



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년09월26일

(11) 등록번호 10-1781922

(24) 등록일자 2017년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/91 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 239/90 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7031519

(22) 출원일자(국제) 2013년04월02일

심사청구일자 2016년03월15일

(85) 번역문제출일자 2014년11월10일

(65) 공개번호 10-2015-0000901

(43) 공개일자 2015년01월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/035004

(87) 국제공개번호 WO 2013/154870

국제공개일자 2013년10월17일

(30) 우선권주장

61/622,127 2012년04월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20060052345 A1*

EP01524262 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

안지 파마슈티컬 코퍼레이션 리미티드

대만 타이페이 시티 10673 다안 디스트릭트 런아
이 로드 섹션 4 넘버 25 5층

(72) 발명자

천, 지-왕

대만 알.오.씨., 100, 타이페이 시티, 종정 디스
트릭트, 레나이 알디., 섹션. 1, 넘버.1,
알엠.1343

이우, 차오-무

대만 알.오.씨., 100, 타이페이 시티, 종정 디스
트릭트, 레나이 알디., 섹션. 1, 넘버.1,
알엠.1343

창, 페이-텍

대만 알.오.씨., 100, 타이페이 시티, 종정 디스
트릭트, 레나이 알디., 섹션. 1, 넘버.1,
알엠.1343

(74) 대리인

이원희

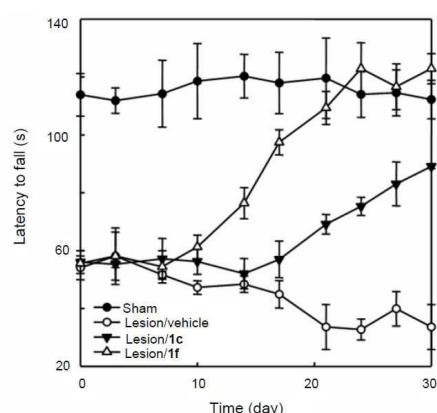
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 김훈석

(54) 발명의 명칭 히스톤 탈아세틸효소(HDACs) 억제제

(57) 요 약

탈아세틸효소(HDAC)의 억제의 장점으로 질환 또는 상태의 치료방법이 개시되어 있다. 본 발명에 따른 실시예의 화합물은 (2E)-3-(2-에틸-6-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 또는 이의 염이다. 또 다른 본 발명에 따른 실시예의 화합물은 (2E)-3-(2-에틸-7-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(7-클로로-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 또는 이의 염이다. 본 발명의 다른 측면은 치료학적으로 유효량의 상기 언급된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

대 표 도

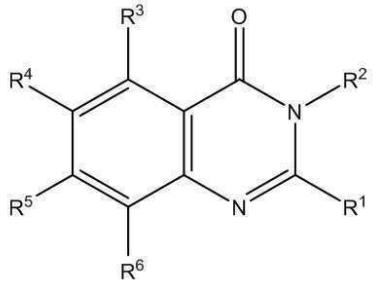
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 X]



((I) 여기서:

R^1 은 수소, (C_1-C_6)알킬, 또는 (C_3-C_6)사이클로알킬이고;

R^2 는 (C_6-C_{18})아릴, (C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_{18})헵테로아릴(C_1-C_6)알킬, 할로(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬, 또는 (C_1-C_6)알콕시(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬이고;

R^3 는 N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐이고;

R^4 는 수소, 할로겐, N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐 또는 N-하이드록시아미노카보닐(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬렌이고;

R^5 는 수소, 할로겐, N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐, N-하이드록시아미노카보닐(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬렌, 또는 아미노(C_6-C_{18})아릴-옥소(C_2-C_6)알케닐이고; 및

R^6 는 수소, N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐, N-하이드록시아미노카보닐페닐 또는 N-하이드록시아미노카보닐(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬렌; 또는 (II)이고, 여기서:

R^1 , R^2 , R^5 및 R^6 은 각각 상기 (I)에서 정의된 바와 같고;

R^3 는 수소 또는 N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐이고; 및

R^4 는 N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐 또는 N-하이드록시아미노카보닐(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬렌; 또는 (III)이고, 여기서:

R^1 , R^2 , R^4 및 R^6 은 각각 상기 (I)에서 정의된 바와 같고;

R^3 은 상기 (II)에서 정의된 바와 같고; 및

R^5 는 N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐, N-하이드록시아미노카보닐(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬렌, 아미노(C_6-C_{18})아릴-옥소(C_2-C_6)알케닐; 또는 (IV)이고, 여기서:

R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 은 각각 상기 (I)에서 정의된 바와 같고;

R^3 은 상기 (II)에서 정의된 바와 같고; 및

R^6 은 N-하이드록시아미노-옥소(C_2-C_6)알케닐, N-하이드록시아미노카보닐페닐 또는 N-하이드록시아미노카보닐(C_6-C_{18})아릴(C_1-C_6)알킬렌이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

(A) 여기서: R^1 은 수소, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 또는 아이소프로필이고;

R^2 는 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-(1H-인돌-3-일)에틸, 2-(4-플루오로페닐)에틸, 또는 2-(4-메톡시페닐)에틸이고;

R^3 은 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐이고;

R^4 는 수소, 플루오로, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질이고;

R^5 는 수소, 클로로, 플루오로, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질, 또는 (2E)-3-N-(2-아미노페닐)-3-옥소-프로페닐이고; 및

R^6 는 수소, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질인 화합물 또는 이의 염; 또는 (B)이고, 여기서:

R^1 , R^2 , R^5 및 R^6 은 각각 상기 (A)에서 정의된 바와 같고;

R^3 은 수소 또는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐이고; 및

R^4 는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질; 또는 (C)이고, 여기서:

R^1 , R^2 , R^4 및 R^6 은 각각 상기 (A)에서 정의된 바와 같고;

R^3 은 상기 (B)에서 정의된 바와 같고; 및

R^5 는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질 또는 (2E)-3-N-(2-아미노페닐)-3-옥소-프로페닐; 또는 (D)이고, 여기서:

R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 은 각각 상기 (A)에서 정의된 바와 같고;

R^3 은 상기 (B)에서 정의된 바와 같고; 및

R^6 는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)페닐 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질인 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

(i) 여기서: R¹은 수소, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 또는 아이소프로필이고;

R²는 페닐, 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-(1H-인돌-3-일)에틸, 2-(4-플루오로페닐)에틸, 또는 2-(4-메톡시페닐)에틸이고;

R³는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐이고;

R⁴는 수소, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질이고;

R⁵는 수소, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질, 또는 (2E)-3-N-(2-아미노페닐)-3-옥소-프로페닐이고; 및

R⁶는 수소, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질인 화합물 또는 이의 염; 또는 (ii)이고, 여기서:

R¹, R², R⁵ 및 R⁶은 각각 상기 (i)에서 정의된 바와 같고;

R³은 수소 또는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐; 및

R⁴는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질; 또는 (iii)이고, 여기서,

R¹, R², R⁴ 및 R⁶은 각각 상기 (i)에서 정의된 바와 같고;

R³은 상기 (ii)에서 정의된 바와 같고; 및

R⁵는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질 또는 (2E)-3-N-(2-아미노페닐)-3-옥소-프로페닐; 또는 (iv)이고, 여기서:

R¹, R², R⁴ 및 R⁵은 각각 상기 (i)에서 정의된 바와 같고;

R³은 상기 (ii)에서 정의된 바와 같고; 및

R⁶는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)페닐 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질인 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제2항에 있어서,

R¹은 에틸이고;

R²는 2-페닐에틸이고;

R³는 수소이고;

R⁴는 플루오로이고;

R⁵는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐이고; 및

R⁶는 수소인 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제2항에 있어서,

R^1 은 에틸이고;

R^2 는 2-페닐에틸이고;

R^3 는 수소이고;

R^4 는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐이고;

R^5 는 클로로 또는 플루오로이고; 및

R^6 는 수소인 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제2항에 있어서,

상기 화합물은 (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-5-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-8-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3-벤질-3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-아이소프로필-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3-(4-메톡시페네틸)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

(2E)-3-(3-(4-플루오로페네틸)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;

4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드;

4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드;

4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드;

4-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)-N-하이드록시벤즈아마이드; 및

(2E)-N-(2-아미노페닐)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)아크릴아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 화합물은 (2E)-3-(2-에틸-6-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴

아마이드인 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제2항에 있어서,

상기 화합물은 (2E)-3-(2-에틸-7-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴 아마이드, (2E)-3-(7-클로로-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드인 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

삭제

청구항 10

치료학적으로 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함하는 암환자에서의 히스톤 탈아세틸효소 활성의 탈조절 (deregulation)과 관련된 암세포 성장 저해용 또는 암세포내 세포독성 유도용 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 암은 췌장암종(pancreatic carcinoma), 간세포암종(hepatocellular carcinoma), 결장 종양(colon tumor), 유선 종양(breast tumor), 전립선 종양(prostate tumor), 림프종(lymphoma) 및 피부 종양(cutaneous tumor)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 피부 종양은 흑색종(melanomas) 및 기저세포암(basal carcinomas)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서,

상기 암은 유방암(breast cancer), 대장암(colon cancer), 대세포 폐암(large cell lung cancer), 폐샘암종 (adenocarcinoma of the lung), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 위암(stomach cancer), 간암(liver cancer), 난소암종(ovary adenocarcinoma), 췌장암종(pancreas carcinoma), 전립선 암종(prostate carcinoma), 전골수성 백혈병(promyelocytic leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia) 및 급성 골수성 백혈병(acute lymphocytic leukemia)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14

치료학적 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 알츠하이머 질환 대상체의 학습 능력 개선용 약학적 조성물이되,

상기 화합물은 하기 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물:

- (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-5-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-8-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3-벤질-3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-(3-페닐프로필)퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3-(4-메톡시페네틸)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(3-(4-플루오로페네틸)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- (2E)-3-(7-클로로-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드;
- 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드; 및
- (2E)-N-(2-아미노페닐)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)아크릴아마이드.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물:

- (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드; 및
- (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 히스톤 탈아세틸효소 억제제에 관한 것이다.

배경 기술

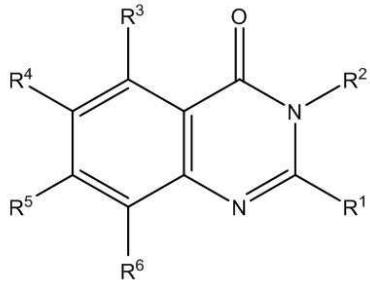
[0002] WO2008040934, WO2008068170, WO/2008/087514, WO/2009/026446, WO/2009/045440, WO/2011/011186, U.S. 특허 번호. 8,188,138; 8,058,273, 및 7,803,800에 항암 활성(antitumor activities) 및 항신경퇴행성 활성(antineuronaldegenerative activities)을 가지는 히스톤 탈아세틸효소(HDACs) 억제제가 개시되어 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0003] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 X를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물에 관한 것이다:

[0004] [화학식 X]



[0005]

[0006] 여기서,

[0007] R¹은 수소, (C₁-C₆)알킬, 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬이고;

[0008] R²는 (C₆-C₁₈)아릴, (C₆-C₁₈)아릴(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₈)헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, 할로(C₆-C₁₈)아릴(C₁-C₆)알킬, 또는 (C₁-C₆)알콕시(C₆-C₁₈)아릴(C₁-C₆)알킬이고;

[0009] R³는 수소 또는 N-하이드록시아미노-옥소(C₂-C₆)알케닐이고;

[0010] R⁴는 수소, 할로겐, N-하이드록시아미노-옥소(C₂-C₆)알케닐, 또는 N-하이드록시아미노카보닐(C₆-C₁₈)아릴(C₁-C₆)알킬렌이고;

[0011] R⁵는 수소, 할로겐, N-하이드록시아미노-옥소(C₂-C₆)알케닐, N-하이드록시아미노카보닐(C₆-C₁₈)아릴(C₁-C₆)알킬렌, 또는 아미노(C₆-C₁₈)아릴-옥소(C₂-C₆)알케닐이고; 및

[0012] R⁶는 수소, N-하이드록시아미노-옥소(C₂-C₆)알케닐, N-하이드록시아미노(C₆-C₁₈)아릴(C₁-C₆)알킬렌, 또는 N-하이드록시아미노카보닐(C₆-C₁₈)아릴(C₁-C₆)알킬렌이다.

[0013] 또한, 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기

[0014] R¹은 수소, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 또는 아이소프로필이고;

[0015] R²는 폐닐, 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-(1H-인돌-3-일)에틸, 2-(4-플루오로페닐)에틸, 또는 2-(4-메톡시페닐)에틸이고;

[0016] R³는 수소 또는 (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐이고;

[0017] R⁴는 수소, 플루오로, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질이고;

[0018] R⁵는 수소, 클로로, 플루오로, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질, 또는 (2E)-3-N-(2-아미노페닐)-3-옥소-프로페닐이고; 및

[0019] R⁶는 수소, (2E)-3-N-하이드록시아미노-3-옥소-프로페닐, 4-(N-하이드록시아미노카보닐)페닐, 또는 4-(N-하이드록시아미노카보닐)벤질 또는 이의 염이다.

린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-(3-페닐프로필)퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-아이소프로필-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(3-(4-메톡시페닐)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(4-플루오로페닐)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 4-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)-N-하이드록시벤즈아마이드 및 (2E)-N-(2-아미노페닐)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)아크릴아마이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 나아가, 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 화합물은 (2E)-3-(2-에틸-6-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 또는 이의 염이다.

[0043] 또한, 본 발명의 다른 일실시예에 있어서, 상기 화합물은 (2E)-3-(2-에틸-7-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드, (2E)-3-(7-클로로-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 또는 이의 염이다.

[0044] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 상기 언급된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 히스톤 탈아세틸 효소의 활성의 탈조절(deregulation)과 관련된 종양 질환(tumor disease)의 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 치료적으로 유효한 양의 상기 언급된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함한다.

[0046] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 바와 같은 히스톤 탈아세틸 효소의 활성의 탈조절(deregulation)과 관련된 종양 질환(tumor disease)의 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 여기서, 상기 종양 질환은 췌장암종(pancreatic carcinoma), 간세포암종(hepatocellular carcinoma), 결장 종양(colon tumor), 유선 종양(breast tumor), 전립선 종양(prostate tumor), 림프종(lymphoma), 및 피부 종양(cutaneous tumor)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나이다.

[0047] 본 발명의 일실시예에서, 상기 피부 종양은 흑색종(melanomas) 및 기저세포암(basal carcinomas)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나이다.

[0048] 또한, 본 발명의 일실시예에서, 본 발명은 질환(disease) 또는 병태(condition)의 치료용, 여기서 히스톤 탈아세틸 효소를 억제하는 장점을 제공하는 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 치료적으로 유효한 양의 상기 언급된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함한다.

[0049] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 상기 언급된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함하는, 현팅تون 질환(HD), 알츠하이머 질환(AD), 퍼킨슨 질환(PD), 및 근위축성 축색 경화증(ALS)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환의 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0050] 다른 측면에서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 상기 언급된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함하는, 히스톤 탈아세틸 효소(HDAC)의 활성 억제용 조성물에 관한 것이다.

[0051] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 상기 언급된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 대사산물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 운반체를 포함하는, 유방암(breast cancer), 대장암(colon cancer), 대세포 폐암(large cell lung cancer), 폐샘암종(adenocarcinoma of the lung), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 위암(stomach cancer), 간암(liver cancer), 난소암종(ovary adenocarcinoma), 췌장암종(pancreas carcinoma), 전립선 암종(prostate carcinoma), 전골수성 백혈병(promylocytic leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia), 또는 급성 골수성 백혈병(acute lymphocytic leukemia)으로 고통받는 대상의 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0052] 다른 측면에서, 본 발명은 히스톤 탈아세틸효소 활성의 탈조절과 관련된 종양 질환 또는 헌팅تون 질환(HD), 알츠하이머 질환(AD), 퍼킨슨 질환(PD), 및 근위축성 축색 경화증 (ALS)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환의 치료용 약물(medicament)의 제조에 사용되는 상기 언급된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 전구약물, 또는 이의 대사산물에 관한 것이다.

[0053] 본 발명의 일실시예로, 상기 약물은 알츠하이머 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0054] 이들 및 다른 양태들은 본 발명의 신규한 개념의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 변형 및 수정에 영향을 받을 수 있으나, 다음의 도면과 함께 바람직한 실시예의 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0055] 첨부된 도면은 본 발명의 하나 이상의 실시 예를 예시하며, 상세한 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 가능하면, 동일한 참조 번호는 실시 형태의 동일 또는 형상 요소를 참조하기 위해 도면 전체에서 사용된다.

[0056] 상기 첨부 도면들은 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 일실시예를 보여주거나, 상기 기재된 서술과 함께 본 발명에 따른 원리 설명을 제공한다. 어디든지 가능하다면, 일실시예의 요소들과 동일하거나 유사한 점을 참고하기 위하여 상기 동일한 참조 번호(reference numbers)가 상기 도면들을 통해 사용될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 화합물 또는 운반체로 처리된 알츠하이머 질환 동물 모델의 로타로드(rotarod) 실험의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 갈등의 경우, 본 명세서에 정의를 포함하여 통제될 것이다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는, "쯤(around)", "약(abount)" 또는 "대략(approximately)"은 일반적으로 주어진 수치 또는 범위의 20% 이내, 바람직하게는 10% 이내, 및 보다 바람직하게는 5% 이내를 의미한다. 여기에서 주어진 수치적인 정량은 명시하지 않으면, "쯤(around)", "약(abount)" 또는 "대략(approximately)"의 의미와 비슷하다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는, 단수 형태 "a", "an" and "the"는 문맥이 명백하게 지시하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다. 청구 범위는 선택적 요소를 제외할 수 있음을 공지한다. 따라서, 문장은 "단지(solely)", "~만

(only)"와 같은 배타적인 용어의 사용 및 청구 범위 요소의 설명의 연결에서의 유사함 또는 "부정적(negative)" 제한의 사용을 위한 선행 기초를 제공하려고 한다.

[0061] 라디칼(radical), 치환기(substituent) 및 범위(range)에 대해 하기 나열된 특정 및 바람직한 값은 단지 설명을 위한 것이다; 그들은 라디칼 및 치환기에 대한 정의된 범위 내에서 다르게 정의된 값이나 다른 값을 제외하지 않는다.

[0062] 두 글자 또는 기호 사이가 아닌 대시(dash)("-")는 부분구조(moiet) 또는 치환기를 위한 부착 지점을 표시하는데 사용된다. 예를 들면, 부분구조 -CONH₂는 탄소 원자를 통해 결합된다.

[0063] "아미노(amino)" 용어는 -NH₂을 의미한다. 상기 아미노기는 여기에서 "치환된(substituted)"의 용어에 대하여 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0064] "하이드록시 아미노(hydroxyamino)"의 용어는 -NHOH을 의미한다.

[0065] "알킬(alkyl)"용어는 노르말, 이차, 삼차 또는 사이클릭 탄소 원자를 포함하는 C₁-C₁₈의 탄화수소를 의미한다. 예를 들면, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필(iso-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(sec-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(tert-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸이다.

[0066] 상기 알킬은 상기에서 서술되고 예시된 바와 같은 1가의 탄화수소 라디칼일 수 있거나, 2가의 탄화수소 라디칼(예를 들면, 알킬렌)일 수 있다.

[0067] "알케닐(alkenyl)" 용어는 적어도 하나의 불포화 결합, 예를 들면, 탄소-탄소 SP² 이중 결합을 가지는 노르말, 이차, 삼차 또는 사이클릭 탄소 원자를 포함하는 C₂-C₁₈의 탄화수소를 의미한다. 에틸렌 또는 바이닐 (CH=CH₂), 알릴 (CH₂CH=CH₂), 사이클로펜테닐 (C₅H₇), 및 5-헥세닐 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)의 예들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 알케닐은 상기에서 서술되고 예시된 바와 같은 1가의 탄화수소 라디칼일 수 있거나, 2가의 탄화수소 라디칼(예를 들면, 알킬렌)일 수 있다.

[0068] "알킬렌(alkylene)" 용어는 1-18 탄소 원자의 포화, 분쇄 또는 직쇄 또는 사이클릭 탄화수소를 의미하고, 모체 알칸의 동일 또는 상이한 탄소 원자로부터 두 개의 수소 원자가 제거된 것으로 유도된 2가 라디칼 중심을 가진다. 전형적인 알킬렌 라디칼은 메틸렌(-CH₂-), 1,2-에틸렌(-CH₂CH₂-), 1,3-프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-부틸렌(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등의 예들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0069] "알콕시(alkoxy)" 용어는 알킬-O- 기를 의미하고, 상기 알킬은 본 명세서에서 정의된다. 바람직한 알콕시기는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, iso-프로포록시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-헥스옥시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다.

[0070] "아릴(aryl)"은 단일 고리 또는 다중 응축(융합) 고리를 가지는 6 내지 20개의 탄소 원자로부터의 불포화 방향족 카보사이클릭기를 의미하고, 여기서, 적어도 하나의 고리는 방향족(예를 들면, 나프틸, 디하이드로페난트레닐, 플루오레닐, 또는 안트릴)이다. 바람직한 아릴은 페닐, 나프틸 등을 포함한다. 상기 아릴은 아릴렌을 제공하기 위하여 선택적으로 2가의 라디칼일 수 있다.

[0071] 상기 아릴은 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 카복시, 카복시알킬, 케토, 싸이옥소, 알킬싸이오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 시아노, 아세트아미도, 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도, 벤젠설피닐, 벤젠설휐아미도, 벤젠설포닐, 벤젠설포닐아미노, 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카보닐, 벤질싸이오, 카bam모일, 카바메이트, 이소시아네이토, 설파모일, 설피나모일, 설피노, 설포, 설포아미노, 싸이오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서, 각 R^x 및 R^y는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.

[0072] "아릴옥시(aryloxy)" 및 "아릴알콕시(arylalkoxy)" 용어는 각각 산소 원자가 결합된 아릴기 및 알킬 부분구조에

산소 원자가 결합된 아랄킬기를 의미한다. 예를 들면, 페녹시, 나프틸옥시 및 벤질옥시를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0073] "카복실(carboxyl)" 용어는 -COOH를 의미한다.

[0074] "개시 화합물(compound of the disclosure)"의 문구는 화학식(X)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 거울상 이성질체(enantiomer), 부분입체이성질체(diastereomer) 및 염을 의미한다. 마찬가지로, 중간체의 참조는 문맥에서 허용되는 이들의 염을 수용하는 것을 의미한다.

[0075] "화합물(compound)"은 세포, 신경 또는 조직과 같은 모든 생명체에 영향을 미칠 수 있는 두 개 이상의 원소들의 화학적 결합을 의미한다.

[0076] "사이클로알킬(cycloalkyl)" 용어는 단일 사이클릭 고리 또는 다중 응축 고리를 가지는 3 내지 20 탄소 원자로부터의 사이클릭 알킬기를 의미한다. 사이클로알킬기는 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로옥틸 등과 같은 단독 고리 구조 또는 아다만타닐기 등과 같은 다중 고리 구조를 포함한다.

[0077] 상기 사이클로알킬은 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 카복시, 카복시알킬, 케토, 싸이옥소, 알킬싸이오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 시아노, 아세트아미도, 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도, 벤젠설피닐, 벤젠설폰아미도, 벤젠설포닐, 벤젠설포닐아미노, 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카보닐, 벤질싸이오, 카바모일, 카바메이트, 이소시아네이트, 설파모일, 설피나모일, 설피노, 설포, 설포아미노, 싸이오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서, 각 R^x 및 R^y는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 "할로겐(halogen)" 또는 "할로(halo)"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 의미한다. 유사하게, "할로겐(halogen)"은 플루오린, 클로린, 브로민 및 아이오딘을 의미한다.

[0079] 본 명세서에서 사용된 "헤테로아릴(heteroaryl)"의 용어는 방향족 고리 내 적어도 하나 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 포함하고, 하나, 둘, 또는 세 개의 방향족 고리를 포함하는 비치환 또는 치환된 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 고리 시스템으로 정의된다.

[0080] 상기 헤테로아릴기들의 예시로는 2H-페롤릴, 3H-인돌릴, 4H-퀴놀리지닐, 4nH-카바졸릴, 아크리디닐, 벤조[b]싸이에닐, 벤조싸이아졸릴, β-카보리닐, 카바졸릴, 크로메닐, 시나오리닐(cinnaolinyl), 디벤조[b,d]퓨라닐, 퓨라자닐, 퓨릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌리시닐, 인돌릴, 이소벤조퓨라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소싸이아졸릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 나프토[2,3-b], 옥사졸릴, 페리미디닐, 페나트리디닐, 페나트롤리닐, 페날사지닐, 페나지닐, 페노싸이아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프터리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 퍼리미디닐, 퍼리미디닐, 퍼롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹사리닐, 싸이아디아졸릴, 싸이아트레닐, 싸이아졸릴, 싸이에닐, 트리아졸릴 및 잔테닐(xanthenyl)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 한 일실시예에 있어서, 상기 용어 "헤테로아릴"은 탄소 및 비-페록사이드 산소, 황 및 N(Z), 여기서, 상기 Z는 부재, 또는 H, O, 알킬, 페닐, 또는 벤질로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로 원자들을 포함하는 5 또는 6 고리 원자들을 포함하는 모노사이클릭 방향족 고리를 의미한다. 다른 일실시예에 있어서, 헤테로아릴은 특히 벤즈-유도체 또는 프로필렌으로 융합된 유도체, 또는 그것의 테트라메틸렌 디라디칼로부터 유도되는 8 내지 10 고리 원자들의 ortho-융합 바이사이클릭 헤테로사이클을 의미한다.

[0081] 상기 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 카복시, 카복시알킬, 케토, 싸이옥소, 알킬싸이오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 시아노, 아세트아미도, 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도, 벤젠설피닐, 벤젠설폰아미도, 벤젠설포닐, 벤젠설포닐아미노, 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카보닐, 벤질싸이오, 카바모일, 카바메이트, 이소시아네이트, 설파모일, 설피나모일, 설피노, 설포, 설포아미노, 싸이오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x가 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서, 각 R^x 및 R^y는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.

[0082] "옥소" 용어는 =0를 의미한다.

[0083] 삭제

[0084] 삭제

[0085] 본 명세서에서 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 염기 또는 산성 부분 구조를 포함하는 모(parent) 화합물로부터 상업적 화학 방법으로 합성될 수 있다. 이러한 염들은 물, 유기 용매, 또는 두 가지의 혼합물; 일반적으로, 비수용 매질 등, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을 또는 아세토나이트릴에서 화합물의 프리산 또는 프리염기 구조와 대략적인 염기 또는 산의 정량적인 양과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 많은 적절한 염의 목록은 레밍頓(Remington)에서 찾는다: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005).

[0086] "치환된(substituted)" 용어는 "치환된"을 사용하는 표현으로 지시하는 원자의 하나 이상 수소는 표시된 기(indicated group)로부터 선택으로 대체함을 나타내기 위하여 의도되며, 표시된 원자의 보통의 원자가는 초과되지 않고, 안정한 화합물의 치환 결과를 제공한다. 적절한 표시된 기들은 예를 들면, 알킬, 알케닐, 알킬리테닐, 알케닐리데닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 아실옥시, 알콕시카보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 카복시, 카복시알킬, 케토, 싸이옥소, 알킬싸이오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 시아노, 아세트아미도, 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도, 벤젠설피닐, 벤젠설폰아미도, 벤젠설포닐, 벤젠설포닐아미노, 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카보닐, 벤질싸이오, 카바모일, 카바메이트, 이소시아네이트, 살파모일, 살피나모일, 살피노, 살포, 살포아미노, 싸이오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x를 포함하고, 여기서, 각 R^x 및 R^y는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다. 치환기가 옥소(즉, =O) 또는 싸이옥소(즉, =S) 기인 경우에는 그 원자의 두 개의 수소가 대체된다.

[0087] 삭제

[0088] 삭제

[0089] 삭제

[0090] 삭제

[0091] 일실시예에서 다양한 형태는 동소체(polymorphs), 용매화물(solvates), 수화물(hydrates), 콤恫어(conformer), 염 및 전구약물 유도체를 포함한다. 동소체는 동일한 화학 구조이나, 다른 구조를 가지는 조성물이다. 용매화물은 용매화(용질의 분자 또는 이온과 용매 분자의 혼합)에 의해 형성된 조성물이다. 수화물은 물의 결합으로 인하여 형성되는 화합물이다.

[0092] 화학식(X)의 화합물의 제조방법

[0093] 본 발명에서 개시된 화합물은 어떠한 유기 합성의 응용될 수 있는 기술로부터 제조될 수 있다. 이러한 기술들은 해당분야에서 잘 알려져 있다. Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York) Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980) 참조. 본 발명에서 개시된 화합물의 제조방법의 예시는 하기 실시예에 기재되었다.

[0094]

현재 개시된 대상의 다수적인 변경 및 변형은 상기 교시의 관점에서 가능하다. 개시된 대상은 청구 범위 내에서 본 명세서에 구체적으로 개시된 것과 다르게 개시될 수 있다는 것을 이해해야 된다. 청구 범위에 의해 정의된 바와 같이, 여기에 제공된 특정 범위, 값, 및 실시예는 예시 목적만을 위한 것이며, 개시된 청구 대상의 범위를 제한하지 않는다. 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 유용한 출발 물질은 당업자에게 공지되어 있으며, 용이하게 제조될 수 있거나 시판되고 있다.

[0095]

후술의 다음 방법은 예시적인 목적으로 제공된 것으로, 발명의 청구 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 화합물을 제공하기 위하여, 화합물의 작용기를 종래의 보호기를 사용하여 보호하고, 보호기를 제거하는 준비가 필요할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 보호기의 사용에 관한 부 사항은 당업자에게 공지되어 있다.

[0096]

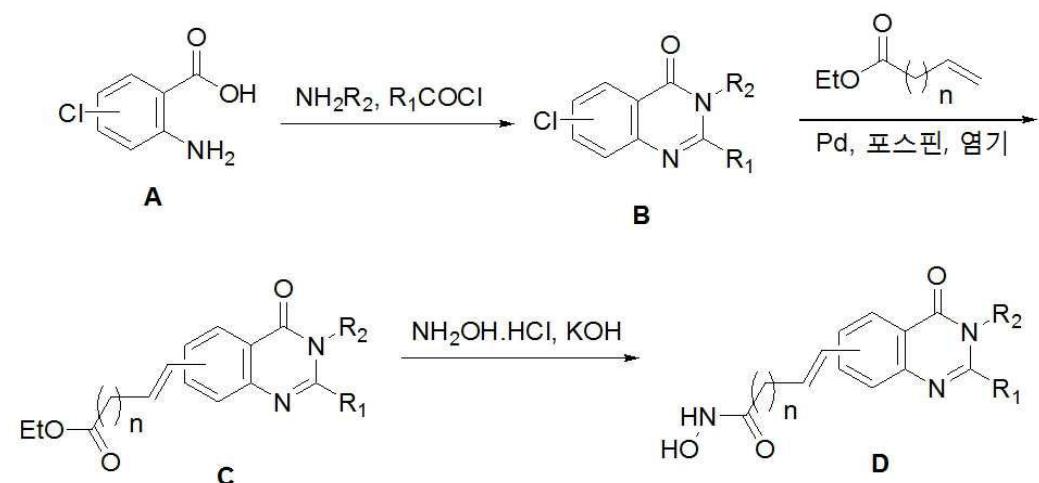
합성(Synthesis)

[0097]

일반적 화학식 X로 표시되는 화합물은 하기 반응식의 과정에 따라 제조된다:

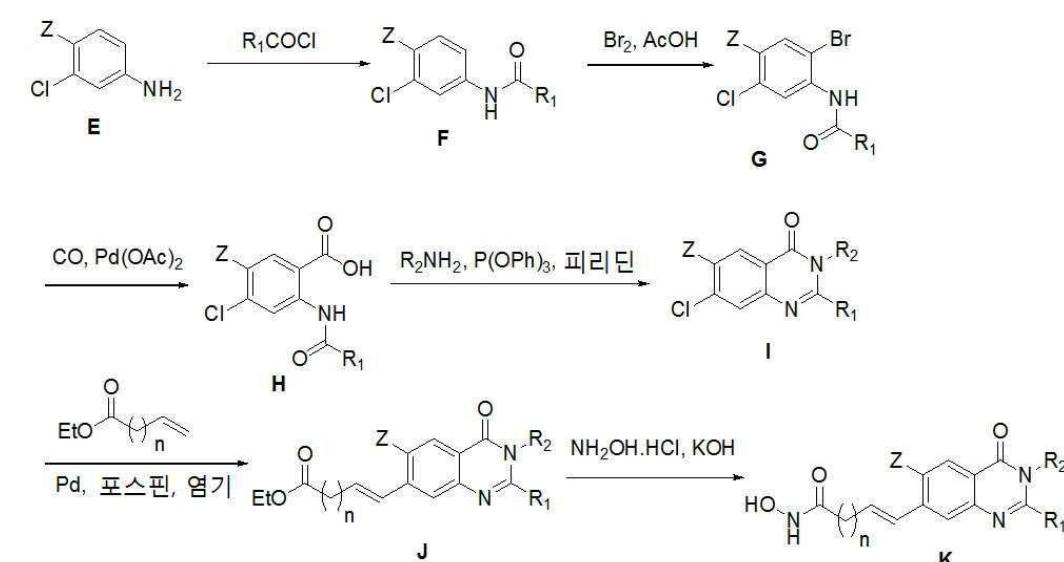
[0098]

반응식 1



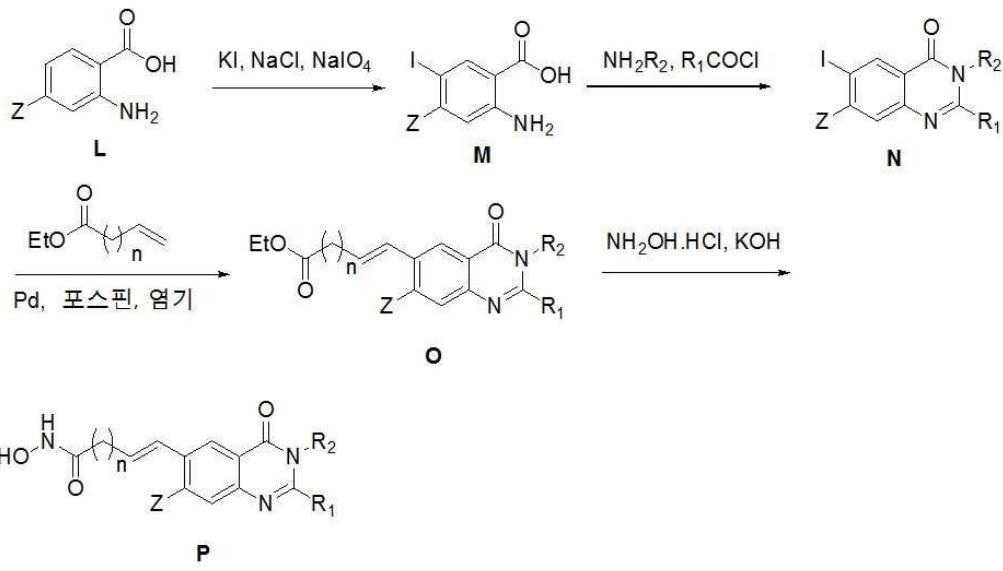
[0099]

반응식 2



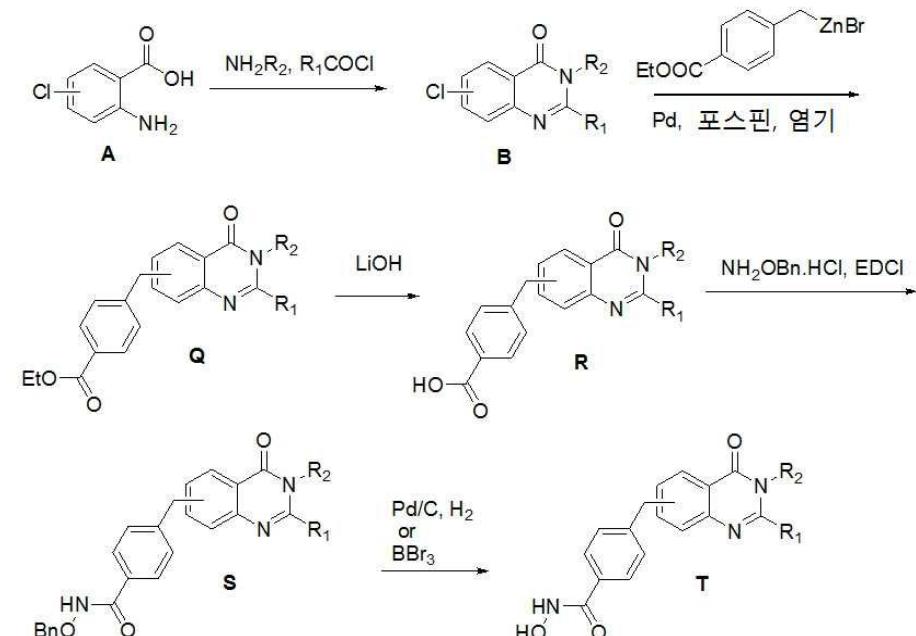
[0101]

[0102]

반응식 3

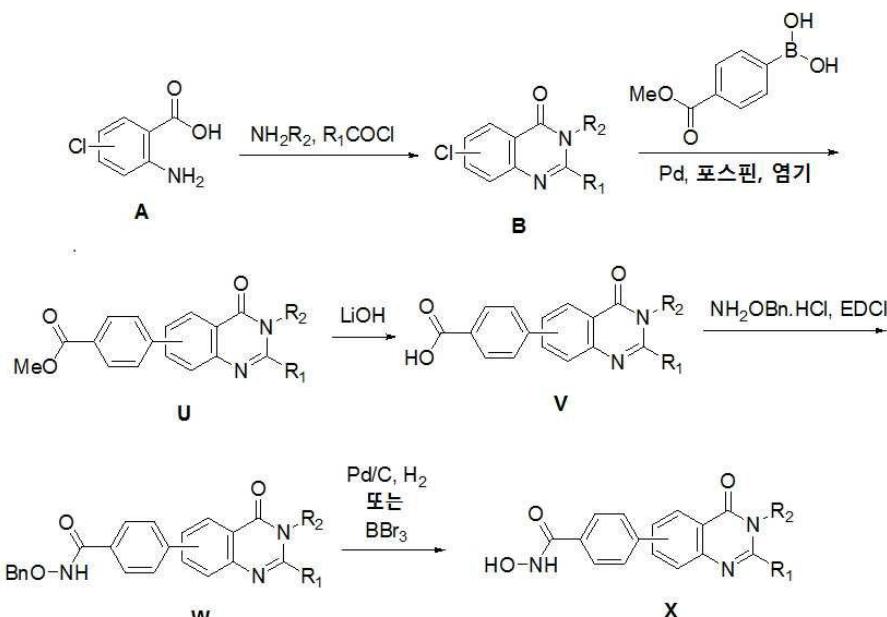
[0103]

[0104]

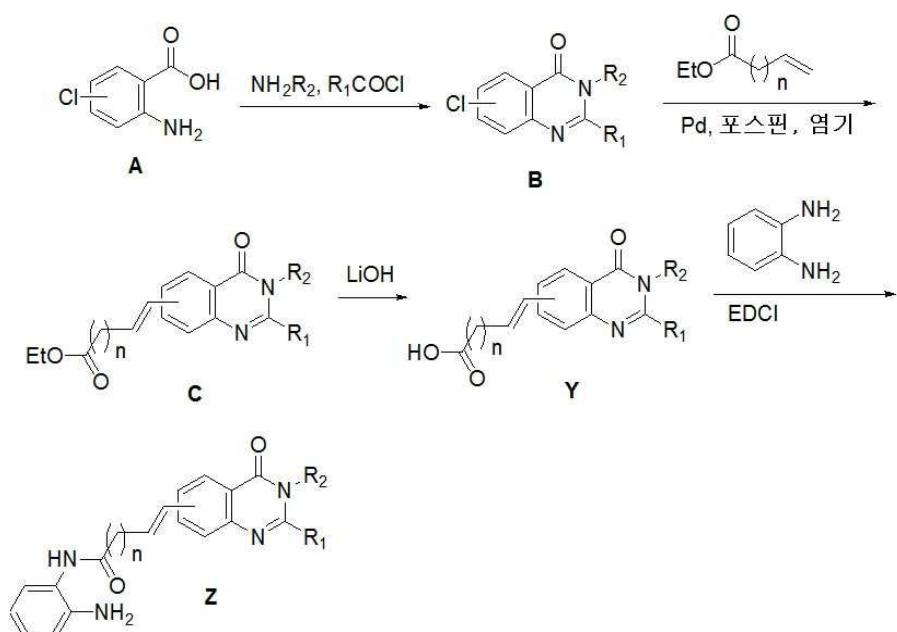


[0105]

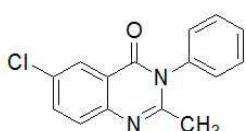
[0106]

반응식 5

[0107]

반응식 6

[0109]

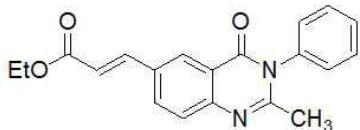
실시예 1[0110] *N*-하이드록시-3-(2-메틸-4-옥소-3-페닐-3,4-디하이드로-퀴나졸린-6-일)-아크릴아마이드(화합물 1b)의 제조[0111] 단계 1: 6-클로로-2-메틸-3-페닐퀴나졸린-4(3*H*)-온의 제조

[0113]

[0114] 5-클로로안트라닐릭애시드(6g, 34.27 mmol)와 트리페닐포스파이트(11.1 mL, 41.08 mmol)를 피리딘(25 mL)에 혼

합하여 아세틸 클로라이드(3.7 mL, 51.33 mmol)를 넣고 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 아닐린(4.7 mL, 51.47 mmol)을 넣고 140°C에서 10분 동안 마이크로파로 조사하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸아세테이트(50 mL)로 둑히고 물(3×50 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 고체가 생성되도록 상온에서 유지하여, 상기 용액을 필터하여 흰색 고체의 표제 화합물(5.32g, 57.3%)을 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (s, 3H), 7.43–7.45 (m, 2H), 7.51–7.58 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 0.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 24.0, 121.7, 125.1, 128.2, 128.8, 129.0, 129.5, 130.5, 134.5, 137.5, 145.9, 155.0, 160.3;

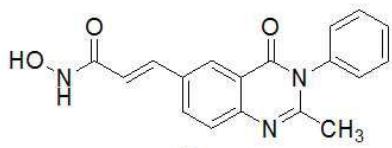
[0115] 단계 2: (2E)-에틸 3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-6-일)아크릴레이트의 제조



[0116]

상기 단계 1의 표제 고체(4 g, 14.78 mmol), 헤르만 팔라다사이클(Herrmann's palladacycle, 0.277 g, 0.30 mmol), 및 $[(t\text{-Bu})_3\text{Ph}]BF_4$ (0.171 g, 0.60 mmol) 를 DMF (40 mL)에 혼합하고, 에틸 아크릴레이트(1.58 mL, 14.76 mmol) 및 Cy₂NMe (3.27 mL, 14.78 mmol)를 첨가하여, 150°C에서 30분 동안 마이크로파로 조사하였다(두 번). 상기 반응 혼합물을 감압 중류하여 진한 녹색의 잔류물을 얻었다. 상기 잔류물을 에틸아세테이트(50 mL)에 혼탁하여 물(3 × 50 mL)로 세척하였다. 상기 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압 중류하여 단계 2의 표제 화합물의 노란색 고체로 얻었다. 상기 노란색 고체는 정제 없이 단계 3에 사용하였다.

[0118] 단계 3: (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (화합물 1b)의 제조



1b

[0119]

메탄올(28 mL)로 혼탁된 NH₂OH.HCl(20.54 g, 69.49 mmol)에 메탄올(60 mL)에 녹여진 KOH(16.59 g, 295.67 mmol) 용액을 첨가하고, 상기 혼합 용액을 필터하여, 상기 단계 2로부터 제조된 노란색 고체가 혼탁된 메탄올(40 mL) 용액에 20 분 동안 적하하였다.

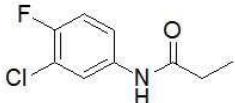
[0120]

상기 반응 혼합물을 열음 수조에서 실온까지 5시간 동안 교반하였다. 상기 결과 용액을 열음물 (300 mL)에 봇고, 3N HCl(40 mL)로 중화하여 생성된 고체를 얻었다. 상기 용액을 필터하여 노란색 고체를 얻었다. 상기 고체를 5% MeOH의 CH₂Cl₂ 으로 전개한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 화합물 1b (1.42 g, 29.9%)를 얻었다; mp 173–175 °C(dec); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (s, 3H), 6.57 (d, J = 15.6 Hz), 7.44–7.60 (m, 6H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 24.1, 120.0, 120.7, 125.0, 127.3, 128.4, 129.0, 129.6, 132.9, 133.3, 137.0, 137.7, 147.9, 155.2, 161.1, 162.4; ESIMS(–) m/z 320.0 [M – 1][–]; Anal. (C₁₈H₁₅N₃O₃·0.6 H₂O) C, H, N. Calcd: 65.09, 4.92, 12.65. Found: 65.13, 5.01, 12.33.

[0122] 실시예 2

[0123] (2E)-3-(2-에틸-6-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드(화합물 2a)의 제조

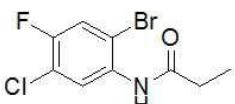
[0124] 단계 1: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)프로피온아마이드의 제조



[0125]

[0126] 3-클로로-4-플루오로아닐린(10 g, 67.32 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해하고, 항온 수조에서 상기 혼합물에 프로피오닐 클로라이드(6.6 mL, 74.10 mmol) 및 트리에틸아민(10.2 mL, 73.58 mmol)을 적하한 후, 2시간 동안 교반하였다. 상기 결과 용액을 물(2×50 mL) 및 NaHCO_3 포화 수용액(12 mL)으로 세척하였다. 상기 CH_2Cl_2 층을 MgSO_4 로 건조한 후, 감압 증류하여 밝은 보라색 고체의 표제 화합물(13.01 g, 96.3%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.30 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.2$ and 8.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.8$ and 4 and 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.2$ and 2.8 Hz, 1H), 10.04 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.4, 29.4, 116.6, 116.8, 118.8, 119.0, 119.1, 120.2, 136.55, 136.58, 151.5, 153.9, 172.1;

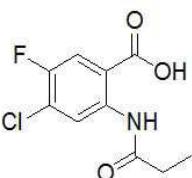
[0127] 단계 2: N-(2-브로모-5-클로로-4-플루오로페닐)프로피온아마이드의 제조



[0128]

[0129] 상기 단계 1로부터 얻은 고체(10 g, 49.60 mmol)를 아세트산(70 mL)에 녹인 후, Br_2 (12.7 mL, 247.93 mmol)를 2시간 동안 적하하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 상온에서 5.5 시간 교반하면서 유지하였다. 상기 결과 혼합물을 얼음물(1 L)에 붓고 노란색 혼탁액이 투명해질때까지 과량의 NaHSO_3 으로 켄칭하였다. 상기 켄칭된 용액을 필터하여 표제 화합물을 얻었다(13.52 g, 97.2%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.36 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.1, 29.3, 117.3, 117.4, 119.0, 119.2, 121.0, 121.2, 128.4, 134.45, 134.49, 153.4, 155.9, 173.0;

[0130] 단계 3: 4-클로로-5-플루오로-2-(프로피온아미도)벤조익에시드의 제조

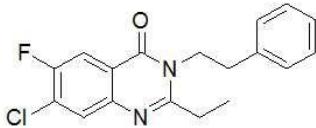


[0131]

[0132] 상기 단계 2로부터의 고체(10 g, 35.65 mmol)와 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.288 g, 1.28 mmol) 및 잔트포스(Xantphos, 0.758 g, 1.28 mmol)를 톨루엔(50 mL)에 혼합하고 트리에틸아민(26.7 mL, 192.61 mmol)을 아르곤 하에 첨가하였다. 상기 반응 용기를 진공처리하고, 일산화탄소(CO) 1 atm를 주입하였다. 이 주기를 세 번 반복하고, 상기 용액에서 1분 동안 CO 가스를 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 결과 혼합물에 물(1 mL)을 주입하고 실온으로 냉각하였다. 상기 용액을 에틸아세테이트(100 mL)로 둑히고 셀라이트로 필터하였다. 필터된 용액을 포화 NaHCO_3 수용액(2×25 mL)으로 추출하였다. 상기 NaHCO_3 수용액을 3 N HCl로 pH 4 가 되도록 산성화하고 필터하여 조고체 표제 화합물(4.06 g)을 얻었다. 상기 고체는 정제없이 단계 4에 사용되

었다.

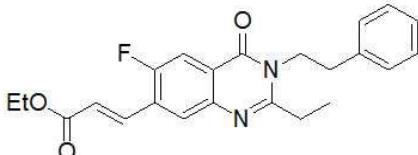
[0133] 단계 4: 7-클로로-2-에틸-6-플루오로-3-페네틸퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0134]

[0135] 상기 단계 3으로부터의 조고체(3 g)와 트리페닐포스파이트(4 mL, 14.81 mmol)를 피리딘(15 mL)에 녹여 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 페네틸아민(1.55 mL, 12.18 mmol)를 첨가하고, 마이크로파 250 W를 조사하면서 15분 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트(50 mL)로 끓이고 물(2×50 mL)로 세척하였다. 상기 에틸아세테이트 용액을 물(50 mL)과 혼합하여 고체가 생성될때까지 실온에서 유지하였다. 상기 용액을 필터하여 노란색의 고체 표제 화합물을 (1.1 g, 27.2%)을 얻었다. mp= 150–152°C(에틸아세테이트로 재결정); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.93 (br t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 4.19 (br t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 7.20–7.31 (m, 5H, ArH), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H, ArH), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.6, 26.9, 33.5, 44.8, 112.2, 112.4, 119.8, 119.9, 126.6, 126.8, 127.0, 128.5, 128.7, 128.8, 138.0, 144.1, 153.6, 156.1, 158.9, 160.0; Anal. (C₁₈H₁₆ClFN₂O) C, H, N. Calcd: 65.36, 4.88, 8.47. Found: 65.09, 4.77, 8.50.

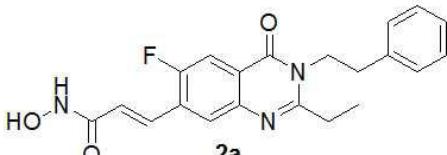
[0136] 단계 5: (2E)-에틸 3-(2-에틸-6-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)아크릴레이트의 제조



[0137]

[0138] 실시예 1에서 단계 2의 제조 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 수율 69.8%; R_f = 0.28 (EA/헥산 = 1: 3); mp= 140–142 °C(에틸아세테이트로 재결정/헥산); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.66 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 3.00 (br t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 4.24–4.30 (m, 4H, 2 CH_2), 6.67 (d, J = 16.4 Hz, 1H, C=CH), 7.19–7.30 (m, 5H, ArH), 7.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H, C=CH), 7.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3, 14.4, 28.1, 34.8, 45.6, 61.0, 112.3, 112.5, 122.3, 122.4, 123.9, 124.0, 127.1, 128.26, 128.29, 128.91, 128.97, 129.4, 129.6, 136.24, 136.27, 137.8, 144.02, 144.04, 157.60, 157.68, 160.2, 161.1, 161.2, 166.4; Anal. (C₂₃H₂₃FN₂O₃) C, H, N. Calcd: 70.04, 5.88, 7.10. Found: 70.02, 5.85, 7.10.

[0139] 단계 6: (2E)-3-(2-에틸-6-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (화합물 2a)의 제조



[0140]

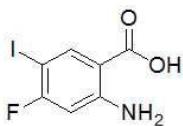
[0141] 실시예 1의 단계 3의 제조 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 수율 45.5%; R_f = 0.24(MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp= 219–221°C(dec); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H),

2.94 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.21– 7.32 (m, 5H), 7.55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.6, 26.8, 33.5, 44.7, 111.5 (d, $J = 24.0$ Hz), 120.9 (d, $J = 9.0$ Hz), 125.2 (d, $J = 6.0$ Hz), 126.5, 127.9 (br s), 128.5, 128.7, 129.4 (d, $J = 15.0$ Hz), 129.8, 138.1, 143.6, 157.8 (d, $J = 248.0$ Hz), 157.9, 159.0, 160.0, 160.1, 161.8; ESIMS(–) m/z 380.0 [M – 1][–]. Anal. (C₂₁H₂₀FN₃O₃, 1/10 H₂O) C, H, N. Calcd: 65.82, 5.31, 10.97. Found: 65.50, 5.29, 10.75.

[0142] 실시예 3

(2E)-3-(2-에틸-7-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드(3a)의 제조

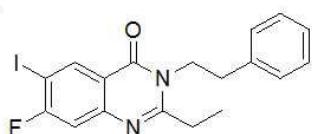
[0144] 단계 1: 2-아미노-4-플루오로-5-아이오도벤조익에시드



[0145]

4-플루오로안트라닐릭에시드(1 g, 6.32 mmol)와 NaIO₄(1.35 g, 6.31 mmol) 및 NaCl(0.74 g, 12.66 mmol)의 아세트산(18 mL)에 물(2 mL)에 용해된 KI(1.05 g, 6.33 mmol)를 5분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8.5 시간 동안 교반하면서 유지하였다. 상기 생성 혼합물을 100 mL의 얼음물에 붓고 혼탁액이 투명해질 때까지 과량의 NaHSO₃으로 켄칭하였다. 상기 용액을 필터하고 물(200 mL)로 세척하여 갈색 고체(1.17 g, 65.9%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.60 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 62.1, 62.3, 101.9, 102.1, 109.2, 141.7, 141.8, 153.3, 153.4, 162.6, 165.1, 167.6.

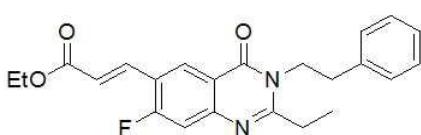
[0147] 단계 2: 2-에틸-7-플루오로-6-아이오도-3-페네틸퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0148]

실시예 1에서 단계 1의 제조 방법으로 상기 표제 화합물을 제조하였다. 수율 81.8%; R_f = 0.57 (EA/헥산 = 1:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 2.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.94 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.20 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 7.13– 7.26 (m, 6H, ArH), 8.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.1, 27.2, 33.6, 44.5, 78.4, 78.7, 111.3, 111.5, 117.7, 117.8, 125.9, 127.7, 127.8, 136.6, 137.41, 137.45, 148.1, 148.2, 158.5, 159.1, 162.4, 164.9.

[0150] 단계 3: (2E)-에틸 3-(2-에틸-7-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)아크릴레이트의 제조



[0151]

[0152] 실시예 1에서 단계 2의 제조방법으로 상기 표제 화합물을 오일 잔류물로 얻어, 하기 단계 4에 사용하였다.

[0153] 단계 4: (2E)-3-(2-에틸-7-플루오로-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드(3a)의 제조



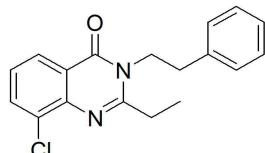
[0154]

[0155] 실시예 1에서 단계 3의 유사한 제조방법을 사용하여 단계 3의 오일 잔류물로부터 상기 표제 화합물을 제조하여 적색 고체의 3a 화합물(36.7%, 단계 2 및 단계 3)을 얻었다; $R_f = 0.42$ (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp= 183–185°C (dec) (메탄올로 재결정); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.21– 7.32 (m, 5H), 7.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6, 27.1, 33.5, 44.6, 112.4 (d, *J* = 22.0 Hz), 117.1, 121.9 (d, *J* = 14.0 Hz), 122.7 (d, *J* = 6.0 Hz), 126.6, 127.4 (d, *J* = 5.0 Hz), 128.5, 128.7, 129.7, 138.1, 148.9 (d, *J* = 14.0 Hz), 160.0, 160.2, 162.0, 163.5 (d, *J* = 255.0 Hz); ESIMS(–) *m/z* 380.0 [M – 1][–]. Anal. (C₂₁H₂₀FN₃O₃) C, H, N. Calcd: 66.13, 5.29, 11.02. Found: 66.05, 5.15, 10.76.

[0156] 실시예 4

[0157] 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 (화합물 4c)의 제조

[0158] 단계 1: 8-클로로-2-에틸-3-페네틸퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

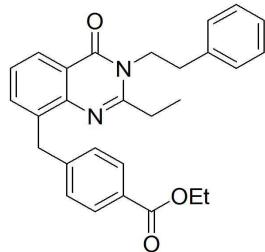


[0159]

[0160] 3-클로로안트라닐릭애시드(5 g, 29.14 mmol)로부터 실시예 1에서 단계 1의 제조방법을 사용하여 상기 표제 화합물을 흰색 바늘 결정(4.3 g, 47.2%)으로 얻었다; $R_f = 0.53$ (EA/헥산 = 1: 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.20– 7.31 (m, 5H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.5, 27.1, 33.5, 44.7, 121.4, 125.2, 126.4, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 134.1, 138.1, 143.1, 158.7, 160.5; Anal. (C₁₈H₁₇ClN₂O) C, H, N. Calcd: 69.12, 5.48, 8.96. Found: 69.11, 5.38, 8.94.

[0161]

단계 2: 에틸 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)메틸)벤조에이트의 제조



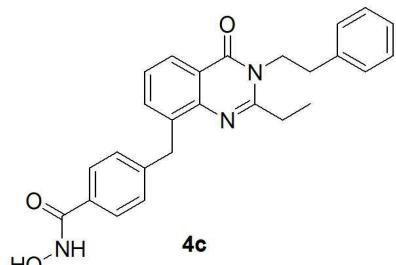
[0162]

[0163]

상기 단계 1로부터의 고체 (2.8 g, 8.95 mmol)와 Pd₂(dba)₃ (0.169 g, 0.18 mmol) 및 [(t-Bu)PH]BF₄ (0.207 g, 0.71 mmol)의 NMP (20 mL)에 아연(0.64 g, 9.79 mmol) 및 에틸 4-(브로모메틸)벤조에이트(2.28 g, 9.47 mmol)의 혼합물을 실온에서 첨가하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 다음으로, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 250 W의 175 °C으로 25분 동안 조사하였다. 상기 결과 혼합물을 EA/헥산 (1:4)의 용리액으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물(1.84 g, 44.1%)을 얻었다.

[0164]

단계 3-5: 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 (화합물 4c)의 제조



[0165]

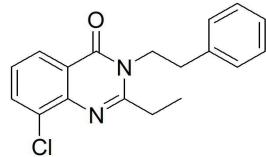
[0166]

상기 단계 2의 흰색 고체(1.3 g, 2.95 mmol)를 THF (20 mL) 및 MeOH (4 mL)에 용해한 혼합물에 LiOH 수용액 (2.5 M)을 넣고 실온에서 24시간 교반하였다. 상기 결과 용액을 감압 증류하여 전조시키고 물(100 mL)에 혼탁시킨 후, 침전이 생성될 때까지 pH3 으로 1 N HCl로 산성화하였다. 상기 용액을 필터하여 흰색 고체를 얻었다. 상기 고체를 NH₂Bn.HCl (0.52 g, 3.26 mmol), EDCI (0.62 g, 3.24 mmol), HOBT (0.45 g, 3.26 mmol)과 혼합하고, 트리에틸아민(0.45 mL, 3.25 mmol)의 CH₂Cl₂ (30 mL)를 첨가하여 실온에서 15시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 증류하여 전조시키고 에틸아세테이트(50 mL)에 혼탁하였다. 상기 에틸아세테이트 용액을 물(3x50 mL)로 세척하고 에틸아세테이트층을 MgSO₄으로 전조시키고 감압증류하여 베이지 고체를 얻었다. 상기 베이지 고체를 차콜 팔라듐(palladium on charcoal)(10%, 0.13 g)과 MeOH(21 mL) 및 THF(7 mL)에 아르곤 하에서 혼합하였다. 상기 반응 용기를 진공하여 H₂를 1 atm 기압으로 채웠다. 상기 과정을 세번 반복하였다. 다음으로 상기 반응 혼합물을 H₂ 하에 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 상기 결과 혼합물을 셀라이트로 필터하고, 상기 필터물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체(0.62 g, 3 단계 49.1%)를 얻었다.; R_f = 0.37 (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp=204- 206 °C(dec) (메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.25- 7.43 (m, 8H), 7.61- 7.63 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 7.2 and 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0 and 1.2 Hz, 1H), 8.94 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5, 26.9, 33.6, 35.6, 44.5, 120.1, 124.5, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.6, 128.7, 130.3, 134.5, 137.6, 138.2, 144.6, 144.7, 156.8, 161.2, 164.1; ESIMS(-) m/z 426.0 [M - 1]⁻. Anal. (C₂₆H₂₅N₃O₃) C, H, N. Calcd: 73.05, 5.89, 9.83. Found: 72.79, 5.81, 9.81.

[0167] 실시예 5

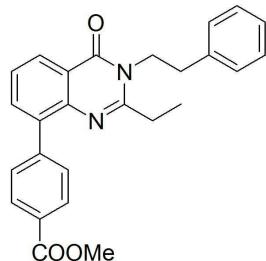
[0168] 4-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)-N-하이드록시벤즈아마이드(화합물 5a)의 제조

[0169] 단계 1: 8-클로로-2-에틸-3-페네틸퀴나졸린-4(3H)-온의 제조



[0170] [0171] 3-클로로안트라닐릭에시드(5 g, 29.14 mmol)로부터 실시예 1에서 단계 1의 제조방법을 사용하여 상기 표제 화합물을 흰색 바늘 결정(4.3 g, 47.2%)으로 얻었다; $R_f = 0.53$ (EA/헥산 = 1: 2), ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20– 7.31 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5, 27.1, 33.5, 44.7, 121.4, 125.2, 126.4, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 134.1, 138.1, 143.1, 158.7, 160.5, ; . Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$) C, H, N. Calcd: 69.12, 5.48, 8.96. Found: 69.11, 5.38, 8.94.

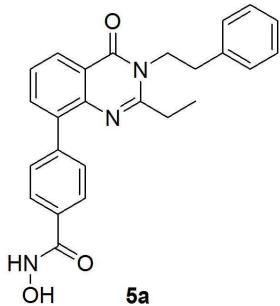
[0172] 단계 2: 메틸 4-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)벤조에이트의 제조



[0173]

[0174] [0175] 상기 단계 1의 흰색 결정(3.7 g, 11.83 mmol)과 헤르만 팔라다사이클(0.166 g, 0.18 mmol), $[(t\text{-Bu})\text{PH}]BF_4$ (0.206 g, 0.71 mmol), 세슘 카보네이트(3.87 g, 11.82 mmol), 및 DBU(0.18 mL, 1.20 mmol)의 DMF (30 mL) 용액에 아르곤 존재 하에서 4-(카보메톡시)페닐보로닉에시드(2.17 g, 11.82 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 120 W 으로 20분 동안 교반하면서 조사하였다. 조사 후, 상기 결과 혼합물을 감압증류하여 오일 잔류물을 얻었다. 상기 잔류물을 에틸아세테이트(50 mL)에 혼탁시키고 물(3x50 mL)로 세척하였다. 상기 에틸아세테이트 층을 MgSO_4 로 건조시키고 감압증류 하여 베이지 고체의 표제 화합물(2.57 g, 52.7%)을 얻었다. $R_f = 0.11$ (EA/헥산 = 1: 4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18– 7.27 (m, 5H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69– 7.71 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 7.6$ and 1.2 Hz, 1H), 8.03– 8.05 (m, 2H), 8.28 (dd, $J = 8.0$ and 1.6 Hz, 1H), ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.7, 28.0, 34.7, 45.3, 52.1, 121.2, 126.2, 126.9 (2C), 127.2, 128.7, 128.83, 128.85, 128.9, 130.2, 130.7, 134.8, 137.5, 138.0, 143.2, 144.3, 156.4, 162.3, 167.2, ; .

[0175] 단계 3-5: 4-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-8-일)-N-하이드록시벤즈아마이드(화합물 5a)의 제조



[0176]

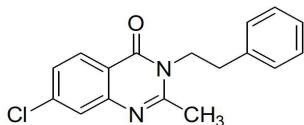
[0177] 실시예 5의 단계 2의 베이지 고체(2 g, 4.85 mmol)로부터 상기 실시예 4의 단계 3, 단계 4 및 단계 5의 제조방법을 사용하여 흰색 고체의 상기 표제 화합물 5a(0.99 g, 3 단계 49.4%)를 얻었다. $R_f = 0.36$ (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp= 202– 204 °C(dec) (디클로로메탄으로 재결정); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21– 7.33 (m, 5H), 7.57 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75– 7.83 (m, 4H), 7.87 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.18 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 9.04 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 10.4, 27.0, 33.6, 44.5, 120.6, 126.1, 126.2, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 131.3, 134.7, 136.7, 138.2, 140.7, 143.7, 157.1, 161.1, 164.0; ESIMS(+) *m/z* 412.0 [M – 1]⁺. Anal. (C₂₅H₂₃N₃O₃, 1/10 H₂O) C, H, N. Calcd: 72.31, 5.63, 10.12. Found: 72.10, 5.58, 9.93.

[0178]

실시예 6

[0179] (2*E*)-N-(2-아미노페닐)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)아크릴아마이드 (화합물 6a)의 제조

[0180] 단계 1: 7-클로로-2-메틸-3-페네틸퀴나졸린-4(3*H*)-온의 제조

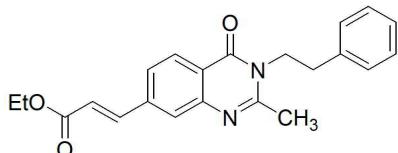


[0181]

[0182] 4-클로로안트라닐릭에시드(6 g, 34.27 mmol)를 아세틱 안하이드라이드(25 mL, 264.47 mmol)에 혼탁시키고 3시간 동안 환류하였다. 상기 결과 용액을 실온으로 냉각시켜 결정을 생성하였다. 상기 용액을 필터하여 과량의 헥산으로 세척하여 밝은 노란색의 바늘 결정을 얻었다. 상기 결정을 페네틸아민(4.6 mL, 36.15 mmol)의 아세트산(25 mL)으로 혼합하여 18.5 시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄(50 mL)에 끓이고 물(3x50 mL) 및 NaHCO₃ 수용액(7x40 mL)으로 세척하였다. 상기 유기층을 MgSO₄로 건조하고 약 20 mL로 농축하여 결정이 생성될 때까지 과량을 MeOH를 첨가하였다. 상기 용액을 필터하여 흰색 결정의 표제 화합물(5.2 g, 50.8%)을 얻었다. $R_f = 0.3$ (에틸 아세테이트/헥산 = 1 : 2); mp 133– 135 °C(메탄올로 재결정화); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.96 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.20 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 7.23– 7.25 (m, 3H, ArH), 7.28– 7.32 (m, 2H, ArH), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2 Hz, ArH), 7.60 (d, *J* = 2 Hz, 1H, ArH), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ 23.2, 33.9, 46.2, 119.2, 126.1, 127.0, 127.1, 128.7, 129.1, 129.3, 138.7, 139.4, 148.6, 157.1, 160.9; ESIMS(+) *m/z* 299.0 [M + 1]⁺. Anal. (C₁₇H₁₅ClN₂O) C, H, N. Calcd: 68.34, 5.06, 9.38. Found: 68.56, 5.07, 9.57.

[0183]

단계 2: (2E)-에틸 3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)아크릴레이트의 제조



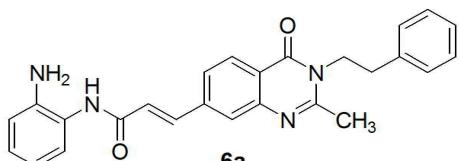
[0184]

[0185]

실시예 6의 단계 1의 베이지 고체 표제 화합물(4.5 g, 15.06 mmol)로부터 상기 실시예 1에서 단계 2의 제조방법을 사용하여 밝은 노란색 고체의 상기 표제 화합물(3.5 g, 64.1%)을 얻었다. $R_f = 0.2$ (에틸아세테이트/헥산 = 1: 2); mp 149–151 °C(에틸아세테이트로 재결정); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.96 (t, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 4.18–4.23 (m, 4H, CH_2), 6.81 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.23–7.33 (m, 5H, ArH), 7.76 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.82–7.86 (m, 2H, ArH), 8.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 14.1, 22.6, 33.4, 45.6, 60.2, 120.7, 121.1, 124.8, 126.5, 126.6, 127.0, 128.5, 128.7, 138.2, 139.5, 143.0, 147.3, 155.6, 160.6, 165.8; ESIMS(+) m/z 363.1 [M + 1]⁺. Anal. (C₂₂H₂₂N₂O₃) C, H, N. Calcd: 72.91, 6.12, 7.73. Found: 72.73, 6.09, 7.86.

[0186]

단계 3-4: (2E)-N-(2-아미노페닐)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)아크릴아마이드(화합물 6a)의 제조



[0187]

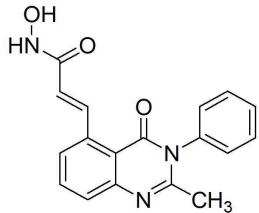
[0188]

상기 단계 2로부터의 고체(1 g, 2.76 mmol)와 LiOH 수용액(2.5 M)를 THF (20 mL) 및 MeOH (4 mL)에 혼합하여 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 결과 용액을 염음물(50 mL)에 봇고 pH 1을 위해 3 N HCl(3 mL)로 산성화하였다. 다음으로 상기 용액을 필터하여 흰색 조고체를 얻었다. 다음으로 상기 고체를 THF(20 mL)에 녹인후, EDCI(0.66 g, 3.37 mmol)를 첨가하고 실온에서 45분 동안 교반하였다. 다음으로, 1,2-디아미노벤젠(2.11 g, 19.12 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하여, 상기 결과 혼합물을 건조시키기 위하여 감압 증류하고 에틸아세테이트(70 mL)에 현탁 후, 물(3x50 mL) 및 포화 NaHCO₃ (4x30 mL)로 세척하였다. 상기 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압 증류하여 노란색 고체를 얻었다. 상기 노란색 고체를 MeOH (50 mL)에 현탁하고 필터하여 화합물 6a 를 노란색 고체(0.707 g, 2 단계 69.7%)로 얻었다. mp 246–248 °C(dec) (비결정의 노란색 고체); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.97 (t, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 4.22 (t, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 4.97 (br s, 2H, NH₂), 6.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H, ArH), 6.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.22–7.37 (m, 6H, ArH), 7.65–7.76 (m, 3H, ArH, $\text{C}=\text{CH}$), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 9.46 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 22.7, 33.5, 45.6, 115.9, 116.2, 120.2, 123.2, 124.2, 124.7, 125.4, 125.9, 126.2, 126.5, 126.8, 128.5, 128.7, 138.2, 140.5, 141.6, 147.4, 155.6, 160.6, 163.0; ESIMS(+) m/z 425.1 [M + 1]⁺; Anal. (C₂₆H₂₄N₄O₂ · 0.4 H₂O) C, H, N. Calcd: 72.34, 5.79, 12.98. Found: 72.18, 5.76, 13.34.

[0189]

실시예 1 및 반응식 1에 기재된 유사한 제조방법을 사용하여 제조된 화합물:

[0190] (2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-5-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1a)

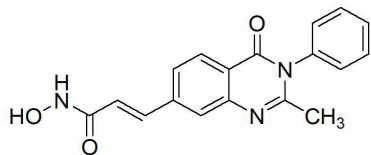


[0191]

[0192] $R_f = 0.2$ (MeOH/CHCl₃ = 1:9); mp 233–235 °C(dec); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.28 (s, 3H), 6.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.47–7.69 (m, 6H), 7.88–7.95 (m, 2H), 8.54 (d, *J* = 16 Hz), ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.2, 117.0, 122.8, 123.9, 126.5, 128.2, 129.6, 129.8, 135.1, 136.4, 137.6, 137.8, 143.9, 157.9, 160.3, 162.2; ESIMS(+) *m/z* 322.1 [M +Na]⁺.

[0193]

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1c)



[0194]

[0195] $R_f = 0.45$ (메탄올/클로로포름 = 1 : 5); mp 239–240 °C(dec) (메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.11 (s, 3H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.42–7.68 (m, 7H), 7.78 (br s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24.0, 120.6, 122.3, 124.3, 126.1, 126.9, 128.4, 128.9, 129.5, 137.1, 137.7, 140.7, 147.7, 155.1, 160.9, 162.1; ESIMS(−) *m/z* 320.0 [M − 1]. Anal. (C₁₈H₁₅N₃O₃) C, H, N. Calcd: 67.28, 4.71, 13.08. Found: 67.29, 4.87, 13.45.

[0196]

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페닐퀴나졸린-8-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1d)

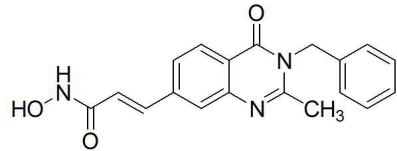


[0197]

[0198] $R_f = 0.23$ (MeOH/CHCl₃ = 1 : 9); mp= 169–171 °C(dec). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.18 (s, 3H), 6.80 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.45–7.47 (m, 2H), 7.50–7.59 (m, 4H), 8.06–8.11 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24.3, 121.1, 121.2, 126.2, 127.4, 128.3, 129.0, 129.5, 130.9, 131.7, 133.5, 137.7, 145.1, 154.4, 161.1, 162.8; ESIMS(−) *m/z* 320.0 [M − 1]. Anal. (C₁₈H₁₅N₃O₃. 1/3CHCl₃) C, H, N. Calcd: 60.98, 4.28, 11.64; Found: 61.23, 4.42, 11.65.

[0199]

(2E)-3-(3-벤질-3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1e)



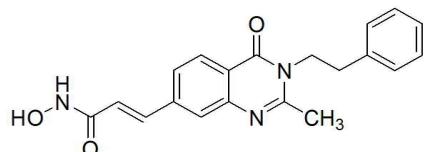
[0200]

[0201]

$R_f = 0.45$ (MeOH/CHCl₃ = 1 : 7); mp 216–218 °C (dec) (메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.48 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.9, 46.3, 120.0, 122.3, 124.4, 126.1, 126.3, 127.1, 127.3, 128.8, 136.4, 137.1, 140.7, 147.5, 155.9, 161.1, 162.2; ESIMS(–) *m/z* 334.0 [M – 1]. Anal. (C₁₉H₁₇N₃O₃) C, H, N. Calcd: 68.05, 5.11, 12.53. Found: 67.88, 5.06, 12.20.

[0202]

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1f)



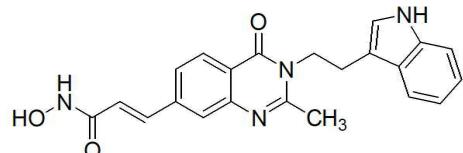
[0203]

[0204]

$R_f = 0.25$ (메탄올/클로로포름 = 1 : 9); mp 227–229 °C (dec) (메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.45 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.21–7.32 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.6, 33.5, 45.6, 120.1, 122.2, 124.1, 125.9, 126.5, 126.7, 128.5, 128.7, 137.0, 138.2, 140.4, 147.4, 155.6, 160.6, 162.1; ESIMS(–) *m/z* 348.0 [M – 1]. Anal. (C₂₀H₁₉N₃O₃) C, H, N. Calcd: 68.75, 5.48, 12.03. Found: 68.81, 5.51, 12.17.

[0205]

(2E)-3-(3-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3,4-디하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1g)



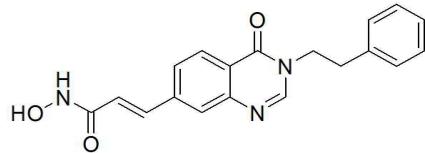
[0206]

[0207]

$R_f = 0.38$ (MeOH/CHCl₃ = 1 : 7); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.47 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.70 (m, 4H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 10.88 (br s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.7, 23.6, 45.1, 110.5, 111.4, 118.1, 118.4, 120.2, 121.1, 122.1, 123.2, 124.1, 125.9, 126.8, 127.0, 136.2, 1371, 140.4, 147.5, 155.6, 160.7, 162.1; ESIMS(–) *m/z* 387.0 [M – 1]. Anal. (C₂₂H₂₀N₄O₃ · 1.2 H₂O) C, H, N. Calcd: 64.44, 5.51, 13.66. Found: 64.77, 5.51, 13.30.

[0208]

(2E)-3-(3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1h)



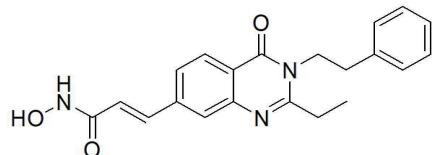
[0209]

[0210]

$R_f = 0.33$ (methanol / 디클로로메탄 = 1 : 19); mp 197–199 °C (dec) (메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.18–7.29 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.13–8.18 (m, 2H), 9.16 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 34.2, 47.4, 121.6, 122.5, 125.1, 126.4, 126.6, 126.7, 128.5, 128.8, 136.9, 137.8, 140.5, 148.3, 148.5, 159.8, 162.1; ESIMS(–) m/z 334.0 [M – 1]. Anal. (C₁₉H₁₇N₃O₃ · 1 H₂O) C, H, N. Calcd: 64.58, 5.42, 11.89. Found: 64.57, 5.47, 11.55.

[0211]

(2E)-3-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1i)



[0212]

[0213]

$R_f = 0.25$ (methanol / 디클로로메탄 = 1 : 9); mp 209–211 °C (메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.20–7.31 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.25 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.7, 27.0, 33.6, 44.6, 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.7, 136.9, 138.2, 140.5, 147.2, 158.5, 160.7, 162.1; ESIMS(–) m/z 362.1 [M – 1]. Anal. (C₂₁H₂₁N₃O₃) C, H, N. Calcd: 69.41, 5.82, 11.56. Found: 69.35, 5.79, 11.50.

[0214]

(2E)-3-(2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-(3-페닐프로필)퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1j)



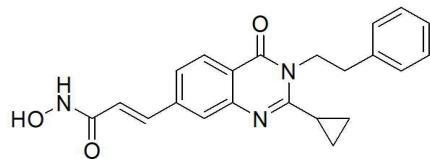
[0215]

[0216]

$R_f = 0.25$ (메탄올/클로로포름 = 1 : 9); mp= 189–191 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.92 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.77 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.23–7.29 (m, 4H), 7.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.62 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.9, 27.0, 29.4, 32.4, 42.7, 120.0, 122.3, 124.2, 125.9 (2C), 126.7, 128.2, 128.3, 136.8, 140.4, 140.9, 147.2, 158.5, 160.7, 162.0; ESIMS(–) m/z 376.0 [M – 1]. Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₃) C, H, N. Calcd:

70.01, 6.14, 11.13. Found: 69.74, 6.08, 11.11.

[0217] (2E)-3-(2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1k)

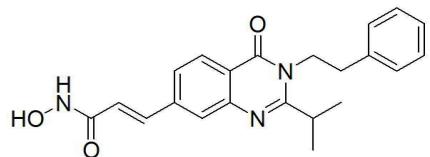


[0218]

[0219] $R_f = 0.27$ (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp= 204- 206 °C(dec) (메탄올로 재결정/ 아세토나이트릴) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01- 1.10 (m, 4H), 2.20- 2.26 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.43 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.59- 7.61 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 9.0 (2C), 13.6, 34.0, 44.5, 119.9, 122.2, 124.0, 125.8, 126.5, 126.8, 128.5, 128.8, 137.1, 138.1, 140.4, 147.4, 158.6, 160.7, 162.2; ESIMS(-) *m/z* 373.9 [M - 1]⁻. Anal. (C₂₂H₂₁N₃O₃) C, H, N. Calcd: 70.38, 5.64, 11.19. Found: 70.41, 5.59, 11.23.

[0220]

(2E)-3-(3,4-디하이드로-2-아이소프로필-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1l)

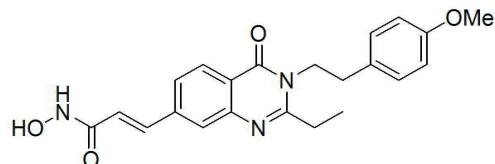


[0221]

[0222] $R_f = 0.27$ (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp 173- 174 °C(dec) (메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 2.93- 3.00 (m, 3H, CH₂ and CH), 4.27 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.18- 7.29 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 21.1 (2C), 31.3, 34.1, 44.2, 120.0, 122.3, 124.4, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.8, 137.0, 138.0, 140.5, 147.2, 160.9, 162.2, 162.3; ESIMS(-) *m/z* 376.0 [M - 1]⁻. Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₃) C, H, N. Calcd: 70.01, 6.14, 11.13. Found: 69.72, 6.14, 11.04.

[0223]

(2E)-3-(3-(4-메톡시페네틸)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1m)

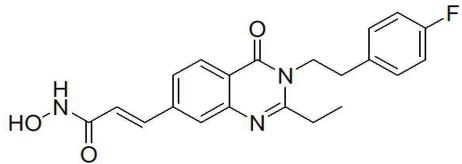


[0224]

[0225] $R_f = 0.32$ (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp= 215- 217°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.16 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.85- 6.87 (m, 2H), 7.14- 7.16 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 10.8, 27.0, 32.8, 44.8, 55.0, 113.9, 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.7, 129.7, 130.0,

137.0, 140.4, 147.2, 158.0, 158.5, 160.7, 162.1; ESIMS(-) m/z 392.0 [M - 1]⁻. Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₄) C, H, N. Calcd: 67.16, 5.89, 10.68. Found: 66.78, 5.91, 10.33.

[0226] (2E)-3-(3-(4-플루오로페네틸)-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소퀴나졸린-7-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (1n)

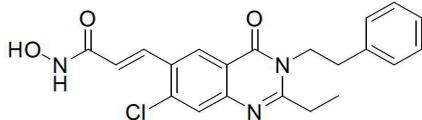


[0227]

[0228] R_f = (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp= mp 195– 197 °C(dec); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.10– 7.15 (m, 2H), 7.27– 7.30 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.14 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.8, 27.0, 32.8, 44.5, 115.2 (d, *J* = 21 Hz), 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.8, 130.6 (d, *J* = 8 Hz), 134.4 (d, *J* = 3 Hz), 137.0, 140.5, 147.2, 158.5, 160.7, 161.0 (d, *J* = 241 Hz), 162.1; ESIMS(-) m/z 379.9 [M - 1]⁻. Anal. (C₂₁H₂₀FN₃O₃· 1/10 H₂O) C, H, N. Calcd: 65.82, 5.31, 10.97. Found: 65.44, 5.11, 10.80.

[0229] 실시예 3 및 반응식 3에 기재된 유사한 제조방법을 사용하여 제조된 화합물:

[0230] (2E)-3-(7-클로로-2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)-N-하이드록시아크릴아마이드 (3b)

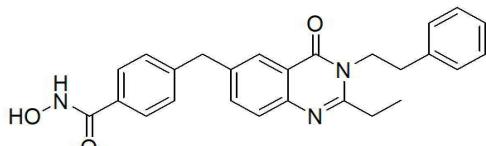


[0231]

[0232] R_f = 0.50 (MeOH/ CHCl₃ = 1: 9); mp= 194– 196°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.23– 7.32 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6, 27.1, 33.5, 44.7, 119.1, 122.9, 124.8, 126.6, 127.3, 128.5, 128.7, 130.6, 132.4, 138.1, 138.6, 147.6, 160.1, 160.4, 161.8; ESIMS(-) m/z 395.9 [M - 1]⁻. Anal. (C₂₁H₂₀ClN₃O₃· H₂O) C, H, N. Calcd: 60.65, 5.33, 10.10. Found: 60.52,

[0233] 실시예 4 및 반응식 4에 기재된 유사한 제조방법을 사용하여 제조된 화합물:

[0234] 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-6-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 (4a)

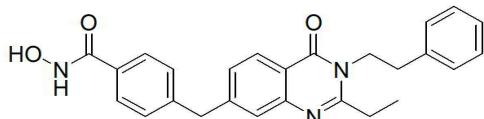


[0235]

[0236] R_f = 0.27 (MeOH/ CHCl₃ = 1: 19); mp 181– 183 °C(메탄올/아세토나이트릴로 재결정화); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.13 (s,

2H), 4.20 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22–7.35 (m, 7H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65–7.69 (m, 3H), 7.95 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.8, 26.8, 33.7, 40.2, 44.5, 119.7, 125.3, 126.5, 127.0, 127.1, 128.5, 128.73, 128.78, 130.7, 135.1, 138.2, 139.1, 144.1, 145.3, 157.3, 161.0, 164.1; ESIMS(–) m/z 426.0 [M – 1]. Anal. (C₂₆H₂₅N₃O₃) C, H, N. Calcd: 73.05, 5.89, 9.83. Found: 72.82, 5.96, 9.84.

[0237] 4-((2-에틸-3,4-디하이드로-4-옥소-3-페네틸퀴나졸린-7-일)메틸)-N-하이드록시벤즈아마이드 (4b)



[0238]

[0239] $R_f = 0.26$ (MeOH/ CHCl₃ = 1: 19); mp 181–183 °C(dec); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15–7.26 (m, 5H), 7.31–7.38 (m, 4H), 7.62–7.64 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 11.22 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 11.4, 27.5, 34.1, 41.2, 45.1, 118.4, 126.6, 126.9, 127.1, 127.7, 127.9, 129.1, 129.2, 129.4, 131.0, 138.6, 144.4, 147.5, 148.3, 158.9, 161.7, 165.1; ESIMS(–) m/z 426.0 [M – 1]. Anal. (C₂₆H₂₅N₃O₃·2/5 H₂O) C, H, N. Calcd: 71.84, 5.98, 9.67. Found: 71.97, 5.95, 9.43.

[0240] 텔아세틸효소의 효소적 분석(HDAC Enzymatic Assay). 본 발명에 따른 화합물은 인간 히스톤 텔아세틸효소(HDAC) 1,2,3,6,8,10 및 11의 억제 효과를 가진다. IC₅₀ 값은 다음의 그레이딩(grading)을 사용하여 결정하였다: I~IV, I는 IC₅₀ ≥ 10 μM; II는 IC₅₀ > 1 μM이나 <10 μM; III는 IC₅₀ > 0.1 μM이나 <1 μM, 및 IV는 IC₅₀ ≤ 0.1 μM를 나타낸다.

[0241] HDAC 효소 분석방법은 당 업계에서 잘 알려져있다. 각각의 IC₅₀으로 HDAC1, HDAC6 및 HDAC8을 억제하는 화합물이 하기와 같은 것을 알아내었다: 각각 화합물 Ia: I, IV 및 II, 화합물 Ib, 1m, 1n, 3a: II, IV 및 III, 화합물 Id, 4c: I, III 및 III, 화합물 Ic, Ie, If, Ii, Ij, 2a: II, IV 및 II, 화합물 1g: III, IV, 및 II, 화합물 1h: III, IV, 및 III, 화합물 2a: II, IV, 및 II, 화합물 3b: I, III, 및 II, 화합물 4a: II, IV, 및 IV, 화합물 6a: II, I, 및 I.

[0242] 화합물 1k 및 1l는 각각 III 및 IV의 IC₅₀으로 HDAC1, HDAC6 억제를 각각 나타내었다. HDAC6에 대한 화합물 4b의 IC₅₀은 IV이다.

[0243] 화합물 1b, 1c, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 2a, 3a, 4a, 4b, 및 4c는 HDAC6의 선택적인 억제를 나타내기 때문에, 상기 HDAC6-선택적인 억제제는 자가면역(autoimmunity), 암(cancer) 및 많은 신경변성 질환(neurodegenerative diseases)에 사용될 수 있다 (S. Minucci et al., *Nat. Rev. Cancer.* 2006, 6, 38–51; L. Wang et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009, 8, 969–81; J.P. Dompierre et al., *J. Neurosci.* 2007, 27, 3571–83; 및 A.G. Kazantsev et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 854–68.).

[0244] HDAC 억제의 독성에 대한 MTT 또는 SRB 분석. 이러한 화합물의 하기 세포들에 대한 독성을 분석하였다 : A549 세포주(아데노암종 인간 폐포 기저 상피 세포(adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells)), HCT-116 세포 주(인간 대장암 세포주(human colon carcinoma cells)), PANC-1 세포주 (인간 췌장암 세포주(human pancreatic carcinoma), 상피 세포성 라인(epithelial-like cell line)) 및 HepG2 세포주 (인간 간암 세포 라인(human liver hepatocellular carcinoma cell line)), 신경 세포 PC12 (랫 크롬친화세포주(rat pheochromocytoma cell line)) 및 SH-SY5Y (인간 신경 모세포종(human neuroblastoma cell line)). MTT (3-[4,5-디메틸싸이아졸-2-일]2,5-디페닐-테트라졸리움 브로마이드) 환원은 트립판 블루 배제 분석을 사용하여 협

력하였다.

[0245] IC₅₀ 값은 하기 그레이딩(grading)을 사용하여 결정하였다 : I~IV, I 는 IC₅₀ ≥ 10 μM (비독성), II 는 IC₅₀ > 1 μM 이나 <10 μM (약한 독성), III 는 IC₅₀ > 0.1 μM 이나 <1 μM (독성), 및 IV 는 IC₅₀ ≤ 0.1 μM (강한 독성).

[0246] 이러한 화합물은 신경 및 베로 세포에 대해서 비독성이나, 암 세포 (A549, HCT116, PANC1 및 HepG2 고형-종양 세포)에 대해서는 독성이 있음을 알아내었다: 각각 화합물 1i 및 4c: I, I, I, 및 II, 화합물 1m, 1n, 2a: II, II, II, 및 II, 화합물 3a: II, I, I, I, 화합물 3b: II, I, III, I, 화합물 4b: II, II, II, III, 화합물 5a: I, I, II, I, 화합물 6a: I, I, III, III.

[0247] **신경 돌기 성장 분석(Neurite outgrowth assay).** 신경 돌기 성장에 대한 화합물의 효과는 PC 12 및 SH-SY5Y 세포에서 분석하였다. 하기와 같은 EC50s (μM)으로 신경 돌기 성장의 촉진 또는 향상을 알아내었다: 각각 화합물 1c: 15.86±2.03 및 12.68±1.54, 화합물 1e: 8.21±0.37 및 8.20±0.92, 화합물 1f: 6.49±0.78 및 6.77±0.96, 화합물 1h: 14.51±1.47 및 4.93±1.34, 화합물 1i: 7.21±0.32 및 0.88±0.45, 화합물 1j: 6.95±0.82, 9.97±1.17, 화합물 1k: 0.76±0.69, 및 >30, 화합물 1l: 5.28±0.51, 및 6.74±0.78, 화합물 1m: 20.62±3.12, 및 20.62±2.51, 화합물 1n: 13.92±0.94, 및 22.17±2.01, 화합물 3b: 10.71±1.26, 및 7.63±0.74, 화합물 4a: 2.89±0.45, 및 4.06±0.58, 화합물 6a: 6.59±1.06, 및 8.81±1.04 μM. 스튜던트 t 테스트 (Student's t test) (p < 0.005). 따라서, 이러한 화합물 신경병성 질환의 치료에 사용할 수 있다.

[0248] **항-아밀로이드 응집 분석(Anti-amyloid aggregation assay).** β-아밀로이드 응집의 억제에 대한 화합물의 효과를 분석하였다. The levels of β- 아밀로이드 응집의 레벨은 티오블라빈 S, BCA 또는 CR 분석 (표1)로 결정하였다. 티오블라빈 S, 또는 콩고 레드(Congo red)는 응집된 β- 아밀로이드의 체외 염색에 관한 것이다. 비신코닌산(Bicinchoninic acid, BCA) 분석은 총 단백질 레벨 또는 농도를 결정한다.

표 1

세 개의 분석에 의해 결정된 아연-중개된 β- 아밀로이드응집에 대한 IC ₅₀ (μM)			
화합물 #	티오블라빈 S	BCA	CR
1a	>50	10.1	30.2
1b	>50	10.1	4.8
1c	18.4	11.1	44.1
1d	>50	11.7	14.5
1e	18.1	10.6	5.8
1f	9.5	11.7	43.1
1g	7.4	11.1	15.5
1h	5.5	35.0	14.6
1i	6.8	3.9	5.5
6a	10.7	13.8	30.9

[0250] 따라서, 본 발명의 화합물은 β 아밀로이드 응집 독성의 감소, 신경 돌기 생성을 촉진, 및 신경 퇴행의 기능을 개선하는데 사용될 수 있다.

[0251] **신경 돌기 시냅스 흡수 활동 분석(Neurite synaptic uptake activity analysis).** 형광 표시자 FM1 - 43의 신경 시냅스 흡수에 대한 화합물의 효과를 분석하였다. 염료의 흡수는 신경 돌기의 시냅스 기능을 나타내었다. PC (12) 및 SH-SY5Y 세포를 사용하였다. 실험군의 세포는 시험 화합물 및 FM1 - 43으로 처리 하였다; 양성 대조군의 세포는 NGF와 FM1 - 43으로 처리 하였다; 음성 대조군의 세포는 운반체(vehicle) 및 FM1 - 43로 처리

하였다. 양성 대조군의 형광은 100 %로 간주 하였다.

[0252] 이러한 화합물은 하기의 각각의 EC50 (μM)으로 PC 12 및 SH-SY5Y 세포에 의해 염료의 흡수가 증가되었다: 화합물 **1a**: 8.15 ± 0.39 및 14.73 ± 1.58, 화합물 **1c**: 15.86 ± 2.03 및 12.68 ± 1.54, 화합물 **1d**: 7.81 ± 0.65 및 8.03 ± 0.53, 화합물 **1e**: 8.21 ± 0.37 및 8.20 ± 0.92, 화합물 **1f**: 6.49 ± 0.78 및 6.77 ± 0.96, 화합물 **1h**: 14.51 ± 1.47 및 4.932 ± 1.34, 화합물 **1i**: 7.21 ± 0.32 및 0.88 ± 0.45, 화합물 **1j**: 6.95 ± 0.82 및 9.97 ± 1.17, 화합물 **1k**: 0.76 ± 0.69 및 >30, 화합물 **1l**: 5.28 ± 0.51, 6.74 ± 0.78, 화합물 **1m**: 20.62 ± 3.12 및 20.62 ± 2.51, 화합물 **1n**: 13.92 ± 0.94 및 22.17 ± 2.01, 화합물 **3b**: 10.71 ± 1.26, 7.63 ± 0.74, 화합물 **4a**: 2.89 ± 0.45, 4.06 ± 0.58, 화합물 **6a**: 6.59 ± 1.06, 8.81 ± 1.04 μM . 화합물 **2a**, **3a**, **4c** 은 1.66 ± 0.76, 0.78 ± 0.49, 및 5.34 ± 0.85 (μM)의 EC50으로 PC 12 염료의 흡수가 증가되었다. 상기 데이터는 이러한 화합물이 기능적 시냅스 촉진 활성을 가지는 신경 돌기의 성장을 나타내어, 신경 퇴행성 질환의 치료 및 / 또는 향상시키기 위하여 이들 화합물을 사용하는 점에서 중요하다.

[0253] **로타로드 시험(Rotarod test).** 알츠하이머 질환 모델 동물의 학습 능력의 향상에서 화합물의 효과를 시험하기 위하여, β -응집-해마손상 유도를 학습 장애가 있는 마우스에 사용하였다. 해마손상된 마우스는 화합물 **1c** 및 **1f** (30일 동안 매일 i.p. 10 mg/kg 30)로 처리하였다. FIG. 1은 로타로드 시험 결과를 나타낸다. 화합물 **1c** 및 **1f** 모두는 해마 손상된 마우스에서 대조군에 비하여 학습 성능을 향상시켰다.

[0254] 본 발명의 예시적인 실시예의 전술한 설명은 단지 예시 및 설명의 목적으로 제공되었으며, 개시된 정확한 형태로 본 발명을 제한하려는 것은 아니다. 상기 교시의 관점에서 많은 변경 및 변화가 가능한다.

[0255] 실시예 및 실험에는 본 발명의 원리 및 특정 용도에 적합한 바와 같이, 본 발명과 다양한 실시예를 활용하는 기술 분야에서 다양한 변형과 다른 당업자 가능하도록 그 실제 응용을 설명하기 위하여 선택되고 서술되었다. 대안적인 실시예는 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않는 분야의 당업자에게 명백해질 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 첨부된 청구 범위보다는 전술한 설명 및 여기서 설명하는 예시적인 실시예에 의해 정의된다.

[0256] 특히, 특히 출원 및 다양한 출판물을 포함하는 일부 참조는 본 발명의 서술에서 인용되거나 논의된다. 인용의 참조 및/또는 논의는 본 발명의 설명을 명확하게 하기 위하여 제공되며, 본 명세서에 기재된 “종래 기술”의 입장이 아니다. 본 명세서에서 참조 또는 논의되는 모든 인용은 그 전체에서 인용으로 포함되고, 개별적으로 동일한 정도로 인용으로 포함된다.

도면

도면1

