이토카인 치료법과 함께 사용된다.



- [0112] 본 발명의 하나의 실시형태에서 본 발명의 화합물은, 암의 치료에서 다른 화학요법적 또는 항종양 제제와 조합되어 사용된다. 그러나 다른 화학요법적 또는 항종양 제제(antineoplastic agent)의 예시들은, 시스플라틴(cisplatin) 및 카르보플라틴(carboplatin)을 포함하는 백금 복합체(platinum complexes), 미토산트론, 예를 들어, 빈크리스틴 및 빈블라스틴과 같은 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids), 예를 들어, 다우노루비신 및 독소루비신과 같은 안트라사이클린 항생제, 예를 들어, 클로람부실 및 멜파란과 같은 알킬화제, 예를 들어, 파클리탁셀과 같은 타산, 예를 들어, 메토크사이트 및 토뮤텍스(tomodex)와 같은 항엽산제(antifolates), 예를 들어, 에토피사이드와 같은 에피도도필로톡신, 예를 들어, 이리노테칸 및 그것의 활성 대사산물 SN38과 같은 캄프토테신(camptothecine) 및 예를 들어, W002/085400에 개시된 DNA 메틸화 억제제와 같은 DNA 메틸화 억제제를 포함한다.
- [0113] 따라서, 본 발명에 따르면, 암을 완화시키는데 있어서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합된 조제물(preparation)로서 본 발명의 화합물 및 다른 화학요법 제제 또는 항종양 제제를 포함하는 제품이 제공된다. 또한, 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물의 사용은, 다른 화학요법 제제 또는 항종양 제제와 공-투여(co-administration)에 의한 암을 완화시키는 용도에서의 약물의 제조를 위해 제공된다. 본 발명의 화합물 및 상기 다른 제제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 이러한 두 경우 모두에서, 본 발명의 화합물 및 다른 제제는 함께 투여되거나, 개별로, 의사에 의해 결정되는 임의의 순서로 투여될 수 있다.
- [0114] HDAC는 여러 상이한 질병의 병리학(pathology) 및/또는 징후학(symptomology)에 기여하는 것으로 여겨져, HDAC의 억제를 통한 대상(subject)에서의 HDAC 활성의 감소는 이들 질병 상태를 치료학적으로 다루기(address) 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 HDAC 억제제를 사용하여 치료될 수 있는 다양한 질병의 실시예들이 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0115] 본 발명의 HDAC 억제제가 치료하는데 사용될 수 있는 징후의 한 세트(One set of indications)는 바람직하지 않거나 제어되지 않는 세포 증식이다. 그러한 징후는 양성 종양(benign tumours), 원발성 종양(primary tumours) 및 종양 전이(tumour metastasis)와 같은 다양한 타입의 암, 재협착(restenosis) (예를 들어, 관상동맥(coronary), 경동맥(carotid), 및 뇌 병변(cerebral lesions)), 내피(endothelial) 세포의 비정상적 자극(죽상동맥경화증(atherosclerosis)), 수술로 인한 신체조직에 대한 손상(abnormal stimulation), 비정상적 상처 치료, 비정상적 혈관 형성(angiogenesis), 조직의 섬유증(fibrosis)을 유발하는 질병, 반복적인 동작 장애(repetitive motion disorder), 고도로 혈관화되지 않은 조직의 장애, 및 장기 이식과 관련된 증식 반응(proliferative responses)을 포함한다. HDAC 억제제에 대한 더욱 특이적인 징후는 전립선 암(prostate cancer), 폐암, 급성 백혈병(acute leukaemia), 다발성 골수종(multiple myeloma), 방광암(bladder carcinoma), 신장암(renal carcinoma), 유방암(breast carcinoma), 결장 직장암(colorectal carcinoma), 신경아세포종(neuroblastoma) 및 흑색종(melanoma)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0116] 하나의 실시형태에서, 바람직하지 않고 또한 통제되지 않은 세포 증식과 관련된 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 본 방법은 통제되지 않은 세포 증식으로부터 고통받는 대상에게 본 발명에 따른 HDAC 억제제의 치료적으로 효과적인 양을 투여하여, 상기 통제되지 않은 세포 증식이 감소하도록 하는 단계를 포함한다. 사용되는 억제제의 특정 투여량(dosage)은 질병 상태의 중증도, 투여 경로 및 주치의(attending physician)에 의해 결정될 수 있는 관련된 요인들에 의존될 것이다. 일반적으로, 허용가능하고 효과적인 일일 투여량은 통제되지 않은 세포 증식을 효과적으로 느리게 하거나 제거하는데 충분한 양이다.
- [0117] 본 발명에 따른 HDAC 억제제는 또한 바람직하지 않고 통제되지 않은 세포 증식을 억제하기 위해 다른 제제와 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 HDAC 억제제와 함께 사용될 수 있는 다른 항세포 증식 제제의 예들로는 레티노이드산(retinoid acid) 및 그의 유도체, 2-메톡시에스트라디올(methoxyestradiol), 안지오스타틴(Angiostatin™) 단백질, 엔도스타틴(Endostatin™) 단백질, 수라민(suramin), 스쿠알라민(squalamine), 메탈로프로테아제-1(metalloproteinase-1)의 조직 억제제, 메탈로프로테아제-2의 조직 억제제, 플라스미노겐 활성화제 억제제-1, 플라스미노겐 활성화제 억제제-2, 연골 유래 억제제(cartilage-derived inhibitor), 파클리탁셀(paclitaxel), 혈소판 인자 4(platelet factor 4), 프로타민 설페이트(protamine sulfate) (클루페인 (clupeine)), 황산화 키틴 유도체(sulfated chitin derivatives) (퀸 크랩 껍질(queen crab shells)로부터 조제), 황산화 폴리사카라이드 펩티도글리칸 복합체(sulfated polysaccharide peptidoglycan complex) (sp-pg), 스타우로스포르린(staurosporine), 기질 물질대사(matrix metabolism)의 모듈레이터가 포함되는 것으로서, 예를 들어, 프롤린 아날로그(proline analogs) ((1-아제티딘-2-카복실산(1-azetidine-2-carboxylic acid) (LACA), 시스 하이드록시프롤린(cishydroxyproline), d,l-3,4-디하이드로프롤린(d,l-3,4-dehydroproline), 티아프롤린(thiaproline)), 베타-아미노프로피오니트릴 푸말레이트(beta-aminopropionitrile fumarate), 4-프로필-5-

(4-피리디닐)-2(3H)-옥사졸론(4-propyl-5-(4-pyridinyl)-2(3H)-oxazolone); 메토트렉세이트(methotrexate), 미토산트론(mitoxantrone), 헤파린(heparin), 인터페론(interferons), 2 매크로글로불린-세럼(2 macroglobulin-serum), 침프-3(chimp-3), 키모스타틴(chymostatin), 베타-사이클로덱스트린 테트라데카설페이트(beta-cyclodextrin tetradeccasulfate), 에포네마이신(eponemycin); 푸마길린(fumagillin), 금 티오말산 나트륨(gold sodium thiomalate), d-페니실라민(d-penicillamine)(CDPT), 베타-1-항콜라게나제-세럼(beta-1-anticollagenase-serum), 알파-2-안티플라스민(alpha-2-antiplasmin), 비산트렌(bisantrene), 로벤자리트 디소듐(lobenzarit disodium), n-(2-카르복시페닐-4-클로로안트라닐산 디소듐(n-(2-carboxyphenyl-4-chloroanthranilic acid disodium) 또는 "CCA", 탈리도마이드(thalidomide); 항혈관 확장 스테로이드(angiostatic steroid), 카르복시아미노 이미다졸(carboxyaminoimidazole); BB94와 같은 메탈로프로테이나아제(metalloproteinase) 억제제를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 다른 항-혈관 형성 제제에는 항체, 바람직하게는, 이들의 혈관 신생 증식 인자에 대한 단일클론 항체(monoclonal antibodies)를 포함한다: bFGF, aFGF, FGF-5, VEGF 아이소폼(isoforms), VEGF-C, HGF/SF 및 Ang-1/Ang-2. Ferrara N. 및 Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors"(1999) Nature Medicine 5:1359-1364.

[0118] 보통, 양성 종양 중 세포는 이들의 분화된 특징(differentiated features)을 유지하고, 완전하게 통제되지 않는 방식에서는 분열하지 않는다. 양성 종양은 보통 국부적 및 비전이성이다. 본 발명의 HDAC 억제제를 사용하여 치료할 수 있는 양성 종양의 구체적인 타입은 혈관종(hemangiomas), 간세포 선종(hepatocellular adenoma), 해면상 혈관종(cavernous haemangioma), 국소 결절성 과형성(focal nodular hyperplasia), 청신경종(acoustic neuromas), 신경 섬유종(neurofibroma), 담관 선종(bile duct adenoma), 담관낭포선종(bile duct cystanoma), 섬유종(fibroma), 지방종(lipomas), 평활근종(leiomyomas), 중피종(mesotheliomas), 기형종(teratomas), 점액종(myxomas), 결절성 재생성 증식증(nodular regenerative hyperplasia), 트라코마(trachoma) 및 화농성 육아종(pyogenic granulomas)을 포함한다.

[0119] 악성 종양의 경우, 세포는 분화되지 않게 되고, 신체의 성장 통제 신호에 대해서 반응하지 않고, 통제되지 않는 방식으로 증식한다. 악성 종양은 침습적이고, 먼 부위(distant sites)까지 퍼질 수 있다 (전이하는(metastasizing)). 악성 종양은 보통 두 개의 카테고리로 분류된다: 원발성(1차(primary)) 및 연발성(2차(secondary)). 원발성 종양은 이 종양이 발견된 조직에서 직접 발생한다. 연발성 종양(Secondary tumours), 또는 전이(metastases)는, 신체 내의 다른 곳에서 유래하지만, 이제는 먼 기관으로까지 퍼진 종양이다. 전이의 일반적인 경로는 인접한 구조 내로의 직접적인 성장, 혈관 또는 림프 시스템을 통하여 확산되고, 조직면 및 신체 공간 (복막액(peritoneal fluid), 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 등)을 따라 추적(tracking)하는 것이다.

[0120] 본 발명의 HDAC 억제제를 사용하여 치료할 수 있는 암 또는 원발성 또는 연발성 악성 종양의 구체적인 타입은 백혈병, 유방암, 피부암, 골암, 전립선 암, 간암, 폐암, 뇌암, 후두의 암, 담낭(gallbladder), 췌장(pancreas), 직장(rectum), 부갑상선(parathyroid), 갑상선(thyroid), 부신(adrenal), 신경(neural) 조직, 머리 및 목, 대장(colon), 위(stomach), 기관지(bronchi), 신장(kidneys)의 암, 기저 세포 암종(basal carcinoma), 궤양성(ulcerating) 및 유두 타입(papillary type) 둘 모두의 편평 상피암(squamous cell carcinoma), 전이성 피부암, 골육종(osteosarcoma), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 망상 세포성 육종(vetericulum cell sarcoma), 골수종(myeloma), 거대 세포 종양(giant cell tumour), 소세포 폐종양(small-cell lung tumor), 담석(gallstones), 섬(islet) 세포 종양, 원발성 뇌종양(primary brain tumour), 급성 및 만성 림프구(lymphocytic) 및 과립구(granulocytic) 종양, 털세포(hairy-cell) 종양, 선종(adenoma), 과형성(hyperplasia), 수질암종(medullary carcinoma), 크롬친화성세포종(pheochromocytoma), 점막신경종(mucosal neuromas), 장의 신경절세포종(intestinal ganglioneuromas), 과형성 각막신경 종양(hyperplastic corneal nerve tumour), 마르파노이즈 체질 종양(marfanooid habitus tumour), 윌름스 종양(Wilms' tumour), 정소암종(seminoma), 난소 종양(ovarian tumour), 평활근 종양(leiomyomater tumour), 자궁 경부 이형성(cervical dysplasia) 및 상피 내암(in situ carcinoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 망막아세포종(retinoblastoma), 연조직 육종(soft tissue sarcoma), 악성 유암종(malignant carcinoid), 국소 피부병변(topical skin lesion), 균상 식육종(mycosis fungoide), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 골원성 육종(osteogenic sarcoma) 및 다른 육종, 악성 고칼슘혈증(malignant hypercalcemia), 신장 세포 종양, 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera), 선암(adenocarcinoma), 다형성 신경교아종(glioblastoma multiforme), 백혈병(leukemias), 림프종(lymphomas), 악성 흑색종 (malignant melanomas), 유표피암(epidermoid carcinomas), 및 다른 암종 및 육종을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

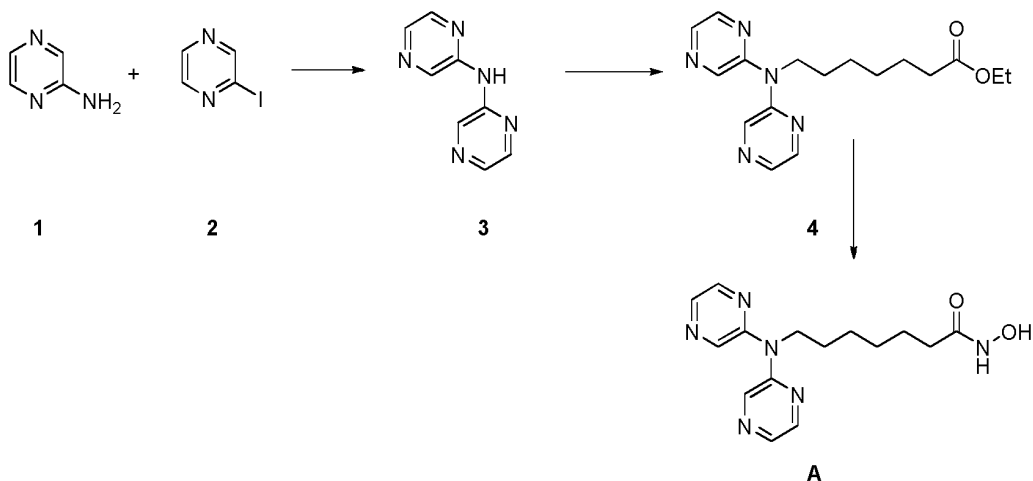
- [0121] 본 발명의 HDAC 억제제는 또한 수술 동안 신체 조직에 대한 상해때문에 비정상적 세포 증식을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 상해는 관절 수술, 장 수술 및 켈로이드 흉터(cheloid scarring)와 같은 다양한 수술 절차의 결과로 발생할 수 있다. 본 발명의 HDAC 억제제를 사용하여 치료될 수 있는 섬유성 조직을 생성하는 질병은 폐기종(emphysema)을 포함한다. 본 발명을 사용하여 치료될 수 있는 반복성 동작 장애는 수근관 증후군을 포함한다. 본 발명을 사용하여 치료될 수 있는 세포 증식성 장애의 예시는 골종양이다.
- [0122] 본 발명의 HDAC 억제제를 사용하여 치료될 수 있는 장기 이식과 관련된 증식 반응은 잠재적인 장기 거부 반응 또는 관련된 합병증에 기여하는 증식 반응을 포함한다. 구체적으로는, 이들의 증식 반응은 심장, 폐, 간장, 신장 및 다른 신체 장기 또는 장기 시스템의 이식 동안 발생할 수 있다.
- [0123] 본 발명을 사용하여 치료할 수 있는 비정상적 혈관 형성(angiogenesis)은 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis)을 동반하는 비정상적인 혈관 형성, 뇌부종 및 손상과 관련된 허혈재관류(ischemic-reperfusion), 피질 허혈(cortical ischemia), 난소과형성(ovarian hyperplasia) 및 혈관 분포 과다(hypervascularity), 다낭포성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 자궁 내막증(endometriosis), 건선(psoriasis), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy) 및 미숙아 망막 병증(retinopathy of prematurity) (수정체 뒤 섬유 증식증(retrolental fibroplastic)), 황반 변성(macular degeneration), 각막 이식 거부(corneal graft rejection), 신경근성 녹내장(neuroscler glaucoma) 및 오스터 웨버 증후군(Oster Webber syndrome)과 같은 다른 안 혈관 형성 질병을 포함한다.
- [0124] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 통제되지 않는 혈관 신생(angiogenesis)과 관련된 질병의 예시들은 망막/맥락막 혈관 신생 혈관 생성 및 각막 혈관 신생 혈관 형성을 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 망막/맥락막 혈관 신생의 일부 성분을 포함하는 질병의 예시들은 베스트의 질병(Best's diseases), 근시(myopia), 시와(optic pits), 스타르가르트 질병(Stargart's disease), 파제의 질병(Paget's disease), 정맥 폐색(vein occlusion), 동맥 폐색(artery occlusion), 겸상적혈구 빈혈증(sickle cell anemia), 사르코이드(sarcoid), 매독(syphilis), 탄력 섬유성 가성황색종(pseudoxanthoma elasticum carotid apo structive diseases), 경동맥 폐색성 질병(carotid apo structive disease), 만성 포도막염/유리체염(chronic uveitis/vitritis), 마이코박테리아 감염(mycobacterial infections), 라임의 질병(Lyme's disease), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity), 이르의 질병(Eale's disease), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 황반변성(macular degeneration), 베첵의 질병(Bechet's disease), 망막염 또는 맥락막염(chroiditis)을 일으키는 감염, 추정된 안구 히스트플라즈마증(presumed ocular histoplasmosis), 모양체 편평 부염(pars planitis), 만성 망막 박리(chronic retinal detachment), 과점조도 증후군(hyperviscosity syndromes), 톡소플라스마증(toxoplasmosis), 트라우마(trauma) 및 레이저-후 합병증(post-laser complications), 피부홍조(rubesis)와 관련된 질병 (각(angle)의 혈관 신생) 및 모든 형태의 증식성 유리체 망막증(vitreoretinopathy)을 비롯한 섬유 혈관 조직 또는 섬유 조직의 비정상적인 증식으로 인한 질병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 각막 혈관 신생의 예시들은 유행성 각결막염(epidemic keratoconjunctivitis), 비타민 A결핍증(Vitamin A deficiency), 콘택트렌즈의 과도한 착용(overwear), 아토피성 각막염(atopic keratitis), 상윤부각막 결막염(superior limbic keratitis), 건성 각막염(ptyerygium keratitis sicca), 쇼그렌(sjogrens), 주사성좌창(acne rosacea), 피레크테누로시스(phylectenulosis), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity), 각막이식 거부(corneal graft rejection), 모렌 궤양(Mooren ulcer), 테리엔변연변성(Terrien's marginal degeneration), 변연성 각질 용해(marginal keratolysis), 다발성 동맥염(polyarteritis), 베게너 육육종증(Wegener sarcoidosis), 공막염(Scleritis), 페리피고이드 방사형 각막 절개(periphigoid radial keratotomy), 혈관 신생 녹내장(neovascular glaucoma) 및 수정체 후 섬유 증식증(retrolental fibroplasia), 매독(syphilis), 마이코박테리아 감염(Mycobacteria infections), 지질 변성(lipid degeneration), 화학적 화상(chemical burns), 세균성 궤양(bacterial ulcers), 진균성 궤양(fungal ulcers), 단순 헤르페스 감염(Herpes simplex infections), 대상 포진 감염(Herpes zoster infections), 원생동물 감염(protozoan infections) 및 카포시 육종(Kaposi sarcoma)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0125] 통제되지 않는 혈관 신생과 관련된 만성 염증성 질병 또한 본 발명의 HDAC 억제제를 사용하여 치료될 수 있다. 만성 염증은 염증 세포의 유입을 유지하기 위하여 모세혈관의 스프라우트(sprout)의 연속적인 형태에 의존한다. 염증 세포의 유입 및 존재는 육아종을 생성하므로, 만성 염증 상태를 유지한다. HDAC 억제제를 단독으로 또는 다른 항염증제와 함께 사용하여 혈관 신생을 억제하는 것은 육아종(granulosma)의 형성을 방지할 수 있으므로, 질병을 완화시킬 수 있다. 만성 염증성 질병의 예시들은 크론 질병 및 궤양성 대장염, 건선, 육육종증 및 류마



티스성 관절염과 같은 염증성 장 질병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0126] 크론 질병 및 궤양성 대장염과 같은 염증성 장 질병은 위장관 내 다양한 부위에서 만성 염증 및 혈관 신생에 의해 특징된다. 예를 들어, 크론 질병은 가장 일반적으로 말단(distal) 회장 및 결장(colon)에 영향을 미치는 만성 경벽성 염증성 질병으로서 발병하지만, 입으로부터 항문 및 항문 주위 영역까지의 위장관의 임의의 부위에서도 발병할 수 있다. 크론 질병 환자는 일반적으로 복부의 통증과 관련된 만성 설사, 발열, 식욕 부진, 체중 감소 및 복부 팽만을 가진다. 궤양성 대장염(ulcerative colitis)은 또한 결장 점막에서 발생하는 만성, 비특이성, 염증성 및 궤양성 질병이며 혈성 설사의 존재가 특징이다. 이들의 염증성 장 질병은 보통 염증 세포의 실린더(cylinder)에 의해 둘러싸인 새로운 모세혈관의 스프라우트를 포함하여 위장관 전체에 걸친 만성 육아종성 염증에 의해 야기된다. 이들의 억제제에 의한 혈관 신생의 억제에 의해 스프라우트의 형성을 억제하고 육아종의 형성을 예방할 것이다. 염증성 장 질병은 또한 피부 병변과 같은 추가적인 장 증상을 나타낸다. 이러한 병변은 염증 및 혈관 신생을 특징으로 하고, 위장관 이외의 많은 부위에서 발생할 수 있다. 본 발명에 따른 HDAC 억제제에 의한 혈관 신생의 억제는 염증 세포의 유입을 감소시키고, 병변 형성을 예방할 수 있다.
- [0127] 또 다른 만성 염증성 질병인 육아종증(Sarcoidosis)은, 다발성 육아종성 장애(multisystem granulomatous disorder)로서 특징지어진다. 이 질병의 육아종은 신체의 어느 부위에서나 형성될 수 있다. 그러므로, 증상은 육아종의 부위 및 질병이 활성인지 여부에 의존한다. 육아종은 염증 세포의 지속적인 공급을 제공하는 혈관 신생의 모세혈관의 스프라우트에 의해 생성된다. 본 발명에 따른 HDAC 억제제를 사용함으로써, 혈관 형성을 저해하는 것과 같은 육아종 형성을 저해할 수 있다. 건선은 또한 만성 및 재발성 염증성 질병이며, 다양한 사이즈의 구진(papules) 및 플라크(plaques)가 특징이다. 이들의 억제제를 단독으로 또는 다른 항염증제와 함께 사용하는 치료는 특유의 병변을 유지하고 통증으로부터 환자에게 경감을 제공하기 위하여 필요한 새로운 혈관의 형성을 예방해야 한다.
- [0128] 류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis; RA)은 또한 주변 관절(peripheral joints)의 비특이성 염증에 의해 특징지을 수 있는 만성 염증성 질병이다. 관절의 윤활 내(synovial lining)의 혈관은 혈관 신생을 겪는 것으로 여겨진다. 새로운 혈관 네트워크를 형성하는 것 외에도, 내피 세포는 판누스 성장(pannus growth) 및 연골 파괴로 이어지는 인자 및 활성 산소종을 방출한다. 혈관 신생과 관련된 인자들은 류마티스 관절염의 만성적 염증 상태에 적극적으로 기여하고, 유지하는데 도움을 줄 수 있다. 본 발명에 따른 HDAC 억제제를 단독으로 또는 다른 항-RA 제제와 함께 사용하는 치료는 만성 염증을 유지하는데 필요한 새로운 혈관 신생을 방지할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 화합물은 비대(hypertrophy), 고혈압(hypertension), 심근경색 (myocardial infarction), 재관류(reperfusion), 허혈성 심장 질병(ischaemic heart disease), 협심증(angina), 부정맥(arrhythmia), 고 콜레스테롤 혈증(hypercholesterolemia), 죽종성 동맥 경화증(atherosclerosis) 및 뇌졸중(stroke)과 같은 심장/혈관계 질병의 치료에 추가로 사용될 수 있다. 상기 화합물은 뇌졸중, 헌팅톤 질병(Huntington's disease), 근 위축성 측색 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis) 및 알츠하이머 질병(Alzheimer's disease)을 포함하는 급성 및 만성 신경학적 질병과 같은 신경 퇴행성 장애/CNS 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0130] 본 발명의 화합물은 또한 항미생물제(antimicrobial agents), 예를 들어, 항세균제(antibacterial agents)로서 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 세균 감염의 치료에 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 바이러스, 세균, 박테리아, 진균 및 기생충 감염에 대한 항감염 화합물로서 사용될 수 있다. 감염의 예시들로는 원생동물 기생충 감염(protozoal parasitic infections), 플라즈모디움(plasmodium), 작은와포자충(cryptosporidium parvum), 톡소플라즈마원충(toxoplasma gondii), 주유 포자충 뉴로나(sarcocystis neurona) 및 구포자충속(Eimeria sp.)을 포함함을 포함한다.
- [0131] 본 발명의 화합물은 바람직하지 않은 또는 통제되지 않은 세포 증식의 치료, 바람직하게는 양성 종양/과형성 및 악성 종양의 치료, 더 바람직하게는, 악성 종양의 치료, 가장 바람직하게는, 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukaemia; CLL), 유방암, 전립선 암, 난소 암, 중피종, T-세포 림프종의 치료에 특히 적절하다.
- [0132] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 암, 심장비대, 만성 심부전, 염증성 질환, 심혈관 질병, 이상 헤모글로빈증(a haemoglobinopathy), 지중해빈혈(thalassemia), 겸상적혈구 질병(a sickle cell disease), CNS 장애, 자기 면역 질병, 이식 장기 거절반응, 당뇨병, 골다공증, MDS, 양성 전립선 비대, 구강 백반증, 유전적으로(genetically) 관련이 있는 대사장애, 감염증, 루벤스-테이비 증후군(Rubens-Taybi), 취약 X 증후군, 또는 알파-1 안티트립신 결손증을 완화하기 위해, 또는 상처 치유를 촉진하기 위해, 또는 모낭을 보호하기 위해 또는 면역 억제제로서 사용한다.

- [0133] 전형적으로, 상기 염증성 질환은 피부 염증성 질환 (예를 들어, 건선, 여드름 및 습진), 천식, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 관절 류마티스 관절염(RA), 염증성 장 질환(IBD), 크론 질환 또는 대장염이다.
- [0134] 전형적으로, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병, 유방암, 전립선 암, 난소 암, 중피종, 또는 T-세포 림프종이다.
- [0135] 전형적으로, 상기 심혈관 질환은 고혈압, 심근경색(MI), 허혈성 심장질환(IHD) (재관류), 협심증, 부정맥, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 죽종성 동맥 경화증, 뇌졸중, 심근염, 울혈성 심부전, 원발성 및 연발성, 즉, 확장형(울혈성)) 심근증, 비대형 심근증, 제한성 심근증, 말초혈관 질환, 빈맥, 고혈압 또는 혈전증이다.
- [0136] 전형적으로, 상기 유전적으로(genetically) 관련된 대사장애는 낭포성 섬유증(CF), 퍼옥시좀 생합성 장애 또는 부신백질이영양증(adrenoleukodystrophy)이다.
- [0137] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 장기 이식 후에 면역 억제제로서 사용된다.
- [0138] 전형적으로, 상기 감염은 바이러스, 박테리아, 진균 또는 기생충 감염, 특히, 황색 포도상 구균(S.aureus), 피부상재균(P.acne), 칸디다 또는 아스페르길루스에 의한 감염이다.
- [0139] 전형적으로, 상기 CNS 장애는 헌팅톤 질환(Huntingdon's disease), 알츠하이머 질환, 다발성 경화증 또는 근 위축성 측색 경화증이다.
- [0140] 이 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 암, 심장비대, 만성 심부전, 염증성 질환, 심혈관 질환, 이상 헤모글로빈증, 지중해빈혈, 겸상적혈구 질환, CNS 장애, 자기 면역 질환, 당뇨병 또는 골다공증을 완화하기 위해 사용될 수 있거나, 또는 면역 억제제로서 사용된다.
- [0141] 본 발명의 화합물은 또한 만성 림프구성 백혈병(CLL), 유방암, 전립선 암, 난소 암, 중피종, T-세포 림프종, 심장비대, 만성 심부전 또는 피부염 염증성 질환, 특히 건선, 여드름 또는 습진을 완화시키는데 사용될 수 있다.
- [0142] 본 발명의 화합물을 동물의 치료, 바람직하게는 포유동물의 치료, 더욱 바람직하게는 인간의 치료에 사용될 수 있다.
- [0143] 본 발명의 화합물은, 적절한 곳에서는, 이러한 질환의 발병률을 감소시키기 위해 예방적으로 사용될 수 있다.
- [0144] 사용에 있어서, 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물은 환자에게 투여된다. 전형적인 투여량은 특정 화합물의 활성, 치료될 대상의 연령, 체중 및 상태, 질병의 타입 및 중증도 및 투여의 빈도 및 경로에 따라 체중의 kg 당 약 0.001 내지 50 mg이다.
- [0145] 본 발명의 화합물을 임의의 적합한 분석(assay), 예를 들어, WO2008/062201에 개시된 분석에 의해 HDAC 억제 활성에 대해서 테스트될 수 있다.
- [0146] 하기의 실시예들은 본 발명을 설명한다.
- [0147] **실시예 A**
- [0148] **7-[비스(피라진-2-일)아미노]-N-하이드록시헵탐아미드**



- [0149] .
- [0150] 디옥산 (100 mL) 중 2-아이오도피라진 (2) (2.59 g, 27.2 mmol), 피라진-2-아민 (1) (5.10 g, 24.8 mmol),

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.2g, 74.3 mmol) 및 잔트포스(Xantphos) (573 mg, 0.99 mmol)의 용액이 Ar(g)으로 10 분 동안 퍼징되었다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (680 mg, 0.74mmol)이 첨가되고, 혼합물이 90 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 냉각되면 (Once cooled), 이는 H<sub>2</sub>O (200 mL) 및 EtOAc (3 x 200 mL) 사이에서 분할되었다(partitioned). 결합된 유기물이 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헥산/EtOAc (4:1-0:1), 이어서 EtOAc/MeOH (1:0-3:1)로 플래시 칼럼 크로마토그래피(flash column chromatography)에 의해 정제되어 (3)이 황백색(off white) 고체 (2.58 g, 60 %)로서 수득되었다.

[0151] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ<sub>H</sub> ppm: 8.99 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 8.30 (dd, *J*=2.6, 1.5 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=2.7 Hz, 2H).

[0152] LCMS (ES): 174.1 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다 (Found).

[0153] NaH (60 %) (121 mg, 3.0 mmol)가 Ar(g) 하에서 0 °C에서 DMF (10 mL) 중 N-(피라진-2-일) 피라진-2-아민 (3) (475 mg, 2.74 mmol)에 부분적(portion-wise)으로 첨가되었다. 이어서, 반응 혼합물이 20 분 동안 교반되고, 에틸-7-요오도헵타노에이트 (857 mg, 3.0 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물이 Ar(g) 하에서 70 °C에서 1 시간 동안 교반되었다. 냉각되면, 이는 H<sub>2</sub>O (10 mL), EtOAc (3 x 10 mL) 사이에서 분할(partitioned)되었다. 결합된 유기물이 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조되었고, 여과되고 그리고 진공에서(*in vacuo*) 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헥산/EtOAc (1 : 0 - 2 : 3)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제되어 에틸7-[비스(피라진-2-일)아미노]헵타노에이트 (4)가 황색 고체 (709mg, 78 %)로서 수득되었다.

[0154] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ<sub>H</sub> ppm: 8.59 (d, *J*=1.3 Hz, 2H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.16 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 4.07-4.22 (m, 4H), 2.28 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.62 (quin, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.32-1.46 (m, 4H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0155] LCMS (ES): 330.2 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

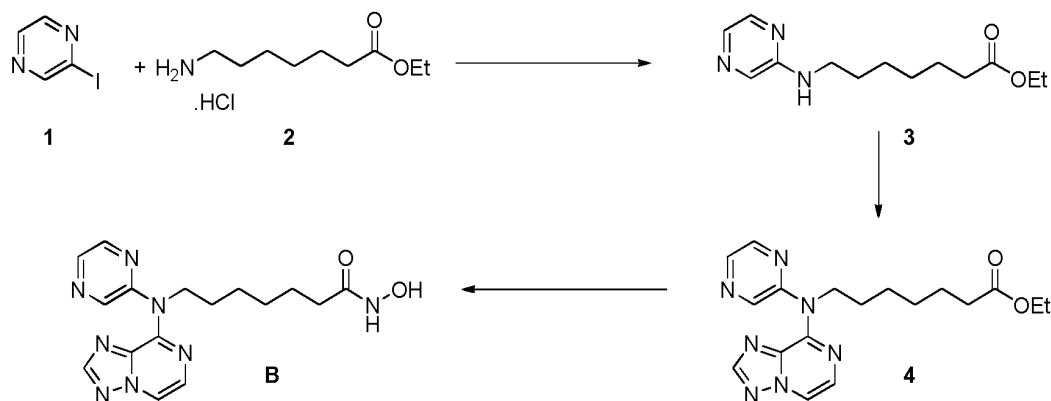
[0156] MeOH/THF (1 : 1, 20 mL) 중 (4) (709mg, 2.15mmol)의 용액에 하이드록실아민 (H<sub>2</sub>O 중 50 % w/w, 2.84 mL, 43.0 mmol), 이어서 6N NaOH (0.72 mL, 4.3 mmol)가 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 1 시간 동안 교반되었다. 그 다음에, 1 M KHSO<sub>4</sub> (30 mL)로 퀸칭(quenched)되고, H<sub>2</sub>O (20 mL)와 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되어 7-[비스(피라진-2-일)아미노]-N-하이드록시헵탄아미드 (A)가 백색 고체 (378 mg, 56 %)로서 수득되었다.

[0157] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> ppm: 10.30 (br. s., 1H), 8.59-8.67 (m, 3H), 8.33 (dd, *J*=2.4, 1.5 Hz, 2H), 8.21 (d, *J*=2.6 Hz, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 1.91 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.44 (quin, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.16-1.36 (m, 4H).

[0158] LCMS (ES): 317.2 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

[0159] 실시예 B

[0160] N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)({[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-8-yl})아미노]헵타아미드



[0161]

[0162] 플라스크에 2-아이오도피라진 (1) (10 g, 48.5 mmol), 에틸 7-아미노헵타노에이트 하이드로 클로라이드 (2) (13.2 g, 63.1 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (47.5 g, 145.5 mmol) 및 CuI (0.461 g, 2.42 mmol) 가 Ar(g) 하에서 첨가되었다. 그 다음에, DMF (100mL)를 첨가한 후 2-이소부틸릴사이클로헥사논 (1.62 mL, 9.7 mmol)가 첨가되었다. 그 다음에, 반응 혼합물이 실온에서 Ar(g) 하에서 하룻밤 동안 교반되었다. 혼합물이  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)와 EtOAc (3 x 50 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이 염수(brine) (2 x 25 mL)로 세척되고,  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물이 헥산/EtOAc (7 : 3 - 3 : 7)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 에틸-7-[(피라진-2-일)아미노]헵타노에이트 (3)가 갈색 고체 (11.25 g, 93 %)로서 수득되었다.

[0163]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 7.44-9.08 (m, 3H), 5.00 (br. s., 1H), 4.13 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.35 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.31 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.59-1.72 (m, 4H), 1.33-1.50 (m, 4H), 1.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

[0164] LCMS (ES): 252.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

[0165] (3) (100mg, 0.40mmol), 8-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진 (74.2 mg, 0.48 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (390 mg, 1.20 mmol) 및 BINAP (15 mg, 0.02 mmol) 의 용액이 10 분 동안 Ar(g)으로 퍼징되었다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (11 mg, 0.012 mmol)이 첨가되고 혼합물이 하룻밤 동안 90 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 이는  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)와 EtOAc (3 x 10 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 황백색 고체 (110 mg, 75 %)로서 수득되었다.

[0166]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 8.43 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J=2.5, 1.4$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 1H), 4.43 (dd,  $J=8.3, 7.0$  Hz, 2H), 4.03-4.16 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 2H), 1.77 (quin,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.59 (quin,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.28-1.46 (m, 4H), 1.18-1.27 (m, 3H).

[0167] LCMS (ES): 370.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

[0168] MeOH/THF (1 : 1, 5 mL) 중 (4) (110 mg, 0.30 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 0.60 mL, 6 mmol), 이어서 NaOH (95 mg, 2.38 mmol)가 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 10 분 동안 교반되었다. 그 다음에, 이는 진공에서 농축되고,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (19 : 1 - 1 : 1)로 역상 칼럼 크로마토그래피(reverse phase column chromatography)에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)({[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-8-일})아미노]헵타아미드 (B)가 백색 고체 (24.6 mg, 23 %)로서 수득되었다.

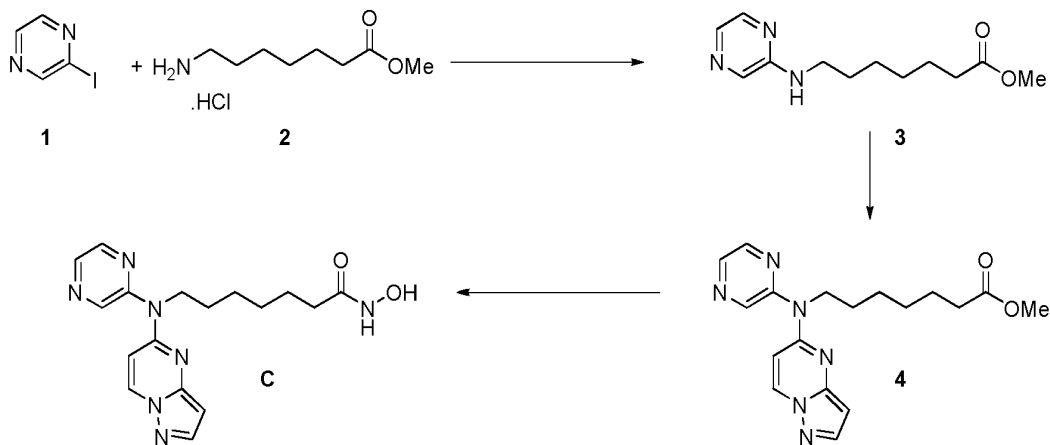
[0169]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 8.59-8.72 (m, 1H), 8.53 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.43-8.50 (m, 1H), 8.40

(dd,  $J=2.5, 1.4$  Hz, 1H), 8.23-8.35 (m, 1H), 7.91 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 4.20-4.48 (m, 2H), 1.85 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.55-1.78 (m, 2H), 1.41 (quin,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.11-1.35 (m, 4H).

[0170] LCMS (ES): 357.2  $[M+H]^+$  로 발견되었다.

[0171] 실시예 C

[0172] N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)](피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)아미노]헵탄아미드



[0173]

[0174] 플라스크에 2-아이오도피라진 (3.5 g, 17.0 mmol), 메틸 7-아미노헵타노에이트 하이드로클로라이드 (2) (4.3 g, 22.1 mmol),  $CS_2CO_3$  (16.6 g, 51.0 mmol) 및 CuI (0.16 g, 0.85 mmol)가 Ar(g) 하에서 첨가되었다. 그 다음에 DMF (35 mL)를 첨가한 후 2-이소부틸사이클로헥사논 (0.57mL, 3.40 mmol)이 첨가되었다. 그 다음에, 반응 혼합물이 실온에서 Ar(g) 하에서 하룻밤 동안 교반되었다. 혼합물은  $H_2O$  (200 mL)와 EtOAc (3 x 150 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이 염수 (2 x 50 mL)로 세척되고,  $MgSO_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물이 헥산/EtOAc (9 : 1 - 3 : 7)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸-7-[(피라진-2-일)아미노]헵타노에이트 (3)가 갈색 고체(3.11 g, 77 %)로서 수득되었다.

[0175]  $^1H$  NMR (300 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta_H$  ppm: 7.97 (dd,  $J=2.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 3.68 (s, 3H), 3.29-3.42 (m, 2H), 2.33 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.66 (quin,  $J=7.0$  Hz, 4H), 1.34-1.51 (m, 4H).

[0176] LCMS (ES): 238.0  $[M+H]^+$  로 발견되었다.

[0177] 디옥산 (3 mL) 중 (3) (125 mg, 0.53 mmol), 5-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘 (0.81 mL, 0.63 mmol),  $CS_2CO_3$  (343 mg, 1.05 mmol) 및 잔트포스(Xantphos) (15 mg, 0.03 mmol)의 용액이 Ar(g)으로 10 분 동안 퍼징되었다.  $Pd_2(dba)_3$  (12 mg, 0.01 mmol)이 첨가되고 혼합물이 하룻밤 동안 90 °C까지 가열되었다. 냉각되면,  $H_2O$  (10 mL)와  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $MgSO_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1), 그 다음에 EtOAc/MeOH (1 : 0 - 4 : 1)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 황색 잔류물 (109 mg, 48 %)로서 수득되었다.

[0178] LCMS (ES): 355.4  $[M+H]^+$  로 발견되었다.

[0179] MeOH/THF (1 : 1, 2 mL) 중 (4) (109 mg, 0.26 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $H_2O$  중 50 % w/w, 0.34 mL, 5.5 mmol), 이어서 6N NaOH (0.92 mL, 0.56 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 그 다음에, 1 M  $KHSO_4$  (2 mL), 이어서  $H_2O$  (5 mL)로 퀀칭되고 현탁액이 수득되었다. 고체를 여과되고, MeCN (1 mL)으로 세척되고, 진공에서 건조되어 N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)](피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)아미노]헵탄아미드 (C)가 백색 고체 (88mg, 81 %)로서 수득되었다.

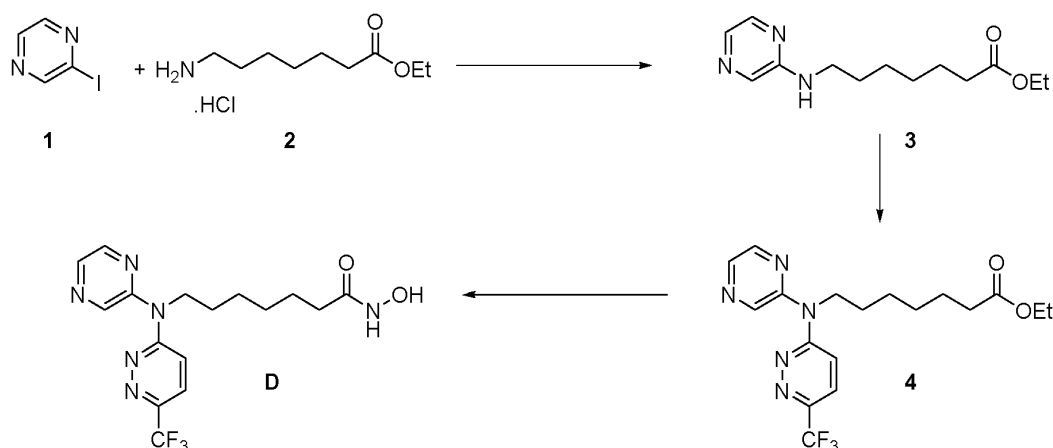


[0180]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 10.30 (s, 1H), 8.69-8.84 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J=2.6$ , 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J=2.2$ , 0.7 Hz, 1H), 4.07-4.20 (m, 2H), 1.91 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.64 (quin  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.45 (quin  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.18-1.35 (m, 4H).

[0181] LCMS (ES): 356.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

[0182] 실시예 D

[0183] N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]아미노]헵탄아미드



[0184]

[0185] 디옥산 (100 mL)에 (3) (5.0 g, 20 mmol), 3-브로모-6-(트리플루오로메틸)피리다진 (5.42 g, 23.9 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20.0 g, 60 mmol) 및 BINAP (1.24 g, 2.0 mmol)의 용액이 Ar(g)으로 10 분 동안 퍼징되었다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (915 mg, 1.0 mmol)이 첨가되고, 혼합물이 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 냉각되면, 이는  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)와 EtOAc (3 x 100 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헥산/EtOAc (1 : 0 - 1 : 3)로 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 갈색 오일(7.95 g, 75 %)로서 수득되었다.

[0186]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 8.65 (br. s., 1H), 8.29-8.43 (m, 2H), 7.46-7.63 (m, 2H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.12 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.28 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.73-1.93 (m, 2H), 1.62 (quin,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.32-1.50 (m, 4H), 1.22-1.30 (m, 3H).

[0187] LCMS (ES): 398.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

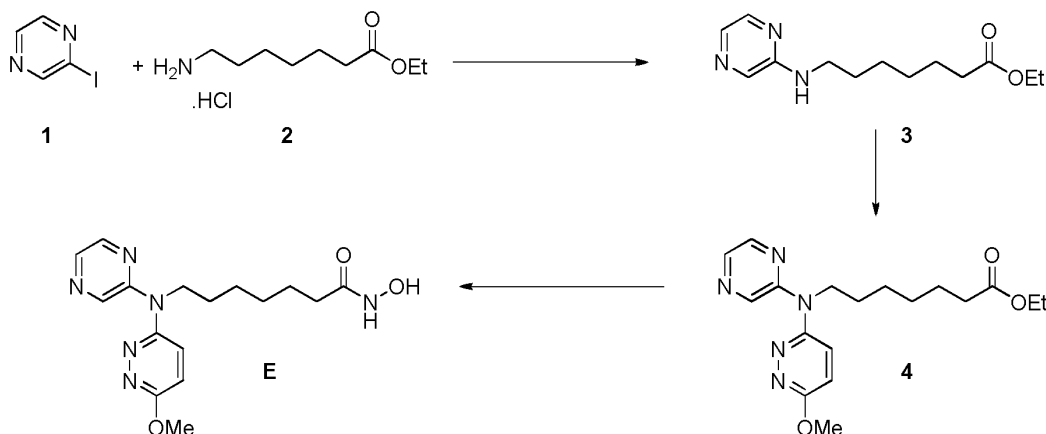
[0188] MeOH/THF (1 : 1, 40 mL) 중 (4) (1.23g, 3.10mmol) 용액에 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 1.03 mL, 62 mmol), 이어서 6N NaOH (1.03 mL, 6.2 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 1 시간 동안 교반되었다. 그 다음에 이를 1 M  $\text{KHSO}_4$  (30 mL)로 퀀칭되고,  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL)와  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 진공 하에서 농축되고,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (19 : 1 - 1 : 1)을 사용하여 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]아미노]헵탄아미드 (D)가 오렌지색 검(gum) (994 mg, 83 %)으로서 수득되었다.

[0189]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 8.92-10.19 (m, 2H), 8.81 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J=2.5$ , 1.4 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 4.16-4.31 (m, 2H), 1.90 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.58-1.74 (m, 2H), 1.45 (quin,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.17-1.38 (m, 4H).

[0190] LCMS (ES): 385.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

실시예 E

N-하이드록시-7-[(6-메톡시피리다진-3-일)(피라진-2-일)아미노]헵탄아미드



디옥산 (100 mL) 중 (3) (3.0g, 11.9mmol), 3-클로로-6-메톡시피리다진 (2.07 g, 14.3 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11.6 g, 35.7 mmol)의 용액이 Ar(g)으로 10 분 동안 퍼징되었다. 잔트포스 (0.69 g, 1.2 mmol) 및  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (550 mg, 0.6 mmol)이 첨가되고, 혼합물이 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 혼합물이  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.9 g, 11.9 mmol), 3-클로로-6-메톡시피리다진 (0.86 g, 7.2 mmol), 잔트포스 (0.69 g, 1.2 mmol) 및  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (550 mg, 0.6 mmol)로 재-처리(re-treated)하고, 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 냉각되면, 이는  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)와 EtOAc (3 x 150 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헥산/EtOAc (1 : 0 - 3 : 7)로 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4) (3.8 g, ~ 53 % 순수)가 수득되었다.

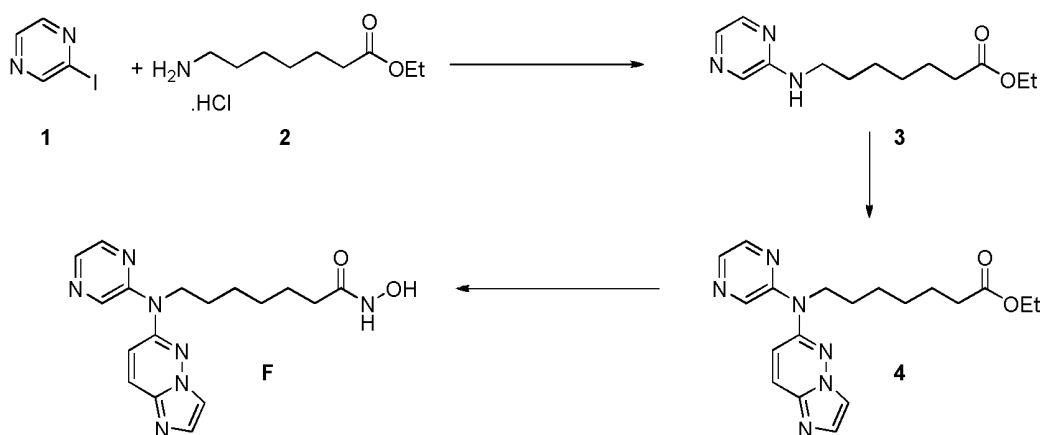
MeOH/THF (1 : 1, 140 mL) 중 불순한(impure) (4) (3.69 g, 10.27 mmol)의 용액으로 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 12.6 mL, 205 mmol), 이어서 6N NaOH, 41.1 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 0.5 시간 동안 교반되었다. 그 다음, 이는 1 M  $\text{KHSO}_4$  (37 mL)로 키텅팅되고  $\text{H}_2\text{O}$  (120 mL)와  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 250 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되고,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (19 : 1 - 1 : 1)을 사용하여  $\text{C}_{18}$  역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-[(6-메톡시피리다진-3-일)(피라진-2-일)아미노]헵탄아미드 (E)가 옅은 황색 검 (1.40 g, 2 단계에 걸쳐 34 %)으로서 수득되었다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 9.01-9.96 (m, 2H), 8.38 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J=2.5$ , 1.4 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.90 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.53-1.69 (m, 2H), 1.45 (quin,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.18-1.33 (m, 4H).

LCMS (ES): 347.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

실시예 F

[0199] N-하이드록시-7-({이미다조[1,2-b]피리다진-6-일}(피라진-2-일)아미노) 헵탄아미드



[0200]

[0201] 디옥산 (2.5 mL) 중 (3) (100 mg, 0.40 mmol), 6- 클로로이미다조[1,2-b]피리다진 (73 mg, 0.48 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (389 mg, 1.2 mmol) 및 BINAP (15 mg, 0.02 mmol)의 용액이  $\text{N}_2(\text{g})$ 로 10 분간 탈기되었다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (11 mg, 0.012 mmol)이 첨가되고 혼합물이 하룻밤 동안 90 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 이는  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)와 EtOAc (3 x 10 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1)를 사용하여 용리(eluting)하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 (4)이 황색 오일 (76 mg, 52 %)로서 수득되었다.

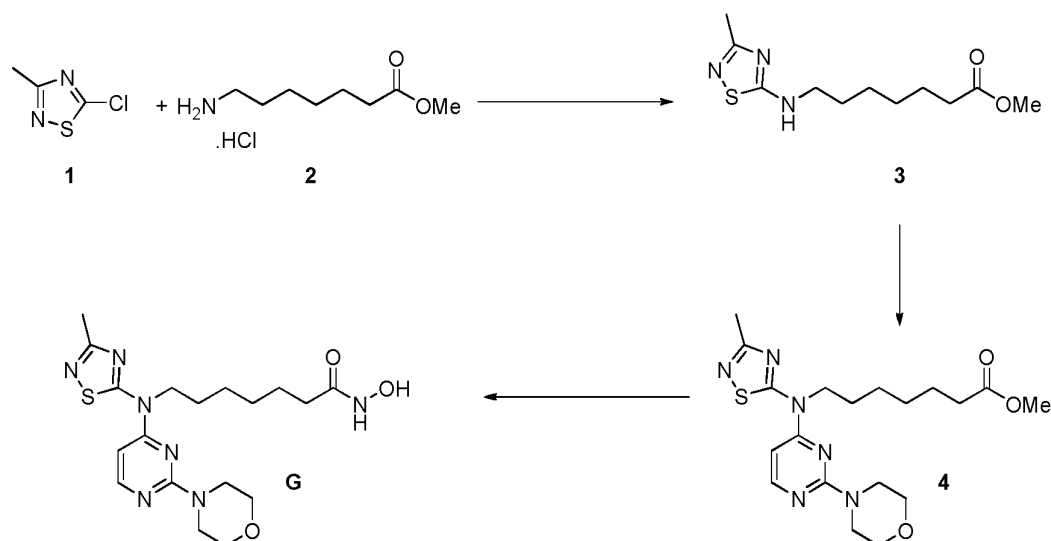
[0202] LCMS (ES): 369.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

[0203] MeOH/THF (1 : 1, 1 mL) 중에 (4)의 용액 (76 mg, 0.21 mmol)으로 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 0.25 mL, 4.1 mmol), 이어서 6 N NaOH (0.07 mL, 0.41 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 그 다음에, 1 M  $\text{KHSO}_4$  (3 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)이 첨가되어 퀀칭되고, 여과되고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL)로 추출되었다.  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 을 사용하여 용리하는  $\text{C}_{18}$  역상 크로마토그래피에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-({이미다조[1,2-b]피리다진-6-일}(피라진-2-일)아미노)헵탄아미드 (F)가 얻은 황색 검 (21 mg, 28 %)으로서 수득되었다.

[0204] LCMS (ES): 356.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다

[0205] 실시예 G

[0206] N-하이드록시-7-[(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)[2-(모르폴린-4-일)피리미딘-4-일]아미노)헵탄아미드



[0207]

[0208] DMF (10 mL) 중 (1) (1.64 g, 12 mmol) 및 (2) (2.34g, 12mmol)의 용액에 트리에틸아민 (5 mL, 36 mmol)이 첨

가되었다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후에, H<sub>2</sub>O (50 mL)이 첨가되고, 혼합물이 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 결합된 유기물이 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조되고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헥산/EtOAc (1 : 0 - 1 : 1)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (3)이 저 융점 고체 (1.46 g, 47 %)로서 수득되었다.

[0209] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ<sub>H</sub> ppm: 6.48-6.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.25 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.55-1.79 (m, 4H), 1.29-1.50 (m, 4H).

[0210] LCMS (ES): 258.0 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

[0211] 건조 디옥산(5 mL) 중 (3) (120 mg, 0.47 mmol), 4-(4-브로모피리미딘-2-일)모르폴린 (137 mg, 0.56 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (304 mg, 0.93 mmol) 및 잔트포스 (13 mg, 0.02 mmol)의 용액이 N<sub>2</sub>(g)로 10 분 동안 탈기되었다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9 mg, 0.01 mmol)이 첨가되고, 혼합물이 하룻밤 동안 90 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 이는 H<sub>2</sub>O (5 mL)와 EtOAc (2 x 15 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조되고, 여과되고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 EtOAc/Hex (0 : 1 - 1 : 0)로 용리하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 황색 고체 (167 mg, 78 %)로서 수득되었다.

[0212] LCMS (ES): 421.5 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

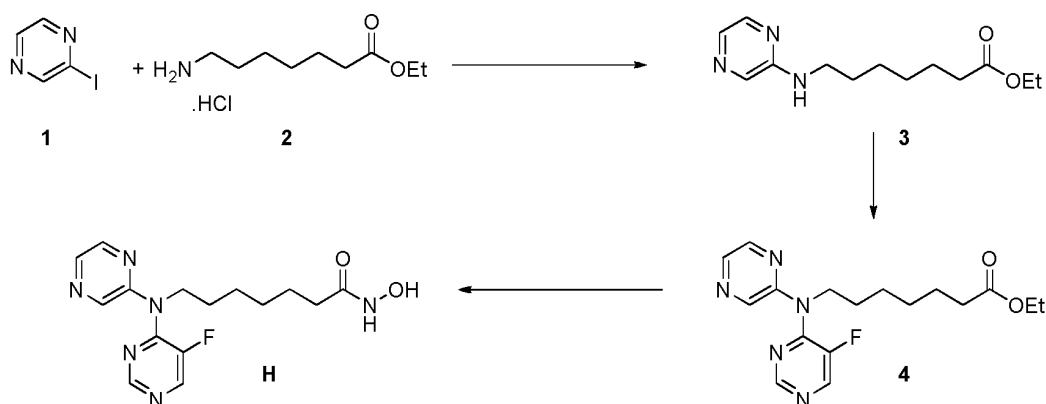
[0213] MeOH/THF (1 : 1, 2 mL) 중 (4) (166 mg, 0.39 mmol)의 용액으로 하이드록실아민 (H<sub>2</sub>O 중 50 % w/w, 0.48 mL, 7.9 mmol), 이어서 6N NaOH (0.13 mL, 0.79 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응물은 1 M KHSO<sub>4</sub> (2.5 mL) 및 H<sub>2</sub>O (5 mL)의 첨가로 퀀팅되었다. 그 결과인 현탁액이 10 분 동안 교반되고, 고체를 여과에 의해 수집하기 전에 초음파 처리되고, 케이크가 H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL)로 세척되어 N-하이드록시-7-[(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)-[2-(모르폴린-4-일)피리미딘-4-일]아미노]헵탄아미드 (G)가 황백색 고체 (141 mg, 83 %)로서 수득되었다.

[0214] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> ppm: 10.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J*=8.1, 7.2 Hz, 2H), 3.76-3.91 (m, 4H), 3.65-3.77 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.94 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.57-1.71 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.20-1.41 (m, 4H).

[0215] LCMS (ES): 422.5 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

## [0216] 실시예 H

[0217] 7-[(5-플루오로피리미딘-4-일)(피라진-2-일)아미노]-N-하이드록시헵탄아미드



[0218]

[0219] 디옥산 (30 mL) 중 (3) (1.0 g, 4.0 mmol), 4-브로모-5-플루오로피리미딘 (0.85 g, 4.8 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.89 g, 11.9 mmol), BINAP (0.25 g, 0.4 mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (182 mg, 0.2 mmol)의 용액이 10 분 동안 Ar(g)으로 퍼징되었다. 혼합물이 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 재처리는 4-브로모-5-플루오로피리미딘 (0.84 g,

4.8 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.89 g, 11.9 mmol), BINAP (0.25g, 0.4mmol) 및  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (182 mg, 0.2 mmol)으로 수행되었고, 혼합물이 다시 100 °C로 하룻밤 동안 가열되었다. 냉각되면, 이는  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)와 EtOAc (3 x 50 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헥산/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1)을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 얻은 황색 오일 (0.63g, 46 %)로서 수득되었다.

[0220]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 8.71 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 8.28-8.37 (m, 3H), 4.17-4.25 (m, 2H), 4.12 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.28 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.62 (quin,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.31-1.44 (m, 4H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

[0221] LCMS (ES): 348.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

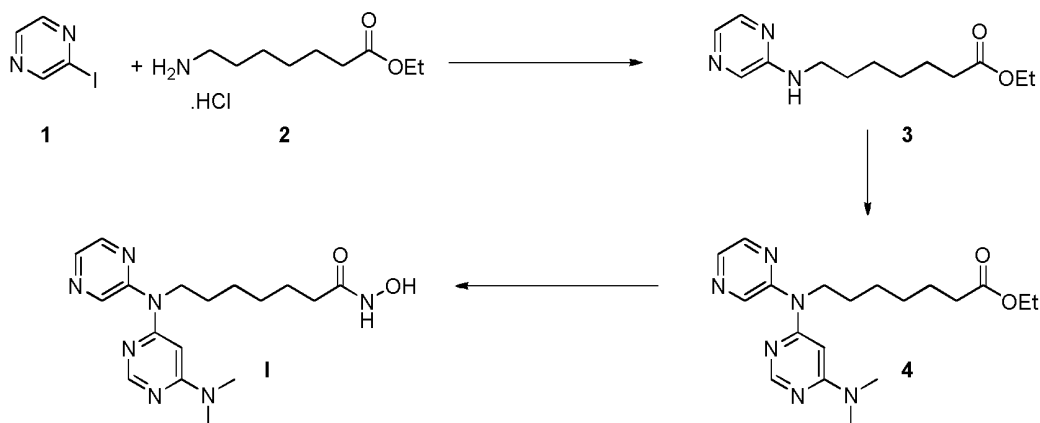
[0222] MeOH/THF (1 : 1, 20 mL) 중 (4) (0.63g, 1.81mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w; 2.22 mL, 36 mmol), 이어서 6N NaOH (0.60 mL, 3.6 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 1 시간 동안 교반되었다. 그 다음에, 이는 1 M  $\text{KHSO}_4$  (20 mL)로 퀀칭되고,  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)와  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) 사이에서 분할되었다. 결합된 유기물이  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되어 7-[(5-플루오로피리미딘-4-일)(피라진-2-일)아미노]-N-하이드록시헵탐아미드 (H)가 얻은 황색 검 (0.56 g, 93 %)으로서 수득되었다.

[0223]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm: 10.30 (s, 1H), 8.74 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.57 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 8.34-8.41 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 1.90 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.44 (quin,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.17-1.34 (m, 4H).

[0224] LCMS (ES): 335.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

#### [0225] 실시예 I

[0226] 7-[[6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일](피라진-2-일)아미노]-N-하이드록시헵탐아미드



[0227]

[0228] 디옥산 (3mL) 중 (3) (100 mg, 0.4 mmol), 6-클로로-N,N-디메틸피리미딘-4-아민 (75 mg, 0.48 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (389 mg, 1.2 mmol) 및 BINAP (15 mg, 0.02 mmol)의 용액은  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (11 mg, 0.01 mmol)이 첨가되기 전에 2 분 동안  $\text{N}_2(\text{g})$ 로 퍼징하고, 반응물이 90 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 반응물이 실온으로 냉각되고, 잔트포스 (4 mg, 0.01 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4 mg, 0.02 mmol)가 첨가되어 재처리되었다. 시스템이  $\text{N}_2(\text{g})$ 로 퍼징하고, 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 반응물이 실온으로 냉각되고, 잔트포스 (6 mg, 0.01 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3 mg, 0.01 mmol)이 첨가되어 재처리가 다시 수행되었다. 시스템이  $\text{N}_2(\text{g})$ 로 퍼징하고, 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각되고, 디옥산 (3 mL)으로 희석되고, 셀라이트를 통하여 여과되고, 디옥산 (3 x 3 mL)으로 세척되었다. 여과액이 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1), 그 다음에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1 : 0 - 9 : 1)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)

가 오렌지색 오일 (81 mg, 45 %)로서 수득되었다.

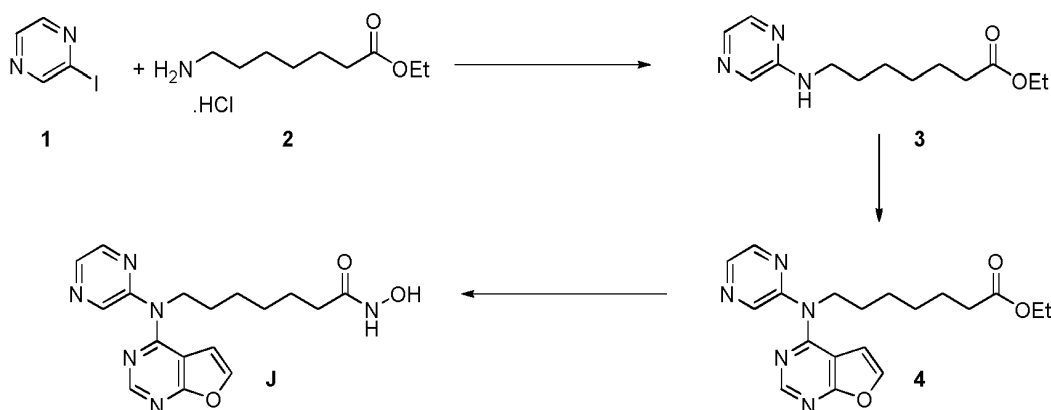
[0229] LCMS (ES): 373.2  $[M+H]^+$ 로 발견되었다.

[0230] MeOH/THF (1 : 1, 1 mL) 중에 (4)의 용액 (81 mg, 0.22 mmol)에 하이드록실아민 ( $H_2O$  중 50 % w/w, 0.13 mL, 4.4 mmol), 이어서 6N NaOH (0.07 mL, 3.6 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 그 다음에, 1 M  $KHSO_4$  (2 mL), 이어서  $NaHCO_3$  (포화 수성(sat. aq.) 5 mL)로 퀀칭되고, 1 : 2 IPA/ $CHCl_3$  (4 x 30 mL)로 추출되었다. 결합된 유기물이  $MgSO_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은  $H_2O/MeCN$ 을 사용하여  $C_{18}$  역상 크로마토그래피에 의해 정제되어 7-([6-(디메틸아미노)피리미딘-4-일](피라진-2-일)아미노)-N-하이드록시헵탐아미드 (I)가 오렌지색 글라스(orange glass) (28 mg, 35 %)로서 수득되었다.

[0231] LCMS (ES): 360.2  $[M+H]^+$ 로 발견되었다.

[0232] 실시예 J

[0233] 7-({푸로[2,3-d]피리미딘-4-일}(피라진-2-일)아미노)-N-하이드록시헵탐아미드



[0234]

[0235] 디옥산 (3 mL) 중 (3) (100 mg, 0.4 mmol), 4-클로로푸로[2,3-d]피리미딘 (74 mg, 0.48 mmol),  $Cs_2CO_3$  (389 mg, 1.2 mmol) 및 BINAP (15 mg, 0.02 mmol) 의 용액은  $Pd_2(dba)_3$  (11 mg, 0.01 mmol)이 첨가되기 전에  $N_2(g)$ 로 2 분 동안 퍼징하고, 반응물이 90 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 반응물이 실온으로 냉각되고, 잔트포스 (4 mg, 0.01 mmol) 및  $Pd(OAc)_2$  (4 mg, 0.02 mmol)이 첨가되어 재처리가 수행되었다. 시스템이  $N_2(g)$ 로 퍼징되고, 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 반응물이 실온으로 냉각되고, 디옥산 (3 mL)으로 희석되고, 셀라이트를 통하여 여과되고, 디옥산 (3 x 3 mL)으로 세척되었다. 여과액이 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1)을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 오렌지색 오일 (171mg, 94 %)로서 수득되었다.

[0236] LCMS (ES): 370.4  $[M+H]^+$ 로 발견되었다.

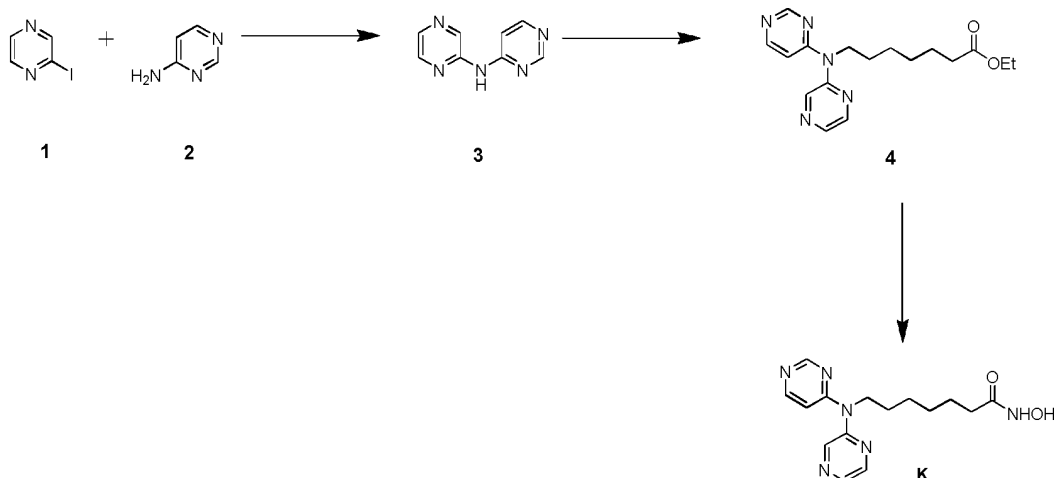
[0237] MeOH/THF (1 : 1, 2 mL) 중에 (4) (171 mg, 0.46 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $H_2O$  중 50 % w/w, 0.28 mL, 9.3 mmol), 이어서 6N NaOH (0.15 mL, 0.9 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 그 다음에, 1 M  $KHSO_4$  (2 mL), 이어서  $H_2O$  (5 mL)로 퀀칭되고,  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL)로 추출되었다. 결합된 유기물이  $MgSO_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은  $H_2O/MeCN$ 을 사용하여 용출시키는  $C_{18}$  역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 7-({푸로[2,3-d]피리미딘-4-일}(피라진-2-일)아미노)-N-하이드록시헵탐아미드 (J)가 오렌지색 검 (57 mg, 34 %)으로서 수득되었다.

[0238]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$  ppm: 10.30 (s, 1H), 8.74 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53-8.58 (m, 2H), 8.50 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 4.16-4.28 (m, 2H), 1.90 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.17-1.36 (m, 4H).

[0239] LCMS (ES): 357.4 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

[0240] 실시예 K

[0241] N- 하이드 록시-7-[(피라진-2-일)(피리미딘-4-일)아미노]헵탄아미드



[0242]

[0243] 디옥산 (15 mL) 중 2-아이오도피라진 (1.2 g, 5.8 mmol), 피리미딘-4-아민 (609 mg, 6.4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.8 g, 11.7 mmol) 및 잔트포스 (148 mg, 0.26 mmol)의 용액이 N<sub>2</sub>(g)로 10 분 동안 퍼징되었다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (107 mg, 0.12 mmol)이 첨가되고, 반응 혼합물이 밀봉되고, 3 시간 동안 90 °C까지 가열되었다. 이는 실온으로 냉각되고, 물 (300mL) 및 EtOAc (100mL) 사이에서 분할되었다. 수성 상이 분리되고, EtOAc (2 x 100 mL)로 세척되었다. 결합한 유기물이 물 (50 mL)로 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물이 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1 : 0 - 9 : 1)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (3) (678 mg, 66 %)이 수득되었다.

[0244] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ<sub>H</sub> ppm 9.06 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J=2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=6.0, 1.0 Hz, 1H).

[0245] LCMS (ES): 174.1 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

[0246] 건조 DMF (7mL) 중에 N-(피리미딘-4-일)피라진-2-아민 (3) (309 mg, 1.78 mmol)의 현탁액이 N<sub>2</sub>(g) 하에서 0 °C로 냉각되었다. NaH (60 % 현탁액, 75 mg, 1.87 mmol, 1.05 eq)가 한꺼번에(in one portion) 첨가되고, 혼합물이 0 °C에서 10 분 동안 교반되었다. 그 다음에, 온도가 주위 온도로 상승되고, DMF (3 mL) 중에 메틸 7-아이오도헵타노에이트 (578 mg, 2.14 mmol, 1.2 eq)의 용액이 서서히 첨가되었다. 그 결과인 혼합물이 70 °C로 가열되고, 이 온도에서 1.5 시간 동안 교반되었다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물이 H<sub>2</sub>O (50 mL)에 첨가되어 퀀칭되었다. EtOAc (3 x 30 mL)로 추출된 후에, 결합된 유기물이 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헵탄/EtOAc (0 : 1 - 1 : 0)을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 연한 갈색 오일 (230 mg, 41 %)로서 수득되었다.

[0247] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ<sub>H</sub> ppm 8.74-8.80 (m, 2H), 8.41 (dd, J=2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=6.1, 1.2 Hz, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.69-1.73 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.30-1.42 (m, 4H).

[0248] LCMS (ES): 316.1 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

[0249] MeOH (10mL) 중의 0.85 M 하이드록실아민 중 (4) (226 mg, 0.72 mmol)의 용액이 N<sub>2</sub>(g) 하에서 18 시간 동안 실온에서 교반되었다. 반응 혼합물이 건조되도록 증발되었다. 잔류물 (황백색 고체)이 MeOH 중에 용해되고, H<sub>2</sub>O

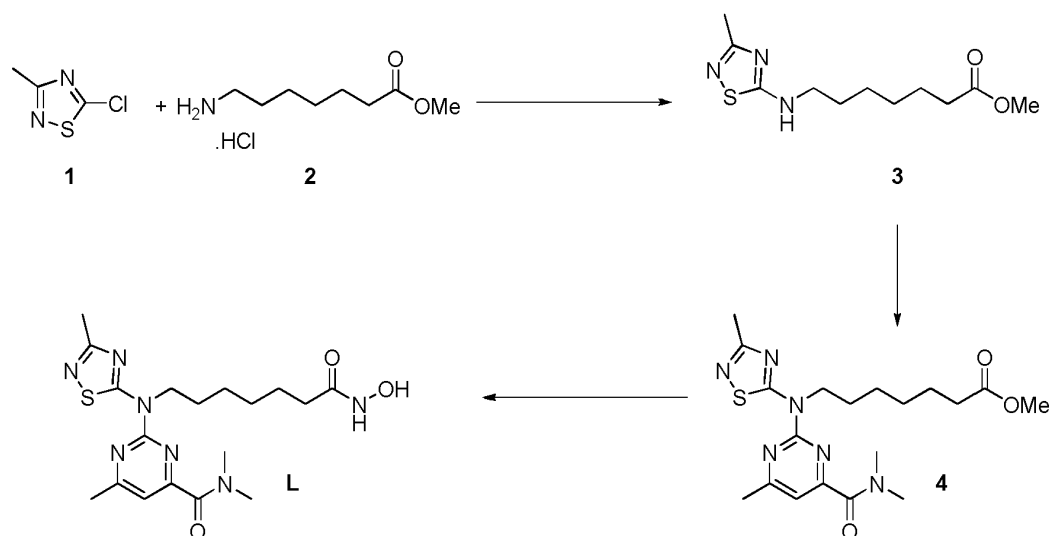
: MeCN (1 : 0 - 0 : 1)을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)(피리미딘-4-일)아미노]헵탄아미드 (K)가 황백색 검 (79 mg, 35 %)으로서 수득되었다.

[0250]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm 8.83 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (dd,  $J=2.4, 1.5$  Hz, 1H), 8.33-8.43 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 2H), 1.89 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.60 (quin,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.44 (quin,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.17-1.33 (m, 4H).

[0251] LCMS (ES): 317.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  로 발견되었다.

[0252] 실시예 L

[0253] 2-[[6-(하이드록시카르바모일)헥실](3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)아미노]-N,N,6-트리메틸피리미딘-4-카르복사미드



[0254]

[0255] 건조 디옥산 (2.5 mL) 중 (3) (100 mg, 0.37 mmol), 2-클로로-N,N,6-트리메틸피리미딘-4-카르복사미드 (110 mg, 0.55 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (540 mg, 1.66 mmol), BINAP (14 mg, 0.02 mmol)의 용액이  $\text{N}_2(\text{g})$ 로 10 분 동안 탈기되었다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 mg, 0.01 mmol)이 첨가되고, 혼합물이 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 냉각되면, 이는 셀라이트를 통하여 여과되고, 디옥산 (2 x 5 mL)으로 세척되고, 여과액이 진공에서 농축되었다. 그 결과인 잔류물은 염기성 prep-HPLC에 의해 정제되어 (4)가 황갈색 오일(tan oil) (117 mg, 78 %)로서 수득되었다.

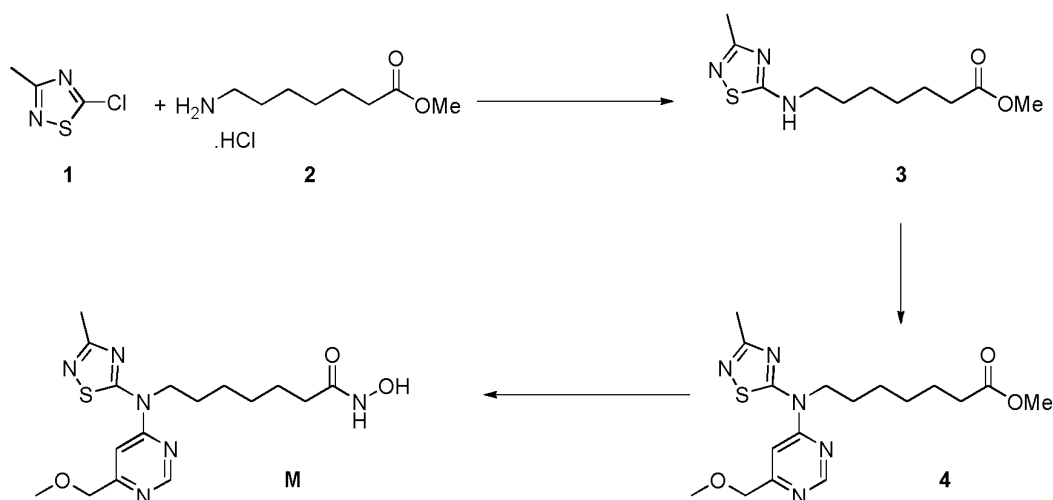
[0256] MeOH/THF (1 : 1, 2 mL) 중에 (4) (125 mg, 0.29 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 0.35 mL, 5.8 mmol), 이어서 6N NaOH (0.15 mL, 0.58 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 20 분 동안 교반되었다. 반응물에 1 M  $\text{KHSO}_4$  (2.0 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)이 첨가되어 키템되었다. 수성층이  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL)로 추출되었다. 유기물이 PTFE 용제 튜브(fritted tube)를 통하여 분리되고, 그 다음에 진공에서 농축되었다. 그 결과인 오일이 prep-HPLC에 의해 정제되어 2-[[6-(하이드록시카르바모일)헥실](3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)아미노]-N,N,6-트리메틸피리미딘-4-카르복사미드 (L)이 옅은 황색 오일 (89 mg, 73 %)로서 수득되었다.

[0257] LCMS (ES): 실시예 422.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0258] 실시예 M



[0259] N-하이드록시-7-([6-(메톡시메틸)피리미딘-4-일](3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)아미노)헵탄아미드



[0260]

[0261] 건조 디옥산 (2.5 mL) 중 (3) (100 mg, 0.39 mmol), 4-클로로-6-(메톡시메틸)피리미딘 (74 mg, 0.47 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (380 mg, 1.16 mmol), 잔트포스 (11 mg, 0.02 mmol)의 용액이  $\text{N}_2(\text{g})$ 로 10 분 동안 탈기되었다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (11 mg, 0.01 mmol)이 첨가되고, 혼합물이 하룻밤 동안 100 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 이는 셀라이트를 통하여 여과되고, 디옥산 (6 x 3 mL)으로 세척되고, 여과액이 진공에서 농축되었다. 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 황백색 고체 (121 mg, 73 %)로서 수득되었다.

[0262]

MeOH/THF (1 : 1, 2 mL) 중 (4) (121 mg, 0.32 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 0.20 mL, 6.4 mmol), 이어서 6N NaOH (0.1 mL, 0.6 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응물에 1 M  $\text{KHSO}_4$  (2.0 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)가 첨가되어 켄칭되었다. 고체를 여과로 수집하기 전에 그 결과인 현탁액이 10 분 동안 교반되고, 케이크가  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL)로 세척되었다. 잔류물이 prep-HPLC에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-([6-(메톡시메틸)피리미딘-4-일](3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)아미노)헵탄아미드 (M)이 오렌지색 고체 (46 mg, 38 %)로서 수득되었다.

[0263]

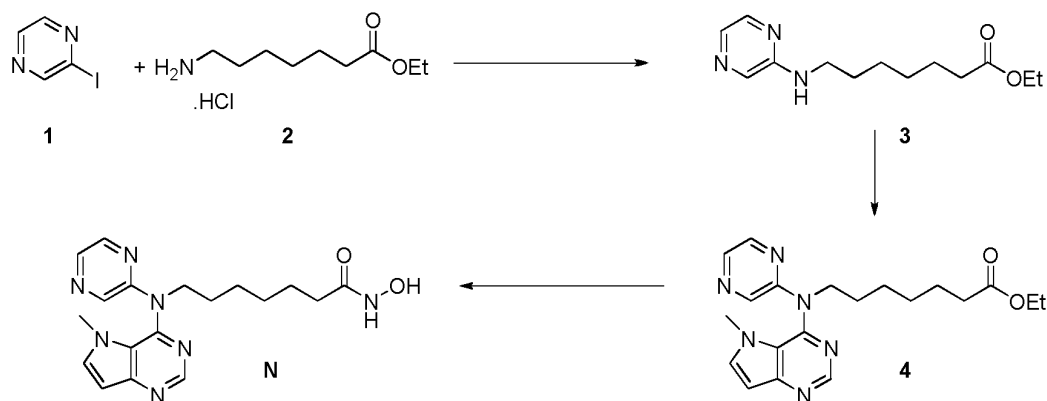
LCMS (ES): 381.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

[0264]

실시예 N

[0265]

N-하이드록시-7-([5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일](피라진-2-일)아미노)헵탄아미드



[0266]

[0267]

디옥산 (4mL) 중 (3) (100 mg, 0.40 mmol), 4-클로로-5-메틸-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘 (100 mg, 0.60 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (389 mg, 1.2 mmol) 및 BINAP (15 mg, 0.02 mmol)의 용액이 10 분 동안  $\text{Ar}(\text{g})$ 으로 퍼징되었다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (11 mg, 0.012 mmol)이 첨가되고, 혼합물이 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 그 다음에, 반응물

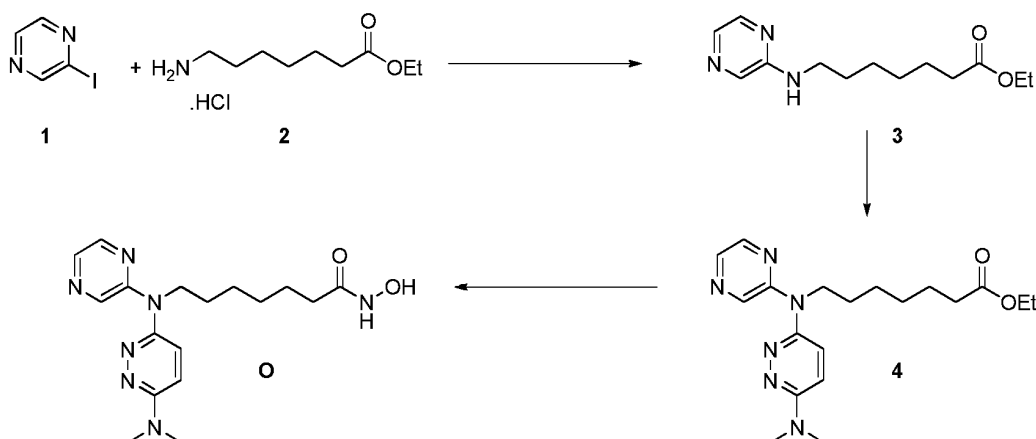
은 4-클로로-5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (100 mg, 0.60 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (12 mg, 0.05 mmol) 및 잔트포스 (13 mg, 0.03 mmol)가 첨가되었다. 이는 또 다른 밤에 100 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 셀라이트를 통해 여과되고, 디옥산 (6 x 3 mL)으로 세척되고, 여과액이 진공에서 농축되었다. 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1), 그 다음에 EtOAc/MeOH (1 : 0 - 4 : 1)로 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 갈색 잔류물 (159 mg, 50 %)로서 수득되었다.

[0268] MeOH/THF (1 : 1, 2mL) 중의 (4) (159mg, 0.42mmol)의 용액에 하이드록실아민 (H<sub>2</sub>O 중 50 % w/w, 0.50 mL, 8.3mmol), 이어서 6N NaOH (0.14mL, 0.8 mmol)가 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응물에 1 M KHSO<sub>4</sub> (2.0 mL) 및 H<sub>2</sub>O (5 mL)가 첨가되어 키템되었다. 수성층이 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL)로 추출되었다. 유기물이 PTFE 용제 튜브를 통해 분리되고, 그 다음에 진공에서 농축되었다. 잔류물이 중성 prep-HPLC에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-({5-메틸-4H, 5H, 7aH-피롤로[3,2-d]피라미딘-4-일})(피라진-2-일)아미노)헵탄아미드 (N)이 옅은 황색 폼(foam) (2.7 mg, 1.7 %)으로서 수득되었다.

[0269] LCMS (ES): 370.2 [M+H]<sup>+</sup>로 발견되었다.

[0270] 실시예 0

[0271] 7-[[6-(디메틸아미노)피리다진-3-일](피라진-2-일)아미노]-N-하이드록시헵탄아미드



[0272]

[0273] 디옥산 (4 mL) 중 (3) (100 mg, 0.40 mmol), 6-브로모-N,N-디메틸피리다진-3-아민 (96.4 mg, 0.48 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (389 mg, 1.2 mmol) 및 BINAP (15 mg, 0.02 mmol)이 Ar(g)으로 10 분 동안 퍼징되었다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (11 mg, 0.012 mmol)가 첨가되고, 혼합물이 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 그 다음에, 혼합물이 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 mg, 0.92 mmol), 잔트포스 (4.3 mg, 0.01 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.7 mg, 0.02 mmol)로 재충전(re-charged)되었다. 냉각되면, 혼합물이 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL)로 희석되고, 셀라이트를 통해 여과되고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 3 mL)로 세척되고, 여과액이 진공에서 농축되었다. 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1), 그 다음에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1 : 0 - 9 : 1)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 흑색 검 (108 mg, 42 %)으로서 수득되었다.

[0274] MeOH/THF (1 : 1, 2 mL) 중 (4) (108 mg, 0.29 mmol)의 용액에 하이드록실아민 (H<sub>2</sub>O 중 50 % w/w, 0.18 mL, 6.0 mmol), 이어서 6N NaOH (0.1 mL, 0.58 mmol)가 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응물은 1M KHSO<sub>4</sub> (2.0 mL) 및 H<sub>2</sub>O (5 mL)이 첨가되어 키템되었다. 수성층이 IPA : 클로로포름 (1 : 2, 2 x 30 mL)으로 추출되었다. 그 다음에, 유기물이 진공에서 농축되었다. 잔류물이 prep-HPLC로 정제되어 7-[[6-(디메틸아미노)피리다진-3-일](피라진-2-일)아미노]-N-하이드록시헵탄아미드 (O)가 황색 글라스 막 (41.1 mg, 34 %)으로서 수득되었다.

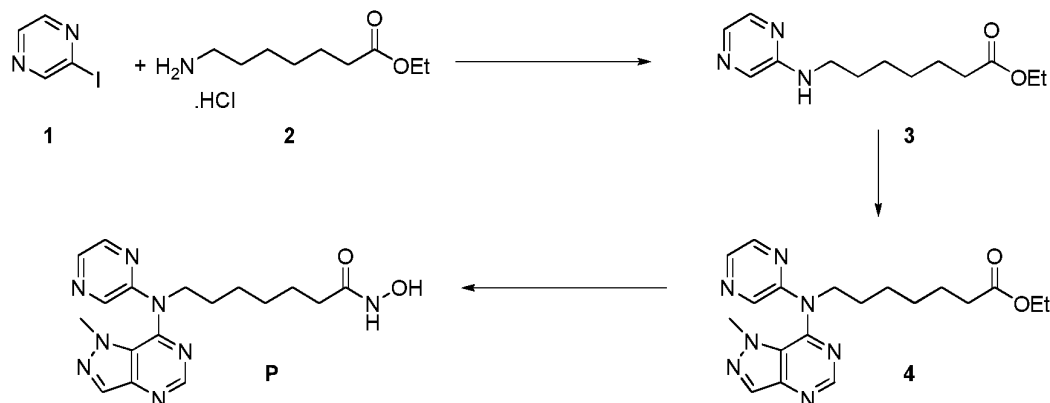
[0275] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> ppm 10.30 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.06-8.08 (m, 1H), 7.93 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.17 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.10-

3.12 (m, 6H), 1.91 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.19-1.31 (m, 4H).

[0276] LCMS (ES): 360.2  $[M+H]^+$ 로 발견되었다.

[0277] 실시예 P

[0278] N-하이드록시-7-({1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일}(피라진-2-일)아미노)헵탄아미드



[0279]

[0280] 디옥산 (3mL) 중 (3) (100 mg, 0.40 mmol), 7-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘(80.5 mg, 0.48 mmol),  $Cs_2CO_3$  (389 mg, 1.2 mmol) 및 BINAP (15 mg, 0.02 mmol)의 용액이 10 분 동안 Ar(g)으로 퍼징되었다.  $Pd_2(dba)_3$  (11 mg, 0.012 mmol)을 첨가되고, 혼합물이 100 °C까지 하룻밤 동안 가열되었다. 그 다음에, 반응물을 7-클로로-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘 (40.0 mg, 0.24 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (4.5 mg, 0.02 mmol) 및 잔트포스 (4.3 mg, 0.01 mmol)로 재충전되었다. 이를 또 다른 하룻밤 동안 100 °C까지 가열되었다. 반응물을 다시  $Cs_2CO_3$  (300 mg, 0.9 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (4.5 mg, 0.02 mmol) 및 잔트포스 (4.3 mg, 0.01 mmol)로 다시 재충전되고, 그 다음에, 또 다른 하룻밤 동안 100 °C로 가열되었다. 냉각되면, 혼합물이  $CH_2Cl_2$  (3 mL)로 희석되고, 셀라이트를 통해 여과되고,  $CH_2Cl_2$  (6 x 3 mL)로 세척되고, 여과액이 진공에서 농축되었다. 헵탄/EtOAc (1 : 0 - 0 : 1), 이어서  $CH_2Cl_2$ /MeOH (1 : 0 - 9 : 1)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 오렌지색 오일 (72 mg, 28 %)로서 수득되었다.

[0281] LCMS (ES): 384.5  $[M+H]^+$ 로 발견되었다.

[0282] MeOH/THF (1 : 1, 2 mL) 중 (4) (72 mg, 0.19 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $H_2O$  중 50 % w/w, 0.12 mL, 3.8 mmol), 이어서 6N NaOH (0.06 mL, 0.38 mmol)을 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응물에 1 M  $KHSO_4$  (2 mL) 및  $H_2O$  (7 mL)가 첨가되어 켄칭되었다. 수성층이  $CH_2Cl_2$  (2 x 10 mL)로 추출되었다. 유기물이 PTFE 용제 튜브를 통해 분리되고, 그 다음에, 진공에서 농축되었다. 잔류물이 prep-HPLC로 정제되어 N-하이드록시-7-({1-메틸-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-일}(피라진-2-일)아미노)헵탄아미드 (P)가 황백색 고체 (2.5 mg, 4 %)로서 수득되었다.

[0283] LCMS (ES): 371.1  $[M+H]^+$ 로 발견되었다.

[0284] 실시예 Q

Chemical reaction scheme for the synthesis of compound Q:

1. 2-iodoimidazole (1) reacts with ethyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2) to form intermediate 3, N-(6-ethoxycarbonylhexyl)imidazole.

2. Intermediate 3 is coupled with 2,4,6-trimethylpyrimidin-5-amine to form intermediate 4, which contains both the imidazole and pyrimidine moieties.

3. Intermediate 4 is converted to the final product Q, where the ester group is hydrolyzed to a primary amine.

[0287]

[0288]

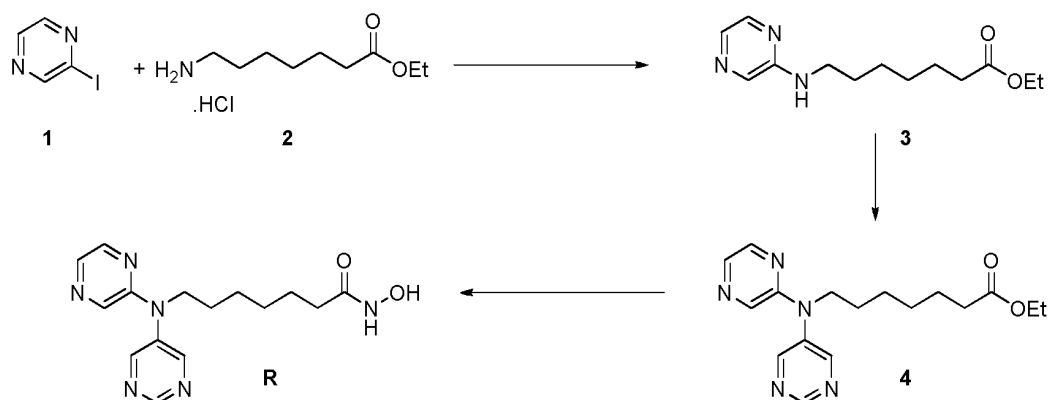
[0289]

[0290]

[0291]

– 36 –

[0292] N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)(피리미딘-5-일)아미노]헵탄아미드



[0293]

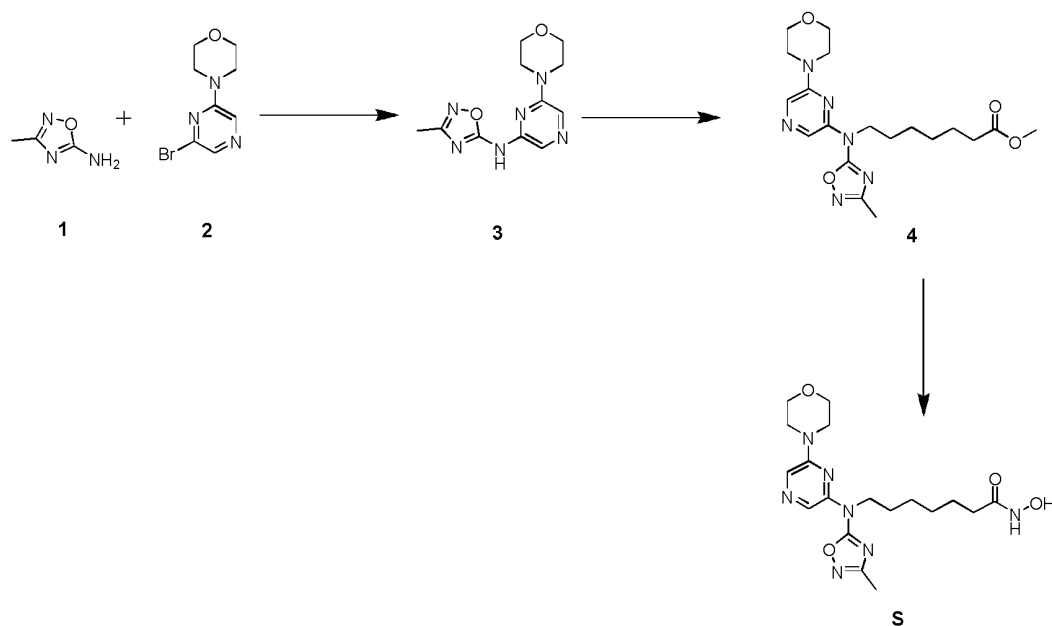
[0294] 디옥산 (2.5mL) 중 (3) (100 mg, 0.40 mmol), 5-브로모피리미딘 (94.9 mg, 0.60 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (389 mg, 1.2 mmol), BINAP (15 mg, 0.02 mmol) 및  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (11 mg, 0.012 mmol)의 용액이 10 분 동안  $\text{Ar(g)}$ 으로 퍼징되었다. 그 다음에,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (12 mg, 0.05 mmol) 및 잔트포스 (13 mg, 0.03 mmol)가 첨가되고 혼합물이 100 °C 까지 하룻밤 동안 가열되었다. 반응물을  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (12 mg, 0.05 mmol) 및 잔트포스 (13 mg, 0.03 mmol)로 재충전되었다. 이는 다른 하룻밤 동안 100 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 혼합물이 디옥산 (3 mL)으로 희석되고, 셀라이트를 통해 여과되고, 디옥산 (3 x 3 mL)으로 세척되고, 여과액이 진공에서 농축되었다. 염기성 prep-HPLC에 의해 정제되어 황갈색(tan) 잔류물 (82 mg, 50 % 순수, 31 %)을 수득되었으며, 이는 다음 단계에서 그대로 사용 되었다.

[0295] MeOH/THF (1 : 1, 1 mL) 중 (4) (82 mg, 50 % 순수, 0.12 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 0.15 mL, 2.4 mmol), 이어서 6N NaOH (0.04 mL, 0.24 mmol)가 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응물에 1 M  $\text{KHSO}_4$  (2 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)가 첨가되어 켄칭되었다. 수성층이  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL)로 추출되었다. 유기물이 PTFE 용제 튜브를 통해 분리되고, 그 다음에 진공에서 농축되었다. 잔류물이 prep-HPLC에 의해 정제되어 N-하이드록시-7-[(피라진-2-일)(피리미딘-5-일)아미노]헵탄아미드 (R)가 옅은 황색 오일 (9.8 mg, 25 %)로서 수득되었다.

[0296] LCMS (ES): 317.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  로 발견되었다.

[0297] 실시예 S

[0298] N-하이드록시-7-[(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)[6-(모르폴린-4-일)피라진-2-일]아미노]헵탄아미드



[0299]

[0300] 디옥산 (3 mL) 중 3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-아민 (120 mg, 1.2 mmol), 4-(6-브로모피라진-2-일)모르폴린 (355 mg, 1.45 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (986 mg, 3.0 mmol) 및 잔트포스 (28 mg, 0.05 mmol)의 용액이  $\text{N}_2(\text{g})$ 로 10 분 동안 퍼징되었다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22 mg, 0.02 mmol)이 첨가되고, 반응 혼합물이 하룻밤 동안 100 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 이는 디옥산 (5 mL)으로 희석되고, 여과되었다. 침전물을  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)에 넣고, 초음파 처리되고, 여과되고,  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10 mL)로 세척되었다. 추가적 물질이 염기성 prep-HPLC로 정제한 후 수성층으로부터 회수되었다. 두 물질이 결합되어 (3)이 회색 분말 (139 mg, 42 %)로서 수득되었다.

[0301] LCMS (ES): 263.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

[0302] 건조 DMF (7 mL) 중 NaH (60 % 현탁액, 32 mg, 0.8mmol)에 DMF (2 mL) 중 (3) (139 mg, 0.53 mmol)의 용액이 0 °C에서  $\text{N}_2(\text{g})$  하에서 적가되었다. 그 다음에, 혼합물이 10 분 동안 실온으로 가열되고, DMF (1 mL) 중에 메틸 7-아이오도헵 타노에이트 (186 mg, 0.69 mmol)의 용액이 천천히 첨가되었다. 그 결과인 혼합물이 암실에서 1 시간 동안 70 °C까지 가열되었다. 냉각되면, 반응 혼합물이  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL)로 토크닝되고, EtOAc (4 x 10 mL)로 추출되었다. 결합된 유기물이 염수로 세척되고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고 진공에서 농축되었다. 잔류물이 헵탄/EtOAc (4 : 1 - 2 : 3)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (4)가 황색 오일 (153 mg, 68 %).로서 수득되었다

[0303]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta_{\text{H}}$  ppm 8.65 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 4.09-4.20 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.74 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.53-1.67 (m, 2H), 1.28-1.42 (m, 4H).

[0304] LCMS (ES): 263.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 로 발견되었다.

[0305] MeOH/THF (1 : 1, 3 mL) 중 (4) (140 mg, 0.35 mmol)의 용액에 하이드록실아민 ( $\text{H}_2\text{O}$  중 50 % w/w, 0.42 mL, 7.0 mmol), 이어서 6N NaOH (0.12 mL, 0.70 mmol)이 첨가되었다. 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반되었다. 반응물에 1 M  $\text{KHSO}_4$  (5 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)가 첨가되어 토크닝되었다. 수성층이  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 10 mL)로 추출되었다. 유기물이  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되어 N-하이드록시-7-[(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)[6-(모르폴린-4-일)아미노]헵탄아미드 (S)가 얻은 황색 왁스 (101 mg, 71 %)로서 수득되었다.

[0306]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm 10.32 (br. s., 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.64 (quin,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.45 (quin,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.18-1.34 (m, 4H).

[0307] LCMS (ES): 406.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$  로 발견되었다.

[0308] 생화학적 선택성

### 표 1

실시예	HDAC1	HDAC6
A	***	*
B	***	*
C	**	*
D	**	*
E	**	*
F	**	*
G	**	*
H	***	*
I	***	*
J	***	*
K	**	**
L	**	*
M	***	*
N	***	*
O	**	*
P	***	*
Q	**	*
R	***	*
S	***	*

[0310] 키(Key):

[0311] \*  $\leq 100\text{nM}$

[0312] \*\*  $>100\text{nM} \leq 1000\text{nM}$

[0313] \*\*\*  $>1000\text{nM}$

[0314] 실시예에 대한 IV 처리 후의 비교 플라즈마 청소율 데이터(Comparative Plasma Clearance Data following IV treatment for Example)

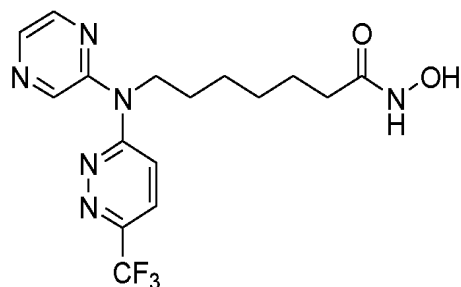
[0315] 본 발명의 화합물을 WO 2010/086646 및 WO 2014/072714의 실시예와 비교한 경우, 본 발명의 화합물은 쥐들(mice)에 IV 투여 후에 개선된 플라즈마 청소율을 가지는 것이 나타났다.

[0316] 실시예 D

[0317] 프로토콜

[0318] 18 마리의 수컷 Balb/c 쥐들의 그룹을 각각 9 마리의 쥐들을 포함하는 그룹 1 (3 mg/kg, i.v.), 그룹 2 (10 mg/kg, p.o.) 두 그룹으로 나누었다. 그룹 1의 동물에게 3 mg/kg 투여에서 90 % HP $\beta$ CD 용액 (RO 물 중 20 % HP $\beta$ CD) 중 5 % NMP, 5 % 솔루톨(solutol) HS-15의 실시예 D 용액 제제가 정맥 안으로 투여되고, 반면에, 그룹 2의 동물에게 90 % HP $\beta$ CD 용액 (RO 물 중 20 % HP $\beta$ CD) 중 5 % NMP, 5 % 솔루톨 HS-15의 실시예 D의 10 mg/kg 용액 제제가 경구 투여되었다. 혈액 샘플 (약 60  $\mu\text{L}$ )은 광 이소플루레인 마취(light isoflurane anesthesia) 하에서 레트로-오비탈 망상 조직(retro orbital plexus)으로부터 수집되고, 샘플들은 예비-투여(pre-dose), 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 (i.v.) 및 예비-투여(pre-dose), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 24 시간 (p.o.)에서 얻어졌다. 혈액 샘플은 항응혈제(anticoagulant)로서 K2EDTA를 함유하는 라벨된 마이크로 원심 분리 튜브 내의 시점들(time points) 각각에서, 3 마리 한 세트의 쥐들로부터 수집되었다. 플라즈마 샘플을

전혈(whole blood) 원심 분리에 의해 분리되고, 바이오 분석 때까지 -70 °C 이하에서 보관되었다. 모든 샘플은 아세토니트릴(ACN)을 사용하는 단백질을 침전을 통한 분석을 위해 분석을 위해 처리된 후, 목적에 적합한 LC/MS/MS 방법 (LLOQ : 1.27 ng/mL)을 사용하여 분석되었다. 약동학 파라미터는 피닉스 윈논린(Phoenix WinNonlin)의 비구획적 분석 툴(Version 6.3)을 사용하여 계산되었다.



[0319]

[0320]

플라즈마 청소율 = 48.60 mL/min/kg

[0321]

WO 2010/086646의 실시예 3

[0322]

프로토콜

[0323]

화합물을 쥐들에게 모두 정맥 내 및 경구로 투여되었다. 혈액 샘플이 8 시간에 걸쳐 최대 7 시점에서 수집되고, 플라즈마를 LC-MS/MS로 분석되어 각 시점에서의 화합물의 농도가 측정되었다. 플라즈마 시간 농도 프로파일은 주요 계산된 PK 파라미터 ( $C_0$ ,  $C_{max}$ , AUC-last,  $t_{1/2}$ ,  $t_{max}$ ,  $V_d$ , 및 CL)와 함께 전달되었다.

[0324]

3 마리의 수컷 CD1 쥐들, 25-30 g이 투여 경로 당 시점 당 투여되었다. 화합물은 경구 투여 (체중 1 kg 당 화합물 10 mg) 및 정맥 내 투여 (체중 1 kg 당 화합물 5 mg)로 투여되었다. 사용된 부형제는 10 % NMP/90 % 물이었다. 동물들은 연구 기간 동안 음식에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[0325]

다음의 시점에서, 동물들이 마취되었고, 혈액이 heparin화된 튜브에 수집되고, 동물을 희생되었다 :

[0326]

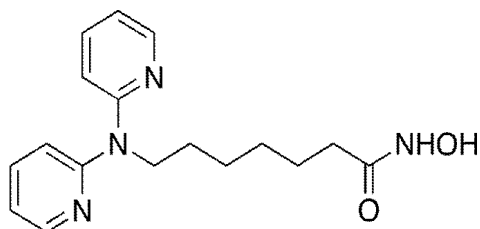
경구 투여 : 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 및 8 시간 투여 후;

[0327]

IV 투여 : 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 및 8 시간 투여 후.

[0328]

혈액 샘플을 원심 분리하여 플라즈마를 얻었으며, 이를 별도의 라벨된 컨테이너로 옮겨졌다. 3 마리의 동물에 대한 개별 시점으로부터 부부 표본(Aliquots)을 단독으로 분석되었다. 3 배 용량의 메탄올이 첨가되고, 4 °C에서 30 분 동안 원심 분리하여 단백질을 침전되었다. 그 결과인 100  $\mu$ L의 상등액의 부분 표본을 96 웰 플레이트(well plate)에 HPLC 그레이드 물 200  $\mu$ L로 희석되었다. 표준 커브를 빈 플라즈마 매트릭스에서 준비하고, 샘플과 동일한 방식으로 처리되었다. 플라즈마 샘플을 LC-MS/MS로 정량화되고, 플라즈마 중 화합물 농도를  $\mu$ g/mL로 보고되었다. 약동학 파라미터는 비구획적 모델 분석을 사용하여 계산되었다.



[0329]

[0330]

플라즈마 청소율 = 373.76 mL/min/kg

[0331]

WO 2014/072714의 실시예 A

[0332]

프로토콜

[0333]

종: 쥐

[0334]

품종: CD1

[0335]

성별: 수컷



[0336] 제제: 10 % DMSO 중 용액, 15 % 크레모포르(Cremophor), 75 % 염류(Saline)

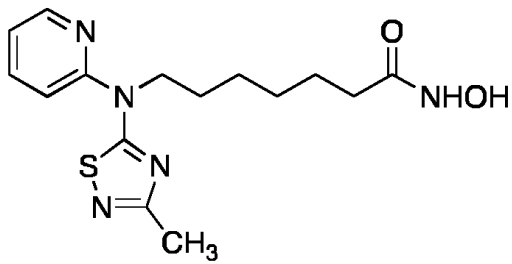
[0337] 투약: 10 mg/kg P.O. 및 5mg/kg I.V.

[0338] 프로토콜:

[0339] ◆ n = 3 마리의 수컷 쥐들 시점 당/경로 당;

[0340] ◆ 8개의 시점 (5 분, 10 분, 0.5 시간, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 8 시간 및 24 시간)에서 종말 혈액 샘플링;

[0341] ◆ 플라즈마 수집, 바이오 분석 및 AUC, AUMC, V<sub>ss</sub>, CL, 반감기, MRT 및 생체 이용률 보고서.



[0342]

[0343] 혈장 청소율 = 252.8 mL/min/kg