(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 259/06

(45) 공고일자 1999년07월01일
(11) 등록번호 10-0205710
(24) 등록일자 1999년04월06일

(21) 출원번호	10-1995-0700232	(65) 공개번호	특1995-0702525
(22) 출원일자	1995년01월21일	(43) 공개일자	1995년07월29일
번역문제출일자	1995년01월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB 93/01557	(87) 국제공개번호	WO 94/02447
(86) 국제출원일자	1993년07월23일	(87) 국제공개일자	1994년02월03일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 및 리헤텐스타인 서독 덴마크 스페인 불란서 영국 이태리 룩셈브르크 네델란드 스웨덴 그리스 모나코 아일랜드 포르투칼 국내특허 : 오스트레일리아 브라질 캐나다 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 소련 체크 슬로바키아 폴란드 뉴질랜드 우크라이나		
(30) 우선권주장	9215665.07.2 1992년07월23일 영국(GB)		

(73) 특허권자 브리티쉬 바이오테크 파마슈티칼스 리미티드 폴 리틀우드
영국 옥스포드 오엑스4 5엘와이 카우리 워링톤 로드
(72) 발명자 딕켄스조나톤필립
영국캠브리지시844더블유이밀톤로오드캠브리지사이언스파아크283
크림민미첼쥰
영국옥스포드오엑스45엘와이카울리와틀링톤로오드
벡킷레이몬드포올
영국옥스포드오엑스45엘와이카울리와틀링톤로오드
(74) 대리인 이훈

심사관 : 박창희

(54) 금속단백질 분해효소 억제제로서 히드록삼산 유도체

요약

다음 일반식(Ⅰ)의 화합물은 매트릭스 금속단백질 분해효소억제활성을 갖는다.

상기 식에서 R_2는 R_6-A기를 나타내고, 여기서 A는 O 또는 S 원자에 의하여 차단될 수 있는 6개 이하의 탄소원자를 갖는 2가의 곧은형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내고, R_6은 수소 또는 임의로 치환된 페닐, 시클로알킬 또는 시클로알켄일기를 나타내며; R_3는 R_7-(B)n기를 나타내고, 여기서 n는 0 또는 1이고, B는 O 또는 S 원자에 의하여 차단될 수 있는 6개 이하의 탄소원자를 갖는 2가의 곧은형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내고, R_7은 -CONHOH, 카르복실, 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실, 시클로알킬, 시클로알켄일, 헤테로시클일, 페닐, 나프틸 또는 치환기를 페닐, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 벤질옥시 또는 R_8-(C=O)-(C $_1$-C_6 알킬)-O-(여기서 R_7는 히드록시, 아미노 또는 아미드 결합을 통하여 결합되는 아미노산 잔기이다)에서 선택된 치환된 페닐이나 나프틸이고; 또는 (n=0인 때를 제외하고) R_7는 수소이며; R_4는 수소 또는 페닐을 나타내며; R_5는 수소 C_1-C_6 알킬 또는 D-(C_1-C_6 알킬)기를 나타내고, 여기서 D는 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, 아실아미노, 임의로 치환된 페닐이나 헤테로고리기, NH_2 또는 모노-나디-(C_1-C_6 알킬)아민이나 헤테로고리기를 나타내며; 또는 R_3와 R_5는 함께 O, S 또는 N 헤테로원자에 의해 차단될 수 있는 8-16개의 탄소원자를 갖는 2가의 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내며; 이때 R_3는 천연알파-아미노산의 고유걸사슬 또는 어떠한 기능치환기가 보호되고, 어떠한 아미노기가 아실화되고, 카르복실기가 에스테르화되는 천연 알파-아미노산의 공유걸사슬이 아니다.

명세서

[발명의 명칭]

금속단백질 분해효소 억제제로서 히드록삼산 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 치료적으로 유효한 히드록삼산 유도체, 이들의 제조방법, 이를 함유하는 의약조성물과 이와 같은 의약 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 화합물은 조직붕괴에 포함되는 금속단백질 분해효소의 억제제이고, 또한 세포로부터의 종양 괴사인자 방출의 억제제이다.

교원질 분해효소, 스트롬리신과 젤라틴 분해효소("매트릭스 금속단백질 분해효소"로서 알려져 있고, 여기서는 MMPs라 한다)와 같은 결합조직 파괴에 포함되는 금속단백질 분해효소의 작용을 억제하는 성질을 갖는 화합물은 이와 같은 조직파괴, 예를 들면 류우머티스성 관절염, 골관절염, 골조송증과 같은 골조결핍

증, 치주조직염, 각막표피 또는 위궤양과 종양 혼합감염, 침입 및 성장을 포함한 증상을 치료 또는 예방하는데 매우 유용하다고 생각된다.

종양 괴사인자(여기서 "TNF"라 한다)는 세포-연결 28KD 전구물질로서 최초로 생성되는 시토킨이다. 이는 생체내의 많은 부작용을 매개할 수 있는, 활성 17KD 형태로 방출될 수 있다. 이를 동물이나 사람에 투여했을 때, 급성감염과 쇼크상태에서 볼수 있는 것과 유사한 염증, 발열증, 순환계 작용, 출혈, 응고와 급성 위상반응을 일으킨다. 또한 만성투여는 악태증과 식욕감퇴를 일으킬 수 있고, 과량의 TNF 투여는 치사를 가져올 수 있다.

특수항체를 갖는 TNF의 작용을 차단하는 것은 급성감염, 쇼크상태, 이식편대 숙주반응과 자가 면역질환에서 유익함은 동물 모델연구에서 뚜렷하게 입증된다. 또한, TNF는 몇가지 골수종과 림프종의 오오토크린 성장인자이고 이와 같은 종양이 있는 환자의 정상조혈을 억제하는 작용을 할 수 있다.

그러므로 TNF의 생성 또는 작용을 억제하는 화합물은 염증성, 감염성, 면역성 또는 악성질환의 치료 또는 예방에 매우 유용하다. 이들은 부패쇼크, 혈액 동적쇼크와 패혈증 증후군, 후기 국소 빈혈증, 말라리아, 크론 질병, 세균감염, 뇌막염, 건선, 올혈성 심장병, 섬유성 질환 악태증, 이식편거부증, 암, 자가면역증, 류우머티스성 관절염, 다증경화증, 방사선 손상, OKT3 또는 CAMPATH-1과 같은 면역억제성 단클론 항체의 투여에 따른 독성과 하이퍼옥시 페포손상이 있으나 이들에 한정되는 것은 아니다.

과량의 TNF 생성은 MMP-매개 조직분해에 의하여 특징을 갖는 몇몇 질병 또는 증상에서 볼 수 있기 때문에, 두 MMPs와 TNF 생성을 억제하는 화합물은 두 메카니즘이 포함되는 질병 또는 증상의 치료 또는 예방에 특히 유익하다.

히드록삼산 유도체를 포함한 몇가지 종류의 MMP 억제제가 제안되었다. 다음 특허공보에 MMP 억제제를 주성분으로 한 히드록삼산이 기술되어 있다 :

US 4 599 361 (썰)

EP-A-0236872 (로슈)

EP-A-0274453 (벨른)

WO 90/05716 (브리티쉬 바이오-테크놀로지)

WO 90/05719 (브리티쉬 바이오-테크놀로지)

WO 90/02716 (브리티쉬 바이오-테크놀로지)

EP-A-0489577 (쎌테크)

EP-A-0489579 (쎌테크)

EP-A-0497192 (로슈)

WO 92/13831 (브리티쉬 바이오-테크놀로지)

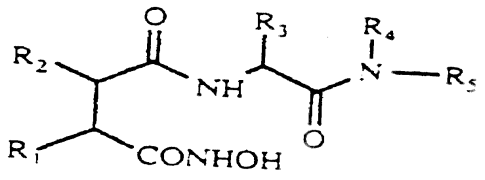
WO 92/22523 (리서어치 코포레이션 테크놀로지스)

WO 93/09090 (야마노우치)

특정 MMPs에 대하여 상기 공보에 기술된 히드록삼산 유도체의 광범위한 구조직 그룹내에 있는 화합물의 내재성 잠재력은 높일 수 있다. 예를 들면 코우스톤과 바렛(Anal. Biochem., 99, 340-345, 1979)의 생체외 시험법에 의한 50mM 이하의 교원질 분해효소 IC_{50}을 갖는 것이 여러 가지가 있다. 그러나 불행하게도 이들 공보에 기술되어 있는 특정 화합물의 물리화학적 및/또는 역동학적 성질은 일반적으로 히드록삼산-주성분 억제제와 동일하고, 표적 MMPs에 대하여 높은 내재성 활성의 양호한 균형을 갖는 것을 나타내지 못하며, 화합물이 투여용으로 쉽게 제제되게하는 양호한 물리화학적 과/또는 약동학적 성질은 투여에 따른 수용 가능한 기간 동안 생체활성을 갖게 하고, 표적 질병 또는 증상에 높은 생체내 활성을 갖게 하고 본 분야에 많은 필요로 하는 목적을 남긴다.

상기 특허공보에는 TNF 방출의 억제에 관한 것이 아무것도 기술되지 않았다. 이는 본 기술계에서는 전체적으로 어떠한 MMP-억제 히드록삼산 유도체에서 항-TNF 성의 인정이 포함되어 있지 않음을 나타낸다.

상기 공보에 기술되어 있는 히드록삼산 유도체는 다음과 같은 기본 구조식(IA)을 갖는 것으로 간주된다 :



(IA)

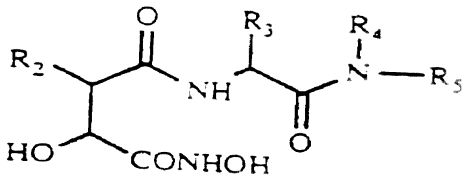
상기 식에서 R_1-R_5의 다섯 치환기는 각 공보에 상세히 설명한 바에 따라서 변할 수 있다. 활성도의 내재성 수준의 균형, MMP의 특정 변위에서 억제 특이성의 정도, 무리화학적 및 약동학적 성질은 치환기 R_1-R_5가 변함에 따라서 예측할 수 없는 방법으로 변할 수 있다.

상기 공보중, 단지 EP-A-0236872에만 특정종류의 기본 구조식(IA)을 갖는 교원질 분해효소 억제제에서 치환기 R_1이 OH일 수 있는 가능성에 관하여 언급하고 있다. 이 가능성은 여러 가지 다른 가능한 R_1치환기 중에서 어떠한 기능 치환기가 보호될 수 있고, 어떠한 아미노기는 아실화될 수 있고, 어떠한 카르복실기는

에스테르화될 수 있는 자연발생 아미노산의 특징적 측쇄를 치환기 R_3가 갖는 화합물에 관하여 설명되는 것이다. EP-A-0236872에는 바람직하거나 또는 특히 유익한 교원질 분해효소 억제성을 갖는 이와 같은 화합물은 서술되어 있지 않고, 실제 R_1이 히드록시인 어떠한 특정 화합물이 기술되어 있지 않다. 여기서 양호한 내재성의 활성면과 양호한 물리 화학적 및 약동학적 성질의 전면적 균형을 갖는 히드록삼산 유도 MMP 억제제를 제공하는 상기한 분야의 문제는 언급되지 않는다.

본 발명은 R_1 치환기가 히드록시이고 선택된 치환기 R_3가 천연 아미노산의 측쇄를 갖지 않음을 특징으로 하는 일반식(IA)의 새로운 화합물류를 이용하는 것이다. 이와 같은 화합물은 일반적으로 양호한 수용성과 MMP의 억제제로서 원하는 활성면을 포함하고, 교원질 분해효소와 스트롬리신 억제활성을 포함하여, 예측할수 없는 조합된 원하는 제제 특성을 필히 갖는 것을 알 수 있다. 이러한 종류에는 경구투여에 따른 높은 혈청수준을 이루고, MMP에 의하여 매개되는 질병과 증상을 갖는 적당한 동물모델에서 경구투여에 따른 생체내의 활성을 갖는 화합물이 있다. 더욱이, 상술한 바와 같이, 본 발 명의 화합물은 TNF 생성을 억제하는 예상치 못한 바람직한 성질을 갖는 것을 알았다.

제1의 본 발명에 따라서 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물이나 수화물을 제공한다.



(I)

상기 식에서 R_2는 R_6-A기를 나타내고, 여기서 A는 O 또는 S원자에 의하여 차단될 수 있는 6개 이하의 탄소원자를 갖는 2가의 곧은형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내고, R_6은 수소 또는 임의로 치환된 페닐, 시클로알킬 또는 시클로알켄일기를 나타내며; R_3은 R_7-(B)n기를 나타내고, 여기서 n은 0 또는 1이고, B는 O 또는 S원자에 의하여 차단될 수 있는 6개 이하의 탄소원자를 갖는 2가의 곧은형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내고, R_7은 -CONHOH, 카르복실, 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실, 시클로알킬, 헤테로시클일, 페닐, 나프틸 또는 치환기를 페닐, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 벤질옥시 또는 R_8-(C-O)-(C_1-C_6 알킬)-O-(여기서 R_7은 히드록시, 아미노 또는 아미드 결합을 통하여 결합되는 아미노 잔기이다)에서 선택한 치환된 페닐이나 나프틸이고; 또는 (n=0인 때를 제외하고) R_7 은 수소이며; R_4는 수소 또는 메틸을 나타내며; R_5는 소수, C_1-C_6 알킬 또는 D-(C_1-C_6 알킬)기를 나타내고, 여기서 D는 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, 아실아미노, 임의로 치환된 페닐이나 헤테로 고리기, NH_2 또는 모노-또는 디-(C_1-C_6 알킬)아민 이나 헤테로 고리기를 나타내며; 또는 R_3 와 R_5는 함께 O, S 또는 N 헤테로 원자에 의하여 차단될 수 있는 8-16개의 탄소원자를 갖는 2가의 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내며; 이때 R_3는 천연 알파-아미노산의 고유 겉사슬 또는 어떠한 기능 치환기가 보호되고, 어떠한 아미노기가 아실화 되고, 카르복실기가 에스테르화 되는 천연 알파-아미노산의 고유 겉사슬이 아니다.

여기서 사용된 "C_1-C_6 알킬" 또는 "6개 이하의 탄소원자를 갖는 포화 탄화 수소 사슬"이란 용어는 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 1-부틸, 펜틸 및 헥실과 1-6개의 탄소원자를 갖는 곧은형 또는 분지형 사슬 알킬부분을 뜻한다.

"C_2-C_6 알켄일" 또는 "6개 이하의 탄소원자를 갖는 불포화 탄화수소 사슬"이란 2-6개의 탄소원자를 갖고 더불어 적용할 수 있는 E 아니면 Z입체화학의 하나의 이중결합을 갖는 곧은형 또는 분지형 사슬 알켄일 부분을 뜻하며, 이들의 예를 들면, 비닐, 1-프로펜일, 1- 및 2-부텐일과 2-메틸-프로펜일이 있다.

"시클알킬"이란 용어는 3-8개의 탄소원자를 갖는 포화 지방족 고리부분을 뜻하며, 예를 들면 시클로헥실, 시클로옥틸, 시클로헵틸, 시클로펩틸, 시클로부틸과 시클로프로필이 있다.

"시클로알켄일"이란 용어는 3-8개의 탄소원자를 갖는 불포화 지방족 고리부분을 뜻하며, 예를 들면 시클로헥센일, 시클로옥텐일, 시클로헵텐일, 시클로펜텐일, 시클로부텐일과 시클로프로텐일이 있다. 5-8개의 탄소원자를 갖는 시클로알켄일 고리의 경우, 고리는 하나 이상의 이중결합을 함유한다.

"헤테로시클일" 또는 "헤테로고리"란 용어는 S, N과 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 헤테로 원자를 갖는 5-7개 변의 헤테로 고리식 환을 뜻하며, 예를 들면, 피롤일, 푸란일, 티엔일, 이미다졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피로리딘일, 피리미딘일, 몰포린일, 피페리진일, 인돌일과 벤드이미다졸과 같은 벤젠에 임의로 융합되는 것이 있다.

이러한 문맥에서 다른 특별한 설명이 없으며, 어떠한 부분에 사용되는 "치환"이란 용어는 4개 이하의 치환기로 치환된 것을 뜻하며, 이 치환기는 각각, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 티오, C_1-C_6 알킬티오, 아미노, 할로(플루오로, 클로로, 브로모와 요오드 포함), 트리플루오로메틸, 니트로, -COOH, $-CONH_2$ 또는 $-CONHR^A$ (여기서 R^A는 C_1-C_6 알킬기 또는 천연 알파-아미노산의 잔기)를 뜻한다.

"천연-알파 아미노산의 고유 겉사슬" 이란 용어는 다음 아미노산 :

글리신, 알라닌, 바린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히스티딘, 알기닐, 글루탐산과 아스파르트산의 $-CH(NH_2)(COOH)$에 결합된 고유 겉사슬을 뜻한다.

일반식(I)의 화합물에서 카르복실산기를 에스테르화 할 때, 개념상 에스테르화 부분은 예를 들면 C_1-C_6 알칸올 또는 벤질 알코올 이다.

일반식(I)의 화합물에서 카르복실산기를 아미드화 하는 경우는 예를 들면 아미노카르보닐, (C_1-C_6 알킬)아미노 카르보닐, 디(C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐과 벤질아미노카르보닐기는 물론 천연 알파-아미노산(예를 들어 글리신, 알라닌 등)과 같은 아미노 카르복실산으로 아미드화 된 카르복실산기가 있다.

본 발명의 화합물의 염은 생리적으로 허용할 수 있는 산부가염, 예를 들면 염화수소산염, 브롬화수소산염, 황산염, 메탄 술폰산염, P-톨루엔술폰산염, 인산염, 초산염, 시트르산염, 석신산염, 락트산염, 타르트르산염, 푸마르산염과 말레산염이 있다. 또한 염은 염기, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 마그네슘과 칼슘염으로 형성될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물에는 비대칭 탄소원자가 존재하기 때문에 몇 개의 비대칭 중심이 있다. 몇 개의 비대칭 탄소원자의 존재는 각 비대칭 중심에서 R 또는 S 입체화학으로 많은 부분 입체 이성질체를 일으킨다. 일반식(I)과 (다른 언급이 없는 한) 이 명세서에서 다른 모든 식은 이러한 입체 이성질체와 이의 혼합물(예를 들어 라세미 혼합물) 모두를 포함함을 이해할 것이다.

본 발명의 화합물에서 바람직한 입체화학은 일반적으로 다음과 같다 :

히드록시기와 히드록삼산 부분을 갖는 탄소원자 -S, R_2기를 갖는 탄소원자 -R, R_3기를 갖는 탄소원자- S, 또한 상기 배열이 지배하는 혼합물이 고려된다.

본 발명의 화합물에서 : R_2는 예를 들어 C_3-C_6 알킬, 시클로알킬(C_3-C_6 알킬), 페닐(C_2-C_6 알킬), C_2-C_4 알콕시(C_1-C_3 알킬)m 또는 C_2-C_4 알킬술파닐(C_1-C_3 알킬)m (여기서 m은 0 또는 1이다)이다. 특정 R_2기의 예를 들면, 이소-부틸, n-펜틸, 시클로헥실프로필, 시클로헥실부틸, 시클로헥실펜틸, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸, 페닐펜틸, 프로필옥시메탈과 프로필술파닐이 있다. 바람직하기로는 R_2가 이소-부틸인 화합물이다. (R_3가 천연 알파-아미노산의 고유 곁사슬, 또는 어떠한 기능 치환기가 보호되는 천연 알파-아미노산의 고유 곁사슬이 아니면), R_3는 예를 들어 페닐, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, 페닐(C_1-C_6 알킬), 치환된 페닐(C_1-C_6 알킬), 시클로알킬, 시클로알킬(C_1-C_6 알킬), 티에닐, 티에닐(C_1-C_6 알킬), 피리딜(C_1-C_6 알킬), 티아졸일(C_1-C_6 알킬), 티오푸란일(C_1-C_6 알킬), 벤조티오푸란일(C_1-C_6 알킬) 또는 이미다졸일(C_1-C_6 알킬)기 이고, 또한 R_3와 R_5는 함께 O, S 또는 N 헤테로 원자에 의하여 임의로 차단되는 C_7-C_{12} 알킬렌 사슬을 형성한다. 특수 R_3기의 예를 들면 페닐, t-부틸, 시클로헥실프로필, 시클로헥실부틸, 시클로헥실펜틴, 임의의 치환기가 페닐고리에 있고 이를 페닐, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 벤질옥시, 테트라플루오로메틸, 할로(예를 들어 클로로)와 R_8-(C=O)-(C_1-C_6 알킬)-O-(여기서 R_8는 히드록시, 아미노 또는 아이드 결합을 통하여 결합되는 아미노산 잔기이다)에서 선택한 임의로 치환되는 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸과 페닐펜틸이 있다. 특수 R_3기의 다른 예를 들면, 페닐에틸, 시클로헥실, 티에닐(C_1-C_6 알킬), 피리딜메틸, 티아졸일메틸, 티오푸란일메틸, 벤조티오푸란일메틸 또는 이미다졸일메틸, 1-에텐일, 1-프로펜일, 1-프로핀일, 2, 2-디메틸프로필, 나프틸, 나프틸메틸, 프로필옥시메틸, 부틸옥시메틸 및 프로필술판일메틸과 부틸술판일메틸이 있다. 바람직하기로는 R_3가 시클로헥실메틸, t-부틸, 2-티에닐메틸, (4-히드록시카르보닐메톡시)-페닐메틸, (4-페닐)페닐메틸, 메톡시카르보닐에틸과 N-히드록시아미노카르보닐에틸인 화합물일 때이다.

R_4는 예를 들어 수소, 메틸 또는 에틸이고, 바람직하기로는 R_4가 수소인 화합물일 때이다.

R_5는 예를 들어 수소 또는 C_1-C_4 알킬 또는 D-(C_1-C_6 알킬)기 이고, 여기서, D는 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, 아실아미노, 임의로 치환된 페닐 또는 헤테로 고리기이다. 특별한 R_5기의 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 히드록시에틸, 2-에틸티오에틸, 2-아세톡시에틸, N-아세틸-2-아미노에틸, 3-(2-피로리돈)프로필, 임의로 치환된 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸과 페닐펜틸이 있다. 바람직하기로는 R_5가 메틸 또는 에틸인 화합물일 때이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 다음과 같다 :

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-(4-옥시메틸카르복시)페닐알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-페닐글리신-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-(4-페닐)페닐알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]아미노-1-아자시클로트리데칸-2-온; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-3-(1-피라졸일)알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-4-(N-히드록시아미노)글루탐산-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-3-(2-티엔일)-알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-(3-(2-피로리돈)프로필)아미드; 와 이의 염, 용매화물 또는 수화물.

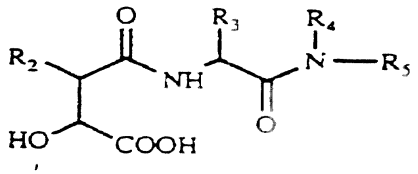
수용성과 같은 양호한 제제 특성, 교원질 분해효소 및 스트롬리신을 억제하는 높은 내재성 활성도, TNF 방출을 억제하는 활성도와 양호한 약동학적 성질의 균형에 있어서, 표준 쥐의 다발성 관절염 모델에 경구 투여한 것에 따른 생체 내의 높은 활성도가 입증되는 특히 바람직한 본 발명의 화합물에는 다음과 같은 것이 있다 :

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히

드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-tert-류신-N'-메틸아미드와 이의 '염, 용매화물 또는 수화물.

본 발명에 따른 화합물은 본 분야에서 그 자체 알려져 있는 방법에 의하여 제조할 수 있고, 본 발명의 다른 특징을 형성하는 다음과 같은 방법, 즉 다음 일반식(I)의 화합물의 제조방법에 의하여 제조할 수 있다 :

(a) 다음 일반식(II)의 산 또는 이의 활성화 유도체를 히드록실 아민, O-보호 히드록실아민, 또는 이들의 염과 결합시킨 다음,



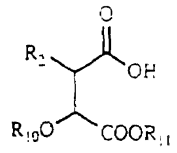
(II)

(상기 식에서 R_2, R_3, R_4와 R_5는 히드록실아민, O-보호 히드록실아민 또는 이들의 염과 우수하게 반응하는 R_2, R_3, R_4와 R_5의 어떠한 치환기가 그들 자체 이와 같은 반응에서 보호될 수 있는 것을 제외하고는 일반식(I)에 기재된 바와 같다) 반응 생성된 히드록삼산 부분에서와 R_2, R_3, R_4와 R_5의 보호 치환기에서 보호기를 제거하고; (b) 일반식(I)의 화합물을 일반식(I)의 다른 화합물로 임의로 변환시켜서 제조한다.

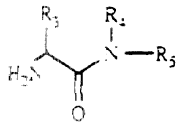
펜타플루오로페닐, 히드록시석신일, 또는 히드록시벤조트리아졸일 에스테르와 같은 활성화된 중간체로 화합물(II)의 변환은 디시클로헥실 디카르보디이미드(DCC), N, N-디메틸아미노프로필-N'-에틸가르보디이미드(WSCDI) 또는 2-에톡시-1-에톡시카르보닐,1, 2-디하이드로퀴놀린(EEDQ)와 같은 탈수제의 존재하에 적당한 알코올과 반응시켜서 행할 수 있다.

상기 언급한 보호기는 예를 들어 펩티드 화학방법에서 그 자체 공지되어 있다. 아미노기는 벤질, 카르보닐, t-부톡시카르보닐 또는 아세틸기에 의하여, 또는 프탈이미드기의 형태로 보호될 수 있다. 히드록시기는 t-부틸 또는 벤질에테르와 같은 쉽게 분해할 수 있는 에테르 또는 아세테이트와 같은 쉽게 분해할 수 있는 에스테르로서 보호될 수 있다. 카르복시기는 t-부틸 또는 벤질에스테르와 같은 쉽게 분해할 수 있는 에스테르로서 보호될 수 있다.

일반식(II)의 화합물은 다음 일반식(III)의 산 또는 이의 활성화 유도체를 다음 일반식(IV)의 아민과 결합시킨 다음, 보호기 또는 보호부분을 제거하여 제조할 수 있다.

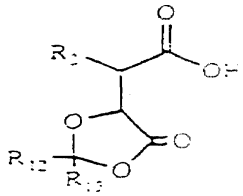


(III)



(IV)

상기 식들에서, R_2, R_3, R_4 와 R_5는 일반식(I)에 기재된 바와 같고, R_{10}과 R_{11}은 각각 히드록시 보호기를 나타내거나 또는 함께 동시에 두 히드록시기를 보호하는 2가 부분을 나타낸다. 산(III)의 활성 유도체에는 펜타플루오로페닐 에스테르와 같은 에스테르, 산 무수물과 산 할로겐화물, 예를 들어 염화물이 있다. R_{10}와 R_{11}은 본 분야에 공지되어 있는 표준 히드록실 보호기이며, 특히 유용한 방법은 다음 일반식(V)에서와 같이 두 히드록시기를 동시에 보호하는 것이다.



(V)

상기 식에서 R_{12} 와 R_{13} 기는 디옥사론 형성시약에서 유도되고, 예를 들면 수소, 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐이 있다.

상술한 바와 같이, 일반식(I)의 화합물은 이들의 MMPs의 억제제로서 유효하기 때문에 사람 또는 동물용 의약품으로 유용하며, 더욱이, 세포로부터 종양 괴사인자(TNF)의 방출을 억제하는 능력이 있는 이점이 있다.

따라서, 본 발명의 다른 특징은, (i) 상기 일반식(I)으로 정의된 화합물 또는 제약학적으로 허용할 수 있는 이의 염의 유효량을 포유동물에 투여하여서 하는 방법인, 포유동물 특히 사람의 MMPs 와/또는 TNF에 의하여 매개된 질병 또는 증상의 처리방법(이는 치료 또는 예방을 뜻한다).

(ii) 사람 또는 동물용 의약품으로 특히 MMPs 와/또는 TNF 에 의하여 매개되는 질병 또는 증상을 치료(이는 치료 또는 예방을 뜻한다)에 사용하기 위한, 일반식(I)으로 정의된 화합물.

(iii) MMPs 와/또는 TNF에 의하여 매개된 질병 또는 증상을 치료(이는 치료 또는 예방을 뜻한다)하기 위한 치료제를 제조하는데 일반식(I)으로 정의된 화합물의 용도에 관한 것이다.

뼈 흡수, 염증, 피부과 질환과 이차 혼합감염에 의한 종양침입, 특히 류우머티스성 관절염, 골관절염, 치

주조직염, 치은염, 각막궤양과 이차 혼합감염에 의한 종양침입과 같은 조직파괴를 포함하는 것이었다. TNF에 의하여 매개되는 질병 또는 증상은 염증, 열병, 순환계 작용, 출혈, 응고와 급성 위상반응, 악태증과 식욕감퇴, 급성감염, 쇼크상태, 이식편 대 숙주반응과 자가면역 질환이 있다.

본 발명의 다른 특징으로는 제약학적으로 또는 수의학적으로 허용할 수 있는 부형제 또는 담체와 일반식(I)의 화합물로 이루어지는 제약학적 또는 수의학적 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명에 따른 화합물의 수용성 및 경구 생체 이용성 이점면에서 또 다른 본 발명의 특징은 조성물이 경구투여 하는데 적합함을 특징으로 하는, 제약학적으로 또는 수의학적으로 허용할 수 있는 부형제 또는 담체와 일반식(I)의 화합물로 이루어지는 제약학적 또는 수의학적 조성물에 있다.

일반식(I)으로 표시되는 하나 또는 그 이상의 화합물은 하나 또는 그 이상의 부형제 또는 담체와 함께 조성물로 존재할 수 있다.

본 발명에 관한 화합물은 이들의 약동성을 갖는 일관된 방법으로 투여하도록 제조할 수 있다. 경구투여할 수 있는 조성물은 정제, 캡슐, 분제, 입제, 함당정제, 경구, 국소 또는 살균 비경구용 용액이나 현탁액과 같은 액제 또는 겔 제제의 형태로 할 수 있다. 경구투여용 정제와 캡슐은 단위 투약 표시형태로 할 수 있고 결합제, 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐-피로리돈과 같은 일반적 부형제 ; 락토오스, 옥수수-전분, 인산칼슘, 솔비톨 또는 글리신과 같은 충전제 ; 스테아린산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카와 같은 정제용 윤활제 ; 감자전분과 같은 붕해제 또는 황산라우릴 나트륨과 같은 수용할 수 있는 습윤제를 함유할 수 있다. 정제는 일반 약업계에 잘 알려져 있는 방법에 따라서 피복할 수 있다. 경구액제는 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 유액, 시럽 또는 엘리시르 형태로 할 수 있고, 또한 사용전에 물 또는 다른 적당한 부형제와 재구성하여 건조 생성물로 할 수 있다. 이와 같은 액제는 현탁제, 예를 들어 솔비톨, 시럽, 메틸셀루로오스, 글루코오스 시럽, 젤라틴, 수소화된 식용유; 유화제, 예를 들어 레시틴, 솔비탄, 모노올레에이트 또는 아카시아 ; 비-수성부형제(이는 식용유를 포함한다), 예를 들어 아먼드유, 분별된 코코넛유, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 에틸알코올과 같은 오일 에스테르 ; 방부제, 예를 들어 메틸 또는 프로필 P-히드록시벤조에이트 또는 소르브산과 같은 일반 첨가제와 필요에 따라 일반 향미료 또는 착색제를 함유할 수 있다.

경구투여에 포함되는 투약단위는 약 1-250mg, 바람직하기로는 약 25-250 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 포유동물에 적합한 일일 투약량 환자의 증상에 따라서 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 약 0.1-300 mg /kg 체증, 특히 약 1-100mg/kg 체증의 일반식(I)으로 표시되는 화합물의 투약량이 적합하다.

피부에 국소적으로 사용하는데 있어 약제는 크리임, 로션 또는 연고로 만들수 있다. 약제에 사용될 수 있는 크리임 또는 연고제제는 영국 약전과 같은 표준의약품 서적에 기술되어 있는 바와 같은 본 분야에 잘 알려져 있는 일반 제제이다.

눈에 국소적으로 사용하는데 있어, 약제는 적당한 살균 수성 또는 비수성 부형제의 용액 또는 현탁액으로 할 수 있다. 예를 들어 메타중아황산나트륨 또는 올레산이나트륨과 같은 완충제 ; 페닐수은초산염이나 질산염, 염화벤질코늄 또는 클로르헥시딘과 같은 항균제와 살균제 및 히프로멜로오스와 같은 농후제를 포함한 방부제를 함유할 수 있다. 물론 국소투여를 위한 투약량은 처리될 부위의 크기에 따른다. 눈에 있어서, 각 투약량은 대체로 10-100mg 의 약제범위에 있다.

또한 유효성분은 살균매체에서 비경구적으로 투여될 수 있다. 사용되는 부형제와 농도에 따라서, 약제는 부형제에 현탁 아니면 용해시킬 수 있다. 국부 마취제, 방부제와 완충제와 같은 보조제를 부형제에 용해시키는 것이 유리하다.

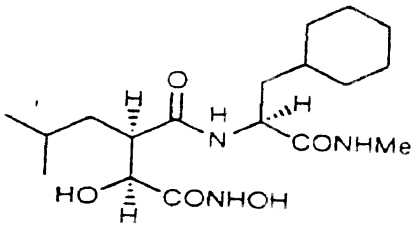
류우머티스성 관절염의 치료에 사용하기 위하여 약제는 경구투여에 의하여 또는 영향을 받는 관절에 관절내 주사에 의하여 투약할 수 있는 70kg 포유동물의 일일 투약량은 10mg 내지 1g이다.

본 발명의 구성을 실시예를 들어 예시하면 다음과 같다.

하기 실시예에 사용된 아미노산은 통상적 이용하는 것이거나 문헌에 공정에 따라서 제조한 것이다. 모든 경우에 이들은 표준방법에 의하여 원하는 N-메틸아미드로 변환된다.

[실시예 1]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실 알라닌-N'-메틸아미드 ;



[실시예 1a]

이소프로필 3R-카르복시이소프로필-2S-히드록시-5-메틸헥스-5-에노에이트.

디이소프로필-2S-히드록시부탄디오에이트(50g, 230mmol)를 -70℃의 온도를 유지하면서 건성 테트라하이드로푸란(500㎖)에 용해시킨 리튬 N, N-디이소프로필아미드[N, N'-디이소프로필아민(80㎖, 570mmol)과 10Mm-부틸리튬(48.1㎖, 481mmol)로부터]의 용액에 가한다. 첨가가 완료되면 반응물을 -15℃로 가온하고 8시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 -70℃로 냉각시키고, 요오드화 메타릴(46g, 252mmol)을 서서히 가하고 온도가 -65℃를 초과하지 않도록 한다. 유기층을 분리하여 10% 중탄산나트륨 용액 (500㎖)과 염수(300㎖)로 세척한 다음 황산마그네슘에서 건조시킨다. 용액을 여과하고 감압하에 농축하면 갈색오일(64g)을

얻는데 이를 컬럼 크로마토그라피(실리카겔 1kg, 헥산에서 20-35% 디에틸에테르로 기울기 용리)하여 정제한다. 원하는 생성물이 무색오일(30.9g, 49%)로 단리되는데 이는 NMR에 의하여 17 : 1의 부분 입체 이성질체의 혼합물임을 알 수 있다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름-d, 주부분입체 이성질체), 5.06(1H, 칠중선, J=6.3 Hz), 4.97(1H, 칠중선, J=6.3Hz), 4.78(2H, d, J=7.1Hz), 4.16(1H, m), 3.20(1H, d, J=6.2Hz), 3.00(1H, m), 2.50, 2.35(2H, ABX, J=7.0, 8.7, 14.4Hz), 1.72(3H, s)와 1.24-1.16(12H, 2m).

[실시예 1b]

이소프로필 3R-카르복실이소프로필-2S-히드록시-5-메틸헥사노에이트.

이소프로필-3R-카르복시이소프로필-2S-히드록시-5-메틸헥사노에이트(7.14g, 26.2mmol)를 에탄올(80㎖)에 용해시키고 수소 분위기 하에 목탄촉매(1.0g)에서 10% 팔라듐과 하룻밤 교반한다. 촉매를 여과하여 제거하고 여액을 증발 건조하면 투명오일(7.03g, 98%)인 생성물을 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름-d), 5.06(1H, 칠중선, J=6.3 Hz), 4.97(1H, 칠중선, J=6.3Hz), 4.17(2H, br, s), 3.24(1H, br, s), 2.83(1H, m), 1.68(2H, m), 1.44(1H, m), 1.24(6H, d, J=6.2Hz), 1.18(6H, d, J=6.2Hz)과 0.89(6H, m).

[실시예 1c]

3R-카르복시-2S-히드록시-5-메틸헥사노산

이소프로필 3R-카르복시이소프로필-2S-히드록시-5-메틸헥사노에이트(7.0g, 25.6mmol)를 디옥산(15㎖)와 물(15㎖)에 용해시키고, 이에 물(22㎖)에 용해시킨 수산화칼륨 용액을 가하고 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열한다. 용액을 냉각시킨 다음 이온 교환수지(Dowex 50 × 4-400, 200㎖)에 통과시키면 제목의 화합물(4.82g, 99%)을 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름-d), 8.70(2H, br, s), 4.32(1H, br, s), 3.10(1H, m), 1.85-1.55(3H, m)와 0.96(6H, m).

[실시에 1d]

2R-(2, 2-디메틸-4-옥소-1, 3-디옥사탄-5S-일)-4-메틸펜타노산

3R-카르복시-2S-히드록시-5-메틸헥사노산(5.19g, 27.3mmol)을, 2, 2-디메톡시프로판(150㎖)과, N, N-디메틸포름아미드(40㎖)에 용해시키고 촉매량의 P-톨루엔술폰산의 존재하에 30℃에서 하룻밤 교반한다. 용매를 제거하면 용매로 얼룩진 제목의 화합물(6.87g 100%)을 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름), 4.41(1H, d, J=4.8Hz), 2.91(1H, m), 1.69(3H, m), 1.54(3H, s), 1.48(3H, s)와 0.88(6H, m).

[실시예 1e]

펜타플루오로페닐 R-(2, 2-디메틸-4-옥소-1, 3-디옥사탄-5S-일)-4-메틸펜타노에이트.

2R-(2, 2-디메틸-4-옥소-1, 3-디옥사탄-5S-일)-4-메틸펜타노산(558mg, 2.4mmol)을 디클로로메탄(10㎖)에 용해시킨 다음 0℃로 냉각시킨 후 펜타플루오로페닐(670mg, 3.6mmol)과 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드(560mg, 2.0mmol)를 가한다. 반응물을 2시간 동안 0℃에서 교반한 다음 1M 탄산나트륨(50㎖)과 염수(20㎖)로 세척한다. 유기층을 (황산마그네슘)에서 건조하고, 여과하고, 증발건조하고 컬럼 크로마토 그라피(실리카겔, 디클로로메탄) 하여 정제하면, 활성 화에스테르(552mg, 58%)을 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름-d), 4.57(1H, d, J=6.5 Hz), 3.32(1H, m), 1.86(3H, m), 1.67(3H, s), 1.58(3H, s)와 1.03(6H, m).

[실시예 1f]

N^2-[2R-(2, 2-디메틸-4-옥소-1, 3-디옥사탄-5S-일)-4-메틸펜타노일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드.

펜타플루오로페닐 2R-(2, 2-디메틸-4-옥소-1, 3-디옥사탄-5S-일)-4-메틸펜타노에이트(1.06g, 2.7 mmol)과 L-시클로헥실알라닌-N-메틸아미드(0.33g, 1.8mmol)를 N, N-디메틸포름아미드(150㎖)에 용해시키고 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 용매를 제거하면 오일을 얻는데 이를 컬럼 크로마토 그라피(실리카겔, 디클로로 메탄에서 0-5% 메탄올로 기울기 용리) 하여 정제하면, 먼저 미반응 에스테르를 얻은 다음 원하는 생성물(0.43g, 60%)을 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름-d), 6.47(2H, br, m과 d, J=8.3 Hz), 4.53(1H, d, J=6Hz), 4.49(1H, m), 2.76(4H, m), 1.80-1.50(12H,br, m), 1.62(3H, s), 1.54(3H, s), 1.35-1.10(4H, br, m)과 0.91(6H, m).

[실시예 1g]

N^2-[2S-히드록시-4-히드록시-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드. N^2-[2R-(2, 2-디메틸-4-옥소-1, 3-디옥사탄-5S-일)-4-메틸펜타노일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드(0.43g, 1.1mmol)를 2M 염산(15㎖)과 테트라 하이드로푸란(20㎖)에 용해시키고 실온에서 하룻밤 교반한다. 용매를 제거하면 회백색 포옴인 원하는 생성물(0.35g, 91%)을 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(메탄올-d_4), 4.37(1H, m), 4.16(1H, d, J=5.6 Hz), 2.75(1H,m), 2.68(3H, s), 1.80-

1.50(12H, m), 1.38-1.10(4H, br, m)과 0.90(6H, m).

[실시예 1h]

N^2-[4-(N-벤질옥시아미노)-3S-히드록시-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드.

N^2-[3S-히드록시-4-히드록시-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드(0.35g, 1.0 mmol)를 테트라 하이드로푸란(5㎖)에 용해시킨 다음 물(5㎖)에 용해시키고 O-벤질히드록시아민 하이드로클로라이드(0.24g, 1.5 mmol)를 가한다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후, N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.38g, 2.0mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 테트라 하이드로푸란을 감압하에 제거하고, 생성물을 결정화 한다. 혼합물을 동일한 체적의 물로 희석하고 생성물을 여과하여 수집하고 물로 세척하고 높은 진공하에 건조한다 (0.30g, 65%).

^{1}H-NMR ; δ(메탄올-d_4), 7.50-7.30(5H, m), 4.81(2H, s, H_2O 피이크 하에), 4.36(1H, t, J=7.6Hz), 3.98(1H, d, J=6.1Hz), 2.72(1H, m), 2.67(3H, s), 1.85-1.43(12H, br, m), 1.38-1.10(4H, br, m)와 0.88(6H, m).

[실시예 1i]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드.

N^2-[4-(N-벤질옥시아미노)-2S-히드록시-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드(1.0g, 2.16 mmol)를 에탄올(100㎖)에 용해시키고 혼합물을 목탄(100mg)에서의 10% 팔라듐에서 처리한다. 4시간 후 촉매를 여별한 다음 용매를 제거하면 제목의 화합물을 얻는다(650mg, 1.75 mmol, 81%).

^{1}H-NMR ; δ(메탄올-d_4), 4.35(1H, t, J=7.6Hz), 3.99(1H, d, J=6.4 Hz), 2.69(4H,m와 s), 1.80-1.50(12H, br, m), 1.40-1.10(4H, br, m)과 0.89(6H, m).

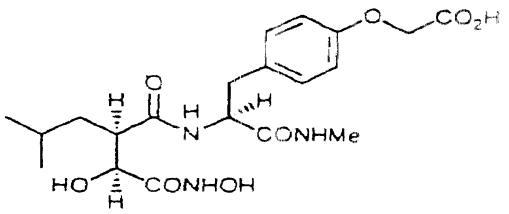
^{13}C-NMR ; δ(메탄올-d_4), 175.6, 175.3, 171.5, 72.9, 52.4, 40.2, 39.2, 35.2, 34.9, 33.2, 30.9, 27.6, 27.4, 26.9, 26.3, 23.7과 22.1.

실측치 : C, 58.27, H, 8.93, N, 11.20% ; $C_{18}H_{33}N_3O_5$.

이론치 : C, 58.20, H,8.95, N, 11.31%.

[실시예 2]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-(4-옥시메틸카르복시)페닐알라닌-N'-메틸아미드.



[실시예 2a]

메틸 3R-카르복시-2S-히드록시-5-메틸헥사노에이트.

실시예 1c에 기재된 방법에 의하여 제조된 3R-카르복시-2S-히드록시-5-메틸헥사노산(5.76g, 30.3mmol)을 0℃로 냉각하고 트리플루오로초산 무수물(14㎖)로 처리한다. 혼합물을 2시간동안 교반한 다음 과량의 무수물을 감압하에 제거한다. 생성된 갈색오일을 새로이 증류한 무수 메탄올(30㎖)에 용해시키고 하룻밤 교반한다. 용액을 증발시키면 초기 생성물(7.0g , 100%)을 얻는데, 이는 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름-d), 4.28(1H, d, J=6.2Hz), 3.80(3H, s), 3.00(1H, dt, J=6.8Hz), 1.73(2H, m), 1.54(1H, m)와 0.96(6H, m).

^{13}C-NMR ; δ(클로로포름-d), 176.2, 172.5, 69.6, 51.3, 45.0, 35.3, 24.2와 20.0.

[실시예 2b]

N^2-[3S-히드록시-2R-이소부틸-4-메톡시석신일]-L-(4-옥시메틸카르복시벤질)페닐알라닌-N'-메틸아미드.

메틸 3R-카르복시-2S-히드록시-5-메틸헥사노에이트 (700mg, 3.4mmol). 4-(옥시메틸카르복시벤질)-L-페닐알라닌-N-메틸아미드(1.56g, 4.56mmol), 펜타플루오로페놀(1.26g, 6.8mmol)과 N-메틸몰포린(690mg, 6.8mmol)을 디메틸포름아미드(30㎖)에 용해시키고 0℃로 냉각한 후 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로 클로라이드(980mg, 5.1mmol)를 가한다. 실온에서 하룻밤 교반한 후 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토 그라피(C 30 실리카겔, 엑산에서 50-100% 초산에틸로 기울기 용리)하여 정제한다. 원하는 생성물이 담황색 고체(1.42g, 78%)로 단리된다.

^{1}H-NMR ; δ(클로로포름-d), 7.34(5H,s), 7.09(2H, d, J=8Hz), 6.92(1H,d, J=8Hz), 6.79(2H, d, J=8Hz),

6.55(1H, q, J=6Hz), 5.20(2H, s), 4.60(3H, m), 4.22(1H, d, J=4Hz), 3.71(3H, s), 3.00(2H, m), 2.76(1H, m), 2.48(3H, d, J=6Hz), 1.55(1H, m), 1.42(2H, m), 0.88(3H, d, J=7Hz)와 0.88(3H, d, J=7Hz).

^{13}C-NMR ; δ(클로로포름-d), 172.6, 172.3, 171.7, 170.3, 134.3, 127.1, 127.8, 70.4, 65.1, 51.0, 50.8, 46.1, 36.6, 28.9, 26.2, 24.8, 24.2, 21.1와 21.0.

[실시예 2c]

N^2-[4-N-벤즈일옥시아미노-3S-히드록시-2R-이소부틸석신일]-L-(4-옥시메틸카르복시벤질)페닐알라닌-N'-메틸아미드.

N^2-[3S-히드록시-2R-이소부틸-4-메톡시석신일]-L-(4-옥시메틸카르복시벤질)페닐알라닌-N'-메틸아미드(820g, 1.55mmol)를 테트라하이드로푸란(7㎖)과 물(7㎖)에 용해시키고, 수산화리튬(66mg, 1.55mmol)을 가하고 상온에서 용액을 하룻밤 교반한다. 감압하에 용매를 증발시키면 ^{1}H-NMR에 의하여 특징을 갖는 카르복실산 리튬염을 얻는다. 염을 테트라하이드로푸란(15㎖)과 물(15㎖)에 재용해시키고 O-벤질히드록시아민 하이드로클로라이드(0.30g, 1.86mmol)로 처리한 다음 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드하이드로클로라이드(0.36g, 1.86mmol)로 처리한다. 실온에서 하룻밤 교반한 후 테트라하이드로푸란을 제거하면 오일이 남는데 이를 초산에틸로 수회 추출한다. 혼합된 유기용액을 건조하고(황산마그네슘), 여과하고 농축한다. 컬럼 크로마토 그라피(C 30 실리카겔, 초산에틸)하여 더 정제하면 백색고체(213mg, 22%)인 제목의 화합물을 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(메탄올-d_4), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.41(2H, m), 7.32(8H, m), 7.19(2H, d, J=8Hz), 6.78(2H, d, J=8Hz), 5.17(2H, s), 4.80(4H, m), 4.50(1H, dd, J=7.8Hz), 3.99(1H, d, J=4Hz), 3.07(1H, dd, J=14.6Hz), 2.88(1H, dd, J=14.8Hz), 2.64(4H, m와 s), 1.46(1H, m), 1.29(1H, m), 1.12(1H, m)와 0.80(6H, t, J=7Hz).

[실시예 2d]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일)-L-(4-옥시메틸카르복시)페닐알라닌-N'-메틸아미드.

N^2-[4-(N-벤질옥시아미노)-3S-히드록시-2R-이소부틸석신일]-L-(4-옥시메틸카르복시벤질)페닐알리닌-N'-메틸아미드(210mg,0.34mmol)를 에탄올35(ml)에 용해시키고 1시간 동안 목탄(200mg) 상의 10% 팔라듐으로 수소 첨가한다. 촉매를 여과하여 제거하고 용매를 제거하면 원하는 화합물(150mg,93%)를 얻는다.

^{1}H-NMR ; δ(메탄올-d_4), 7.1(2H, d, J=8.5Hz), 6.8(2H, D, J=8.5Hz), 4.5(2H, s), 4.4(1H, dd, J=8.2, 6.7Hz), 4.01(1H, d, J=5.6Hz). 3.05(2H, dd, J=12.9, 6.2Hz), 2.90(2H, dd, J=13.9, 8.3Hz), 2.61(1H, m), 2.60(3H, s), 1.3(3H, m)와 0.8(6H, t, J=6.3Hz).

^{13}C-NMR ; δ(메탄올-d_4), 175.5, 173.9, 171.5, 131.3, 131.1, 115.7, 72.7, 66.7, 58.3, 56.3, 39.3, 37.9, 26.6, 26.4, 23.8, 22.1과 18.4.

[실시예 3]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일)-L-페닐글리신-N'-메틸아미드.

L-페닐글리신-N-메틸아미드로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

^{1}H-NMR ; δ(메탄올-d_4), 7.37(5H, m), 5.4(1H, s), 4.05(1H, d, J=5Hz), 3.1(1H, m), 2.7(3H, s), 1.6(2H, m), 1.27(1H, m), 0.9(6H, 2d, J=6Hz)

^{13}C-NMR ; δ(메탄올-d), 175.3, 171.5, 139.0, 129.7, 129.1, 128.5, 73.0, 58.7, 43.4, 39.1, 26.8, 26.5, 23.6, 22.3.

[실시예 4]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)2R-이소부틸석신일]-L-(4-페닐)페닐알라닌-N'-메틸아미드.

L-(4-페닐)페닐알라닌-N-메틸아미드로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

^{1}H-NMR ; δ(디메틸술폭시드-d_6), 7.90(2H, m), 7.62(2H, d, J=7.9Hz), 7.46(6H, m), 7.30(2H, d, J=7.9Hz), 5.66(1H, br, s), 4.44(1H, m), 3.86(1H, d, J=6.9Hz), 3.12(1H, dd, J=5.2, 13.8Hz), 2.93(1H, dd, J=9.1, 13.8Hz), 2.58(3H, d, J=4.3Hz), 2.51(1H, m), 1.40(1H, m), 1.24(1H, m), 1.19(1H, br, m), 0.94(1H, m)와 0.72(6H, m).

^{13}C-NMR ; δ(디메틸술폭시드-d_6), 172.5, 171.1, 168.7, 140.1, 138.0, 137.5, 129.6, 128.9, 127.2, 126.3, 71.2, 54.1, 48.3, 37.4, 36.6, 25.6, 25.0, 23.6과 21.5.

실측치 : C 63.43, H, 7.00, N, 8.92%; $C_{24}H_{31}N_3O.0.7H_2O$

이론치 : C, 63.48, H, 7.19, N, 9.25%

[실시예 5]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]아미노-1-아자시클로트리데칸-2-온.

3(RS)-아미노-1-아자시클로트리데칸-2-온으로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

^{1}H-NMR ; δ(디메틸술폭시드-d_6), 10.60(1H, d, J=10.7Hz), 8.86(1H, d, J=7.9Hz), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 7.61(1H, d, J-7.6Hz), 5.46(0.5H, d, J=6.4Hz; 부분입체 이성질체 A), 5.31(0.5H, d, J=7.5Hz; 부분입체 이성질체 B), 4.22(1H, m), 3.72(1H, d, J=7.4Hz), 2.98(1H, br, m), 2.78(2H, br, m), 1.61-1.25(21H, br, m)와 0.82(6H, m).

^{13}C-NMR ; δ(디메틸술폭시드-d_6), 175.5, 173.9, 171.5, 73.4, 55.4, 54.9, 40.0, 39.5, 39.0, 32.7, 29.3, 27.7, 27.1, 26.8, 26.1, 25.4, 24.6, 23.6, 23.0 및 22.3.

[실시예 6]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-3-(1-피라졸일)알라닌-N'-메틸아미드

L-3-(1-피라졸일)알라닌-N-메틸아미드로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

실측치 : C, 50.11, H, 7.01, N, 8.92%; $C_{15}H_{25}N_5O_5.0.2H_2O$

이론치 : C, 50.19, H, 7.13, N, 19.51%

[실시예 7]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-4-(N-히드록시아미노)글루탐산-N'-메틸아미드.

5-메틸-L-글루탐산 N-메틸아미드로부터 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

[실시예 8]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)2R-이소부틸석신일]-L-3-(2-티에닐)알라닌-N'-메틸아미드.

L-3-(2-티에닐)알라닌-N-메틸아미드로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

[실시예 9]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-(3-(2-피롤리돈)프로필)아미드.

L-시클로헥실알라닌-N-3-(2-피롤리돈)프로필)아미드로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

실측치 : C, 60.06, H, 8.88, N, 11.60%; $C_{24}H_{42}NO_6$

이론치 : C, 59.73, H, 8.77, N, 11.61%

[실시예 10]

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-tert-류신-N'-메틸아미드

L-tert-류신-N-메틸아미드로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조한다.

실측치 : C, 54.36, H, 8.74, N, 12.73%; $C_{15}H_{29}N_2O_5$

이론치 : C, 54.36, H, 8.82, N, 12.68%

[생물학적 예 A]

교원질 분해효소의 억제제로서 본 발명의 화합물의 효능은 여기에 참고로 흔입되어 있는 코우스톤과 바렛(Anal. Biochem., 99, 340-345, 1979)의 공정에 의하여 측정하고, 여기서 시험할 화합물의 1mM 용액 또는 이의 희석물을 교원질과 교원질 분해효소(5mM $CaCl_2$, 0.05% Brij 35와 0.02% NaN_3을 함유하는 pH 7.5, 25mM Hep es, 로 완충된 것)과 16시간 동안 37℃에서 배양한다. 교원질은 여기에 참고로 흔입되어 있는 코우스톤과 머피의 방법(Methods in Enzymology, 80, 77, 1981)에 의하여 제조된 아세틸화 ^{14}C 교원질이다. 시료를 미분화 교원질 침전물로 원심분리하고, 방사성 상동액의 분취량을 가수분해를 측정하는 섬광계 수기로 분석하기 위하여 제거한다. 1mM의 시험 화합물의 존재하에 교원질 분해효소 또는 이의 희석물을 억제제가 없는 비교물의 활성과 비교하고 그 결과는 50% 억제의 교원질 분해효소 활성도(IC_{50})를 나타내는 억제제 농도로 하기에 표시했다.

스트롬리신의 억제제로서 본 발명의 화합물의 효능은 여기에 참고로 흔입되어 있는 코우스톤 등의 공정(Biochem. J., 195, 159-165, 1981)에 의하여 측정하고, 시험될 화합물의 1mM 용액 또는 이의 희석물은 스트롬리신 및 ^{14}C 아세틸레이트 카제인(5mM $CaCl_2$, 0.05% Brij 35와 0.02% NAN_3)와 16시간 동안 37℃에서 배양한다. 카제인은 코우스톤 등(같은 페이지에)의 방법에 의하여 제조된 아세틸화 ^{14}C 카제인이다. 1mM의 시험 화합물 또는 이의 희석물의 존재하의 스트롬리신 활성도를 억제제를 갖지 않는 비교물의 활성도와

비교하고 그 결과는 50% 억제의 스트롬리신 활성도(IC_{50})를 나타내는 억제제의 농도로 표시했다.

다음 결과에서 상기 시험에서의 상기 실시예 1-10의 화합물의 효능을 EP-A-236872의 실시예 13과 17의 다음과 같은 생성물과 동일한 시험으로 배교했다 : [4-(N-히드록시아미노)2(R)-이소부틸석신일]-L-류신-L-알라닌에틸에스테르와 [4-(N-히드록시아미노)3(S)-프탈오일아미노부틸-2(R)-이소부틸석신일]-L-류실글리실에틸에스테르.

전자화합물(이후 C1이라 한다)은 활성도가 EP-A-236872에 보고된 교원질 분해효소 억제제이기 때문에 비교물로 선택하며, 이는 가장 활성이 크다. 후자 화합물(이후 C2라 한다)은 활성도가 EP-A-236872에 보고된 교원질 분해효소 억제제이기 때문에 비교물로 선택하며, 이는 본 발명 화합물의 히드록시 치환기와 동일한 위치에서 단 하나의 치환기를 갖는 것이다.

결과 :

화합물	교원질 분해효소 IC_{50}	스트롬리신 IC_{50}
실시예 1	5	60
실시예 2	30	200
실시예 3	100	없음
실시예 4	10	없음
실시예 5	20	없음
실시예 6	30	3000
실시예 7	150	500
실시예 8	10	100
실시예 9	30	없음
실시예 10	8	200
C1	15	300
C2	7	70

[생물학적 예 B]

시험 화합물의 투여에 따른 실험실 동물의 혈액에서 본 발명의 화합물의 시간 이상의 농도를 측정한다. 시험 화합물을 처리 그룹당 6마리 숫쥐(300G)의 위관에 투여한다. 투여 후 0.5, 1.0, 2.0, 6.0과 24시간에 꼬리천자에 의하여 혈액시료를 제거한다. 0.4ML의 혈액을 항-옹혈제로서 0.1ML산 시트레이트 덱스트로오스(ACD)를 함유하는 4.5ml관에 놓는다. 추출하기 위하여 3ml의 메탄올을 가하고 침전된 혈액을 원심분리(3000rpm으로 30분)에 의하여 펠릿화 한다.

2ml 분취량의 상동액을 제거하고 동결건조에 의하여 농축한다. 추출물을 200㎕ DMSO에 재용해시키고 10㎕ 분취량을 교원질 분해효소 억제 활성도에 대하여 분석한다. 추출물에 억제 활성도는 상기 생물학적 예 A에 기재되어 있는 교원질 분해효소 분석을 사용하여 측정하고, 억제제의 농도(이는 약제 플러스 유효대사물질)는 표준곡선과 비교하여 얻는다. 그 결과는 ng/ml의 피이크 농도로, ng/ml X 시간의 곡선(AUC) 하에서 0-6시간 이상의 지역으로와 IC_{50}'s x 시간의 수의 AUC로 표시했다.

결과 :

화합물	피이크 농도	AUC(0-6h)	AUC(0-6h)
ng/ml	ng/ml x h	nIC_{50}' s x h	
실시예 1*	50@0.5h	143.45	46.2
실시예 10	139@0.5h	343	190
C1	25@0.5h	91.7	7.4
C2	1@1h	5.3	2.12

* 두 결과의 평균

[생물학적 예 C]

상기 실시예 1의 화합물과 비교 화합물(C)(상기 생물학적 예 A 참조)의 활성도는 애쥬번트-유도 관절염형에서 평가했다. 애쥬번트 관절염은 경파라핀유(프로인드스 완전 애드쥬번트-FCA)에서의 0.75mg의 엠. 부티리쿰을 꼬리밑에 단일 피부내 주사하므로서, 루이스 숫쥐(찰스 리버)에 생긴다. "이차" 장애는 10일 지난 후에 발생하고 뒷발염증의 특징이 있다. 뒷발 부종체적은 수분배수에 의하여 작은 도표로 측정한다. 시험화합물은 13-17일간 하루에 두 번 투약한다. 20일째 발체적을 측정하여 13일째의 체적과 비교한다. 23일째 실험을 종료했다.

20일째 실시예 1의 화합물(10mg/kg으로 투약)은 비교물에 비하여 융기부의 감소가 통계적으로 현저하게(P0.01)이 나타났으며, 반면에 화합물 C1은 아무 효과도 없었다.

[생물학적 예 D]

상기 실시예 1의 화합물을 쥐 유선 암종형의 생체내 활성도에 대하여 시험했다. 폐콜로니화 분석을 행하여 경구투여 후 HOSP1.P 유선 암종세포를 순환시켜서 폐콜로니화를 억제하는데 상기 실시예 1의 화합물이 유효한가 여부를 측정한다.

HOSP1.P 세포(1×10^5 세포/동물)를 목정맥에 주사하여 12마리 쥐의 두 그룹에 투여한다. 실시예 1의 생성물은 0시간의 종양세포 접종에 대하여 -4, +1, +6, +24, +72 시간에 30mg/kg으로 한 그룹에 비경구 투여한다. 두 번째 (비교) 그룹은 동일한 과정에 의하여 부형제(비경구)만 투여했다. 동물은 34일 후에 죽었다. 폐를 제거하여 메타카안에서 24시간 고정시킨 후 각 종양을 측정했다. 폐동맥의 종량은 발견되지 않았다. 실시예 1의 생성물로 처리하면 비교그룹에 비하여 폐콜니화를 현저하게 억제시킴을 나타냈다. (P0.01, 만-화이트니, 투 레일드)

결과 :

폐콜로니수 :

그룹	평균	표준편차	중앙값	P
비교물	70.50	27.74	71.50	-
처리물	38.91	12.49	38.50	0.01

[생물학적 예 E]

TNF의 방출을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 연구했다. 분석은 사람단구성 세포선, U937로부터 TNF α의 방출을 자극하는 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA)의 능력을 기준으로 했다.

RPMI 1640 배지 +5% 태아 송아지 혈청에서 배양한 U937 세포를 5분 동안 1000xg으로 원심분리한 다음, 2×10^6ml으로 배지에 재현탁시킨다. 1ml의 세포 현탁액을 24-웰을 플레이트의 개개의 웰에 분취한다. 시험 화합물을 10mM의 저장농도로 디메틸술폭시드(DMSO)에 용해시킨 다음, RPMI 1640 배지로 50X 최종 요구농도로 희석한다. 20㎕의 희석된 화합물을 중복 웰의 U937 세포에 가한다. TNF α 방출은 PMA를 50mM의 최종 농도로 첨가하여 자극한다. 적당한 비교 배양물을 중복하여 설정한다. 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 18시간 동안 배양한 다음, 5분 동안 1000xg으로 원심분리 한다. 영국 아빙던, 브리티시 바이오-테크놀로지 프로덕츠 리미티티드로부터 얻은 TNF α의 ELOSA를 사용하여 배양물 상등액의 TNF α 수준을 측정한다.

비교 배양물에 비하여 50% 정도 TNF α의 방출을 억제하는 시험 화합물의 평균농도를 평가한다. 실시예 1, 2, 5와 10의 화합물을 시험한 결과 50μM 이하의 IC_{50}값을 가졌다.

[수성 용해도 실시예]

상온하의 물에서 본 발명의 화합물의 용해도를 측정하고 비교 화합물 C1과 C2(상기 생물학적 예 A와 동일)와 비교한다.

결과 :

화합물	용해도
mg/ml	
실시예 1	0.1
실시예 2	13.13
실시예 3	2.34
실시예 4	0.11
실시예 5	0.14
실시예 6	0.33
실시예 7	0.18
실시예 9	1.8
실시예 10	1.4
C1	0.3
C2	0.1

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염.

상기 식에서 R_2는 R_6-A기를 나타내고, 여기서 A는 O 또는 S 원자에 의하여 차단될 수 있는 6개 이하의 탄소원자를 갖는 2가의 곧은형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내고, R_6는 수소 또는 임의로 치환된 페닐, 시클로알킬 또는 시클로알겐일기를 나타내며; R_3는 R_7-$(B)_n$기를 나타내고, 여기서 n은 0 또는 1이고, B는 O 또는 S 원자에 의하여 차단될 수 있는 6개 이하의 탄소원자를 갖는 2가의 곧은형

또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내고, R_7은 -CONHOH, 카르복실, 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실, 시클로알킬, 시클로알켄일, 헤테로시클일, 페닐, 나프틸 또는 치환기를 페닐, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 벤질옥시, 트리플루오로메틸, 할로 또는 R_8-(C=O)-(C_1-C_6 알킬)-O- (여기서 R_7은 히드록시, 아미노 또는 아미드 결합을 통하여 결합되는 아미노산 잔기이다)에서 선택한 치환된 페닐이나 나프틸이고; 또는 (n=0 인 때를 제외하고) R_7은 수소이며;

R_4는 수소 또는 메틸을 나타내며; R_5는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 D-(C_1-C_6 알킬)기를 나타내고, 여기서 D는 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, 아실아미노, 임의로 치환된 페닐, NH_2 또는 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아민이나 헤테로 고리기를 나타내며; 또는 R_3와 R_5는 함께 O, S 또는 N 헤테로 원자에 의하여 차단될 수 있는 8-16개의 탄소원자를 갖는 2가의 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 나타내며; 이때 R_3는 천연 알파-아미노산의 고유 곁사슬 또는 어떠한 기능 치환기가 보호되고, 어떠한 아미노기가 아실화되고, 카르복실기가 에스테르화 되는 천연 알파-아미노산의 고유 곁사슬이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 입체화학이 다음과 같은 화합물 : 히드록시기와 히드록삼산 부분을 갖는 C 원자 -S, R_2기를 갖는 C 원자 -R, R_3기를 갖는 C 원자 -S.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2가 C_3-C_6 알킬, 시클로알킬(C_3-C_6 알킬), 페닐(C_2-C_6 알킬), C_2-C_4 알콕시(C_1-C_3 알킬)$_n$ 또는 C-C_4 알킬술판일(C-C_3 알킬)$_m$기(여기서 m은 0 또는 1이다)를 나타내는 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R_2 가 n-펜틸, 시클로헥실프로필, 시클로헥실부틸, 시클로헥실펜틸, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸, 페닐펜틸, 프로필옥시메틸 또는 프로필술판일을 나타내는 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, R_2가 이소부틸을 나타내는 화합물.

청구항 6

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, R_3가 페닐 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, 페닐(C_1-C_6 알킬), 치환된 페닐(C_1-C_6 알킬), 시클로알킬, 시클로알킬(C-C_6 알킬), 티에닐, 티에닐(C_1-C_6 알킬), 시클로알킬, 시클로알킬(C_1-C_6 알킬), 티오푸란일(C_1-C_6 알킬), 벤조티오푸란일(C_1-C_6 알킬) 또는 이미다졸일(C_1-C_6 알킬)기를 나타내고, R_3와R_5가 함께 O, S는 N 헤테로 원자에 의하여 임의로 차단되는 C_7-C_{12} 알킬렌 사슬을 형성하는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R_3가 t-부틸, 시클로헥실프로필, 시클로헥실부틸, 시클로헥실펜틸, 임의로 치환된 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸과 페닐펜틸기를 나타내고, 여기서 임의의 치환기는 페닐고리에 있고, 페닐, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 벤질옥시, 트리플루오로메틸, 할로(예를 들어 클로로)와 R_8-(C=O)-(C_1-C_6 알킬)-O-(여기서 R_8은 히드록시, 아미노 또는 아미드 결합을 통하여 결합된 아미노산 잔기이다)에서 선택하는 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, R_3가 페닐에틸, 시클로헥실, 티에닐(C_1-C_6 알킬), 피리딜메틸, 티아졸일메틸, 티오푸란일메틸, 벤조티오푸란일메틸 또는 이미다졸일메틸, 1-에텐일, 1-프로펜일, 1-프로핀일, 2,2-디메틸프로필, 나프틸, 나프틸메틸, 부틸옥시메틸, 프로필술판일메틸 또는 부틸술판일메틸을 나타내는 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서, 시클로헥실메틸, t-부틸, 2-티에닐메틸, (4-히드록시카르보닐메톡시)페닐메틸, (4-페닐)페닐메틸, 메톡시카르보닐에틸 또는 N-히드록시 아미노카르보닐에틸을 나타내는 화합물.

청구항 10

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, R_4가 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_4가 수소인 화합물.

청구항 12

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, R_5가 수소나 C_1-C_4 알킬 또는 D-(C_1-C_6 알킬)기를 나타내고, 여기서 D는 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬티오, 아실아미노, 임의로 치환된 페닐, 또는 헤테로 고리기를 나타내는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R_5가 프로필, 부틸, 히드록시에틸, 2-에틸티오에틸, N-아세틸-2-아미노에틸, 3-(2-피로리돈)프로필, 임의로 치환된 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸 또는 페닐펜틸을 나타내는 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, R_5가 메틸 또는 메틸인 화합물.

청구항 15

다음 화합물과 임의의 염에서 선택한 화합물.

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-(4-옥시메틸카르복시)-페닐알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-페닐글리신-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-(4-페닐)페닐알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]아미노-1-아자시클로트리데칸-2-온; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-3-(1-피라졸일)알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-4-(N-히드록시아미노)-글루탐산-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-3-(2-티엔일)알라닌-N'-메틸아미드; N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-(3-(2-피로피돈)프로필)아미드.

청구항 16

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-시클로헥실알라닌-N'-메틸아미드 또는 이의 염.

청구항 17

N^2-[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸석신일]-L-tert-류신-N'-메틸아미드 또는 이의 염.

청구항 18

(a) 다음 일반식(II) 또는 이의 활성화 유도체를 히드록실아민, O-보호히드록실아민 또는 이들의 염과 결합시킨 다음,

(상기 식에서, R_2, R_3, R_4와 R_5는 히드록실아민, O-보호 히드록실아민 또는 이들의 염과 우수하게 반응하는 R_2, R_3, R_4와 R_5의 어떠한 치환기가 그들 자체 이와 같은 반응에서 보호될 수 있는 것을 제외하고 일반식(I)에 기재된 바와 같다) 반응 생성된 히드록삼산 부분에서와 R_2, R_3, R_4와 R_5의 보호 치환기에서 보호기를 제거하고, (b) 일반식(I)의 다른 화합물로 변환시킴을 특징으로 하는 제1항의 화합물의 제조방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 일반식(II)으로 표시되는 화합물의 활성화 유도체를 사용하고 이 활성화 유도체가 펜타플루오로페닐, 히드록시석신일 또는 히드록시벤즈트리아질 에스테르인 제조방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 일반식(II)의 화합물을 다음 일반식(III)의 산 또는 이의 활성화 유도체와 다음 일반식(IV)의 아민과 결합시킨 다음, 보호기 또는 보호부분을 제거하여서 하는 제조방법.

상기 식들에서, R_2, R_3, R_4와 R_5는 상기 일반식(I)에 기재된 바와 같고, R_{10}과 R_{11}은 각각 히드록시 보호기를 나타내거나 이는 함께 동시에 두 히드록시기를 보호하는 2가 부분을 나타낸다.

청구항 21

제20항에 있어서, 일반식(III)으로 표시되는 화합물의 활성화 유도체를 사용하고 이 활성화 유도체가 펜타플루오로페닐에스테르, 산무수물 또는 산할로겐화물, 예를 들어 염화물인 제조방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 화합물(III)이 다음 일반식(V)을 갖는 제조방법.

상기 식에서 R_2, R_3, R_4와 R_5는 일반식(I)에 기재된 바와 같고, R_{12}와 R_{13}기는 디옥사론 형성시약에서 유도된다.

청구항 23

제22항에 있어서, R_{12}와 R_{13}이 수소, 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐인 제조방법.

청구항 24

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물과 제약학적으로 또는 수의학적으로 허용할 수 있는 부형제 또는 담체로 이루어지는 제약학적 또는 수의학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 경구투여에 적합한 제약학적 또는 수의학적 조성물.