

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 31/40

(11) 공개번호 특2001-0041916

(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7010223	(87) 국제공개번호	WO 1999/47138
(22) 출원일자	2000년09월16일	(87) 국제공개일자	1999년09월23일
번역문제출일자	2000년09월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/24681		
(86) 국제출원출원일자	1998년11월20일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소		
	국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 크로아티아 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아 캐나다		
(30) 우선권주장	60/078,265 1998년03월17일 미국(US)		
(71) 출원인	위너-램버트 캄파니 로즈 암스트롱, 크리스틴 에이. 트러트웨인 미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201		
(72) 발명자	뉴튼, 로저, 스코필드 미국48105미시건주앤아버바드스타운트레일1425 로쓰, 브루스, 데이비드 미국48170미시건주플리머스헌트클럽코트49255		
(74) 대리인	장수길, 김영		

심사청구 : 없음**(54) 스타틴-매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제 복합제제****요약**

본 발명은 MMP 저해제 및 스타틴을 포함하며, 혈관계 질환 치료에 유용한 제약 조성물이다.

색인어

MMP 저해제, 스타틴, 혈관계 질환, 심부전증

명세서**기술분야**

본 발명은 혈중 저밀도지단백 (LDL) 콜레스테롤 수치를 저하시키는 것으로 공지된 스타틴 화합물, 및 결합 조직의 분해를 감소시키는 MMP 저해제의 복합제제 (combination)에 관한 것이다. 이 복합제제는 혈관계 질환의 치료 및 심부전증의 예방에 유용하다.

배경기술

여러 임상 연구를 통해 포유동물의 특정 형태의 콜레스테롤을 저하시킴으로써 혈중 콜레스테롤이 정상 수치보다 높은 개체 뿐만 아니라, 콜레스테롤이 정상 수치인 개체 모두의 심장 발작, 급사 및 앵기나 (angina)의 치료 및 예방에 효과적이라는 것이 확인되었다. 오늘날, 유해한 콜레스테롤 형태인 LDL을 저하시키는 것은 관상동맥 심질환, 아테롬성 경화증, 심근 경색, 졸중, 뇌경색 및 심지어 풍선 혈관형성술후의 재협착증과 같은 심혈관계 질환을 앓고 있거나 발병할 위험이 높은 환자를 치료하는 의사의 주요 목표 중 하나이다. 많은 의사들이

콜레스테롤 수치가 정상인 건강한 개체의 예방 치료로서 콜레스테롤 저하제만을 사용함으로써 심혈관계 질환의 발병을 막고 있다.

가장 통상적으로 사용되는 콜레스테롤 저하제는 스타틴이며, 이는 콜레스테롤 생합성 경로에서 초기 단계이자 속도-제한 단계인 HMG-CoA가 메발로네이트로 전환되는 것을 촉매하는 효소인 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A (HMG-CoA) 환원효소를 억제하는 화합물이다.

결합조직의 분해를 매개하는 효소를 억제하는 화합물은 심부전증 및 이와 연관된 심확장증의 치료에 유용하다. 이러한 효소는 대부분의 포유동물에서 발견되며 자연적으로 발생하는 효소의 종류인 천연 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP)로서 공지되어 있다. 이들은 콜라겐, 프로테오글리칸, 및 당단백을 가수분해시키는 아연 프로테아제이다. 이 종류에는 젤라티나제 A 및 B, 스트로멜리신-1 및 -2, 섬유모세포 콜라게나제, 호중성 콜라게나제, 매트릭리신, 메탈로엘라스타제 및 간질성 콜라게나제가 있다. 이들 효소는 류마티스양관절염, 골관절염, 골다공증, 다발성 경화증과 같은, 결합조직 분해로 인한 수많은 질병, 및 심지어 암 전이에도 연관이 있다. 본 발명자들은 MMP 저해제와 스타틴의 복합제제를 투여함으로써 혈관계 질환의 치료 및 예방을 수행할 수 있다는 것을 밝혀내었다.

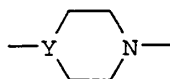
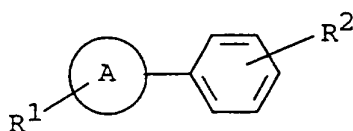
〈발명의 요약〉

본 발명은 스타틴과 병용해 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 심부전증 및 다른 혈관계 질환의 치료 및 예방 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 스타틴과 병용해 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제를 투여하는 것을 포함하는, 심확장증의 치료 및 예방 방법을 제공한다.

상기 방법은 MMP 저해제, 예를 들어 콜라게나제, 스트로멜리신, 젤라티나제, 또는 엘라스타제와 같은 매트릭스 메탈로프로테이나제의 생물학적 활성을 억제하는데 효과적인 화합물과 병용해 임의의 스타틴을 투여해 수행될 수 있다. 다양한 화합물이 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제로 공지되어 있으며, 이러한 화합물 중 임의의 것을 본 발명의 방법에 사용할 수 있다.

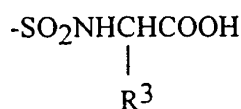
바람직한 실시태양에서, 사용되는 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제는 하기 화학식 (1)의 치환된 비시클릭 화합물이다.

화학식 1



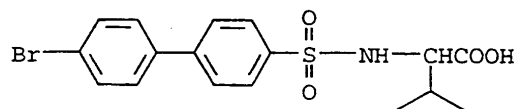
식 중, A는 페닐 또는 (여기서, Y는 CH 또는 N임)이고;

R¹은 알킬, 아릴, 할로, 아미노, 일치환 및 이치환된 아미노, 및 알콕시와 같은 치환체이고;



R²는 카르복시알킬 케톤 또는 옥심, 또는 와 같은 카르복시알킬 술폰아미드(여기서, R³은 알킬, 치환된 알킬, 아미노, 일치환 및 이치환된 아미노, 및 아릴임)이다. 바람직한 알킬 및 알콕시는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고 임의로 할로, 아미노, 니트로, 카르복시, 히드록시, 아릴 및 헤테로아릴로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 및 C₁-C₁₀ 알콕시이다.

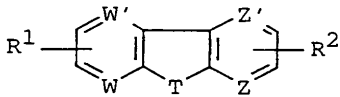
특히 바람직한 실시태양은 또한 CI-1026 및 PD 166793으로서 공지된



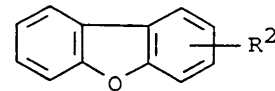
와 같은 비페닐술폰아미드 (A가 페닐인 화학식 (1)의 화합물)와 병용해 스타틴을 투여함으로써 심부전증 및 심확장증을 치료 및 예방하는 방법이다.

다른 실시태양에서, CHF 및 심확장증은 하기 화학식 (2)의 치환된 융합 트리시클릭 화합물인 매트릭스 메탈로프로테이나제와 병용해 스타틴을 투여함으로써 치료 또는 예방된다.

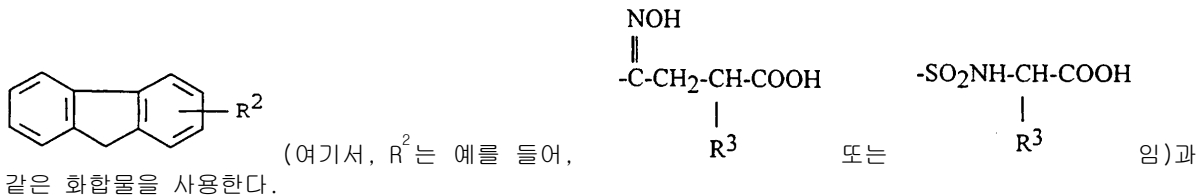
화학식 2



식 중, R^1 및 R^2 는 위에서 정의된 바와 같고, T는 O, CH_2 , $\text{SQ}(\text{O})_{0.1}$ 또는 2, $\text{C}=\text{O}$, NR^3 , 또는 $\text{-NR}^3\text{C}(=\text{O})$ 이고 W, W' , Z 및 Z' 는 각각 동일하거나 상이하고 각각 CR^3 (여기서, R^3 은 알킬, 할로, 알콕시, 아실 및 아릴임)이다.



바람직한 방법은 화학식 (2)의 디벤조푸란 및 플루오렌 예를 들어,



사용되는 특별히 바람직한 MMP 저해제는 (S)-2-(디벤조푸란-3-술포닐아미노)-3-메틸-부티르산 및 (S)-2-(디벤조푸란-3-술포닐아미노)-숙신산이다.

본 발명의 방법에 사용되는 모든 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제는 공지되어 있거나 통상적인 합성법에 의해 쉽게 이용가능하다.

MMP 저해제와 함께 병용되는 통상적인 스타틴에는 아토르바스타틴 (atorvastatin), 심바스타틴 (simvastatin), 프라바스타틴 (pravastatin), 세리바스타틴 (cerivastatin), 메바스타틴 (mevastatin), 벨로스타틴 (velostatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 로바스타틴 (lovastatin), 달바스타틴 (dalvastatin) 및 플루인도스타틴 (fluindostatin)이 있다. 스타틴은 제약상 허용가능한 염으로 사용될 수 있다.

본 발명의 특히 바람직한 조성물은 비페닐술포나미드 MMP 저해제를 아토르바스타틴 칼슘, 프라바스타틴 나트륨, 심바스타틴, 로바스타틴 및 세리바스타틴에서 선택된 스타틴과 함께 사용한다. 가장 바람직한 조성물은 아토르바스타틴 칼슘을 MMP 저해제 2-(4'-브로모비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸부티르산과 함께 사용한다.

또한, 본 발명은 말초혈관 질환, 관상동맥심질환, 중풍, 및 재협착증과 같은 혈관계 질환의 치료 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 MMP 저해제와 스타틴의 복합제제가 놀랍게도 혈관계 질환의 치료 및 예방에 효과적인 조성물을 제공한다는 것을 밝혀내었다. 위에서 언급한 바와 같이, MMP 저해제 및 스타틴은 당분야에 공지되어 있으며, 쉽게 이용가능하다. 상기 화합물은 유리 산, 염 형태 또는 테트라졸릴 또는 알데히드 유사체일 수 있다.

명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 용어 "스타틴"은 용어 "3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 환원효소 저해제" 및 "HMG-CoA 환원효소 저해제"와 동의어이다. 이들 세가지 용어는 명세서 및 첨부된 청구범위에서 서로 교환되어 사용된다. 이들 동의어가 암시하는 바와 같이, 스타틴은 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 환원효소의 저해제이고, 혈중 콜레스테롤의 수치를 저하시키는데 효과적이다. 스타틴 및 그의 제약상 허용가능한 염은 포유동물, 특히 인간에서 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 수치를 저하시키는데 특히 유용하다.

본 발명에서 사용하기에 적합한 HMG-CoA 환원효소 저해제에는 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 세리바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤팩틴, 콤팩틴 또는 로바스타틴; 또는 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤팩틴, 콤팩틴 또는 로바스타틴의 제약상 허용가능한 염이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 그러나, 아토르바스타틴 칼슘이 본 복합제제에서 사용하기에 특히 바람직한 스타틴이다. 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,273,995호를 참조한다.

본원에 개시되어 있는 스타틴은 당업계의 숙련자들에게 널리 공지된 방법에 의해 제조된다. 특히, 심바스타틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제4,444,784호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 프라바스타틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제4,346,227호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 세리바스타틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,502,199호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 이와는 다르게 세리바스타틴은 유럽 특허 출원 공개 제EP617019호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 메바스타틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제3,983,140호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 벨로스타틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제4,448,784호 및 동 제4,450,171호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 플루바스타틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제4,739,073호에

개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 콤팩틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제4,804,770호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 로바스타틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제4,231,938호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 달바스타틴은 유럽 특허 출원 공개 제738510 A2호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 플루인도스타틴은 유럽 특허 출원 공개 제363934 A1호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다. 디히드로콤팩틴은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제4,450,171호에 개시되어 있는 방법에 따라서 제조될 수 있다.

상기 스타틴 중 어떤 것은 유리 카르복실산 또는 유리 아민기를 화학 구조의 일부로서 포함한다는 것을 알 수 있을 것이다. 또한, 본 발명의 범위내의 어떤 스타틴은 유리 카르복실 산 형태와 평형상태로 존재하는 락톤 잔기를 포함한다. 이러한 락톤은 락톤의 제약상 허용가능한 염을 제조함으로써 카르복실산염으로 유지될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 카르복실산 또는 아민기의 제약상 허용가능한 염을 포함한다. 표현 "제약상 허용가능한 염"은 제약상 허용가능한 산 부가염 및 제약상 허용가능한 양이온염을 모두 포함한다. 표현 "제약상 허용가능한 양이온염"은 알칼리 금속염 (예, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속염 (예, 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄염, 암모늄염, 및 벤자틴(N,N'-디벤질에틸렌디아민), 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민), 베네트아민(N-벤질페네틸아민), 디에틸아민, 피페라진, 트로메타민(2-아미노-2-히드록시메틸-1,3-프로판디올) 및 프로카인과 같은 유기 아민과의 염으로 정의되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 표현 "제약상 허용가능한 산 부가염"은 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 황산수소염, 인산염, 인산수소염, 인산이수소염, 아세트산염, 숙신산염, 시트르산염, 메탄술포네이트 (메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트 (토실레이트) 염으로 정의되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

유리 카르복실산을 포함하는 스타틴의 제약상 허용가능한 양이온염은 공용매에서 스타틴의 유리산 형태를 적절한 염기, 보통 1 당량과 반응시킴으로써 쉽게 제조될 수 있다. 통상적인 염기는 나트륨 히드록사이드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 나트륨 히드라이드, 칼륨 메톡사이드, 마그네슘 히드록사이드, 칼슘 히드록사이드, 벤자틴, 콜린, 디에탄올아민, 피페라진 및 트로메타민이다. 염은 농축하여 건조시키거나 또는 비용매를 첨가함으로써 분리된다. 여러 경우에, 염은 바람직하게 목적하는 양이온염이 침전되는 용매 (예, 에틸 아세트산염)를 사용하여 산 용액을 여러 양이온 (나트륨 에틸헥사노에이트, 칼륨 에틸헥사노에이트, 마그네슘 올레에이트) 염의 용액과 혼합함으로써 제조하거나, 또는 농축하고(하거나) 비용매를 첨가하여 분리할 수 있다.

유리 아민기를 포함하는 스타틴의 제약상 허용가능한 산 부가염은 스타틴의 유리 염기 형태를 적절한 산과 반응시킴으로써 쉽게 제조할 수 있다. 염이 일염기산의 염 (예, 염산염, 브롬화수소산염, p-톨루엔술포네이트, 아세트산염), 이염기산의 수소 형태의 염 (예, 황산수소염, 숙신산염), 또는 삼염기산의 이수소 형태의 염 (예, 인산이수소염, 시트르산염)인 경우, 산을 1 몰 당량 이상 보통 과량 물을 사용한다. 그러나, 황산염, 헤미숙신산염, 인산수소염 또는 인산염과 같은 염을 원할 때는 산을 적절하고 정확한 화학적 당량으로 사용하는 것이 일반적일 것이다. 유리 염기 및 산은 보통 목적하는 염이 침전하게 되는 공용매중에 합하거나, 또는 농축하고(하거나) 비용매를 첨가하여 분리할 수 있다.

또한, MMP 저해제 및 그의 제약상 허용가능한 산 부가염은 수화물 또는 용매화물로서 발생할 수 있다. 또한, 본 발명의 스타틴 및 그의 제약상 허용가능한 염은 수화물 또는 용매화물로서 제조할 수 있다. 이러한 수화물 및 용매화물은 또한 본 발명의 범위내에 있다.

본 발명에서 사용된 "매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제"는 포유동물에서 자연적으로 발생하는 1종 이상의 매트릭스 메탈로프로테이나제 효소의 가수분해 활성을 5% 이상으로 저해하는 임의의 화합물이다. 이러한 화합물은 또한 "MMP 저해제"로도 불린다. 다수의 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제가 공지되어 있고, 모두 본 발명의 방법에 유용하다. 예를 들어, 4-비아릴부티르산 및 5-비아릴펜탄산 유도체가 본원에 참고로 인용된 국제 특허 출원 공개 제96/15096호에 기재되어 있다. 이 화합물은 일반적으로 (T)_xA-B-D-E-G로 정의된다.

400개가 넘는 특정 화합물들이 있으며 각각 본원에 인용되어 있고 본 발명에 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-, (S)-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-, (R)-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- β -(2-메틸프로필)- γ -옥소-, (S)-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- β -(2-메틸프로필)- γ -옥소-, (R)-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-브로모- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-플루오로- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2'-플루오로- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2'-클로로- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2',4'-디플루오로- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 3'-클로로- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -(2-메틸-프로필)- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-브로모- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-플루오로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
- [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-에틸- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2'-플루오로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2'-클로로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-메톡시- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2',4'-디플루오로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-메틸- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -(2-메틸-프로필)- γ -옥소-4'-펜틸-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -메틸렌- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2'-클로로- α -메틸렌- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -메틸- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -펜틸-;
 벤젠부탄산, 4-클로로- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
 벤젠부탄산, 4-메틸- α -메틸렌- γ -옥소-;
 2-부텐산, 4-(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)-4-옥소-, (E)-;
 2-부텐산, 4-[4-(4-클로로페니옥시)-페닐]-4-옥소-, (E)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-히드록시- α -(2-메틸프로필)- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- β -메틸렌- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -히드록시- α -(2-메틸프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -히드록시- α -(2-메틸프로필)-;
 2(3H)-푸라논, 5-(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)디히드로-3-(2-메틸프로필)-;
 2(3H)-푸라논, 5-(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)디히드로-3-(2-메틸프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 3',4'-디클로로- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 3',5'-디클로로- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(아세틸옥시)- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 벤젠펜탄산, α -[2-[4-(5-클로로-2-티에닐)페닐]-2-옥소에틸]-;
 2-푸란카르복실산, 5-[4-(3-카르복시-1-옥소-6-페닐헥실)페닐]-;
 벤젠펜탄산, α -[2-옥소-2-[4-(3-피리디닐)페닐]에틸]-;
 벤젠펜탄산, α -[2-옥소-2-[4-[6-(펜틸옥시)-3-피리디닐]페닐]에틸]-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-(펜틸티오)- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-메톡시- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 3'-클로로-4'-플루오로- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-에톡시- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 벤젠펜탄산, α -[2-옥소-2-[4-(3-티에닐)페닐]에틸]-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2',4'-디클로로- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-포르밀- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-3',5'-비스(트리플루오로메틸)-;
 벤젠펜탄산, α -[2-옥소-2-[4-(2-티에닐)페닐]에틸]-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-3'-(트리플루오로메틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 2'-포르밀- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-히드록시- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-4'-프로폭시-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-(펜틸옥시)- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-(펜틸옥시)- α -(3-페닐프로필)-, (S)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-(펜틸옥시)- α -(3-페닐프로필)-, (R)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(헥실옥시)- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-부톡시- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-(3-페닐프로폭시)- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(1-메틸에톡시)- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(헵틸옥시)- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(시클로헥실-메톡시)- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(2-메틸-프로폭시)- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-4'-(2-프로펜일옥시)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -헵틸- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -데실- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-니트로- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-시아노- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(2-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(3-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(4-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(3,5-디메톡시페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -페닐-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -(페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -[(트리메틸실릴)메틸]-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-브로모- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-아미노- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-4'-[[(페닐메톡시)카르보닐]아미노]-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-[[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(아세틸아미노)- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-[(1-옥소헵틸)아미노]- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-[(3,3-디메틸-1-옥소부틸)아미노]- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[2-(메톡시카르보닐)페닐]-에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-(2-카르복시페닐)에틸]-4'-클로로- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[3-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-, (S)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[3-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-, (R)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(페닐메톡시)메틸]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-(페녹시메틸)-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(벤조일옥시)-메틸]-5-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 1,2-벤젠디카르복실산, 1-[[2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]-메틸]-2-메틸 에스테르, (1 α ,2 β ,3 α)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(2-티에닐티오)메틸]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(벤조일아미노)메틸]-5-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[[(2-메톡시에톡시)메톡시]메틸]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[[(페닐에틸)티오]메틸]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(페닐티오)메틸]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;
 시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(프로필티오)메틸]-, (1 α ,2 β ,5 β)-;

β)-;

시클로펜탄카르복실산, 2-[(2-벤조티아졸릴티오)메틸]-5-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-, ($1\alpha, 2\beta, 5\beta$)-;

벤조산, 2-[[[2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]메틸]티오]-, 1-메틸 에스테르, ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha$)-;

시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[[[(페닐메톡시)카르보닐]-아미노]메틸]-, ($1\alpha, 2\beta, 5\beta$)-;

벤조산, 2-메틸-, [2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]메틸 에스테르, ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha$)-;

벤조산, 3-메틸-, [2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]메틸 에스테르, ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha$)-;

벤조산, 4-메틸-, [2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]메틸 에스테르, ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha$)-;

벤조산, 2-메톡시-, [2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]메틸 에스테르, ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha$)-;

벤조산, 3-메톡시-, [2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]메틸 에스테르, ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha$)-;

벤조산, 4-메톡시-, [2-카르복시-3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]시클로펜틸]메틸 에스테르, ($1\alpha, 2\beta, 3\alpha$)-;

시클로펜탄카르복실산, 2-[(2-벤조사졸릴티오)메틸]-5-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-, ($1\alpha, 2\beta, 5\beta$)-;

시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(1,3-디히드로-4-니트로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)메틸]-, ($1\alpha, 2\beta, 5\beta$)-;

시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(1,3-디히드로-5-니트로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)메틸]-, ($1\alpha, 2\beta, 5\beta$)-;

2H-벤즈[f]이소인돌-2-부탄산, α -[2-(4'-에톡시[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸]-1,3-디히드로-1,3-디옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -(아세틸아미노)-4'-클로로- γ -옥소-;

2H-이소인돌-2-헥산산, α -[2-(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소에틸]-1,3-디히드로-1,3-디옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[[[3-(메톡시카르보닐)페닐]티오]메틸]- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[[[2,6-(디메틸페닐)티오]메틸]- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[[[4-플루오로-2-(메톡시카르보닐)페닐]티오]메틸]- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[[[3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐]티오]메틸]- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[[[2-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐]티오]메틸]- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[[[3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐]티오]메틸]- γ -옥소-;

비시클로[2,2,1]헵트-5-엔-2-카르복실산, 3-[[4'-(펜틸옥시)[1,1'-비페닐]-4-일]카르보닐]-, (2-엔도,3-엑소)-;

1-시클로펜텐-1-카르복실산, 5-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)-카르보닐]-;

시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(페닐메틸)티오]-, ($1\alpha, 2\beta, 5\alpha$)-;

시클로펜탄카르복실산, 2-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-5-[(페닐메틸)티오]-, ($1\alpha, 2\beta, 5\beta$)-;

1-시클로펜텐-1-카르복실산, 5-[[4'-(펜틸옥시)[1,1'-비페닐]-4-일]카르보닐]-;

1-시클로펜텐-1-카르복실산, 5-[[4'-(헥실옥시)[1,1'-비페닐]-4-일]카르보닐]-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-히드록시- γ -옥소- α -[(페닐티오)메틸]-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-[2-[(부틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]-4'-클로로- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-[3-카르복시페닐]에틸]-4'-클로로- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-[3-[(부틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]-4'-클로로- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[4-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-[4-[(부틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]-4'-클로로- γ -옥소-;

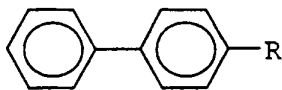
[1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-(4-카르복시페닐)에틸]-4'-클로로- γ -옥소-;

[1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-메톡시- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-히드록시- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-에톡시- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-4'-프로폭시-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-(펜틸옥시)- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(헥실옥시)- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-부톡시- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-4'-(페닐메톡시)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-(3-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-4'-(펜틸옥시)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-(3-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-4'-(페닐메톡시)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-(3-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐)에틸]- γ -옥소-4'-(펜틸옥시)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-(3-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐)에틸]- γ -옥소-4'-(페닐메톡시)-;
 1,2-피롤리딘디카르복실산, 3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-, 1-(페닐메틸) 에스테르, (2S-트랜스)-;
 1,2-피롤리딘디카르복실산, 3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-, 1-(페닐메틸) 에스테르, (2'R-트랜스)-;
 L-프롤린, 3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-1-[(페닐메틸)아미노]카르보닐]-, 트랜스-;
 L-프롤린, 3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-1-(1-옥소-3-페닐프로필)-, 트랜스-;
 L-프롤린, 3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-1-(페닐아세틸)-, 트랜스-;
 L-프롤린, 3-[(4'-클로로[1,1'-비페닐]-4-일)카르보닐]-1-(3,3-디메틸-1-옥소부틸)-, 트랜스-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -헵탈- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -데실- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-니트로- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-시아노- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(2-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(3-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(4-요오도페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(3,5-디메톡시페닐)에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -페닐-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -(페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- γ -옥소- α -[(트리메틸실릴)메틸]-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-브로모- γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(3-페닐프로필)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-아미노- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-4'-[[[(페닐메톡시)카르보닐]아미노]-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-[[[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-(아세틸아미노)- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, γ -옥소-4'-[(1-옥소펜틸)아미노]- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-[(3,3-디메틸-1-옥소부틸)아미노]- γ -옥소- α -(2-페닐에틸)-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-(2-메톡시카르보닐)페닐]에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, α -[2-(2-카르복시페닐)에틸]-4'-클로로- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-;
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[3-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-, (S)-; 및
 [1,1'-비페닐]-4-부탄산, 4'-클로로- α -[2-[3-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐]에틸]- γ -옥소-, (R)-.

펜부펜 및 펜부펜 관련 화합물을 사용할 수 있다. 이러한 화합물은 모두 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제

3,784,701호 및 문헌[Child 등의 J. Pharm. Sci., 1977;66:466-476] 및 [Arzneim-Forsch, 1980;30(4A):695-702]에 기재되어 있다. 펜부펜계 화합물 중에서 바람직한 화합물은 하기 화학식 (3)을 갖는다.

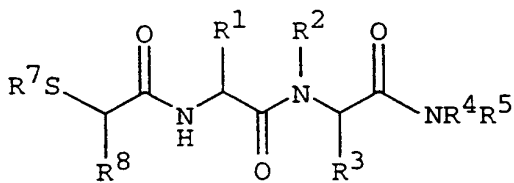
화학식 3



식 중, R은 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ (펜부펜), $\text{COCH}=\text{CHCOOH}$, SO_2NH_2 , $\begin{array}{c} \text{COCH}_2\text{CHCOOH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\begin{array}{c} \text{COCH}_2\text{CHCOOH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHOH}$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 및 $\text{COCH}_2\text{SCH}_2\text{COOH}$ 이다.

다수의 펩티드가 공지된 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제이다. 이러한 펩티드 중의 대표적인 것이 모두 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,300,501호; 제5,530,128호; 제5,455,258호; 제5,552,419호; 국제 특허 출원 공개 제95/13289호; 및 국제 특허 출원 공개 제96/11209호에 기재되어 있다. 이러한 화합물은 하기 화학식 (4)로 나타내어진다.

화학식 4



식 중, 각각의 치환기는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알킬닐, 카르복시 등일 수 있다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 이러한 종류 중 바람직한 화합물에는 다음을 들 수 있다:

N-[2,3-비스-아세틸메르캅토프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-3-메톡시카르보닐프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-4-메톡시카르보닐부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-메톡시카르보닐펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-4-프탈이미도부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2,3-비스-메르캅토프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-3-메톡시카르보닐프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-4-메톡시카르보닐부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-4-메톡시카르보닐펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-4-프탈이미도부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-메톡시카르보닐펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-발리닐-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-발리닐-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-[β -(4-티아졸릴)]알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-(β -(2-피리딜))알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-5-메틸-L-글루탐산 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-2-(3-프탈이미도)페닐아세틸]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-메톡시카르보닐펜타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-[β -(4-티아졸릴)]알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-[β -(2-피리딜)]알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-5-메틸-L-글루탐산 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[N-메르캅토아세틸]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[아세토메르캅토아실]-L-류실-L-페닐알라닌 메틸아미드;
 (RS)-2-(아세틸티오)펜타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-(아세틸티오)프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-(아세틸티오)-3-메틸부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-(아세틸티오)-2-페닐아세틸-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-(아세틸티오)-3-페닐프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-(아세틸티오)-4-페닐부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-(아세틸메르캅토아실)-L-트레오닐-L-페닐알라닌 메틸아미드;
 N-(아세틸메르캅토아실)-L-류실-L-트립토판 메틸아미드;
 (RS)-2-메르캅토펜타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-메르캅토프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-메르캅토-3-메틸부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-메르캅토-2-페닐아세틸-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-메르캅토-3-페닐프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (RS)-2-메르캅토-4-페닐부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[N-(메르캅토아세틸)-L-트레오닐]-L-페닐알라닌 메틸아미드; 및
 N-[N-(메르캅토아세틸)-L-류실]-L-트립토판 메틸아미드.

심부전증 및 심확장증을 예방하고 치료하기 위해 사용될 수 있는 추가의 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP) 저해제에는 다음과 같은 것이 있다:

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-시클로헥실메틸숙시닐]-L- β -시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [4-N-(히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L- β -시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐]-L- β -시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐]-L- β -시클로헥실알라닌-N-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐]-L- β -시클로헥실알라닌-N-[2-(p-술폰아미도페닐)에틸]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐]-L- β -시클로헥실알라닌-N-(2-(p-술폰닐페닐)에틸)아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-[2-(2-피리딜)에틸]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-펜틸숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소아밀숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐부틸숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 (4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐)-L-β-시클로헥실알라닌-N-[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-[β-알라닌]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-(3-페닐프로필)숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-(3-페닐부틸)숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌 아미드;
 [4-N-(히드록시아미노)-2R-페닐에틸숙시닐]-L-류신-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-페닐프로필숙시닐]-L-류신-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-트립토판 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-발린 아미드;
 [3-포스포노-2R,S-페닐프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드, 디메틸에스테르;
 [3-포스포노-2R-페닐프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 [3-포스포노-2S-페닐프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌-β-알라닌;
 [3-포스포노-2R-페닐프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌;
 [3-포스포노-2S-페닐프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌-β-알라닌, 메틸 에스테르;
 [3-포스포노-2R,S-페닐프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌-N-[4(3-아미노프로필)모르폴린]아미드, 브롬염;
 [3-포스포노-2R,S-(4-메틸페닐)프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드, 디에틸 에스테르;
 [3-포스포노-2R,S-(4-메틸페닐)프로필-1-옥소프로필]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)-아미드;
 4-t-부톡시-2(R)-[3-(2-페녹시에틸)숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 4-히드록시-2(R)-[3-(2-페녹시에틸)숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 4-(N-히드록시아미노-2(R)-[3-(2-페녹시에틸)숙시닐]-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 {4-히드록시-2(R)-[3-(4-피리디늄)프로필]숙시닐}-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 {4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-피리디늄)프로필]숙시닐}-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 {4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(N-메틸-4-피리디늄)프로필]숙시닐}-L-β-시클로헥실알라닌-N-(2-페닐에틸)아미드;
 {4-히드록시-2(R)-[3-(4-메틸페닐)프로필]숙시닐}-L-β-시클로헥실알라닌-N-[(2-모르폴린-술폰닐아미노)에틸]아미드;
 {4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-메틸페닐)프로필]숙시닐}-L-β-시클로헥실알라닌-N-[(2-모르폴린술폰닐아미노)에틸]아미드;
 {4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-클로로페닐)프로필]숙시닐}-L-β-시클로헥실알라닌-N-[(2-모르폴린술폰닐아미노)에틸]아미드;
 {4-N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-메틸페닐)프로필]숙시닐}-L-β-시클로헥실알라닌-N-[(2-디메틸술폰닐아미노)프로필]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-클로로페닐)프로필]숙시닐]-L-[S-(메틸)페니실라민]-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-클로로페닐)프로필]숙시닐]-L-[S-(메틸)페니실라민]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-클로로페닐)프로필]숙시닐]-L-페니실라민]아미드;
 {4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-클로로페닐)프로필]숙시닐}-L-[S-(메틸)페니실라민술폰]-N-메틸아미드;
 {4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-클로로페닐)프로필]숙시닐}-L-[S-(메틸)페니실라민술폰사이드]-N-메틸아미드;
 {4-(N-히드록시아미노)-2(R)-[3-(4-클로로페닐)프로필]숙시닐}-L-페니실라민-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-3-(2-메틸프로필)숙시닐]-L-[S-메틸]페니실라민]-N-메틸아미드;
 N⁴-히드록시-N¹-(1-(S)-카르바모일-2,2-디메틸프로필)-2-(R)-4-(클로로페닐프로필)숙신아미드;

N^4 -히드록시- N^1 -(1-(S)-카르바모일-2,2-디메틸프로필)-2-(R)-(4-메틸페닐프로필)숙신아미드;
 N^4 -히드록시- N^1 -(1-(S)-카르바모일-2,2-디메틸프로필)-2-(R)-(4-메톡시페닐프로필)숙신아미드;
 N^4 -히드록시- N^1 -(1-(S)-카르바모일-2,2-디메틸프로필)-2-(R)-(4-트리플루오로메틸페닐프로필)숙신아미드;
 N^4 -히드록시- N^1 -(1-(S)-카르바모일-2,2-디메틸프로필)-2-(R)-(4-클로로메틸페닐프로필)숙신아미드;
N-[N-(메르캅토아세틸)-L-류실]-L-페닐알라닌 메틸아미드;
N-(아세토메르캅토아실)-L-류실]-L-페닐알라닌 메틸아미드;
(RS)-2-(아세틸티오)펜타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-(아세틸티오)프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-(아세틸티오)-3-메틸부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-(아세틸티오)-2-페닐아세틸-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-(아세틸티오)-3-페닐프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-(아세틸티오)-4-페닐부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-(아세틸메르캅토아실)-L-트레오닐-L-페닐알라닌 메틸아미드;
N-(아세틸메르캅토아실)-L-류실-L-트립토판 메틸아미드;
(RS)-2-메르캅토펜타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-메르캅토프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-메르캅토-3-메틸부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-메르캅토-2-페닐아세틸-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-메르캅토-3-페닐프로파노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
(RS)-2-메르캅토-4-페닐부타노일-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[N-(메르캅토아세틸)-L-트레오닐]-L-페닐알라닌 메틸아미드;
N-[N-(메르캅토아세틸)-L-류실]-L-트립토판 메틸아미드;
N-[2,3-비스-아세틸메르캅토프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-3-메톡시카르보닐프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-4-메톡시카르보닐부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-5-메톡시카르보닐펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-4-프탈이미도부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2,3-비스-메르캅토프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-메르캅토-3-메톡시카르보닐프로파노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-메르캅토-4-메톡시카르보닐부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-메르캅토-5-메톡시카르보닐펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-메르캅토-4-프탈이미도부타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-5-메톡시카르보닐펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-발리닐-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-발리닐-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-[β -(4-티아졸릴)]알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-[β -(2-피리딜)]알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-5-메틸-L-글루탐산 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-아세틸메르캅토-2-(3-프탈이미도)페닐아세틸]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-메톡시카르보닐펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-메톡시카르보닐헥사노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-트립토판 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-[β -(4-티아졸릴)]알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-L-[β -(2-피리딜)]알라닌 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-5-프탈이미도펜타노일]-L-류실-5-메틸-L-글루탐산 N-메틸아미드;
 N-[2-메르캅토-6-프탈이미도헥사노일]-L-류실-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(3-피콜릴)아미노]-N-메틸부탄아미드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(3-피콜릴)아미노]-2-시클로헥실아세트아미드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(벤질)아미노]-4-메틸펜탄아미드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(벤질)아미노]-6-[(N,N-디메틸글리실)아미노]헥산아미드 히드로클로라이드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(3-피콜릴)아미노]-3-메틸부탄아미드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(4-피콜릴)아미노]-2-시클로헥실아세트아미드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(4-피콜릴)아미노]-2-(2-테트라히드로푸라닐)아세트아미드;
 N-히드록시-2(R)-[[4-메톡시벤젠술포닐]-(3-피콜릴)아미노]-3-메틸부탄아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메톡시페닐숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메톡시벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-티오펜일숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-티오벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(메틸티오-2-티에닐)숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-티오아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-티오이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-(2-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-(3-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-(4-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸 티오-tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메톡시페닐숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메톡시벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸티오펜숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸티오벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-(메틸티오-2-티에닐)숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸 아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸 tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸티오아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸티오이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸티오-tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸-(2-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸-(3-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-헥실-3S-메틸-(4-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메톡시페닐숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메톡시벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸티오펜숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸티오벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-(메틸티오-2-티에닐)숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸 아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸-tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸티오아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸티오이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-에틸페닐-3S-메틸티오-tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸티오펜숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸티오벤질숙시닐]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸티오-2-티에닐)숙시닐]-N¹-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸 아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸 tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸티오아세테이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸티오이소프로파노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸티오-tert-부타노에이트]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸-(2-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸-(3-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-옥틸-3S-메틸-(4-피리딜)]-N²-(S)-피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-4' (S/R)-벤질피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-5' (S/R)-벤질피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-6' (S/R)-벤질피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-N²-(S)-[5', 6']벤조피페라즈산 N-메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-이소부틸글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-핵실글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-헵틸글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-옥틸글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-에틸페닐글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-프로필페닐글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸티오벤질]-α-(S)-이소부틸글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸티오벤질]-α-(S)-핵실글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸티오벤질]-α-(S)-에틸페닐글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸티오벤질]-α-(S)-프로필페닐글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸옥시벤질]-α-(S)-이소부틸글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸옥시벤질]-α-(S)-핵실글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸옥시벤질]-α-(S)-에틸페닐글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸옥시벤질]-α-(S)-프로필페닐글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-4-(p-톨루엔술포닐)부틸]-α-(S)-펜틸글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-[2-(4-페닐페녹시)에틸]-글리신-(S)-N²-피페라즈산 메틸 아마이드;
 2-[2(R)-[2-[1,1'-비페닐]일]에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사히드로피리다진;
 2-[2(R)-[2-[1,1'-비페닐]일]에틸]-4-메틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사히드로피리다진;
 2-[2(R)-[2-[1,1'-비페닐]일]프로필]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사히드로피리다진;
 2-[2(R)-[2-(4-프로필페닐)에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사히드로피리다진;
 2-[2(R)-[2-(4-부틸페닐)에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사히드로피리다진;
 2-[2(R)-[2-(4-t-부틸페닐)에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사히드로피리다진;
 2-[2(R)-[2-[4-(4-플루오로페닐)페닐]에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사히드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-플루오로페닐)페닐]에틸]-4-메틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-n-옥틸-4-메틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-티아졸릴)페닐]에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-티아졸릴)페닐]에틸]-4-메틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-티아졸릴)페닐]에틸]-4-[3-(페닐술포닐)프로필-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-티아졸릴)페닐]에틸]-4-(3-페닐프로필)-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-옥사졸릴)페닐]에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-옥사졸릴)페닐]에틸]-4-메틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-옥사졸릴)페닐]에틸]-4-[3-(페닐술포닐)프로필-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-옥사졸릴)페닐]에틸]-4-(3-페닐프로필)-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(디메틸아미노)메틸페닐]에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(디메틸아미노)메틸페닐]에틸]-4-메틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(디메틸아미노)메틸페닐]에틸]-4-[3-(페닐술포닐)프로필-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(디메틸아미노)메틸페닐]에틸]-4-(3-페닐프로필)-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-이미다졸릴)페닐]에틸]-4-부틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-이미다졸릴)페닐]에틸]-4-메틸-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-이미다졸릴)페닐]에틸]-4-[3-(페닐술포닐)프로필-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

2-[2(R)-[2-[4-(4-이미다졸릴)페닐]에틸]-4-[3-(페닐프로필)-4(S)-카르복시-1-옥소부틸]-3(S)-메틸아미노카르보닐-헥사하이드로피리다진;

HS(CH₂)₂-(S-D-Leu)-Phe-NHMe;

HS(S)CHMeCH₂-(S-D-Leu)-Phe-NHMe;

HS(S)CH(Ph₄NBu)CH₂-(S-D-Leu)-Phe-NHMe;

HS(S)CH(Ph₄NEt)CH₂-(S-D-Leu)-Phe-NHMe;

HS(1,2-시클로펜틸)(S-D-Leu)-Phe-NHMe

Me-S(NH)₂-(CH₂-DL-Leu)-Trp-NHBn;

n-Bu-S(NH)₂-(CH₂-DL-Leu)-Trp-NHBn;

n-Bu-S(NH)₂-(CH₂-DL-TyrOCH₃)-Trp-NHBn;

Me-RS-SO(NH)-(CH₂-L-Leu)-Phe-Ala-NH₂;

n-Bu-RS-SO(NH)-(CH₂-L-Leu)-Phe-Ala-NH₂;

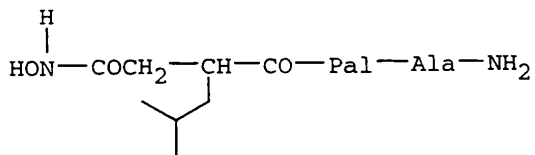
HONH-C-CH₂CH(CH₂CH(CH₃)₂)-CO-Nal-Ala-NH₂

!
O

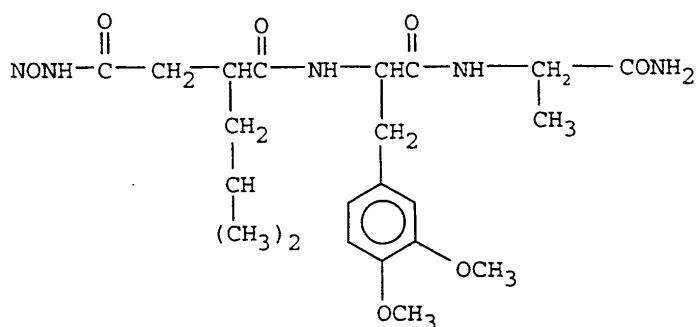
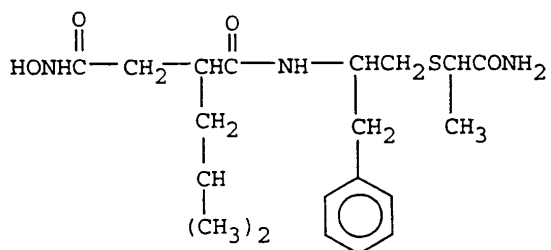
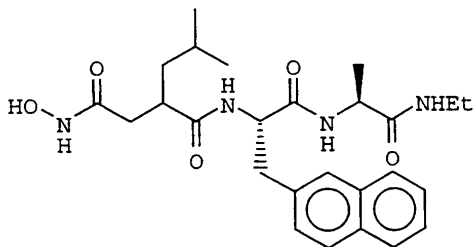
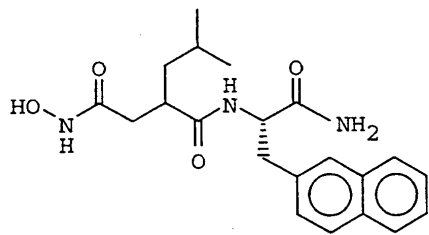
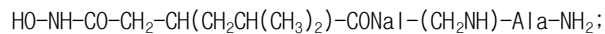
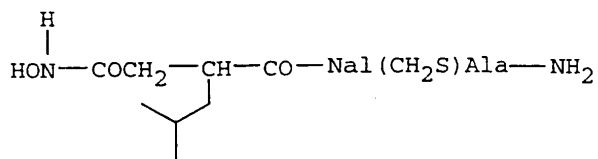
;

HO-NH-CO-CH₂-CH-(CH₂-CH(CH₃)₂)-CO-Nal-Pro-NH₂;

HO-NH-CO-CH(CH₃-CH(CH₂)-CH(CH₃)₂)-CO-Nal-Ala-NH₂;



(여기서, Pal은 3-피리딜알라닌임);



4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[2-모르폴린-일메틸]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[메틸아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[1H-이미다졸-2-일메틸]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(1H-테트라졸-5-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2-(페닐)에틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(피리딘-3-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2-메틸-2H-테트라조-5-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(4-히드록시-2-메틸-피리미딘-5-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2-(2-피리딘-3-일)에틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[1-(1H-테트라졸-5-일)에틸]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(5-아미노-4H-[1,2,4]-트리아졸-3-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[1-(6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-3-일)에틸]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(페닐)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(피리딘-4-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(피리딘-2-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(4-술파모일-페닐)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3-술파모일-페닐)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(4-디메틸아미노-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[1-(S)-페닐-에틸]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(1,1-디옥소-테트라히드로-티오펜-3-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(4-술파모일-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[1-(R)-페닐-에틸]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3-플루오로벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(푸란-2-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(1-메틸-1H-테트라졸-5-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-1-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2,4-디플루오로-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3-니트로벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;
- 4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(4-니트로벤질)아미노]카

르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(4-메탄술폰닐아미노-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3-메탄술폰닐아미노-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3,4-디플루오로-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3-트리플루오로메틸-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-[2-(S)-[1-(R)-카르복시-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-벤조[f]이소인돌-2-일)-프로필아미노]-4-메틸-펜타노일아미노-메틸)-벤조산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2-히드록시-1,1-비스-히드록시메틸-에틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3,5-디플루오로-벤질)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[벤질메틸-아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2-디메틸아미노에틸)-에틸-아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(1-아자비시클로[2.2.2]-옥트-3(R)-아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(1-아자비시클로[2.2.2]-옥트-3-(S)-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3-(R)-4-(S)-5-(R)-6-테트라히드록스-테트라히드라-피란-2-(R)-일메틸)아미노]-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(N,N'-디메틸-히드라지노)카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(메틸메톡시)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(디메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2-옥소-테트라히드로-티오펜-3-(R)-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(2-옥소-테트라히드로-티오펜-3-(S)-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(3-(R)-아세틸아미노-4-(S)-5-(S)-디히드록시-6-(R)-히드록시메틸-테트라히드로-피란-2-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[[벤질(2-히드록시메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[4-메틸피페라진-1-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[1-옥소-[1,4]티아지난-4-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[모르폴린-4-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[4-(2-3-디히드록시-프로필)-피페라진-1-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[3,4,5,6-테트라히드로-H-[2,3]비피리딘-1-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[(1-메틸-8-옥소-1,7-디아자비시클로트리덱-9-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[[메틸-1-메틸-피페리딘-4-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[4-히드록시-1,1-디옥소-테트라히드로-티오펜-3-일)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-(4-에톡시카르보닐메틸-피페라진-1-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[1,1-디옥소-테트라히드로-티오펜-3-일)-메틸-아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[2-(R)-(피리딘-3-일)-피롤리딘카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[2-(S)-(피리딘-3-일)-피롤리딘카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[3-옥소-2-(R)-페닐-피페라진-1-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[3-옥소-2-(S)-페닐-피페라진-1-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[(피리딘-3-카르보닐-히드라지노)카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[(벤젠술포닐)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[3-아미노벤질]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[4-(트리플루오로-메탄술포닐아미노)벤질]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[2-히드록시-(R)-비시클로[4.3.0]노나-3,6(1)-디엔]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[[2-히드록시-(S)-비시클로[4.3.0]노나-3,6(1)-디엔]아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[(N-메틸-피롤리딘)-메틸-아미노]카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일)-2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[(N-에톡시카르보닐메틸-피페라진)-1-카르보닐]부틸]아미노]-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-브로모-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-프로폭시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-니트로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-메틸-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-메톡시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-벤질옥시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-페닐-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-메탄술포닐아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-벤젠술포닐아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[1-(S)-(벤질아미노)카르보닐-3-메틸부틸아미노]-4-(5-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부탄산;

2-(R)-[[3-메틸-1-(S)-[(피리딘-3-일메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]-4-(1,3,5,7-테트라옥소-3,5,6-

테트라히드로-1H-피롤로[3,4-f]이소인돌-2-일)부탄산;

EtONHCONMe-CH₂CH(iBu)-CO-L-Trp-NHEt;

EtCONOH-CH₂CH(iBu)-CO-L-Trp-NHEt;

n-PrCONOEt-CH₂CH(iBu)-CO-L-Trp-NHEt;

EtNHCONOMe-CH₂CH(iBu)-CO-L-Trp-NHEt;

MeNHCONOH-CH₂CH(iBu)-CO-L-Trp-NHEt;

EtONHCONMe-CH₂CH(iBu)-CO-L-Ala(2-나프틸)-NHEt;

EtCONOH-CH₂CH(iBu)-CO-L-Ala(2-나프틸)-NHEt;

n-PrCONOEt-CH₂CH(iBu)-CO-L-Ala(2-나프틸)-NHEt;

EtNHCONOMe-CH₂CH(iBu)-CO-L-Ala(2-나프틸)-NHEt;

MeNHCONOH-CH₂CH(iBu)-CO-L-Ala(2-나프틸)-NHEt;

HONHCONHCH₂CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

HONHCONHCH₂CH₂CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

HONHCONHCH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

H₂NCON(OH)CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

N(OH)CH₂CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

H₂NCON(OH)CH₂CH₂CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

CH₃CON(OH)CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

CH₃CON(OH)CH₂CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

CH₃CON(OH)CH₂CH₂CH(iBu)-CO-L-TrpNHMe;

NHOHCOCH₂CH(i-Bu)CO-L-Trp-NHMe;

HONHCONHCH₂CH(i-Bu)CONHCHCOOH

|
R⁴

또는

ROOCCH₂CH(i-Bu)CONHCHCOOH

|
R⁴

;

N-{D,L-2-(히드록시아미노카르보닐)메틸-4-메틸펜타노일}-L-3-(2'-나프틸)알라닐-L-알라닌, 2-(아미노)에틸아미드;

N-{D,L-2-(히드록시아미노카르보닐)메틸-4-메틸펜타노일}-L-3-아미노-2-디메틸부타노일-L-알라닌, 2-(아미노)에틸아미드;

4(S)-[3-히드록시아미노카르보닐-2(R)-(2-메틸프로필)프로파노일]아미노-1,2,3,4,5-테트라히드로-3H-2-벤즈아제핀-3-온;

[4-(N-히드록시아미노)-(2R)-이소부틸-3-메틸숙시닐]-L-페닐글리신-N-메틸아미드;

4(S)-[2(R)-[1(R)-히드록시카르바모일-2-모르폴리노에틸]-4-메틸발레릴]아미노-1,2,4,5-테트라히드로-3H-2-벤즈아제핀-3-온;

(1R,4S)-4-[(2R)-히드록시카르바모일메틸-4-메틸발레릴]아미노-3-옥소-1,2,4,5-테트라히드로-3H-2-벤즈아제핀-1-카르복실산;

3-[2-(N-메틸카르바모일)에틸술피닐]-5-메틸헥사노히드록삼산;

N-[(2-테노일메르캄토-3-메틸)-부타노일]-호모시스테인 티오락톤;

N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-이소류신, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-알라닌, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시-에틸]-α-(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-페닐알라닌, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-세린-O-벤질 에테르, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-트립토판, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-노르류신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-발린, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-세린, N-페닐아미드 히드로클로라이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-아스파라긴, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-트레오닌, N-페닐아미드 히드로클로라이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-글루탐산, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-티로신, N-페닐아미드 히드로클로라이드;
 N-[1(R)-카르복시-5-(1,3-디옥소-이소인돌린-2-일)펜틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-5-(1-옥소-이소인돌린-2-일)펜틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)-글리신-(S)-류신, N-페닐아미드 히드로클로라이드;
 N-[1(R)-카르복시-5-(1-옥소-이소인돌린-2-일)펜틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)-글리신-(S)-아르기닌, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(3-히드록시페닐)-에틸)글리신-(S)-류신, N-페닐아미드 히드로클로라이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(4-메틸페닐)-에틸)글리신-(S)-류신, N-페닐아미드 히드로클로라이드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(2'-티에닐)에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(4-에틸페닐)에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-5-(1-옥소-이소인돌린-2-일)펜틸]- α -(S)-(2-(4-프로필페닐)에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(4-클로로페닐)에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신- α -(S)-(2-시클로헥실-에틸)글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신- α -(S)-(시클로헥실)글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신- α -(S)-(시클로헥실메틸)글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)- β -나프틸알라닌, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)- α -나프틸알라닌, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-[(L)-글루탐산, α , δ -비스-N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-시클로헥실아미드;
 N-[(1(R)-카르복시-에틸)]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신- α -(S)-(4-히드록시페닐에틸)글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-페닐글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-글루탐산, N₆-벤질아미드, N _{α} -페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-오르니틴, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-아르기닌, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신- α -(S)-(3-페닐프로필)글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신- α -(S)-n-옥틸글리신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-(4-카르복시페닐)아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-(4-트리플루오로메틸페닐)아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-(3-피리딜)아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-(벤조티아졸-2-일)아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(4-n-프로필페닐)에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(4-프로필페닐)에틸)글리신-(L)-아르기닌, N-페닐아미드;
 N-[1(R)-카르복시-에틸]- α -(S)-(2-(3,4-디메틸페닐-에틸)글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;
 (2-(((4-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)부틸)히드록시포스피닐)메틸)-4-페닐부타노일)-L-류

신, N-페닐아미드;

(2-(((4-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)부틸)히드록시포스피닐)메틸)-4-페닐부타노일)-(L-류신, N-페닐아미드);

(2-(((4-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)부틸)(2-메틸-1-(1-옥소프로폭시)프로폭시)포스피닐)메틸)-4-페닐부타노일)-(L-류신, N-페닐아미드);

(2-((히드록시(메틸)포스피닐)메틸)-4-페닐부타노일)-(L-류신, N-페닐아미드);

[[히드록시[1(R)-[N-(N-아세틸-L-프롤릴-L-알라닐)-아미노]-에틸]-포스피닐]-메틸]-4-페닐-부타노일-L-류실, N-페닐아미드;

[히드록시-N-(N-(벤조일)-L-프롤릴)아미노부틸]포스피닐]메틸]-4-페닐-부타노일-L-류신, N-페닐아미드;

[히드록시-[2-메틸프로필옥시카르보닐-아미노부틸]-포스피닐]메틸]-4-페닐부타노일-L-류신, N-페닐아미드;

[히드록시-[1-메틸에틸아미노카르보닐-아미노부틸]-포스피닐]메틸]-4-페닐부타노일-L-류신, N-페닐아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-류신아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-류신, N-페닐아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-류신, N-벤질아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-류신, N-(2-페닐에틸)아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-페닐알라닌아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-페닐알라닌 N-페닐아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-페닐알라닌 N-벤질아미드;

N-(2-티오메틸-4-페닐부타노일)-(L)-페닐알라닌-b-알라닌;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-(2(S)-t-부틸)글리신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-(2(S)-t-부틸)글리신, N-(4-피리딜아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-아르기닌, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(2(S)-t-부틸)글리신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(2(S)-(4-티아졸릴메틸)글리신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(2(S)-(3-피리딜메틸)글리신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-(4-피리딜)아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(2(S)-(2-피리딜메틸)글리신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-아르기닌, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-페닐알라닌, N-4-피리딜아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(1-(4-(N-(2-옥소이소인돌린일))-부틸))-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(1-(4-(N-(2-옥소이소인돌린일))-부트-2-에닐))-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(4-플루오로페닐)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(페닐)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(4-메톡시페닐)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, 페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(4-메틸페닐)페닐)에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, 페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(4-히드록시-n-부틸)-페닐)-에틸)-4-메틸펜탄디오산 1-(S-류신, 페닐아미드)아미드;

2(R),4(S)-(2-(4-(3-히드록시-n-프로필)페닐)에틸)4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-페닐에틸)-4-메틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-에틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-이소프로필아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)프로필)-1,5-펜탄디오산 1-(2(S)-tert-부틸-글리신, N-4-피리딜)아미드)아미

드;

2(R)-(3-(4-(1-n-프로필)페닐)프로필)-1,3-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-헥실-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-부틸-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(3-메틸벤질)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-(2-벤즈이미다졸릴)부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-(2-벤즈티아졸릴)부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-(2-벤조사졸릴)부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드 9-피페리딘아미드;

2(R)-(2-(4-(1-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-페닐아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-tert-부틸아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-벤질아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-모르폴린아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-(1(R)-페닐에틸)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-(1(S)-페닐에틸)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-(N-메틸-N-페닐)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-(N'-메틸피페라진)아미드 트리플루오르아세트산염;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드 9-(3-피리딜)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-프로필)페닐)에틸)-4-카르복시-1,9-노난디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-((R)-(S-p-메톡시벤질)페닐살라민, N-페닐아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-프로필)페닐)에틸)-1,5-펜탄디오산 1-((R)-(S-p-메톡시벤질)페닐살라민 술폰, N-페닐아미드)아미드;

2-(2-(4-(1-프로필)페닐)에틸)-4-(1-(4-(2-프탈이미도))부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-벤조일아미노-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-피발로일아미노-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-페닐술포닐아미노-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-(N'-페닐우레이도)-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-페닐옥시카르보닐아미노-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-N'-벤질옥시카르보닐아미노-L-프롤릴아미노)-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-시클로펜틸아미노-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-(2-카르복시벤조일아미노)-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-메틸아미드)아미드;

2(R)-(2-(4-(1-n-프로필)페닐)에틸)-4-(4-시아노-1-부틸)-1,5-펜탄디오산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

N-[1(R)-카르복시에틸]- α -(S)-(9-아미노-n-노닐)]글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시에틸]- α -(S)-(n-옥틸)]글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시에틸]- α -(S)-(n-옥틸)]글리신-(L)-아르기닌, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시에틸]- α -(S)-(9-아미노-n-노닐)]글리신-(L)-아르기닌, N-페닐아미드;

N-[1(R)-카르복시에틸]- α -(S)-(n-데실)]글리신-(L)-류신, N-페닐아미드;

1-(2-(4-프로필페닐)에틸)시클로펜탄-1,3-디카르복실산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

1-(2-(4-프로필페닐)에틸)시클로헥산-1,3-디카르복실산 1-(L-류신, N-페닐아미드)아미드;

N-[1(R)-카르복시에틸]- α -(S)-2-(4-플루오로비페닐)-글리실-(S)-2-(tert-부틸)글리신, N-페닐아미드;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸 숙시닐]아미노-1-메톡시-3,4-디히드로카르보스티릴;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-아세틸티오-메틸 숙시닐]아미노-3,4-디히드로카르보스티릴;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸 숙시닐]아미노-1-메톡시-3,4-디히드로카르보스티릴;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸 숙시닐]아미노-1-메톡시메틸-3,4-디히드로카르보스티릴;

1-카르복시메틸-3S-[4-N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸 숙시닐]아미노-3,4-디히드로카르보스티릴;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸 숙시닐]아미노-1-메톡시에톡시메틸-3,4-디히드로카르보스티릴;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-헵틸 숙시닐]아미노-1-메톡시-3,4-디히드로카르보스티릴;

7-클로로-3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸 숙시닐]아미노-1-메톡시메틸-3,4-디히드로카르보스티릴;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸 숙시닐]아미노-1-메톡시메틸-3,4-디히드로카르보스티릴;

3S-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸 숙시닐]아미노-1-메톡시메틸-6,7-메틸렌디옥시-3,4-디히드로카르보스티릴;

3R-[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸 숙시닐]아미노-1-메톡시메틸-6,7-메틸렌디옥시-3,4-디히드로카르보스티릴;

2-(R)-N-히드록시-2-[(4-메톡시벤젠술포닐)(3-모르폴린-4-일-3-옥소프로필)아미노]-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-2-[(2-벤질카르바모일)에틸(4-메톡시-벤젠술포닐)아미노]-N-히드록시-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-((4-메톡시벤젠술포닐)(2-[(피리딘-3-일)에틸]카르바모일)에틸)아미노)-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-[(4-메톡시벤젠술포닐)-[2-(메틸피리딘-3-일)에틸]카르바모일)에틸]아미노)-3-메틸부티르아미드;

4-(3-[1(R)-1-히드록시카르바모일-2-메틸프로필)(4-메톡시벤젠술포닐)아미노]프로피오닐)피페라진-1-카르복실산, tert-부틸 에스테르;

2-(R)-N-히드록시-2-[(4-메톡시벤젠술포닐)(3-옥소-3-피페라진-1-일프로필)아미노]-3-메틸부티르아미드 히드로클로라이드;

2-(R)-2-[(벤질카르바모일)에틸(4-메톡시-벤젠술포닐)아미노]-N-히드록시-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-[(4-메톡시벤젠술포닐)[(2-모르폴린-4-일)에틸]카르바모일)에틸]아미노)-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-((4-메톡시벤젠술포닐)[(피리딘-3-일)에틸]카르바모일)에틸]아미노)-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-3,3,3-트리플루오로-N-히드록시-2-[(메톡시-벤젠술포닐)(3-모르폴린-4-일-3-옥소프로필)아미노]프로피온아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-((4-페녹시벤젠술포닐)-[2-메틸피리딘-4-일)에틸]카르바모일)에테르]아미노)-3-메틸부티르아미드;

4-[4-메톡시벤젠술포닐)(3-모르폴린-4-일-3-옥소프로필)아미노]-1-메틸피페리딘-4-카르복실산 히드록시아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-((4-메톡시벤젠술포닐)-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필]아미노)-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-2-[(2-카르복시에틸)(4-메톡시벤젠-술포닐)아미노]-N-히드록시-3-메틸부티르아미드;

[(2-카르복시에틸)(3,4-디메톡시벤젠-술포닐)아미노]-N-히드록시-아세트아미드;

2-(R)-2-[(2-카르바모일)에틸(4-메톡시벤젠-술포닐)아미노]-N-히드록시-3-메틸부티르아미드;

2-(R),3-(R)-3,N-디히드록시-2-[(4-메톡시벤젠술포닐)(3-옥소-3-피페리딘-1-일프로필)아미노]-부티르아미드

드;

2-(R)-N-히드록시-2-((4-메톡시벤젠술포닐)[3-(메틸피리딘-3-일메틸카르바모일)프로필]아미노)-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-((4-메톡시벤젠술포닐)[2-(메틸카르복시메틸카르바모일)에틸]아미노)-3-메틸-부티르아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-((4-메톡시벤젠술포닐)[(1-메틸피페리딘-4-일카르바모일)메틸]아미노)-3-메틸부티르아미드;

2-(R)-N-시클로헥실-N-히드록시-2-((4-메톡시-벤젠술포닐)-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필]아미노)-아세트아미드;

2-(R)-N-히드록시-2-[(메톡시벤젠술포닐)(3-모르폴린-4-일-[3-옥소프로필]아미노)-4-(모르폴린-4-일)부티르아미드;

[4-N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-류실-L-알라닌 에틸 에스테르;

[4-N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-3(RS)-아미노라우로락탐;

N^a -[4-(N-벤질옥시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]- N^o -(N-벤질옥시카르보닐글리실)-L-리실-L-알라닌 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실글리신 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실글리신 이소펜틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-발릴글리신 에틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실글리신 에틸아미드;

N^a -[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]- N^o -tert. 부톡시카르보닐-L-리실글리신 에틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-O-메틸-L-티로시닐글리신 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-O-메틸-L-티로시닐글리신 에틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실-L-알라닌 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실글리신 이소펜틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-프로필숙시닐]-L-류실글리신 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-sec. 부틸숙시닐]-L-류실글리신 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-L-류실-L-알라닌;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실글리신 메틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실사르콘신 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류실-L-프롤린 에틸 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류신-L-알라닌 이소프로필 에스테르;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류신-2-옥소프로필아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류신-2-메톡시에틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-류신-2,2-디메톡시에틸아미드;

N^a -[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]- N^o -글리실-L-리신 메틸아미드;

N^a -[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]- N^o -(4-카르복시벤조일)-L-리실-L-알라닌 에틸 에스테르;

N^a -[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]- N^o -(4-카르복시벤조일)-L-리실-L-알린;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-이소부틸숙시닐]-3(RS)-아미노옥타히드로-2H-아조닌-2-온;

[4-(N-히드록시아미노)-3(S)-메틸-2(R)-이소부틸-숙시닐]-L-류실글리신 에틸 에스테르;

[(3-아미노프탈이미도)메틸][(RS)-4-메틸-2-[(S)-3-메틸-1-(메틸카르바모일)부틸]카르바모일]펜틸]포스핀산;

[(RS)-4-메틸-2-[(S)-3-메틸-1-(메틸-카르바모일)부틸]카르바모일]펜틸](1,8-나프탈렌디카르복시미도메틸)포스핀산;

[(R 또는 S)-4-메틸-2-[(R 또는 S)-2-옥소-3-아자시클로트리데실]카르바모일]펜틸](1,8-나프탈렌디카르복시미도메틸)포스핀산;

N-[N-[(R 또는 S)-2-[[[N-[1-(벤질옥시)카르보닐]-L-프롤릴]-L-류실]아미노]메틸]히드록시포스포닐]-메틸]-4-메틸발레릴]-L-류실]-L-알라닌;

[[1,4-디히드로-2,4-디옥소-3(2H)-퀴나졸리닐]-메틸][(R 또는 S)-4-메틸-2-[(R 또는 S)-2-옥소-3-아자시클로트리데실]카르바모일]펜틸]포스핀산;

N^2 -[(R)-히드록시카르바모일메틸]-4-메틸발레릴]- N^1 ,3-디메틸-L-발린아미드;
 N^2 -[2(R 또는 S)-[[[(5-브로모-2,3-디히드로-6-히드록시)-1,3-디옥소-1H-벤즈[d,e]이소퀴놀-2-일)메틸]-[(히드록시)포스포닐]메틸]-4-메틸발레릴]- N^1 ,3-디메틸-L-발린아미드;
 N^2 -[(R 또는 S)-[(R)-(아미노)[[(5-브로모-2,3-디히드로-6-히드록시)-1,3-디옥소-1H-벤즈[d,e]이소퀴놀-2-일)메틸](히드록시)포스포닐]메틸]-4-메틸발레릴]- N^3 ,1-디메틸-L-발린아미드 히드로브로마이드;
 N^2 -[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)에틸]-4-메틸발레릴]- N^1 ,3-디메틸발린아미드;
 N^2 -[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-프탈이미도에틸]-4-메틸발레릴]- N^1 ,3-디메틸-L-발린아미드;
 N^2 -[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-4-(메톡시-카르보닐)부틸]-4-메틸발레릴]- N^1 ,3-디메틸-L-발린아미드;
 M^2 -[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-4-페닐-부틸]-4-메틸발레릴]- N^1 ,3-디메틸-L-발린아미드;
 N^2 -[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-숙신이미도에틸]-4-메틸발레릴]- N^1 ,3-디메틸-L-발린아미드;
4-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-프탈이미도에틸]-4-메틸발레릴]모르폴린;
4-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-프탈이미도에틸]-4-메틸발레릴]테트라히드로-1,4-티아진;
1-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-프탈이미도에틸]-4-메틸발레릴]-4-피페리딘올;
1-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(1,2-디메틸-3,5-디옥소-1,2,4-트리아졸리딘-4-일)에틸]-4-메틸발레릴]피페리딘;
4-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3-메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]-4-메틸발레릴]테트라히드로-1,4-티아진;
헥사히드로-2-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-프탈이미도에틸]-4-메틸발레릴]-N-메틸-3(S)-피리다진카복사미드;
1-[2(R)-(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]-4-메틸발레릴]-4-피페리딘올;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R 또는 S)-헵틸숙시닐]-L-류실-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R 또는 S)-노닐숙시닐]-L-류실-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R 또는 S)-헵틸-3(S)-메틸숙시닐]-L-류실-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸-3(R 또는 S)-(프탈이미도메틸)숙시닐]-L-류실-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-노닐숙시닐]-L-tert. 부틸글리신 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-페닐알라닌 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸-3(R 또는 S)-프탈이미도메틸)숙시닐]-L-tert. 부틸글리신 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸-3(R 또는 S)-(3-페닐프로필)-숙시닐]-L-류실-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-류신 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-류신 네오펜틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-알라닐-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-(N^6 -프탈로일)-리실-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-운데실숙시닐]-L-류실-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-페닐알라닐-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-노날릴-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-페닐알라닌 tert. 부틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-tert 부틸글리신 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-네오펜틸글리신 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-호모페닐알라닐-L-류신 에틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-헵틸숙시닐]-L-시클로헥실알라닌 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소옥틸숙시닐]-L-페닐알라닌 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸숙시닐]-L-네오펜틸글리신 메틸아미드;
[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸숙시닐]-D 또는 L)- β , β -디메틸페닐알라닌 메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸숙시닐]-(D 또는 L)-트레오-β-메틸페닐알라닌 메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸숙시닐]-DL-에르트로-β-메틸페닐알라닌 메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R)-헵틸-3(R 또는 S)-[(3-메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]숙시닐]-L-류실-L-류신 메틸아미드;
 N2-[3-시클로부틸-2(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-메틸]-프로피오닐]-N1,3-디메틸-L-발린아미드;
 N2-[3-시클로프로필-2(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-메틸]-프로피오닐]-N1,3-디메틸-L-발린아미드;
 N2-[3-시클로펜틸-2(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-메틸]-프로피오닐]-N 1,3-디메틸-L-발린아미드;
 N2-[3-시클로프로필-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-N1,3-디메틸-L-발린아미드;
 N2-[3-시클로프로필-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-4-페닐부틸]프로피오닐]-N1,3-디메틸-L-발린아미드;
 N2-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-4-페닐부틸]프로피오닐]-N1,3-디메틸-L-발린아미드;
 N2-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-4-페닐부틸]프로피오닐]-N1,3-디메틸-L-발린아미드;
 1-[3-시클로프로필-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]피페리딘;
 1-[3-시클로프로필-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-4-피페리디놀;
 1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]피페리딘;
 1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-4-피페리디놀;
 1-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-4-피페리디놀;
 1-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]피페리딘;
 3-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-3-아자비시클로[3.2.2]노난;
 3-[3-시클로프로필-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-3-아자비시클로[3.2.2]노난;
 3-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-3-아자비시클로[3.2.2]노난;
 1-[3-시클로헥실-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]피페리딘;
 4-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]테트라히드로-1,4-티아진;
 4-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]테트라히드로-1,4-티아진 S,S-디옥사이드;
 4-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]테트라히드로-1,4-티아진;
 3-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-5,5-디메틸-N-프로필-[4(R)-티아졸리딘카르복사미드;
 4-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]모르폴린;
 3-[3-시클로펜틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-N,5,5-트리메틸-4(R)-티아졸리딘카르복사미드;
 4-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-4-페닐피페라진;
 4-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]모르폴린;
 1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-[(히드록시-카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]피롤리딘;

8-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데칸;

1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]-4-메톡시피페리딘;

1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]옥타히드로아조신;

1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(5,5-디메틸-2,4-디옥소-3-옥사졸리디닐)에틸]프로피오닐]피페리딘;

1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]프로피오닐]헥사히드로아제핀;

1-[3-시클로부틸-2(R)-[2-(헥사히드로-1,3-디옥소-피라졸로[1,2-a][1,2,4]트리아졸-2-일)-1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)에틸]프로피오닐]피페리딘;

1-[3-시클로부틸-2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-프탈이미도에틸]프로피오닐]피페리딘;

2-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-4-페닐부틸]노나노일]-헥사히드로-N-메틸-3(S)-피리다진카르복사미드;

N-시클로헥실-헥사히드로-2-[2(R)-[1(RS)-(히드록시카르바모일)-4-페닐부틸]노나노일]-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R)-[1(RS)-(히드록시카르바모일)-4-페닐부틸]노나노일]-N-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리디닐)-3(S)-피리다진카르복사미드;

1-[2(R)-[1(R 또는 S)-히드록시카르바모일]-4-페닐부틸]노나노일]피페리딘;

N2-[2(R)-[1(RS)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]노나노일]-N1-메틸-L-프롤린아미드;

1-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]노나노일]피페리딘;

헥사히드로-2-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]노나노일]-N-메틸-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)3-페닐프로필]운데카노일]-N-메틸-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)-3-페닐프로필]운데카노일]-N-메톡시-N-메틸-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)-3-페닐프로필]-운데카노일]-N-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딘일)-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)에틸]운데카노일]-N-메틸-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)-3-페닐프로필]노나노일]-N-메틸-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)에틸]노나노일]-N-메틸-3(S)-피리다진카르복사미드;

1-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)에틸]운데카노일]피페리딘;

1-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)-3-페닐프로필]운데카노일]피페리딘;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)-3-페닐프로필]-운데카노일]-N-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딘일)-3(S)-피리다진카르복사미드;

헥사히드로-2-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)에틸]운데카노일]-N-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딘일)-3(S)-피리다진카르복사미드;

1-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)-4-페닐부틸]운데카노일]-피페리딘;

4-[2(R 또는 S)-[1(S)-(히드록시카르바모일)-4-페닐부틸]운데카노일]모르폴린;

1-(벤질옥시카르보닐)-헥사히드로-2-[2(R)-[1(R 또는 S)-(히드록시카르바모일)-4-페닐부틸]노나노일]-N-(α (S)-메틸벤질)-3(S)-피리다진카르복사미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-5-(카르복시)펜타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(프로필아미노)-6-(옥소)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸

아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-(6RS)-6-(히드록시)헵타노일]-L-페닐알라닌
N-메틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(히드록시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2'R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(4'-옥소부틸아미노)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

2(S)-N-2-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(옥소)-6'-(프로필아미노)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[(1'S)-1'-(메틸)-2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[(1'S)-1'-(메틸)-2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(옥소)-6-(프로필아미노)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-[(1'R)-1''-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)메틸-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(옥소)-6-(프로필아미노)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(옥소)-6'-(프로필아미노)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(옥소)-6'-(프로필아미노)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3-시클로헥실프로피온산 N-2-(4'-술파모일)-페닐에틸아미드;

N-[2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6'-(페닐-메톡시)헥사노일]-L-(3,5-디메틸)페닐알라닌 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-메톡시)페녹시]헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-메틸)페녹시]헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(1-옥소)부틸아미노]헥사노일]아미노-3-시클로헥실프로피온산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(2-메틸프로필)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페녹시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-7-(페녹시)헵타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)-페닐에틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-5-(페닐메톡시)펜타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-7-(페닐메톡시)헵타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페닐옥시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-7-[(페닐옥시)헵타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(2-펜에틸아미노)-6'-(옥소)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-메틸페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-클로로페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디

메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(3-메틸페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(카르복시메틸)-6'-[(3-메틸페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-5-(카르복시)펜타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(프로필아미노)-6-(옥소)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(6RS)-6-(히드록시)헵타노일]-L-페닐알라닌

N-메틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(히드록시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2'R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(4'-옥소부틸아미노)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

2(S)-N-2-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(옥소)-6'-(프로필아미노)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[(1'S)-1'-(메틸)-2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[(1'S)-1'-(메틸)-2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(옥소)-6-(프로필아미노)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

(2S)-N-2[(2'R)-[(1'R)-1''-(1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)메틸]-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(옥소)-6-(프로필아미노)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(옥소)-6'-(프로필아미노)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(옥소)-6'-(프로필아미노)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-2'-시클로헥실프로피온산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]-L-(3,5-디메틸)페닐알라닌 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-메톡시)페녹시]헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-메틸)페녹시]헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(1-옥소)부틸아미노]헥사노일]아미노-3-시클로헥실프로피온산 N-2-(4'-술파모일)페닐에틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(메틸)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

(2S)-N-2-[(2'R)-2'-[(1"S)-1''-(2-메틸프로필)-2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페녹시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-7-(페녹시)헵타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-페닐에틸아미드;

(2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-(페닐메톡시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-2-(4'-술파모일)-페닐에틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-5-(페닐메톡시)펜타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-7-(페닐메톡시)헵타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;

N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-6-(페닐옥시)헥사노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 N-[(2R)-2-[2'-(히드록시아미노)-2'-(옥소)에틸]-7-[(페닐옥시)헥타노일]-L-페닐알라닌 N-메틸아미드;
 (2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(2-펜에틸아미노)-6'-(옥소)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;
 (2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-메틸페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;
 (2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(4-클로로페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;
 (2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(3-메틸페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;
 (2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(3-메틸페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;
 (2S)-N-2'-[(2'R)-2'-[2''-(히드록시아미노)-2''-(옥소)에틸]-6'-[(3-메틸페녹시)헥사노일]아미노-3,3-디메틸부탄산 N-메틸아미드;
 (3R, 10S)-5-메틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)헥산산;
 (3R, 10S)-N-히드록시-5-메틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)헥산아미드;
 (3R, 11S)-N-히드록시-5-메틸-3-(10-옥소-1,9-디아자트리시클로[11.6.1.0]에이코사-13(20), 14(19), 15, 17-테트라엔-11-일카르바모일)헥산아미드;
 (3R, 9S)-5-메틸-3-(8-옥소-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12(17), 13, 15-테트라엔-9-일카르바모일)헥산산;
 (3R, 9S)-N-히드록시-5-메틸-3-(8-옥소-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12(17), 13, 15-테트라엔-9-일카르바모일)헥산아미드;
 (10S)-[4-메틸-2-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)펜틸]-(퀴놀린-2-일티오메틸)포스핀산;
 (3R, 10S)-N-히드록시-5-메틸-2-메톡시카르보닐-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)헥산아미드;
 N-(4-메틸-2-카르복시메틸펜타노일)-L-류신-N'-(4-메톡시카르보닐페닐)카르복사미드;
 N-(4-메틸-2-(N"-히드록시카르바모일)메틸펜타노일)-L-류신-N'-(4-메톡시카르보닐페닐)카르복사미드;
 N-(4-메틸-2-(N"-히드록시카르바모일)메틸펜타노일)-L-류신-N'-(4-카르복시페닐)카르복사미드;
 N-(4-메틸-2-(N"-히드록시카르바모일)메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-카르복시페닐)카르복사미드;
 N-(4-메틸-2-(N"-히드록시카르바모일)메틸펜타노일)-L-시클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카르보닐페닐)카르복사미드;
 N-(4-메틸-2-(N"-히드록시카르바모일)메틸펜타노일)-L-t-류신-N'-(4-메톡시카르보닐페닐)카르복사미드;
 (3R, 10S)-6-비페닐-4-일)-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)헥산산;
 (3R, 10S)-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)-5-(티오펜-2-일)펜탄산;
 (3R, 10S)-3-시클로펜틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)프로피온산;
 (3R, 10S)4-시클로펜틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)부탄산;
 (3R, 10S)-4-시클로프로필-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)부탄산;
 (3R, 10S)-5-메틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)헥산산;
 (3R, 10S)-N-히드록시-5-메틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)헥산아미드;
 (3R, 11S)-N-히드록시-5-메틸-3-(10-옥소-1,9-디아자트리시클로[11.6.1.0]에이코사-13(20), 14(19), 15, 17-테트라엔-11-일카르바모일)헥산아미드;
 (3R, 9S)-N-5-메틸-3-(8-옥소-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12(17), 13, 15-테트라엔-9-일카르바모일)헥산산;
 (3R, 9S)-N-히드록시-5-메틸-3-(8-옥소-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12(17), 13, 15-테트라엔-9-일카르바모일)헥산아미드;
 (10S)-2-메르캅토메틸-4-메틸-N-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-

12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)펜탄아미드;

(10S)-2-아세틸티오메틸-4-메틸-N-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)펜탄아미드;

(3R, 10S)-2-(메탄술폰아미도메틸)-5-메틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)핵산산;

(3R, 10S)-2-(3-에틸우레이도메틸)-5-메틸-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-N-히드록시-2-히드록시-5-메틸-3-(8-옥소-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12(17), 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산아미드 또는 그의 (2S, 3R, 9S) 입체이성질체;

(3R, 10S)-N-히드록시-5-메틸-2-메톡시카르보닐-3-(9-옥소-1,8-디아자트리시클로[10.6.1.0]노나데카-12(19), 13(18), 14, 16-테트라엔-10-일카르바모일)핵산아미드;

(3R, 9S)-5-메틸-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-3-시클로부틸메틸-N-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)숙시남산;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-5-페녹시-펜탄산;

(3R, 9S)-5-(4-클로로페녹시)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)펜탄산;

(3R, 9S)-5-(4-클로로페녹시)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)펜탄산 에틸 에스테르;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)펜탄산 에틸 에스테르;

(3R, 9S)-6-(4-히드록시-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-6-피리딘-4-일-핵산산;

(3R, 9S)-6-[4-(3-히드록시-프로폭시)-페닐]-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-5-(4-페녹시-페닐)펜탄산;

(3R, 9S)-6-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-6-[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시페닐]핵산산;

(3R, 9S)-6-(4-메톡시-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-6-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-5-페닐-펜탄산;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-6-페닐-핵산산;

(3R, 9S)-6-(3-히드록시-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-6-[4-(3-피페리딘-1-일프로폭시)페닐]핵산산;

(3R, 9S)-6-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐]-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-6-(4-시아노-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R, 9S)-6-나프탈렌-2-일-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)핵산산;

(3R,9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-6-(4-피롤-1-일)헥산산;

(3R,9S)-6-(4-히드록시-3-메틸-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)헥산산;

(3R,9S)-6-(4-벤질옥시-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)헥산산;

(3R,9S)-6-[4-(4-아미노부톡시-페닐)]-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)헥산산;

(3R,9S)-5-(4-메톡시-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)펜탄산;

(3R,9S)-6-(4-아미노-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)헥산산;

(3R,9S)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)-6-[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]헥산산;

(3R,9S)-6-(4-아세틸아미노-페닐)-3-(8-옥소-4-옥사-1,7-디아자트리시클로[9.6.1.0]옥타데카-11(18), 12, 14, 16-테트라엔-9-일카르바모일)헥산산;

N^{α} -[[3-(N-히드록시카르바모일)-4-메틸티오-2-프로폭시메틸]부틸릴]-N,0-디메틸티로신 아미드;

N^{α} -[[3-(N-히드록시카르바모일)-4-이소프로필티오-2-프로폭시메틸]부틸릴]-N,0-디메틸티로신 아미드;

N^{α} -[[3-(N-히드록시카르바모일)-2-프로필티오]부틸릴]-N,0-디메틸티로신 아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-페닐프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(4-브로모-1,8-나프탈렌-디카르복시미도)프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌 메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(벤질옥시카르보닐아미노)프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌 메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(2-히드록시페닐)프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌 메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(메틸메르캅토)프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(메틸술피닐)프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(메틸술피닐)프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(1,8-나프탈렌디카르복시미도)프로필)-(S)-류실]-(S)-트립토판-N-메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(1,8-나프탈렌디카르복시미도)프로필)-(S)-류실]-(S)-리신-N-메틸아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(1,8-나프탈렌디카르복시미도)프로필)-(S)-류실]-(S)-아미노아자시클로트리데칸-2-온;

N-[N-(1-포스포노-3-(1,8-나프탈렌디카르복시미도)프로필)-(S)-류실]-(S)-리신-N-(아미노에틸)아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(1,8-나프탈렌디카르복시미도)프로필)-(S)-류실]-(S)-리신-N-(에틸피롤리딘)아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-(1,8-나프탈렌디카르복시미도)프로필)-(S)-류실]-(S)-리신-N-(에틸-N-메틸피페라진)아미드;

N-[N-(1-포스포노-3-[8-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4,5]데실])프로필)-(S)-류실]-(S)-페닐알라닌-N-메틸아미드; 및

N-[N-(1-포스포노-3-[8-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4,5]데실])프로필)-(S)-류실]-(S)-리신-N-메틸아미드.

상기 기재된 바와 같이, 다수의 매트릭스 메탈로프로테이나제 자해제가 공지되어 있다. 다수의 자해제가 히드록삼산 기재 화합물 및(또는) 카르복실산 기재 화합물이다. 이러한 화합물 중 대표적인 것은 모든 기재된 화합물이 본 발명의 방법에 사용될 수 있기 때문에 모두 본원에 참고로 인용된 다음 문헌에 기재되어 있다:

미국 특허 제4599361호 (셀 (Searle))

유럽 특허 공개 제2321081호 (아이씨아이 (ICI))

유럽 특허 공개 제0236872호 (로슈 (Roche))

유럽 특허 공개 제0274453호 (벨론 (Bellon))

국제 특허 출원 공개 제90/05716호 (브리티쉬 바이오테크놀로지 (British Biotechnology))

국제 특허 출원 공개 제90/05719호 (브리티쉬 바이오테크놀로지)

국제 특허 출원 공개 제91/02716호 (브리티쉬 바이오테크놀로지)

국제 특허 출원 공개 제92/09563호 (글리코메드 (Glycomed))

미국 특허 제5183900호 (글리코메드)

미국 특허 제5270326호 (글리코메드)

국제 특허 출원 공개 제92/17460호 (스미스-클라인 비참 (Smith-Kline Beecham))

유럽 특허 공개 제0489577호 (셀테크 (Celltech))

유럽 특허 공개 제0489579호 (셀테크)

유럽 특허 공개 제0497192호 (로슈)

미국 특허 제5256657호 (스터링 윈트롭 (Sterling Winthrop))

국제 특허 출원 공개 제92/13831호 (브리티쉬 바이오테크놀로지)

국제 특허 출원 공개 제92/22523호 (리써치 코퍼레이션 테크놀로지스 (Research Corporation Technologies))

국제 특허 출원 공개 제93/09090호 (야마노우찌 (Yamanouchi))

국제 특허 출원 공개 제93/09097호 (산쿄 (Sankyo))

국제 특허 출원 공개 제93/20047호 (브리티쉬 바이오테크놀로지)

국제 특허 출원 공개 제93/24449호 (셀테크)

국제 특허 출원 공개 제93/244호 (셀테크)

유럽 특허 공개 제0574758호 (로슈)

국제 특허 출원 공개 제94/02447호 (브리티쉬 바이오테크놀로지)

국제 특허 출원 공개 제94/02446호 (브리티쉬 바이오테크놀로지)

국제 특허 출원 공개 제97/27174호 (시오노기 (Shionogi)).

본 발명의 방법에 사용하기에 특히 바람직한 화합물 군이 모두 본원에 참고로 인용된 국제 특허 출원 공개 제 95/35275호 및 국제 특허 출원 공개 제95/35276호에 기재되어 있다. 사용하기 위한 이들 중 대표적인 화합물은 다음과 같다:

N-히드록시-2-[[(2-(4-메톡시-페녹시)-에틸)-(톨루엔-4-술포닐)-아미노]-아세트아미드;

N-히드록시-2-[(4-페녹시-에틸)-(톨루엔-4-술포닐)아미노]-아세트아미드;

N-히드록시-2-[(4-메톡시-벤젠술포닐)-노닐-아미노]-아세트아미드;

2-[-데실-(톨루엔-4-술포닐)-아미노]-N-히드록시-아세트아미드;

2-벤질-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-N-히드록시-아세트아미드;

N-히드록시-2-[(2-메톡시-벤질)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-아세트아미드;

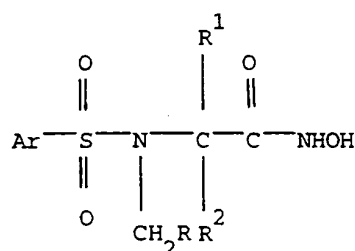
2-[(2-메톡시-벤질)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-N-히드록시-아세트아미드;

N-히드록시-2-[(나프탈렌-2-일-메틸)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-아세트아미드;

2-[(4-클로로-벤질)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-N-히드록시-아세트아미드 및 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제의 다른 종류는 하기 화학식 (5)의 아릴-술포아미드이다.

화학식 5



식 중, Ar은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴이고, R, R¹ 및 R²는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 일치환 및 이치환된 아미노이다. 이러한 화합물은 본원에 참고로 인용된 유럽 특허 제0606046호에 기재되어 있다. 본 방법에 사용하기 위한 구체적인 화합물은 다음과 같다:

N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](이소부틸)아미노]아세트아미드;

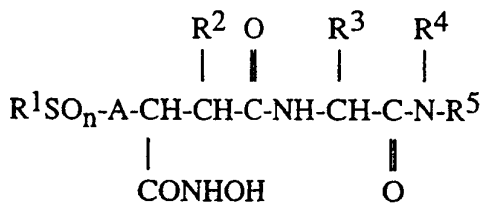
N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](시클로-헥실메틸)아미노]아세트아미드;

N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](시클로-헥실)아미노]아세트아미드;

N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](펜에틸)아미노]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](3-메틸부틸)아미노]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](sec-부틸)아미노]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](tert-부틸)아미노]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](4-플루오로벤질)아미노]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](4-클로로벤질)아미노]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](이소프로필)아미노]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](4-메틸벤질)아미노]아세트아미드;
 4-N-히드록시-카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)-아미노]-1-[디메틸아미노아세틸]-피페리딘 히드로 클로라이드;
 4-N-히드록시-카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)-아미노]-1-[3-피콜릴]-피페리딘 디히드로클로라이드;
 4-N-히드록시-카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)-아미노]-1-[카르보메톡시메틸]-피페리딘 히드로 클로라이드
 4-N-히드록시-카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)-아미노]-1-피페리딘 트리플루오로아세트레이트;
 4-N-히드록시-카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)-아미노]-1-[t-부톡시카르보닐]-피페리딘;
 4-N-히드록시카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)-아미노]-1-[메틸술포닐]-피페리딘;
 N-히드록시카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)-아미노]-1-[4-피콜릴]-피페리딘 히드로클로라이드;
 N-히드록시카르바모일]-4-[[4-메톡시벤젠-술포닐(벤질)아미노]-1-[모르폴리노카르보닐]-피페리딘 히드로클로 라이드; 및
 N-(t-부틸옥시)-2-[[4-메톡시벤젠술포닐(벤질)아미노]-2-[2-(4-모르폴리노)에틸]아세트아미드.
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](이소부틸)-아미노-2-(2-(4-모르폴리노)에틸]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](2-피콜릴)-아미노-2-(2-(4-모르폴리노)에틸]아세트아미드 디히드로-클 로라이드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐]-[3-피콜릴]아미노]-2-[2-(4-모르폴리노)에틸]아세트아미드 디히드로클 로라이드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](2-메틸-티아졸-4-일메틸)아미노]-2-[2-(4-모르폴리노)에틸]아세트아미 드 디히드로클로라이드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐]벤질]아미노]-2-[2-(4-티오모르폴리노)에틸]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](벤질)아미노]-2-[2-(4-메틸티아졸-4-일메틸]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐(벤질)아미노]-2-[(6-클로로피페로닐]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐(벤질)아미노]-2-[(1-피라졸릴)메틸]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐(3-피콜릴)아미노]-2-[3-피콜릴]아세트아미드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐(벤질)-아미노]-2-[(1-메틸-4-이미다졸릴)메틸]아세트아미드 히드로클로라 이드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐(이소부틸)아미노]-2-[(1-메틸-4-이미다졸릴)메틸]아세트아미드 히드로클 로라이드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](3-피콜릴)아미노]-2-[(1-메틸-4-이미다졸릴)메틸]아세트아미드 히드로 클로라이드;
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐(2-피콜릴)아미노]-2-[(1-메틸-4-이미다졸릴)메틸]-아세트아미드 히드로 클로라이드; 및
 N-히드록시-2-[[4-메톡시벤젠술포닐](2-메틸티아졸-4-일메틸)아미노]-2-[(1-메틸-4-이미다졸릴)메틸]아세트 아미드 히드로클로라이드.

작은 펩티드 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제의 다른 군이 (본원에 참고로 인용된) 미국 특허 제 5,270,326호, 제5,530,161호, 제5,525,629호 및 제5,304,604호에 기재되어 있다. 이 화합물들은 히드록 삼산, 예를 들어 하기 화학식 (6)의 화합물이다.

화학식 6



식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 알킬일 수 있으며, A는 탄화수소 사슬을 포함하고, n은 0 내지 20이다. 본 방법에 사용하기 위한 대표적인 화합물은 다음과 같다:

- N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-D-트립토판 메틸아미드;
 N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-N-메틸-L-트립토판 메틸아미드;
 N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-L-3-(2-나프틸)-알라닌 메틸아미드;
 N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-L-트립토판 2-히드록시에틸아미드;
 N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-L-트립토판 아밀아미드;
 N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-L-트립토판 피페리딘아미드;
 N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-L-트립토판 도데실아미드;
 N-[2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-L-트립토판(S)-메틸벤질아미드;
 N-[L-2-이소부틸-3-(N'-히드록시카르보닐아미도)-프로파노일]-L-트립토판(6-페닐메톡시카르보닐-아미노-헥실-1)아미드;
 2S-히드록시-3R-[1S-(3-메톡시-2,2-디메틸-프로필카르바모일)-2,2-디메틸-프로필카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필카르바모일]-6-(4-클로로)페닐-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필-카르바모일]옥타노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(피리딘-2-일메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필-카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(피리딘-3-일메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필-카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(피리딘-4-일메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필-카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필카르바모일]-4-메톡시-부타노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필카르바모일]-4-벤질옥시-부타노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필카르바모일]-4-벤질티오-부타노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-부텐-3-일카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(tert-부틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필-카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(N,N-디메틸-카르바모일)-2,2-디메틸-프로필-카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필카르바모일)-2,2-디메틸-프로필카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-프로필카르바모일]-6-페닐-헥사노히드록삼산;
 2S-히드록시-3R-[1S-(메틸카르바모일)-2,2-디메틸-부틸카르바모일]-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-히드록시에틸)-아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라니닐-프롤린;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라니닐-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라니닐-D-프롤리놀;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라니닐-L-프롤리놀;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(5-N-메틸-펜틸카르복사미드)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-에틸티오에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-메톡시에틸)아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-N-아세틸에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(3-(2-피롤리돈)프로필)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(3-(2-피롤리돈)프로필)아미드 나트륨염;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-아세톡시에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(3-(2-피롤리돈)프로필)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸-N-(2-히드록시에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-히드록시에틸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-D-프롤리놀;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(3-(2-피롤리돈)프로필)아미드 나트륨염;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(3-(2-피롤리돈)프로필)아미드 또는 그 염;
 N^2 -[4-(N-히드록시아미노)-3S-(4-히드록시페닐티오메틸)-2R-이소부틸숙시닐]- N^6 -tert-부틸옥시카르보닐-L-리신- N^1 -메틸아미드;
 N^2 -[4-(N-히드록시아미노)-3S-(4-히드록시페닐티오메틸)-2R-이소부틸숙시닐]- N^6 -tert-부틸옥시카르보닐- N^6 -(4-히드록시페닐티오메틸)-L-리신- N^1 -메틸아미드;
 N^2 -[4-(N-히드록시아미노)-3S-(2-티에닐티오메틸)-2R-이소부틸숙시닐]- N^6 -tert-부틸옥시카르보닐-L-리신- N^1 -메틸아미드;
 N^2 -[4-(N-히드록시아미노)-3S-(4-히드록시페닐티오메틸)-2R-이소부틸숙시닐]-O-tert-부틸-L-트레오닌- N^1 -메틸아미드;
 N^2 -[4-(N-히드록시아미노)-3S-(4-히드록시페닐티오메틸)-2R-이소부틸숙시닐]-L-글루타민- N^1, N^5 -디메틸아미드;
 N^2 -[4-(N-히드록시아미노)-3S-(4-히드록시페닐술폰메틸)-2R-이소부틸숙시닐]- N^6 -아세틸-L-리신- N^1 -메틸아미드;
 3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-2S-2-프로펜일-헥사노히드록삼산;
 3R-(1-S-메틸카르바모일-2-티엔-2-일-에틸카르바모일)-5-메틸-2S-2-프로펜일-헥사노히드록삼산;
 3R-(3-메틸-1S-메틸카르바모일-부틸카르바모일)-5-메틸-2S-2-프로펜일-헥사노히드록삼산;
 2S-[1S-메틸카르바모일-2-옥사디아졸-5-일-에틸카르바모일)-5-메틸-2S-2-프로펜일-헥사노히드록삼산;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-옥시메틸카르복실산)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-옥시메틸카르복시-N-메틸아미드)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-옥시메틸카르복시-베타-알라닌)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-옥시메틸카르복시글리신)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-옥시메틸카르복시-N-벤질아미드)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-시아노)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-아세트아미도)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-(4-옥시메틸카르복사미드)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(2-티에닐티오메틸숙시닐)-L-(4-N-아세틸아미노)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(2-티에닐티오메틸숙시닐)-L-(4-N-메틸숙시닐아미드)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(4-아미노페닐티오메틸)-숙시닐]-L-(4-N-(메틸숙시닐아미드)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(4-아미노페닐티오메틸숙시닐)-L-(4-N-(4-(4-옥소부탄산)아미노페닐알라닌-N-메틸아미드);
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(4-히드록시페닐티오메틸)-숙시닐]-L-(4-N-메틸숙시닐아미도)페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(4-히드록시페닐티오메틸)-숙시닐]-L-(4-N-(4-(4-옥소부탄산)아미노페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(2-티에닐티오메틸)-숙시닐]-L-(4-옥시메틸카르복시메틸)페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(2-티에닐티오메틸)-숙시닐]-L-(4-N-(옥시메틸카르복실산)페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(2-티에닐티오메틸)-숙시닐]-L-4-옥시메틸카르복시글리실 메틸 에스테르)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(2-티에닐티오메틸)-숙시닐]-L-4-옥시메틸카르복시글리신)페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸-숙시닐]-L-4-(옥시메틸카르복시글리실메틸 에스테르)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸)-숙시닐]-L-4-(옥시메틸카르복시글리신)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-4-옥시메틸니트릴)-페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-3-(1-(2-메틸옥시카르보닐)-에틸)-4-메톡시페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-3-(히드록시메틸)-4-메톡시페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-3-메틸-4-메톡시페닐알라닌-N-메틸아미드;

2-[벤질-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-N-히드록시-아세트아미드;

N-히드록시-2-[(2-메톡시-벤질)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-아세트아미드;

2-[(2-메톡시-벤질)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-N-히드록시-아세트아미드;

N-히드록시-2-[(나프탈렌-2-일-메틸)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-아세트아미드;

2-[(4-클로로-벤질)-(옥탄-1-술포닐)-아미노]-N-히드록시-아세트아미드;

N^2 -[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-류신- N^1 -메틸아미드;

N^2 -[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-5-메틸-L-글루탐산- N^1 -메틸아미드;

N^2 -[3S-히드록시-4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌- N^1 -메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(티에닐티오메틸)숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-페닐티오메틸)숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;

2S-(4-메톡시페닐술폰아닐메틸)-3R-(2-페닐-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(3-클로로페닐술폰아닐메틸)-3R-(2-페닐-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(페닐술폰아닐메틸)-3R-(2-페닐-1S-(피리드-3-일메틸카르바모일)-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(3-메틸페닐술폰아닐메틸)-3R-(2-페닐-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(티엔-2-일술폰아닐메틸)-3R-(2-(4-카르복시메톡시페닐)-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(티엔-2-일술폰아닐메틸)-3R-(2-페닐-1S-(피리드-3-일메틸카르바모일)-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(4-히드록시페닐술폰아닐메틸)-3R-(2-페닐-1S-(피리드-3-일메틸카르바모일)-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(티엔-2-일술폰아닐메틸)-3R-(2-나프-2-일-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(4-히드록시페닐술폰아닐메틸)-3R-(2R-히드록시-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(4-히드록시페닐술폰아닐메틸)-3R-(5-아세트아미도-1S-메틸카르바모일-펜틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(4-히드록시페닐술폰아닐메틸)-3R-(3-[1,1-디메틸에톡시카르보닐]-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(티엔-2-일술폰아닐메틸)-3R-(2-페닐-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

3S-(2-[4-아세트아미도-페닐]-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

2S-(4-프탈이미도-부틸)-3R-(3-메틸-1S-메톡시카르보닐메틸카르바모일-부틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;

3R-(2-[4-메톡시-페닐]-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-2S,5-메틸-헥사노히드록삼산;

3R-(2-페닐-1S-[2-옥소-피롤리드-1-일]-프로필카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 3R-(2-[4-메톡시-페닐]-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 3R-(2-페닐-1S-[피리드-3-일메틸카르바모일]-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 3R-(2,2-디메틸-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 이소부틸말로노일-L-알라닌-푸르푸릴아미드 히드록사메이트;
 2-이소부틸-3-카르보닐-3'-(4-아세틸아닐린)프로피온산;
 N-벤질옥시카르보닐- α -포스포노글리실-L-알라닌 푸르푸릴아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(페닐티오메틸)숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(4-메톡시페닐티오메틸)-숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(4-히드록시페닐티오메틸)-숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(2,4-디메틸페닐티오메틸)-숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(3-브로모페닐티오메틸)-숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(3-클로로페닐티오메틸)-숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(3-메틸페닐티오메틸)-숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(4-(N-아세틸)-아미노-페닐티오메틸)숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-페닐술피닐메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸아미드;
 3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-2S-페닐술팜닐메틸-헥사노히드록삼산;
 3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-2S-(티엔-2-일술팜닐메틸)-헥사노히드록삼산;
 2S-(4-메톡시-페닐술팜닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(4-아미노-페닐술팜닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(메틸술팜닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(아세틸술팜닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(벤질술팜닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(tert-부틸술팜닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-티오메틸-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(4-히드록시-페닐술팜닐메틸)-3R-(2-tert-부톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(4-히드록시-페닐술피닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 2S-(4-히드록시-페닐술폰닐메틸)-3R-(3-메톡시카르보닐-1S-메틸카르바모일-프로필카르바모일)-5-메틸-헥사노히드록삼산;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[1-(2-아미노에틸)-피롤리딘]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[1-(3-아미노프로필)-2(RS)-메틸피페리딘]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[2-(2-아미노에틸)-1-메틸피롤]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(3-아미노메틸피리딘)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-아미노메틸피리딘)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(4-아미노메틸피리딘)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(1-(3-아미노프로필)-이미다졸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(RS)-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(2-아미노메틸벤즈이미다졸)아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-메틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[4-(2-아미노에틸)-모르폴리노]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[4-(2-아미노에틸)-모르폴린]아미드;
 [4-(N-히드록시아미노)-2(R,S)-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[2-(2-아미노에틸)-피리딘]아미드;

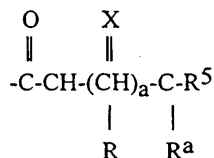
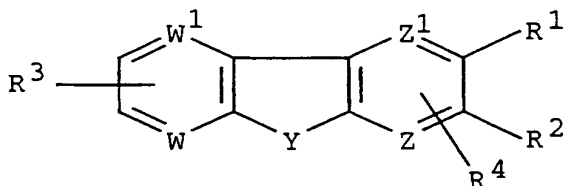
[4-(N-히드록시아미노)-2(R,S)-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[4-(2-아미노프로필)-모르폴린]아미드;

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-(3-아미노메틸피리딘)아미드 히드로클로라이드;
및

[4-(N-히드록시아미노)-2R-이소부틸숙시닐]-L-페닐알라닌-N-[4-(2-아미노에틸)-모르폴린]아미드 히드로클로라이드.

바람직한 실시태양에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제인 트리스클릭 부티르산 유도체는 본 발명에 따라 심부전증 및 심확장증의 치료 또는 예방에 사용된다. 트리스클릭 부티르산 유도체, 그의 상응하는 이성질체 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 바람직한 군은 하기 화학식 (7)으로 정의된다.

화학식 7



식 중, R^1 또는 R^2 는

{여기서, X는 O, N-OR⁶ [R⁶는 수소, $-(\text{CH}_2)_n$ -아릴, 알킬 또는 N-N-R⁶

$-(\text{CH}_2)_n$ -시클로알킬 (n은 0 또는 정수 1 내지 5임)임} 또는 R^{6a} [R⁶ 및 R^{6a}는 각각 동일하거나 상이하
며, 각각 상기 R⁶에 정의된 바와 같음]이고; R 및 R^a는 각각 동일하거나 상이하며, 각각 수소, $-(\text{CH}_2)_n$ -아릴,
 $-(\text{CH}_2)_n$ -헤테로아릴 (n은 위에서 정의된 바와 같음), $-(\text{CH}_2)_p$ -R⁷-(CH₂)_q-아릴, $-(\text{CH}_2)_p$ -R⁷-(CH₂)_q-헤테로아릴
(여기서, R⁷은 0 또는 S이고, p 또는 q는 각각 0 또는 정수 1 내지 5이고, p + q의 합은 정수 5임), 알킬,
 $-(\text{CH}_2)_n$ -시클로알킬 (n은 위에서 정의된 바와 같음) 또는 $-(\text{CH}_2)_r$ -NH₂ (r은 정수 1 내지 9임)이고; a는 0 또

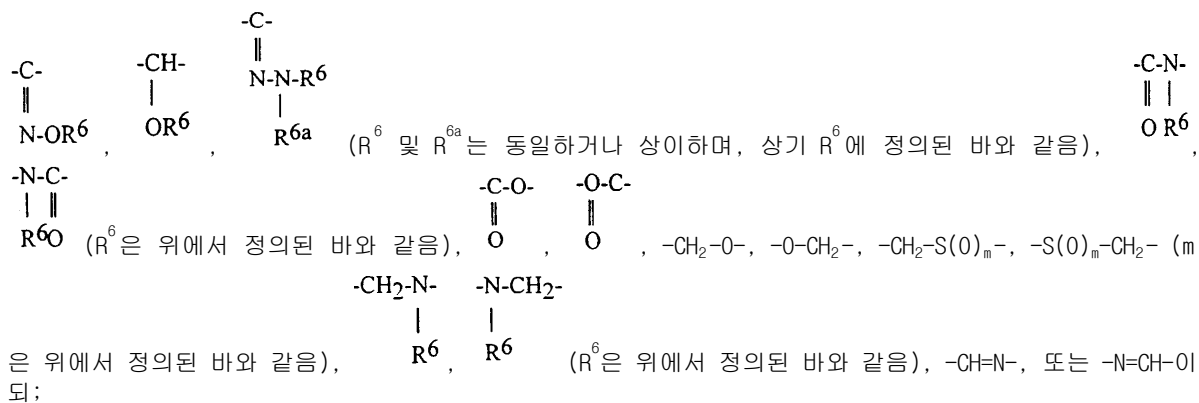
는 정수 1 내지 3이고; R⁵는 OH, OR⁶, 또는 NH-OR⁶ (R⁶ 및 R^{6a}는 각각 동일하거나 상이하며, 상기 R⁶
에 정의된 바와 같음)임}이고;

R³ 및 R⁴는 각각 동일하거나 상이하며, 각각 수소, 알킬, NO₂, 할로겐, OR⁶, CN, CO₂R⁶, SO₃R⁶, CHO, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}-\text{R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} -(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$ (R⁶는 위에서 정의된 바와 같음), R^{6a} 또는 $\begin{array}{c} -(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$ (R⁶ 및 R^{6a}는 각각 동일하거나 상이하
며, 각각 상기 R⁶에 정의된 바와 같음)이고;

W, W¹, Z 및 Z¹는 각각 동일하거나 상이하며, 각각 CR³ (R³은 위에서 정의된 바와 같음) 또는 N (단, W 또는
W¹ 중 하나만이 N이고(이거나) Z 또는 Z¹ 중 하나만이 N임)이고;

$\begin{array}{c} -\text{N}- \\ | \\ \text{R} \end{array}$ (R은 위에서 정의된 바와 같음), -O-, -S-(O)_m- (m은 0 또는 정수 1 또는 2임), -CH₂-, $\begin{array}{c} -\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$,



단, X가 0인 경우, R⁵는 NH-OR⁶가 아니고, R 또는 R^a 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

이 종류 중 대표적인 화합물은 다음과 같다:

4-디벤조푸란-2-일-4-히드록시이미노-부티르산; 2-(2-디벤조푸란-2-일-2-히드록시이미노-에틸)-4-메틸-펜탄산;

2-(2-디벤조푸란-2-일-2-히드록시이미노-에틸)-5-페닐-펜탄산;

4-디벤조푸란-2-일-4-히드록시이미노-2-펜에틸-부티르산;

5-(4-클로로-페닐)-2-(2-디벤조푸란-2-일-2-히드록시이미노-에틸)-펜탄산;

2-(2-디벤조푸란-2-일-2-히드록시이미노-에틸)-5-(4-플루오로-페닐)-펜탄산;

2-(2-디벤조푸란-2-일-2-히드록시이미노-에틸)-5-(4-메톡시-페닐)-펜탄산;

2-(2-디벤조푸란-2-일-2-히드록시이미노-에틸)-5-p-톨릴-펜탄산;

3-(디벤조푸란-2-일-히드록시이미노-메틸)-5-메틸-헥산산;

3-(디벤조푸란-2-일-히드록시이미노-메틸)-6-페닐-헥산산;

3-(디벤조푸란-2-일-히드록시이미노-메틸)-5-페닐-펜탄산;

6-(4-클로로-페닐)-3-(디벤조푸란-2-일-히드록시이미노-메틸)-헥산산;

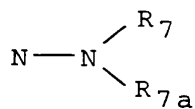
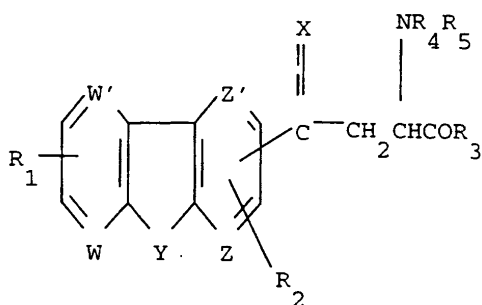
3-(디벤조푸란-2-일-히드록시이미노-메틸)-6-(4-플루오로-페닐)헥산산;

3-(디벤조푸란-2-일-히드록시이미노-메틸)-6-(4-메톡시페닐)헥산산; 및

3-(디벤조푸란-2-일-히드록시이미노-메틸)-6-p-톨릴-헥산산과 그의 상응하는 이성질체 또는 그의 제약상 허용 가능한 염.

α-아미노 치환체를 갖는 트리시클릭 부티르산 및 그의 제약상 허용가능한 염, 이성질체, 입체이성질체 및 용 매화물은 하기 화학식 (8)에 의해 정의된다.

화학식 8



식 중, X는 0, NOR₀, S, OH, SH, 또는 이고;

R₇ 및 R_{7a}는 독립적으로 수소, C₁-C₂₀ 알킬 또는 치환된 C₁-C₂₀ 알킬, (CH₂)₀₋₆-아릴, (CH₂)₀₋₆-헤테로아릴 또는

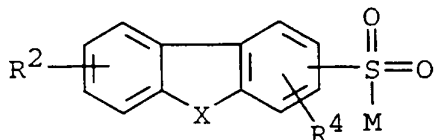
(S)-2-[(비페닐-4-카르보닐)-아미노]-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-부티르산;

(S)-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-2-(옥타노일아미노)-부티르산; 및

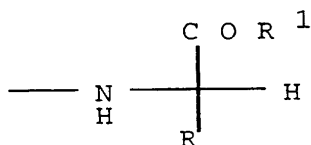
(S)-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-2-(도데카노일아미노)-부티르산.

트리시클릭 술폰아미드 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제에는 하기 화학식 (9)의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 아마이드 및 프로드럭이 있다.

화학식 9



식 중, M은 하기 구조를 갖는 천연 (L) 알파 아미노산 유도체이고,



X는 O, S, S(O)_n, CH₂, CO 또는 NH이고;

R은 천연 알파 아미노산의 측쇄이고;

R¹은 C₁-C₅ 알콕시, 히드록시 또는 -NHOR⁵이고;

R² 및 R⁴는 독립적으로 수소, -C₁-C₅ 알킬, -NO₂, 할로겐, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -SO₃R⁵, -CHO, -COR⁵, -CONR⁵R⁶, -(CH₂)_nNR⁵R⁶, -CF₃ 또는 -NHCOR⁵이고;

R⁵ 및 R⁶ 각각은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₅ 알킬이고;

n은 0 내지 2이다.

이러한 종류 중 대표적인 화합물은 다음과 같다:

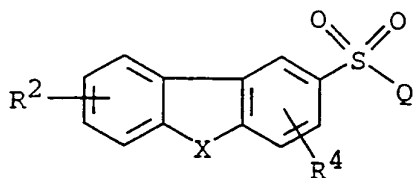
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-4-메틸-펜탄산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메틸-펜탄산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-페닐-프로피온산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-프로피온산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메틸-부티르산;
- (디벤조푸란-2-술포닐아미노)-아세트산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-숙신산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-트리틸술파닐-프로피온산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메르캅토-프로피온산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메틸-펜탄산 히드록시아미드;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-4-메틸-펜탄산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메틸-펜탄산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-페닐-프로피온산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-프로피온산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메틸-부티르산;
- (디벤조푸란-2-술포닐아미노)-아세트산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-숙신산;
- (L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-트리틸술파닐-프로피온산;

(L)-2-(디벤조푸란-2-술폰아미노)-3-메르캅토-프로피온산; 및

(L)-2-(디벤조푸란-2-술폰아미노)-3-메틸-펜탄산 히드록시아미드.

추가로 트리시클릭 술폰아미드 및 그의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 아마이드 및 프로드럭은 하기 화학식 (10)으로 정의된다.

화학식 10



식 중, Q는 비천연 아미노산이고;

X는 O, S, S(O)_n, CH₂, CO 또는 NH이고;

R² 및 R⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₅ 알킬, -NO₂, 할로겐, -OR⁵, -CN, -CO₂R⁵, -SO₃R⁵, -CHO, -COR⁵, -CONR⁵R⁶, -(CH₂)_nNR⁵R⁶, -CF₃ 또는 -NHCOR⁵이고;

R⁵ 및 R⁶ 각각은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₅ 알킬이고;

n은 0 내지 2이다.

이러한 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다:

(S)-2-(디벤조푸란-2-술폰아미노)-4-페닐-부티르산;

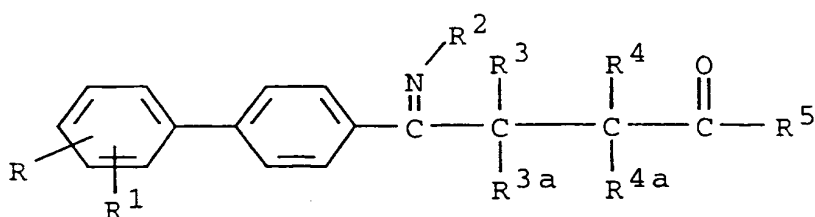
2(S)-3-[(디벤조푸란-2-술폰아미노)-메틸]-5-메틸-헥산산;

(S)-2-(디벤조푸란-2-술폰아미노)-4-페닐-부티르산; 및

2(S)-3-[(디벤조푸란-2-술폰아미노)-메틸]-5-메틸-헥산산.

스타틴과 배합되어 심부전증 및 심확장증의 치료 및 예방에 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제의 다른 일반적인 종류는 하기 화학식 (11)의 화합물 및 그의 상응하는 이성질체, 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 비페닐 부티르산 유도체이다.

화학식 11



식 중, R 및 R¹는 동일하거나 상이하고 수소, 알킬, 할로겐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, -OR⁶ (R⁶은

수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 시클로알킬임), $\begin{array}{c} \text{-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-O-C-R}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NH-C-R}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-C-R}^6 \end{array}$,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-SR}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-R}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-CH}_2\text{-OR}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-R}^6 \\ | \\ \text{O} \end{array}$ (여기서, R⁶ 및 R^{6a}는 동일하거나 상이하며 상기 R⁶에 정의된 바와 같음), 시클로알킬 또는 헤테로아릴이되, 단 R 및 R¹ 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

$$\begin{array}{c} \text{-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$$
 R^2 는 $-\text{OR}^6$ 또는 R^{6a} (R^6 및 R^{6a} 는 동일하거나 상이하며, 상기 R^6 에 정의된 바와 같음),

R^3 , R^{3a} , R^4 및 R^{4a} 는 동일하거나 상이하며 수소, 불소, 알킬, $-(\text{CH}_2)_n$ -아릴, $-(\text{CH}_2)_n$ -헤테로아릴, $-(\text{CH}_2)_n$ -시클로알킬(여기서, n 은 정수 1 내지 6임), $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -아릴, $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -헤테로아릴(여기서, X는 0, S, SO, SO₂ 또는 NH이고, p 및 q 는 각각 0 또는 정수 1 내지 6이며, $p + q$ 의 합은 6 이하임) 또는

$-(\text{CH}_2)_n$ - R^7 {여기서, R^7 은 N-프탈이미도, N-2,3-나프틸이미도, $-\text{OR}^6$, $\begin{array}{c} \text{-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $-\text{SR}^6$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-R}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-R}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-R}^6 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-N-R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$ (여기서, R^6 및 R^{6a} 는 동일하거나 상이하며, 상기 R^6 에 정의된 바와 같고, n 도 위에서 정의된 바와 같음)임}이고;

R^5 는 OH 또는 SH이되, 단, R^3 , R^{3a} , R^4 및 R^{4a} 는 수소이거나 또는 R^3 , R^{3a} , R^4 또는 R^{4a} 중 하나 이상이 불소이다.

심부전증을 치료 및 예방하기 위해 스타틴과 함께 통상적으로 사용되는 이러한 종류 중 대표적인 화합물은 다음과 같다:

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;
 4-(4'-브로모-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;
 4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-(디메틸히드라조노)-부티르산;
 4-(4'-플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시-부티르산;
 4-(4'-브로모-2'-플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-3-플루오로-4-옥소-부티르산;
 4-(2',4'-디클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;
 4-(2',4'-디플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(3-페닐프로필)-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(2-페닐에틸)-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(3-프탈이미도프로필)-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(페닐티오메틸)-부티르산;
 4-(4'-클로로-2'-플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;
 4-히드록시이미노-4-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-4-일)-부티르산;
 4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-메톡시이미노-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-플루오로-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에틸]-4-히드록시이미노-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(1H-인돌-3-일)메틸-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-메틸-부티르산;
 (±)-2-[2-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-히드록시이미노에틸]-2-플루오로-6-페닐-헥산산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-플루오로-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-벤조[F]이소인돌-2-일)-에틸]-4-히드록시이미노-부티르산;
 (±)-2-[2-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-히드록시이미노에틸]-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-2-플루오로-헥산산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-[2-(페닐-에틸카르바모일)-에틸]-부티르산;
 4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-3,3-디플루오로-4-히드록시이미노-부티르산;
 (±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-3,3-디메틸-2-플루오로-4-히드록시이미노-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2,2-디메틸-3-플루오로-4-히드록시이미노-부티르산;

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2,2-디플루오로-4-히드록시이미노-부티르산; 및

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2,2,3,3-테트라플루오로-4-히드록시이미노-부티르산.

이 군 중 선택된 화합물은 다음으로 구성된다:

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;

4-(4'-브로모-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-(디메틸히드라조노)-부티르산;

4-(4'-플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시-부티르산;

4-(4'-브로모-2'-플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-3-플루오로-4-옥소-부티르산;

4-(2',4'-디클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;

4-(2',4'-디플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(3-페닐프로필)-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(2-페닐에틸)-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(3-프탈이미도프로필)-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(페닐티오에틸)-부티르산;

4-(4'-클로로-2'-플루오로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산;

4-히드록시이미노-4-(4'-트리플루오로메틸-비페닐-4-일)-부티르산;

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-메톡시이미노-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-플루오로-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에틸]-4-히드록시이미노-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-(1H-인돌-3-일)메틸-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-메틸-부티르산;

(±)-2-[2-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-히드록시이미노에틸]-2-플루오로-6-페닐-헥산산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-플루오로-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-벤조[F]이소인돌-2-일)-에틸]-4-히드록시이미노-부티르산;

(±)-2-[2-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2-히드록시이미노에틸]-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-2-플루오로-헥산산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-2-플루오로-2-[2-(페닐-에틸카르바모일)-에틸]-부티르산;

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-3,3-디플루오로-4-히드록시이미노-부티르산;

(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-3,3-디메틸-2-플루오로-4-히드록시이미노-부티르산;

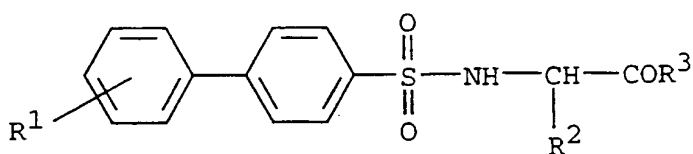
(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2,2-디메틸-3-플루오로-4-히드록시이미노-부티르산;

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2,2-디플루오로-4-히드록시이미노-부티르산; 및

4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-2,2,3,3-테트라플루오로-4-히드록시이미노-부티르산.

비페닐 술폰아미드가 또한 본 방법에 특히 유용하다. 이러한 화합물은 하기 화학식 (12)의 화합물이다.

화학식 12



식 중, R¹은 C₁-C₆ 알킬, 할로, 니트로, NR⁴R⁵, 시아노, OR⁴ 및 COOR⁴이고;

R^2 는 페닐, 치환된 페닐, NR^4R^5 , OR^6 , 카르복시, 카르복사미도, $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$, 티오, 메틸티오, 인돌, 이미다졸 및 프탈이미도로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 페닐 및 치환된 페닐이고;

R^3 은 OH, OC_1-C_6 알킬 또는 $NHOH$ 이고;

R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알카노일이고;

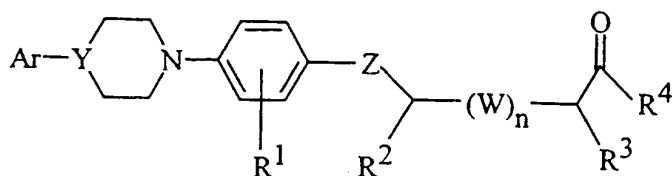
R^5 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 페닐 또는 치환된 페닐이다.

사용될 수 있는 구체적인 화합물에는 R^1 이 4' 위치에 있는 화학식 (12)의 화합물이 있다.

본 방법에 유용한 다른 종류의 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제는 헤테로시클릭 치환된 페닐 부티르산 유도체 및 그의 상응하는 이성질체 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 예를 들어 하기 화학식 (13)으로 정의되는 것이다:

화학식 13



Ar은 페닐,

알킬, NO_2 , 할로겐, OR^5 , CN, CO_2R^5 , SO_3R^5 , CHO, COR^5 , $CONHR^5$, $NHCOR^5$ (여기서, R^5 는 수소 또는 알킬임)로 치환된 페닐, 2-나프틸 또는 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R^1 은 수소, 메틸, 에틸, NO_2 , 할로겐, OR^5 , CN, CO_2R^5 , SO_3R^5 , CHO 또는 COR^5 (R^5 는 위에서 정의된 바와 같음) 중에서 선택되고;

R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, $-(CH_2)_v$ -아릴-, $-(CH_2)_v$ -헤테로아릴-, $-(CH_2)_v$ -시클로알킬(v 는 정수 1 내지 5임), $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -아릴-, $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ -헤테로아릴(X는 O 또는 S이고, p 및 q 는 0 또는 정수 1 내지 5이고, $p + q$ 의 합은 정수 5 이하임), $-(CH_2)_t$ - NR^6R^{6a} (t 는 0 또는 정수 1 내지 9이고, R^6 및 R^{6a} 는 각각 동일하거나 상이하며, 상기 R^5 의 정의와 같음), $-(CH_2)_vSR^5$, $-(CH_2)_vCO_2R^5$, $-(CH_2)_vCONR^6R^{6a}$ (R^6 및 R^{6a} 는 동일하거나 상이하며, 상기 R^5 에 정의된 바와 같고, R^5 및 v 는 정의된 바와 같음) 중에서 선택되고;

R^3 은 추가로 $-(CH_2)_rR^7$ (r 은 정수 1 내지 5이고 R^7 은 1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일, 또는 1,3-디히드로-1,3-디옥소-벤조[f]이소인돌-2-일임)이고;

Y는 CH 또는 N이고;

Z는 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{10} \end{array}$ (R^{10} 은 R^2 및 R^3 에 정의된 바와 같고, 독립적으로 R^2 및 R^3 과 동일하거나 상이하되, 단, Z가

$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{10} \end{array}$ 인 경우 R^4 는 반드시 OH임), $C=O$, $C=NOR^5$ (R^5 는 위에서 정의된 바와 같음), 또는 $C=N-NR^6R^{6a}$ (R^6 및 R^{6a} 는 동일하거나 상이하며 상기 R^5 의 정의와 같음)이고;

W는 $-CHR^5$ (R^5 는 위에서 정의된 바와 같음)이고;

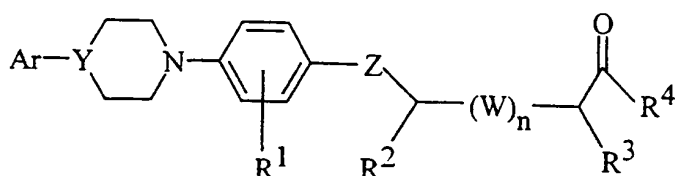
n은 0 또는 정수 1이고;

R^4 는 OH, NR^6R^{6a} (R^6 및 R^{6a} 는 동일하거나 상이하며 상기 R^5 의 정의와 같으며, R^4 가 NR^6R^{6a} 인 경우 Z는 반드시 $C=O$ 임) 또는 $NHOR^9$ (R^9 는 수소, 알킬 또는 벤질임)이다.

특히 바람직한 것은 하기 화학식 (14)을 갖는 MMP 저해제 및 그의 상응하는 이성질체 또는 그의 제약상 허용

가능한 염이다.

화학식 14



Ar은 페닐,

알킬, NO₂, 할로겐, OR⁵, CN, CO₂R⁵, SO₃R⁵, CHO, COR⁵, CONHR⁵, NHCOR⁵ (여기서, R⁵는 수소 또는 알킬임)로 치환된 페닐, 2-나프틸 또는 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R¹은 수소, 메틸, 에틸, NO₂, 할로겐, OR⁵, CN, CO₂R⁵, SO₃R⁵, CHO 또는 COR⁵ (R⁵는 위에서 정의된 바와 같음) 중에서 선택되고;

R² 및 R³은 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, -(CH₂)_v-아릴-, -(CH₂)_v-헤테로아릴-, -(CH₂)_v-시클로알킬 (v는 정수 1 내지 5임), -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-아릴-, -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-헤테로아릴 (X는 O 또는 S이고, p 및 q는 0 또는 정수 1 내지 5이고 p + q의 합은 정수 5 이하임), -(CH₂)_tNR⁶R^{6a} (t는 0 또는 정수 1 내지 9이고, R⁶ 및 R^{6a}는 각각 동일하거나 상이하며, 상기 R⁵의 정의와 같음), -(CH₂)_vSR⁵, -(CH₂)_vCO₂R⁵, -(CH₂)_vCONR⁶R^{6a} (R⁶ 및 R^{6a}는 동일하거나 상이하며, 상기 R⁵의 정의와 같고, R⁵ 및 v는 정의된 바와 같음) 중에서 선택되고;

R³은 추가로 -(CH₂)_rR⁷ (r은 정수 1 내지 5이고 R⁷은 1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일, 또는 1,3-디히드로-1,3-디옥소-벤조[f]이소인돌-2-일임)이고;

Y는 CH 또는 NO이고;

Z는 (R¹⁰은 R² 및 R³에 정의된 바와 같고, 독립적으로 R² 및 R³과 동일하거나 상이하되, 단, Z가 인 경우 R⁴는 반드시 OH임), C=O, C=NOR⁵ (R⁵는 위에서 정의된 바와 같음), 또는 C=N-NR⁶R^{6a} (R⁶ 및 R^{6a}는 동일하거나 상이하며 상기 R⁵의 정의와 같음)이고;

W는 -CHR⁵ (R⁵는 위에서 정의된 바와 같음)이고;

n은 0 또는 정수 1이고;

R⁴는 OH, NR⁶R^{6a} (R⁶ 및 R^{6a}는 동일하거나 상이하며 상기 R⁵의 정의와 같으며, R⁴가 NR⁶R^{6a}인 경우 Z는 반드시 C=O임) 또는 NHOR⁹ (R⁹는 수소, 알킬, 또는 벤질임)이다.

사용되는 바람직한 화합물은 다음과 같다:

4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산;

4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산, 칼륨염;

N-히드록시-4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르아미드;

E/Z-4-히드록시이미노-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산;

E/Z-4-벤질옥시이미노-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산;

4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페라진-1-일)-페닐]-부티르산;

(±)3-메틸-5-옥소-5-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-펜탄산;

4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산;

4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산, 칼륨염;

N-히드록시-4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르아미드;

E/Z-4-히드록시이미노-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산;

E/Z-4-벤질옥시이미노-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산;

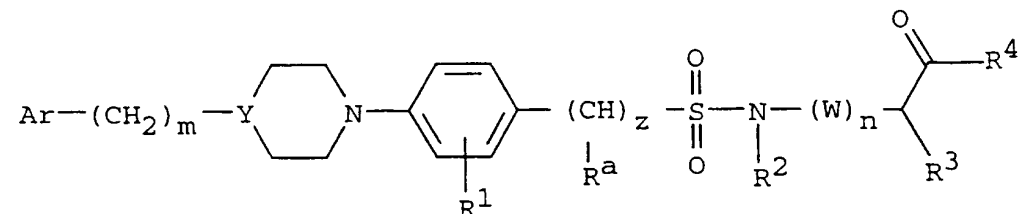
4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페라진-1-일)-페닐]-부티르산; 및

(±)3-메틸-5-옥소-5-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-펜탄산.

한 가지 화합물은 4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]부티르산이다.

술폰아미드 유도체인 유사한 화합물은 하기 화학식 (15)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.

화학식 15



식 중,

Ar은 페닐; 알킬, $-\text{NO}_2$, 할로겐, $-\text{OR}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CONHR}^5$, $-\text{NHR}^5$ 또는 $-\text{NHCOR}^5$ 로 치환된 페닐; 헤테로아릴 또는 2-나프틸 중에서 선택되고;

R^1 은 수소, 메틸, $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$, $-\text{OH}$, 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고;

R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 독립적으로 수소, 알킬, $-(\text{CH}_2)_v$ -아릴, $-(\text{CH}_2)_v$ -헤테로아릴, $-(\text{CH}_2)_v$ -시클로알킬, $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -아릴, $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -헤테로아릴, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{6,6a}$, $-(\text{CH}_2)_v\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_v\text{CONR}^6\text{R}^{6a}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_v\text{SR}^5$ 중에서 선택되고;

m은 0 또는 1이고;

Y는 CH 또는 N이되; 단, m이 1인 경우, Y는 N이 아니고;

z는 0 또는 1이고;

W는 $-\text{CHR}^8$ 이고;

n은 0 또는 1이고;

R^4 는 $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{6,6a}$, 또는 $-\text{NHR}^9$ 이고;

R^5 는 수소 또는 알킬이고;

v는 1 내지 5이고;

X는 0 또는 S이고;

p 및 q는 독립적으로 1 내지 5인데, 단 $p + q$ 는 5 이하이며;

t는 1 내지 9이고;

R^6 및 R^{6a} 는 서로 동일하거나 상이하며 수소 또는 알킬이고;

R^7 은 1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일, 또는 1,3-디히드로-1,3-디옥소-벤조[f]이소인돌-2-일이고;

R^8 은 수소 또는 알킬이고;

R^9 은 수소, 알킬, 또는 벤질이다.

본 방법에 사용하기 위한 구체적인 술폰아미드 유도체는 다음과 같다:

[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술폰아미노]-아세트산;

N-히드록시-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술폰아미노]-아세트아미드;

3-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술폰아미노]-프로피온산;

(R)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술폰아미노]-펜탄산;

(S)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술폰아미노]-펜탄산;

(S)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (R)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (±)-5-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 [4-(4-페닐-피페라진-1-일)-벤젠-술포닐아미노]-아세트산;
 {이소부틸-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-아세트산;
 (S)-4-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-부티르산;
 (R)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-3-트리틸술폰아닐-프로피온산, 나트륨염;
 (R)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산, 이나트륨염, 일수화물;
 (S)-2-[4-[4-(4-히드록시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;
 (S)-2-[4-[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산, 히드로클로라이드;
 (R)-3-메르캅토-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산, 트리플루오르아세트산염;
 (S)-2-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;
 (S)-3-(4-벤질옥시-페닐)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페라진-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-2-[4-[4-(3-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;
 (S)-2-[4-[4-(3-히드록시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산 히드로브로마이드;
 (S)-2-[4-[4-(4-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;
 (R)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 (S)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 (S)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (R)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 [4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-아세트산;
 N-히드록시-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-아세트아미드;
 3-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (R)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 (S)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 (S)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (R)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (±)-5-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 [4-(4-페닐-피페라진-1-일)-벤젠-술포닐아미노]-아세트산;
 {이소부틸-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-아세트산;
 (S)-4-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-부티르산;
 (R)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-3-트리틸술폰아닐-프로피온산, 나트륨염;
 (R)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산, 이나트륨염, 일수화물;
 (S)-2-[4-[4-(4-히드록시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;
 (S)-2-[4-[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산, 히드로클로라이드;
 (R)-3-메르캅토-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산, 트리플루오르아세트산염;
 (S)-2-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;
 (S)-3-(4-벤질옥시-페닐)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (S)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페라진-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;

(S)-2-{4-[-4-(3-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노}-3-페닐-프로피온산;
 (S)-2-{4-[-4-(3-히드록시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노}-3-페닐-프로피온산 히드로브로마이드;
 (S)-2-{4-[-4-(4-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노}-3-페닐-프로피온산;
 (R)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 (S)-4-메틸-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-펜탄산;
 (S)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산;
 (R)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산; 및
 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-프로피온산.
 사용될 수 있는 추가의 구체적인 화합물은 다음과 같다:
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산;
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-페닐-프로피온산;
 3-(4-tert-부톡시-페닐)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-프로피온산;
 (디벤조푸란-2-술포닐아미노)-페닐-아세트산;
 3-tert-부톡시-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-프로피온산;
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피온산;
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-히드록시-프로피온산;
 3-벤질옥시-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-프로피온산;
 6-벤질옥시카르보닐아미노-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-헥산산;
 5-벤질옥시카르보닐아미노-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-펜탄산;
 (디벤조푸란-2-술포닐아미노)-(4-메톡시-페닐)-아세트산;
 3-클로로-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-프로피온산;
 3-(4-벤질옥시-페닐)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-프로피온산;
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-5-p-톨릴-술포닐아미노-펜탄산;
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-4-메르캅토-부티르산;
 3-(4-브로모-페닐)-2-(디벤조푸란-2-술포닐-아미노)-프로피온산;
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-부티르산;
 1-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-시클로프로판-카르복실산;
 3-(4-클로로-페닐)-2-(디벤조푸란-2-술포닐-아미노)-프로피온산;
 2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-(1H-인돌-3-일)-프로피온산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(4-플루오로-벤젠술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(4-메톡시-벤젠술포닐아미노)-헥산산;
 6-(4-브로모-벤젠술포닐아미노)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산;
 6-(2-아세틸아미노-티아졸-5-술포닐아미노)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산;
 6-(4-아세틸아미노-벤젠술포닐아미노)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산;
 6-벤젠술포닐아미노-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(펜탄-1-술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(나프탈렌-2-술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(나프탈렌-1-술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-페닐-에텐술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-페닐-아세틸아미노-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-클로로-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-클로로-페녹시)-2-메틸-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(피리딘-4-일술포닐)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-티오펜-2-일-아세틸아미노)-헥산산;

2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(3-페닐-아크릴로일아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(7-페닐-헵타노일아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-페녹시-부티릴아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-페닐-술파닐-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-페녹시-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-tert-부틸-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-시클로펜트-1-에닐-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-메톡시-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(나프탈렌-1-일옥시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-니트로-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[4-(4-클로로-3-메틸-페녹시)-부티릴아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(4-메톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-피리딘-3-일-아세틸아미노)-헥산산;
 6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아세틸아미노)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-피리딘-2-일-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-tert-부틸-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-시클로펜트-1-에닐-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-메톡시-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(나프탈렌-1-일옥시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-니트로-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[4-(4-클로로-3-메틸-페녹시)-부티릴아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(4-메톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-피리딘-3-일-아세틸아미노)-헥산산;
 6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아세틸아미노)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-피리딘-2-일-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[4-(4-니트로-페닐)-부티릴아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-tert-부틸-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-시클로펜트-1-에닐-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[2-(4-메톡시-페녹시)-아세틸아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(4-페닐-부티릴아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[4-(4-클로로-3-메틸-페녹시)-부티릴아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(4-클로로-페닐)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(4-메톡시-페닐)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-피리딘-3-일-아세틸아미노)-헥산산;
 6-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-아세틸아미노)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2-나프탈렌-1-일-아세틸아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-[3-(4-클로로-페녹시)-프로피오닐아미노]-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(6-페닐-헥사노일아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(4-티오펜-2-일-부티릴아미노)-헥산산;
 2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(2,4,6-트리이소프로필-벤조일아미노)-헥산산;

2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-이소부톡시카르보닐아미노-헥산산;

2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-6-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-헥산산;

6-(아다만탄-1-일옥시카르보닐아미노)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산; 및

6-알릴옥시카르보닐아미노-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-헥산산.

다수의 숙신아미드 MMP 저해제가 공지되어 있고 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 대표적인 숙신아미드는 다음과 같다:

2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-N⁴-{1S-[2-(2-메톡시에톡시메톡시)에틸카르바모일]-2,2-디메틸-프로필}-숙신아미드;

2S-알릴-N¹-히드록시-3R-이소부틸-N⁴-{1S-[2-(2-메톡시에톡시메톡시)에틸카르바모일]-2-페닐-에틸}-숙신아미드;

2S-알릴-N¹-히드록시-3R-이소부틸-N⁴-{1S-[2-(2-메톡시에톡시메톡시)에틸카르바모일]-2,2-디메틸-프로필}-숙신아미드;

2S-알릴-N¹-히드록시-3R-이소부틸-N⁴-(1S-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)에톡시]-에틸카르바모일}-2,2-디메틸-프로필)-숙신아미드;

2S-알릴-N⁴-{1S-[2,2-디-(메톡시메틸)-프로필카르바모일]-2,2-디메틸-프로필}-N¹-히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

2S-알릴-N⁴-{1S-[2,2-디-(메톡시메틸)-부틸카르바모일]-2,2-디메틸프로필}-N¹-히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-히드록시-2R-이소부틸-N⁴-{1S-[2-(2-메톡시-에톡시)에틸카르바모일]-2,2-디메틸-프로필}-3S-(티오펜-2-일-술폰아닐메틸)숙신아미드;

N⁴-히드록시-2R-이소부틸-N¹-(1S-{2-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]에틸카르바모일}-2,2-디메틸-프로필)-3S-(티오펜-2-일-술폰아닐메틸)숙신아미드;

N¹-{1S-[2,2-디-(메톡시메틸)-프로필카르바모일]-2,2-디메틸프로필}-N⁴-히드록시-3R-이소부틸-3S-(티오펜-2-일-술폰아닐메틸)숙신아미드;

N⁴-히드록시-2R-이소부틸-N¹-{1S-[2-(2-메톡시-에톡시)에틸카르바모일]-2,2-디메틸-프로필}-3S-프로필-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로부틸카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로펜틸카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로헥실카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로헵틸카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2-메르캅토-2-메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-(3-페닐-프로펜일)-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S,N¹-디히드록시-3R-(3-페닐-프로필)-숙신아미드;

N⁴-[2,2-디메틸-1S-(2-페닐-시클로프로필카르바모일)-프로필]-2S,N¹-디히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

2S-알릴-N⁴-(1-시클로프로필카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-N¹-히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

2S-알릴-N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2-메르캅토-2-메틸-프로필)-N¹-히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드;

N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-N¹-히드록시-3R-이소부틸-2S-(티오펜-2-일술폰아닐메틸)-숙신아미드;

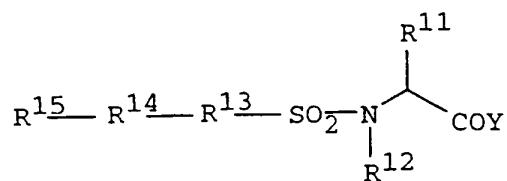
N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-N¹-히드록시-2S-(4-히드록시-페닐술폰아닐메틸)-3R-이소부틸-숙신아미드; 및

N⁴-(1S-시클로프로필카르바모일-2,2-디메틸-프로필)-2S-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-N¹-히드록시-3R-이소부틸-숙신아미드.

본 발명의 방법에 따라 스타틴과 함께 병용하기 위한 MMP저해제의 다른 특별히 바람직한 군은 본원에 참고로 인용된 국제 특허 출원 공개 제97/27174호에 기재된 술폰화된 아미노산 유도체이다. 이러한 화합물은 하기

화학식 (16)을 갖는다.

화학식 16



식 중, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 저급 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 알킬이고;

R^{12} 는 수소 또는 R^{11} 에 정의된 기이고;

R^{13} 은 단일 결합, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴렌이고;

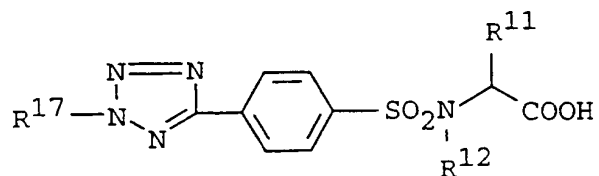
R^{14} 는 단일 결합, $-(\text{CH}_2)_1$ 또는 $2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, NH , N -알킬, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 또는 테트라졸디일이고;

R^{15} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비방향족 헤테로시클릭기이고;

Y 는 NHOH 또는 OH 이다.

본 발명의 방법에 사용하기에 특별히 바람직한 화합물은 R^{13} 이 페닐렌 또는 치환된 페닐렌인 화학식 (16)을 갖는 것이다. 사용할 수 있는 이러한 화합물의 대표적인 것은 하기 화학식 (17)을 갖는다.

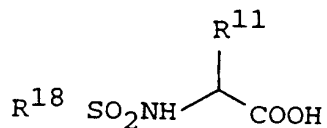
화학식 17



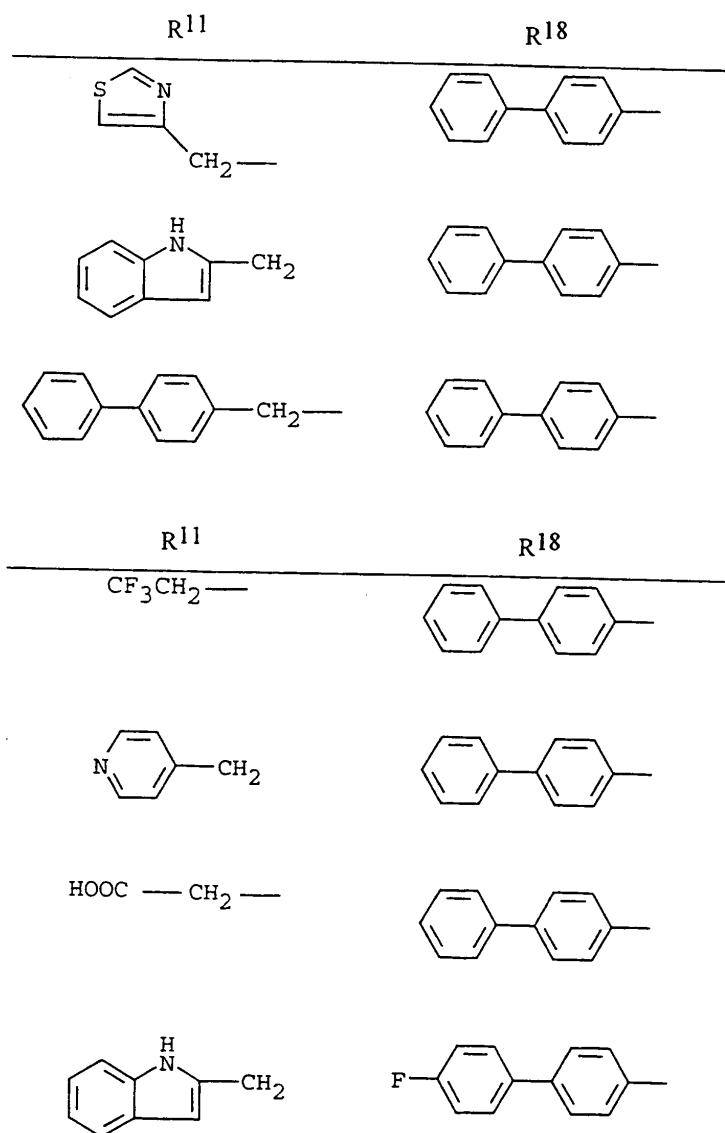
식 중, R^{11} 및 R^{12} 는 위에서 정의된 바와 같고, R^{17} 은 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

특히 바람직한 것은 하기 화학식 (18)의 화합물이다.

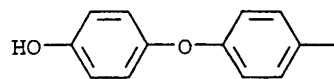
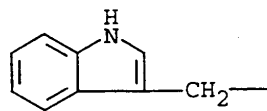
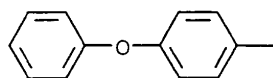
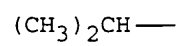
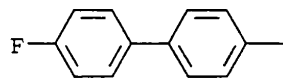
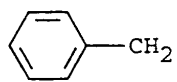
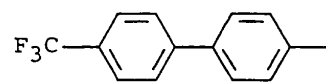
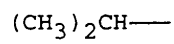
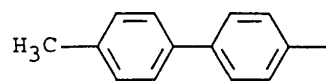
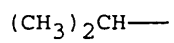
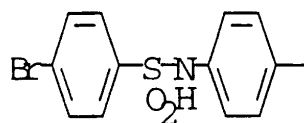
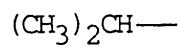
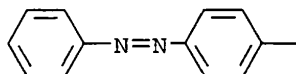
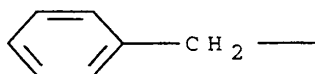
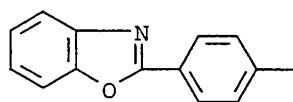
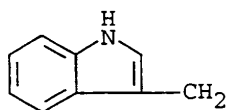
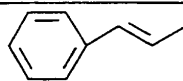
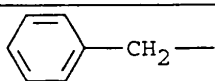
화학식 18



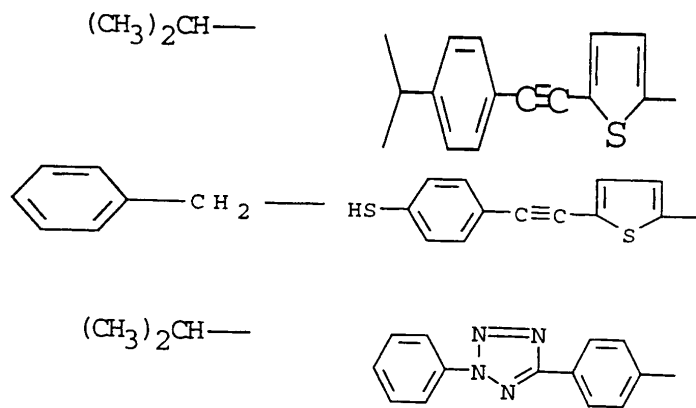
식 중, R^{11} 및 R^{18} 은 다음과 같다:



〈계속〉

R¹¹R¹⁸

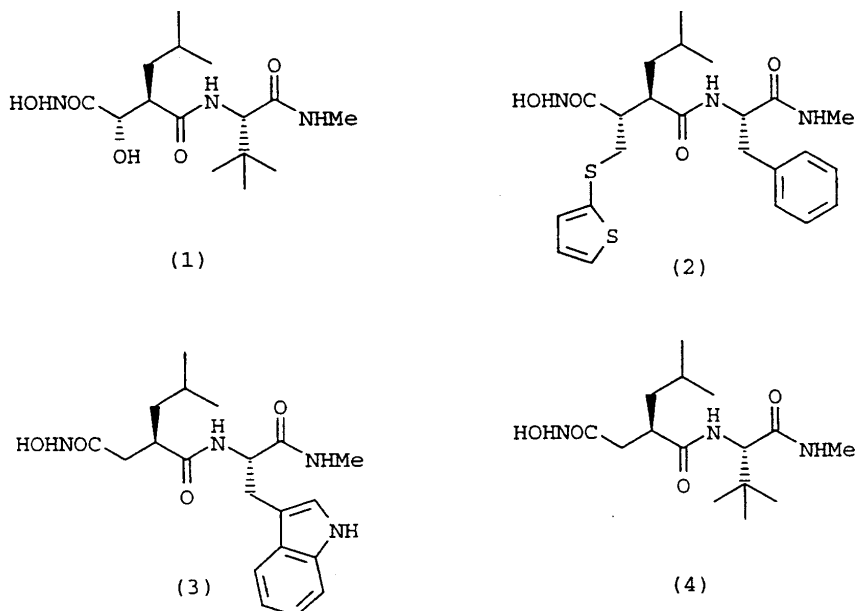
<계속>



특히 바람직한 것은 현재 임상 개발 중인 MMP 저해제, 예를 들어 바티마스타트 (2)이다.

임상 개발 중인 MMP 화합물에는 약성 흉막 삼출 치료용 바티마스타트 (2) 및 체장암 치료용 마리마스타트 (1)이 있다. 갈라르딘 (3)은 각막 궤양의 치료를 위한 것이며 구체적인 MMP-1 저해제는 RO 31-9790 (4)이다.

임상 개발 중인 화합물



심부전증 또는 심확장증을 포함하는 혈관계 질환에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 포유동물에게 유효량의 스타틴과 함께 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제를 투여하는 것이 본 발명을 수행하는데 요구된다. 매트릭스 메탈로프로테이나제 효소의 작용을 저해할 수 있는 화합물은 통상의 시험관내 및 생체내 분석을 이용하여 확인할 수 있다. 전술한 종류 중 몇몇 화합물들을 이러한 표준 분석법으로 평가하여 강력한 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제라고 판정받았다. 분석법은 시험 화합물이 매트릭스 메탈로프로테이나제 효소에 의한 티오펩톨리드 기질의 가수분해를 감소시키는 양을 측정하는 것이다. 이러한 분석법은 본원에 참고로 인용된 문헌 [Ye 등의 Biochemistry, Vol. 31, No 45, 1992, (11231-11235)]에 자세히 기재되어 있다.

티오펩톨리드 기질은 매트릭스 메탈로프로테이나제 효소의 부재하에 실제로 분해 또는 가수분해되지 않는다. 분석에 공통으로 사용된 대표적인 티오펩톨리드 기질은 Ac-Pro-Leu-Gly-티오에스테르-Leu-Leu-Gly-OEt이다. 100 μ l 분석 혼합물은 50 mM의 2-모르폴리노에탄 황산염 일수화물 (MES, pH 6.0) 10 mM CaCl_2 , 100 μ M 티오펩톨리드 기질 및 1 mM 5,5'-디티오-비스-(2-니트로-벤조산)(DTNB)을 함유한다. 티오펩톨리드 기질 농도는 Km 및 Kcat값을 수득하기 위해 10 내지 800 μ M로 변화된다. 405 nm에서의 흡광도의 변화는 실온(22 $^{\circ}\text{C}$)에서 써모 맥스 마이크로플레이트 리더(Thermo Max microplate reader)(몰레큘러 디바이시스(molecular Devices, Menlo Park, CA)로 모니터링하였다. 티오펩톨리드 기질의 가수분해량 계산은 DTNB-유도생성물 3-카르복시-4-니트로티오펜올에 대해서 $E_{412}=13600 \text{ m}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 을 기준으로 한다. 분석은 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제 화합물의 존재

및 부재하에 수행하고, 가수분해량은 시험 화합물의 저해 활성의 결정을 위해 비교하였다.

몇몇 대표적인 화합물의 다양한 매트릭스 메탈로프로테이나제 효소를 저해하는 활성을 평가하였다. 하기 표 1은 다양한 종류의 화합물에 대한 저해 활성을 나타냈다. 표에서 MMP-1은 간질성 콜라게나제; MMP-2는 젤라티나제 A; MMP-3은 스트로멜리신; MMP-7은 메트릴리신; MMP-9는 젤라티나제 B를 말한다. 각 효소의 가수분해

활성을 50 % 저해하는 데 필요한 화합물의 μM 농도인 각각의 IC_{50} 값을 측정하기 위해 시험 화합물을 여러가지 농도에서 평가하였다.

[표 1a]

 $\text{IC}_{50} \mu\text{M}$

	MMP1	MMP2	MMP3	MMP7	MMP9
바티마스타트: N^4 -히드록시- N^1 -[2-(메틸아민)-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-2-(2-메틸프로필)-3-[(2-티에틸티오)메틸]-부탄디아미드	0.005	0.004	0.02		
CDP-845 (셀테크)	0.303	0.0015	0.01		
CGS 27023A (시바-가이키)	0.033	0.01	0.01		0.008
갈라르딘: N^4 -히드록시- N^1 -[2-(메틸아민)-2-옥소-1-(3-인돌릴메틸)에틸]-2-(2-메틸프로필)-부탄디아미드	0.0004	0.0005	27		0.0002
U24522 (머크)		0.05	0.02		
R0-31-9790 (로슈)	0.0055	0.006	0.47		
4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산		1.3	0.14		
N-히드록시-4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르아미드		0.04	0.02		
4-옥소-4-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-페닐]-부티르산		1.6	0.25		
[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐아미노]-아세트산		0.21	0.02		
N-히드록시-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠-술포닐아미노]-아세트아미드		0.81	0.019		
(S)-3-페닐-2-[4-(4-페닐-피페리딘-1-일)-벤젠-술포닐아미노]-프로피온산		0.22	0.014		
(S)-2-[4-(4-벤질-피페리딘-1-일)-벤젠술포닐-아미노]-3-페닐-프로피온산		0.088	0.021		
(S)-2-[4-[4-(4-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-벤젠술포닐아미노]-3-페닐-프로피온산		0.033	0.014		
(S)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸-부티르산	3.24	0.025	0.012		
(S)-3-메틸-2-(4'-니트로-비페닐-4-술포닐아미노)-부티르산		0.013	0.10		
(S)-2-(4'-아미노-비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸-부티르산		0.044	0.067		
(S)-2-(4'-브로모-비페닐-4-술포닐아미노)-3-페닐-프로피온산		0.026	0.026		
4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산		0.39	0.12		
4-(4'-브로모-비페닐-4-일)-4-히드록시이미노-부티르산		0.058	0.11		
4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-(디메틸히드라조노)-부티르산		0.73	0.93		
(±)-4-(4'-클로로-비페닐-4-일)-4-히드록시-부티르산		0.15	0.28		
(S)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-4-페닐-부티르산		0.265	0.46		

[표 1b]

	MMP1	MMP2	MMP3	MMP7	MMP9
(L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-4-메틸-펜탄산		0.32	1.18		
(L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-페닐-프로피온산		0.89	0.72		
(L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메틸-부티르산		0.084	0.23		
(L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-트리틸술폰-프로피온산		9.4	14.4		
(L)-2-(디벤조푸란-2-술포닐아미노)-3-메르캅토-프로피온산		4.45	0.69		
(S)-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)-부티르산		0.72	1.33		
(S)-2-아미노-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-부티르산		3.8	33.0		
(S)-2-아세틸아미노-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-부티르산		0.16	1.55		
(S)-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-2-페닐아세틸아미노-부티르산		0.084	0.33		
(S)-4-디벤조푸란-2-일-4-옥소-2-(3-페닐-프로피오닐아미노)-부티르산		0.096	0.28		

본 발명의 복합제제 및 방법은 아테롬성 경화증, 협심증, 및 포유동물, 특히 인간에서 고혈압 및 고지혈증이 모두 나타나는 특징을 지닌 증상의 예방 및 치료하는 약품으로서의 치료 용도에 적합하다. 또한, 이러한 질환 및 증상들이 심장 질환 및 심장의 유해 증상의 발생과 밀접하게 관련되어 있으므로, 아테롬성 경화증 치료제, 양기나 치료제, 고혈압 치료제 및 고지혈증 치료제로서의 이들의 작용에 의하여 심장의 유해 증상 및 CHF와 같은 심부전증 및 심확장증의 발병 위험이 있는 개체 및 심장의 유해 증상으로 고통받고 있는 개체에서 심장 질환의 위험을 조절하는데 유용하다.

본 발명의 조성물의 포유동물 (예, 인간)에서의 아테롬성 경화증 및 CHF와 같은 혈관계 질환의 치료제로서의 유용성은 통상적인 분석 및 하기에 기재된 바와 같은 임상 프로토콜에서의 본 발명의 조성물의 효능을 통해 입증된다. 하기 실시예는 예시하려는 것이며, 본 발명을 제한하려는 것이 아니다.

<실시예 1>

하기 동물 분석으로 혈관계 질환을 치료하기 위한 스타틴과 함께 MMP 저해제의 능력을 평가하였다.

뉴질랜드 흰 토끼 수컷 4 군에게 시험 화합물을 투여하기 1 주일 전부터 시험이 끝날때까지 콜레스테롤 2%, 땅콩유 3%, 코코넛 오일 3%가 함유된 고형식 (랄스톤 푸리나(Ralston Purina))를 주었다. 물은 임의로 이용가능하게 하였다. 10 마리의 동물을 한 군으로하여 비처리 대조군으로 다루었다. 10 마리 동물의 한 군에게 kg 당 PD166793 (CI-1026) 10 mg을 8 주 동안 매일 투여하였다. 10 마리 동물의 다른 군에게 kg 당 아토르바스타틴 칼슘 5 mg을 8 주 동안 매일 투여하였다. 10 마리 동물의 또 다른 군에게 두 약물의 복합제제를 같은 용량으로 8 주 동안 투여하였다. 부검시, 혈중 콜레스테롤 측정을 위해 혈액을 모으고, 형태학, 형태측정학 및 생화학적 분석을 위해 대동맥활을 꺼내었다. 아테롬성 경화증 치료제로서의 활성 지표로서 대동맥활내의 아테롬성 경화증의 전체 면적, 병변 단면적 및 단핵구-대식세포 함량을 측정하였다.

생화학적 방법. 연구 기간동안 혈중 총 콜레스테롤 및 중성지방 수치를 베링거-만하임 (Boehringer-Mannheim) 총 콜레스테롤 시약 (인디애나주의 인디애나폴리스) 및 애보트 (Abbott) 중성지방 시약 (일리노이주의 시카고)를 사용해 애보트 VP 시리즈 II 비크로매틱 분석기(Bichromatic Analyzer)(일리노이주의 시카고)로 효소적으로 측정하였다. 연구 기간동안 식후 24 시간 동안 모은 혈장 시료에서 한달 또는 2주 마다 지질을 측정하였다. 대동맥활의 콜레스테롤 에스테르 (CE), 유리 콜레스테롤 및 총 인지질 함량을 분석하였다. 지질을 클로로포름:메탄올 (2:1 부피/부피)로 추출하고, 내부 표준 300 내지 500 μ L, 즉 에틸 아세테이트:아세톤 (2:1 부피/부피)중 4-히드록시-콜레스테롤 용액 200 mg/mL을 대동맥 시료의 추출액에 가하였다. 추출 후, 유기층을 질소하에서 건조시키고, 이소옥탄/테트라히드로푸란 (97:3 부피/부피)에 재용해시켰다. 지질 함량 및 대동맥활의 구성성분을 HPLC 방법을 이용해 측정하였다.

세포화학적 방법. 대동맥활 병변의 조직학적 평가 및 대동맥활 단면적 병변 면적의 정량을 위해, 대동맥 판막에서 원위 상행대동맥의 1 cm 세그먼트를 24 시간 동안 10% 중성 완충 포르말린에서 고정시켰다. 혈관을 탈수시키고, 자일렌으로 투명하게하고, 티슈 테크 브이아이피 오토프로세서 (Tissue Tek VIP autoprocessor)(인디애나주 엘크하트의 마일즈 사이언티픽(Miles Scientific))을 이용해 용융 파라핀을 주입하였다. 조직 세그먼트를 파라핀에 담그고, 라이커트-정 박절기 (Reichert-Jung microtome)(일리노이주 맥그로 파크의 박스터(Baxter))를 이용해 5 μ m로 절단하였다. 대동맥활 병변의 조직학적 외관을 전체적으로 나타내기 위해, 20 색선의 3 리본을 각각 절단하였다. 색선의 리본 각각은 약 100 μ m 떨어져 있다. 색선의 3쌍, 즉 각각의 리본 중 1쌍을 세정된 3-아미노프로필트리에톡시-실란 코팅된 유리 슬라이드에 넣고, 염색될 때까지 저장하였다. 일반적인 조직학적 특성은 버호프 (Verhoeff)의 엘라스티카 염색된 색선에서 평가하였다.

형태측정학적 방법. 대동맥활내의 아테롬성 경화증의 전체면적을 측정하였다. 종방향으로 개열된 동물에서 조직학적 평가를 위해 취해진 1 cm 세그먼트에서 원위 대동맥활의 부위를 제1 늑간 구멍으로 꺼내고, 디지털 카메라를 이용해 혈관의 표면 영상을 모았다. 병변부위를 부른 불투명한 부위로서 확인하고, 이미지 프로 플러스(Image Pro Plus) 이미지 분석 소프트웨어를 이용해 그 부위를 정하였다. 전체 대동맥활의 부위도 또한 정하였다. 아테롬성 경화증 병변으로 둘러싸인 대동맥활 %를 계산하였다.

대동맥 판막 고리에서 멀리 위치한 병변의 단면적 및 대식세포 함량을 또한 측정하였다. 버호프의 엘라티카 방법을 이용해 염색된 대동맥활의 단면, 고콜레스테롤혈증-유도 병변부위를 병변 단면적의 정량에 사용하였다. 내부 엘라스틱 라미나 (IEL)는 검푸른 고리로서 확인하고, 디지털 카메라를 이용해 그 부위의 이미지를 모았다. IEL내의 부위를 이미지 프로 플러스 이미지 분석 소프트웨어를 이용해 정량하였다. 대동맥활의 관강 부위를 또한 같은 방법으로 정량하였다. 병변부위는 내부 엘라스틱 라미나에 의해 둘러싸인 부위 및 관강 부위사이의 차이점으로 정의하였다. 토끼 대식세포에 대해 특이적인 항체를 사용해 단핵구-대식세포에 대해 염색된 인접 색선을 대식세포 부위 정량에 사용하였다. 붉은색 또는 갈색으로 착색된 대동맥활 병변부위를 확인하고, 디지털 카메라를 이용해 이미지를 모았다. 주위 병변부위보다 대식세포가 더 어둡기때문에 회색 수준의 히스토그램을 이용해 대식세포와 연관된 제멋대로 그려진 회색 수준인 이미지 회색 수준 강도에서 굴곡점을 확인하였다. 대식세포의 윤곽을 그린 후, 이미지 프로 플러스 이미지 분석 소프트웨어를 이용해 그 부위를 정량하였다.

그러므로, 데이터는 MMP 저해제-스타틴 복합제제가 놀랍게도 혈관계 질환을 치료하는데 유용하다고 입증하였다.

<실시예 2>

MMP 저해제 및 스타틴을 단독 투여 및 병용 투여시의 아테롬성 경화증 치료 효과

이 연구는 관상 동맥 질환 및 경동맥 질환의 진행/역행 (regression)에 대한 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 스타틴의 병용 효과에 대한 계획적 무작위 평가이다. 이 연구는 MMP 저해제, 예를 들어 2-(4'-브로모페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸-부티르산 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염과 스타틴, 예를 들어 아토르바스타틴 칼슘의 복합제제가 질환이 발병한 피검대상의 기존 관상 동맥 질환 (CAD)의 진행을 늦추거나 정지시키거나, 또는 역행시키는데 효과적임을 보여주기 위한 것이며, 이러한 효과는 관상 혈관조영술 또는

경동맥 초음파 검사 결과의 변화로 입증된다.

이 연구는 이중맹 위약-조절 (placebo-controlled) 시험으로 최소 약 500 명, 바람직하게 약 780 명 내지 약 1200 명에게 수행된 관상 동맥 질환의 혈관 조영사진 조사이다. 약 1200 명에게 이 연구를 수행하는 것이 특별히 바람직하다. 하기 기재된 특정 허용 기준을 충족시키는 대상을 연구에 이용한다.

허용 기준: 이 시험을 받는 피검대상은 특정 기준을 충족시켜야 한다. 즉, 피검대상은 임상적으로 관상 혈관 조영술을 요하는 18 세 내지 80 세의 성인 남성 또는 여성이어야 한다. 피검대상은 향후 3년간을 중재 시술을 요하지 않을 것으로 판단되는 최소 하나의 부분 (경피경관 혈관형성 시술 없음, 바이패스시술 없음, 또는 심근경색이 없는 혈관)을 정량적 관상 혈관조영술 (QCA)으로 나중에 평가하였을때 혈관 조영사진에 30 % 내지 50 % 정도의 상당한 병변 부위가 관찰되어야 한다. 분석을 수행하고 있는 부분은 손상된 적이 없어야 한다. 경피경관 혈관형성술 (PTCA)은 풍선형 카테터 삽입에 의해 부분을 손상시키기 때문에, 분석을 위해서는 PTCA 시술을 받은 적이 없는 부분이 필요하다. 분석하고자 하는 부분은 또한 심근경색 (MI)과 같은 혈전증을 앓은 적이 없어야 한다. 따라서, 심근경색이 없는 혈관이 필요하다. 검사 부분으로는 좌측 주요동맥, 근위 (proximal), 중위 및 원위 좌측 전상 하행 동맥, 제1 및 제2 대각방향 분지동맥, 근위 및 원위 좌측 회선동맥, 제1 또는 최장 둔연 동맥, 근위, 중위 및 원위 우관상동맥이 있다. 피검대상은 혈전증상과 같은 손상 또는 PTCA와 같은 시술이 없다는 전제하에 혈관 조영사진을 확인할 때 또는 검사용 혈관 조영사진을 받기 이전 석달 이내에 카테터삽입법 또는 방사핵종 뇌실조영법 또는 ECHO 심박동국선에 의한 측정값 30 % 보다 많은 박출율을 나타내야 한다.

일반적으로, 환자의 수 및 임의의 한 설비의 물리적 한계 때문에 여러 부위에서 연구를 수행하였다. 연구에 들어갈 때, 피검대상은 지정된 시험 센터에서 B-모드 경동맥 초음파검사법 및 경동맥 유순도 (compliance) 평가 뿐만 아니라 정량적 관상 혈관조영술을 수행한다. 이를 통해 각 피검대상에 대한 기준선을 정한다. 일단 시험에 들어가서는, 피검대상에 무작위적으로 MMP 저해제 (200 mg)과 위약, 또는 스타틴 (투여량은 사용된 특정 스타틴에 따라 결정되지만, 일반적으로 처음에는 80 mg이 사용됨)과 위약, 또는 MMP 저해제 (200 mg) 및 스타틴 (80 mg)을 투여한다. 당 업계의 숙련가라면 MMP 저해제의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태 또는 스타틴의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태가 본 발명에 사용될 수 있다는 것을 알 것이다. 이러한 다른 형태의 스타틴 및 MMP 저해제의 투여량은 관여된 화합물류의 분자량에 대한 간단한 비를 구함으로써 쉽게 산출된다. MMP 저해제의 양은 경우에 따라 변할 수 있다. 일반적으로 피검대상에게 200 mg을 투여하는 것으로 시작하고, 이 사용량은 임상주의 결정에 따라 50 mg 정도 소량이 적정될 것이다. 스타틴의 사용량이 이 피검대상에 많은 관심이 있는 의사에 의해 결정될 경우, 80 mg로 유사하게 적정될 수도 있다. 피검대상을 1년 내지 3년 동안, 일반적으로 3년 동안 모니터링하는 것이 바람직하다. 연구를 수행하는 동안 아테롬성 경동맥 경화증의 B-모드 경동맥 초음파 검사 및 유순도 검사를 규칙적인 간격으로 수행한다.

일반적으로, 여섯달 간격이 적합하다. 통상적으로 상기 검사는 B-모드 초음파 기계를 이용하여 수행된다. 그러나, 당 업계의 숙련가들은 이 검사를 수행하는데 다른 방법을 사용할 수 있다. 1년 내지 3년의 처치 기간의 종료후 관상 혈관조영술을 수행한다. 새로운 병변이나 기존의 아테롬성 경화증 병변의 진행여부를 기준선 및 후치료 후 혈관 조영사진 및 손상 경동맥 B-모드 초음파사진으로 검사한다. 동맥 유순도를 여섯달간의 검사 기간에 대한 기준선으로부터의 변화를 통해 측정한다.

본 연구의 일차 목적은 임상적 관상 동맥 질환에 걸린 피검대상에게 정량적 관상 혈관조영술 (QCA)으로 측정하여 MMP 저해제 또는 제약상 허용가능한 산 부가염과 스타틴의 복합제제가 아테롬성 경화증의 진행을 감소시킨다는 것을 보여주는 것이다. 측정된 동맥의 내강 입구를 QCA로 측정하였다.

이 연구의 일차적인 종점은 관상 동맥계 중 부분의 평균 지름의 변화이다. 따라서, 동맥 부분의 지름을 그 부분의 길이를 따라 여러 부위에서 측정한다. 이어서, 이 부분의 평균 지름을 구한다. 여러 부분의 평균 지름을 측정한 후, 모든 부분의 평균값의 평균을 구하여 평균적인 평균 부분 지름을 구하였다. 스타틴 및 MMP 저해제 또는 제약상 허용가능한 산 부가염을 투여한 피검대상의 평균 부분 지름은 한층 완만하게 감소하거나, 완전히 멈추거나, 증가할 것이다. 이러한 결과는 각각 아테롬성 경화증의 진행이 느려졌거나, 아테롬성 경화증의 진행에 변화가 없거나, 아테롬성 경화증이 역행되었음을 나타내는 것이다.

본 연구의 부차적 목적은 시간에 대한 함수로서 평균적으로 12개의 다른 혈관 부분에 대해 평균하여 구한 최대 혈관내막-평균 두께 측정치의 기울기 (최대 평균)를 측정하여 MMP 저해제 또는 제약상 허용가능한 산 부가염 또는 스타틴을 단독으로 사용한 것에 비해 MMP 저해제 또는 제약상 허용가능한 산 부가염 및 스타틴의 복합제제가 경동맥에서 아테롬성 경화증의 진행 속도를 더욱 늦춘다는 것을 보여주는 것이다. 스타틴 및 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여한 피검대상의 혈관내막-평균 두께는 보다 더욱 완만하게 증가하거나, 증가하는 것이 멈추거나, 감소할 것이다. 이러한 결과는 각각 아테롬성 경화증의 진행이 느려졌거나, 아테롬성 경화증의 진행이 멈추었거나, 아테롬성 경화증이 역행되었음을 나타낸다. 또한, 이러한 결과를 이용하여 투여량 결정을 도울 수도 있다.

포유동물 (예, 인간)의 협심증 치료용 약물로서의 본 발명의 화합물의 유용성을 통상적인 분석 및 하기 기재된 임상적 검사에서의 의한 본 발명의 화합물의 효능을 통해 입증된다.

<실시예 3>

MMP 저해제 및 스타틴을 단독 투여 및 병용 투여시의 앙기나 치료 효과

이 연구는 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 스타틴 복합제제의 앙기나 치료 효과를 보여주기 위한 이중맹의 병행식 무작위 연구이다.

허용 기준 : 피검대상은 (1) ECG로 확인시 스트레스 (stress) 시험 부분에 약 1 밀리미터 이상의 상승, (2) 러닝머신 스트레스 시험 양성 결과, (3) 초음파 검사시 새로운 혈관벽 운동성 이상 또는 (4) 확인된 상당한 협착증이 나타난 관상 동맥 조영사진 중 하나와 같은 심장 허혈증의 객관적인 증거와 함께 전형적인 흉부 통증의 병력이 있는 18 세 내지 80 세의 남성 또는 여성이다. 일반적으로 협착증이 약 30 % 내지 50 % 정도이면 상당한 것으로 간주한다.

각 피검대상을 약 10 주 내지 32 주 동안 검사한다. 일반적으로 연구를 마치기 위해서는 10 주 이상이 필요

하다. 약 200 내지 800 명, 바람직하게 약 400 명에 대해 연구를 할 수 있도록 충분한 피검대상을 선별한다. 하기 기재된 허용 조건을 충족시키는 피검대상을 선별하여, 4 주 동안 연이어 하기와 같이 수행하였다. 허용 조건을 충족시키는 피검대상을 선별한 후, 통상적인 앙기나 치료약을 약물제거 (wash out)하고, 니트로글리세린, 이소소르비드-5-모노니트레이트 또는 이소소르비드 디니트레이트와 같은 장기간 활성 질산염으로 안정시킨다. 이 검사에 사용된 용어 "약물제거"는 모든 앙기나 치료약이 피검대상의 신체로부터 실질적으로 제거되도록 상기 치료약을 제거하는 것을 의미한다. 8 주의 기간으로 약물제거되고, 상기 질산염의 안정적 투여로 개체는 안정 상태로 된다. 장기간 활성 질산염이 안정적으로 투여되고 있는 동안, 1 주 당 1 또는 2 회 앙기나 발작이 있었던 피검대상에 대해서는 약물제거 단계를 일반적으로 건너뛰어도 된다. 피검대상을 질산염으로 안정화시킨 후, 계속해서 1 주 당 1 회 또는 2 회 앙기나 발작이 일어나는 피검대상에 대해서 무작위화 단계를 시작한다. 무작위화 단계에서, 피검대상을 하기 기재된 연구의 4 가지 방법 중 하나로 무작위로 배치한다. 약물제거 단계의 종료 후, 허용 기준을 충족시키는 피검대상에 대해서 홀터 (Holter) 모니터링과 같은 24 시간 이동성 심전도(ECG)를 측정하고, 러닝머신과 같은 스트레스 시험을 수행하고, 양전자사출 단층촬영 (PET) 주사법을 이용하여 심근 관류를 검사하여 각 피검대상에 대한 기준선을 정한다. 스트레스 시험 수행시, 러닝머신의 속도 및 러닝머신의 기울기는 숙련가가 조절할 수 있다. 일반적으로 러닝머신의 속도와 기울기의 각도가 시험하는 동안 증가한다. 일반적으로 각 속도와 기울기 증가 사이의 시간 간격을 브루스 (Bruce) 프로토콜 변형을 이용하여 측정한다.

기준선 조사가 끝난 후, 피검대상을 (1) 위약, (2) 스타틴 (약 2.5 mg 내지 약 160 mg), (3) MMP 저해제 (약 25 mg 내지 약 200 mg) 또는 (4) 상기 투여량의 MMP 저해제 및 스타틴의 복합제제 투여의 4 가지 방법 중 하나로 시작한다. 이어서, 피검대상을 2 주 내지 24 주 동안 모니터링한다. 당 업계의 숙련가라면 MMP 저해제의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태 또는 스타틴의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태가 본 발명에 사용될 수 있다는 것을 알 것이다. 이러한 다른 형태의 스타틴 및 MMP 저해제의 투여량은 관련된 화합물류의 분자량에 대한 간단한 비를 구함으로써 쉽게 산출된다.

모니터링 기간이 끝난 후, 피검대상에 대해서 (1) 홀터 모니터링과 같은 24-시간 이동성 ECG, (2) 스트레스 시험 수행 (예, 상기 변형된 브루스 방법을 이용한 러닝머신) 및 (3) PET 스캐닝을 이용한 심근 관류의 평가를 수행한다. 환자는 통증이 있는 허혈증 사건 및 니트로글리세린 소비량을 매일 기록한다. 일반적으로, 시험이 지속되는 동안 환자의 앙기나 발작 회수를 정확하게 기록하는 것이 요망된다. 일반적으로 환자는 앙기나 발작의 고통을 완화시키기 위해 니트로글리세린을 투약하기 때문에, 환자가 니트로글리세린을 투약한 횟수는 앙기나 발작의 정확한 기록을 제공한다.

본 발명의 약물 병용의 효과 및 투여량을 정하기 위해, 시험 수행자가 기재된 시험을 수행하는 피검대상을 평가한다. 성공적인 치료 결과로 ECG 검사 결과 허혈증이 더욱 적게 나타나거나, 피검대상이 러닝머신에서 더 오랜 시간 동안 또는 보다 높은 강도로 운동할 수 있거나, 또는 러닝머신에서 고통없이 운동할 수 있거나, 또는 PET검사시에 관류가 보다 양호하거나 관류 결함이 보다 적을 것이다.

고혈압과 고지혈증의 합병증으로 고통받는 포유동물 (예, 인간)에서 고혈압 및 고지혈증 치료약으로서 본 발명의 화합물의 유용성은 통상적인 분석 및 하기 기재된 임상적 프로토콜에서의 본 발명의 화합물의 효능을 통해 입증된다.

〈실시예 4〉

MMP 저해제 및 스타틴을 단독 투여 및 병용 투여시의 고혈압 및 고지혈증 모두에 걸린 피검대상에 대한 치료 효과

이 연구는 경증, 중간 정도 및 중증의 고혈압 및 고지혈증에 걸린 피검대상에게 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염과 스타틴을 병용하여 고혈압 및 고지혈증 모두를 억제하는 효과를 보여주기 위한 이중맹 병행식 무작위 연구이다.

모든 피검대상을 10 주 내지 20 주, 바람직하게 14 주 동안 평가한다. 약 400 내지 800 명을 검사하여 연구를 완성할 수 있도록 충분한 피검대상이 선별시험에 사용된다.

허용 기준: 피검대상은 고지혈증 및 고혈압 모두에 걸린 18 세 내지 80 세의 성인 남성 또는 여성이다. 고지혈증에 걸렸는지는 특정 양성 위험요소에 비례하는 피검대상의 LDL 콜레스테롤 수치를 검사함으로써 확인한다. 피검대상에게 관상동맥질환 (CHD)이 없고, 위험요소가 2가지 미만이라면, 피검대상의 LDL 수치가 190 mg/dL 이상인 경우 피검대상이 고지혈증에 걸린 것으로 간주되며 약물 치료가 필요하다. 피검대상에게 CHD가 없고, 위험요소가 2가지 이상이라면, LDL 수치가 160 mg/dL 이상인 경우 피검대상이 고지혈증에 걸린 것으로 간주되며 약물 치료가 필요하다. 피검대상에게 CHD가 있으며, LDL 수치가 130 mg/dL 이상일 경우 피검대상은 고지혈증에 걸린 것으로 간주된다.

양성 위험요소로는 (1) 45 세 이상의 남성, (2) 호르몬 대체 치료 (HRT)를 받지 않는 55 세 이상의 여성, (3) 조발성 심혈관 질환의 병력이 있는 가족, (4) 현재 흡연자인 피검대상, (5) 당뇨병이 있는 피검대상, (6) 45 mg/dL 미만의 HDL 수치 및 (7) 고혈압이 있는 피검대상이 있다. HDL 수치가 60 mg/dL 초과이면 음성 위험요소인 것으로 간주하며, 상기 언급한 양성 위험요소 중 하나를 상쇄시킨다.

심확장기혈압(BP)이 90 mmHg 초과이거나, 심수축기 BP가 140 mmHg 초과인 것은 고혈압증의 증거이다. 모든 혈압은 일반적으로 5분 간격으로 취한 3회 측정값의 평균값으로 정한다.

상기 기재된 허용 기준을 충족시키는 피검대상을 선별한다. 모든 선별 허용 기준을 충족시킨 후에, 피검대상으로부터 투약하고 있던 고혈압 치료제 및 지질 저하제를 약물제거하고, NCEP ATP II 단계 1 식이 요법을 받게 한다. NCEP ATP II (성인 치료 패널 (adult treatment panel), 제2 개정판) 단계 1 식이 요법은 총 흡수 칼로리의 일부분으로 소비될 수 있는 포화 및 불포화 지방의 양을 정한다. 이 선별 검사에 사용된 용어 "약물제거"는 고혈압 치료제 및 지질 저하제를 제거하여, 피검대상의 신체로부터 상기 모든 치료약을 제거하는 것을 의미한다. 일반적으로 새로 진단받은 피검대상은 시험이 시작되기 전까지 처치하지 않은 상태로 둔다. 또한 이러한 피검대상들은 NCEP 단계 1 식이 요법을 받게 한다. 4 주간의 약물제거 및 식이 요법 안정화 기간 후에, 피검대상에 대해 (1) 혈압 및 (2) 금식시 지질 검사와 같은 기준선을 정한다. 금식시 지질 검사로

피검대상의 금식 상태에서의 기준선 지질 수준을 정한다. 일반적으로, 지질 수준을 측정할 때에는 12 시간 동안 피검대상을 금식시킨다.

기준선 조사를 수행한 후, (1) 고정량, 일반적으로 약 25 mg 내지 200 mg의 MMP 저해제, (2) 고정량, 일반적으로 약 2.5 mg 내지 약 160 mg의 스타틴, 또는 (3) 상기 투여량의 MMP 저해제와 스타틴의 병용 투여 중 한 방법을 피검대상에 대해 시작한다. 당 업계의 숙련가라면 MMP 저해제의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태 또는 스타틴의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태를 본 발명에 사용할 수 있다는 것을 알 것이다. 이러한 다른 형태의 스타틴 및 MMP 저해제의 투여량은 관여된 화합물류의 분자량에 대한 간단한 비를 구함으로써 쉽게 산출된다. 이들을 최소 6 주 동안, 일반적으로 8 주 이하의 기간 동안 피검대상에게 투여한다. 6 주 내지 8 주가 지난 후에 피검대상을 시험 센터로 보내어 기준선 평가를 반복한다. 연구가 종료될 때의 피검대상의 혈압을 연구가 시작될 때의 혈압과 비교한다. 지질 검사를 하여 피검대상의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방, 아포B, 초저밀도지단백 (VLDL) 및 지질 프로파일의 기타 성분들을 측정한다. 처치 전의 값에 비해 처치 후에 얻은 값의 개선은 상기 병용 약물의 유용성을 나타내는 것이다.

불리한 심장 사고가 일어날 위험이 있는 포유동물 (예, 인간)의 심장 질환 치료를 위한 치료약으로서의 본 발명의 화합물의 유용성은 통상적인 분석 및 하기 기재된 임상적 프로토콜에서의 본 발명의 화합물 효능을 통해 입증된다.

<실시예 5>

미래에 심혈관 질환의 위험이 있는 피검대상에게 MMP 저해제 및 스타틴을 단독 투여 및 병용 투여시의 효과

이 연구는 피검대상에게 카르복시알킬에테르 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 스타틴을 병용 투여시 미래에 심혈관 질환이 발병할 위험이 있는 피검대상의 산출된 총 미래 위험도를 감소시키는 효과를 보여주는 이중맹 병행식 무작위 연구이다. 이러한 위험도는 프래밍햄 (Framingham) 위험도 계산식을 이용하여 산출된 것이다. 피검대상이 프래밍햄 위험도 계산식으로 계산하여 얻은 평균값보다 표준편차 값이 1 이상 높다면, 피검대상이 앞으로 심혈관 질환에 걸릴 위험이 있는 것으로 간주한다. 이 연구를 이용하여 카르복시알킬에테르 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 스타틴의 고정량 병용에 의해 경증 또는 중간 정도 고혈압 및 고지혈증에 걸린 환자의 고혈압 및 고지혈증을 억제함으로써 심혈관 질환을 억제하는 그의 효과를 평가한다.

모든 피검대상을 10 주 내지 20 주, 바람직하게 14 주 동안 검사한다. 약 400 내지 800 명을 검사하여 연구를 완성할 수 있도록 충분한 피검대상을 모집한다.

허용 기준: 피검대상은 5년 위험의 기준선을 가진 18 세 내지 80 세의 성인 남성 또는 여성이며, 이 위험도는 프래밍햄 심장 연구법 (특정 위험요소를 이용하여 관상동맥질환 발병을 예측할 수 있음을 입증하는 성인 남녀에 대해 진행되고 있는 계획 연구임)에 규정된 대로 피검대상의 연령과 성별에 대한 평균값을 초과하는 위험도이다. 환자가 유해한 심장 질환 위험이 있는지를 판단하는데, 프래밍햄 인구집단 평균보다 표준편차 값이 1 이상 높은 연령, 성별, 심수축기 및 심확장기혈압, 흡연 습관, 탄수화물 불내성의 여부, 좌심실 비대증 여부, 혈청 콜레스테롤 및 HDL 수치를 모두 평가한다. 위험인자에 대한 값을 프래밍햄 위험도 계산식에 대입하고 계산하여 피험자가 미래에 심혈관 질환에 걸릴 위험의 여부를 평가하였다.

상기 기재된 허용 조건을 충족시키는 피검대상을 선별하였다. 모든 선별 허용 기준을 충족시킨 후에, 피검대상으로부터 시험 결과에 영향을 줄 수 있는 고혈압 치료제 및 지질 저해제를 약물제거하였다. 상기 기재된 것과 같은 NCEP ATP II 단계 1 식이 요법을 받게 한다. 일반적으로 새로 진단된 피검대상은 시험이 시작되기 전까지 치료되지 않은 상태로 유지하였다. 이러한 피검대상들을 또한 NCEP ATP II 단계 1 식이 요법을 받게 한다. 4 주 약물제거 및 식이 요법 안정화 기간 후에, 피검대상에 대해 (1) 혈압 측정, (2) 금식, (3) 지질 검사, (4) 글루코코스 내성 시험, (5) ECG 및 (6) 심혈관 초음파와 같은 기준선을 정한다. 이러한 시험은 당 업계의 숙련가들에게 공지된 표준 방법을 이용하여 수행된다. ECG 및 심장 초음파는 일반적으로 좌심실 비대증의 여부를 측정하는데 이용되었다.

기준선 조사를 수행한 후, (1) 고정량, 약 25 mg 내지 200 mg의 MMP 저해제, (2) 고정량, 약 2.5 mg 내지 약 160 mg의 스타틴, 또는 (3) 상기 투여량의 MMP 저해제와 스타틴의 병용 투여 중 한 방법을 피검대상에 대해 시작한다. 환자에게 상기 투여량으로 계속 유지시키고, 6 주 내지 8 주 후에 피검대상을 돌려 보내어 기준선 평가를 반복한다. 이때, 그 새로운 값을 프래밍햄 위험도 계산식에 대입하여 피검대상의 심혈관 질환 초래의 위험이 감소되었는지, 증가되었는지 또는 변화가 없는지를 판단한다.

또한, 협심증, 아테롬성 경화증, 고혈압 및 고지혈증 모두 및 심장 위험의 관리에 있어서 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 아토르바스타틴과 같은 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 효과를 입증하는 상기 분석들은 본 발명의 화합물의 효능을 서로 비교하고 다른 공지된 화합물과 비교할 수 있는 방법을 제공한다. 이러한 비교 결과는 상기 질환의 치료에 있어서 인간을 포함하는 포유동물에 있어서의 투여량을 결정하는데 유용하다.

본 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 하기 투여량 및 다른 투여량은 체중 약 65 kg 내지 약 70 kg인 평균적 인간 피검대상에 대한 것이다. 숙련자는 피검대상의 의료 병력 및 당뇨병과 같은 질환의 여부를 기준으로 65 kg 내지 70 kg 범위 밖의 체중을 가진 피검대상에 대해서도 쉽게 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 모든 투여량은 1일 투여량이다.

일반적으로 본 발명에 속한 MMP 저해제는 약 25 mg 내지 약 500 mg의 투여량으로 일반적으로 투여된다. 바람직하게, MMP 저해제는 약 5 mg 내지 약 100 mg의 투여량으로 일반적으로 투여된다. 당 업계의 숙련가라면 MMP 저해제의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태가 본 발명에 사용될 수 있다는 것을 잘 알 것이다. 이러한 다른 형태의 MMP 저해제의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태의 투여량은 관여된 화합물류의 분자량에 대한 간단한 몰비를 구함으로써 쉽게 산출된다.

일반적으로 본 발명에서 상기 스타틴은,

심바스타틴의 경우 일반적으로 약 2.5 mg 내지 약 160 mg, 바람직하게 약 10 mg 내지 약 40 mg,

프라바스타틴의 경우 일반적으로 약 2.5 mg 내지 약 160 mg, 바람직하게 약 10 mg 내지 약 40 mg, 세리바스타틴의 경우 일반적으로 약 25 μ g 내지 약 5 mg, 바람직하게 약 1 mg 내지 약 3.2 mg, 플루바스타틴의 경우 일반적으로 약 2.5 mg 내지 약 160 mg, 바람직하게 약 20 mg 내지 약 80 mg, 로바스타틴의 경우 일반적으로 약 2.5 mg 내지 약 160 mg, 바람직하게 약 10 mg 내지 약 80 mg 및 아토르바스타틴의 경우 일반적으로 약 2.5 mg 내지 약 160 mg, 바람직하게 약 10 mg 내지 약 80 mg의 투여량으로 투여한다.

당 업계의 숙련가라면 상기 스타틴의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태도 본 발명에 사용할 수 있다는 것을 알 것이다. 이러한 다른 형태의 상기 스타틴의 유리 염기 형태 또는 다른 염 형태의 투여량은 관여된 화합물류의 분자량에 대한 간단한 몰비를 구함으로써 쉽게 산출된다.

일반적으로 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 1종 이상을 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 함께 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, MMP 저해제 및 스타틴은 임의의 통상적인 경구, 비경구 또는 경피 투여 형태로 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다.

경구 투여의 경우, 제약 조성물은 용액제, 현탁제, 정제, 환제, 캡슐제, 분말제 등의 형태로 투여될 수 있다. 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산칼슘과 같은 다양한 부형제를 포함하는 정제는 전분, 바람직하게 감자 전분 또는 타피오카 전분과 같은 붕해제 및 특정 복합 실리케이트를 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용된다. 추가적으로, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 술페이트 및 활석과 같은 윤활제는 흔히 정제용으로 매우 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물도 연질 및 경질 젤라틴 충전 캡슐에서 충전제로 이용될 수 있으며, 이와 관련하여 바람직한 물질로는 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 수성 현탁제 및(또는) 엘릭실제 (elixir)가 경구 투여용으로 사용될 때는, 본 발명의 화합물이 다양한 감미제, 향미제, 착색제, 유화제 및(또는) 현탁제 뿐만 아니라, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린과 같은 희석제 및 이들의 다양한 배합물과 함께 병용될 수 있다.

또한, 본 발명의 복합제제는 서방성 제제 또는 속효성 제제와 같은 방출 제어형 제제로 투여될 수도 있다. 본 발명의 복합제제의 이러한 방출 제어형 제제는 당 업계의 숙련가들에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 투여 방법은 진료의사나 다른 당 업계의 숙련가들에 의해 피검대상의 증상 및 요건을 조사한 후 결정될 것이다. 아토르바스타틴 칼슘의 일반적으로 바람직한 제제는 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,686,104호에 기재된 리피토르 (Lipitor, 등록상표)이다.

비경구 투여의 경우에는, 참기름 또는 땅콩유 중의 용액제 또는 수성 프로필렌 글리콜 중의 용액제 뿐만 아니라, 상응하는 수용성 염의 살균 수용액제가 사용될 수 있다. 이러한 수용액제는 경우에 따라 적합하게는 완충될 수도 있고, 충분한 식염수 또는 글루코오스를 이용하여 면저 등장액으로 만든 액상 희석액일 수도 있다. 이러한 수용액제는 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 주사용으로 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용되는 살균 수성 매질은 당 업계의 숙련가들에게 공지된 표준 기술로 모두 쉽게 수득된다.

일정량의 활성성분을 포함하는 다양한 제약 조성물의 제조방법은 공지되어 있거나, 그 개시 내용에 비추어 당 업계의 숙련가에게는 그 제법이 명백할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pennsylvania., 15th Edition (1975)]을 참조한다.

본 발명에 따른 제약 조성물은 0.1 % 내지 95 %, 바람직하게 1 % 내지 70 %의 본 발명의 화합물을 포함한다. 어느 경우에도, 투여하고자 하는 조성물 또는 제제는 치료받은 피검대상의 증상 또는 질환, 즉 CHF를 포함한 혈관계 질환을 치료하는데 유효한 양의 본 발명에 따른 화합물(들)을 포함할 것이다.

본 발명은 따로따로 투여될 수도 있는 활성 성분들을 병용하여 질환 및 증상을 치료하는 것에 관한 것이므로, 또한 개별 제약 조성물을 키트 형태로 합하는 것에 관한 것이다. 이러한 키트로 는 두가지 개별 제약 조성물, 즉 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 있다. 이 키트로 는 분할형 병 또는 분할형 호일 팩킷과 같은 개별 조성물 함유 용기가 있지만, 개별 조성물을 분할하지 않은 단일 용기라도 무방하다. 통상적으로, 키트는 개별 성분의 투약 지시서를 포함한다. 키트 형태는 개별 성분들이 바람직하게 상이한 투여 형태 (예를 들어, 경구 및 비경구)로 투여되거나, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 처방 의사가 복합제제의 각 성분의 적정을 원하는 경우에 특히 유리하다.

본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 실시태양에 한정되는 것이 아니라, 하기 청구항에 정의된 신규 발명의 주제와 범위를 벗어나지 않고 다양하게 변화되고 변형될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

- a. 일정량의 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염,
- b. 일정량의 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및
- c. 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 스타틴이 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤펙틴, 콤펙틴, 세리바스타틴 또는 로바스타틴; 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 스타틴이 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 로바스타틴, 세리바

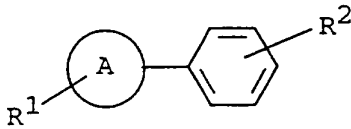
스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

청구항 4

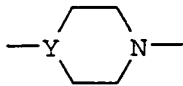
제3항에 있어서,

- 하기 화학식 (1)을 갖는 일정량의 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염,
- 일정량의 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및
- 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

〈화학식 1〉

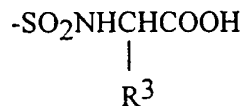


식 중,



A는 페닐 또는 (Y는 CH 또는 N임)이고;

R¹은 알킬, 아릴, 할로, 아미노, 일치환 및 이치환된 아미노, 및 알콕시와 같은 치환체이고;



R²는 카르복시알킬 케톤 또는 옥심, 또는 (R³은 알킬, 치환 알킬, 아미노, 일치환 및 이치환된 아미노, 및 아릴임)과 같은 카르복시알킬 술폰아미드이다. 바람직한 알킬 및 알콕시기는 C₁-C₁₀ 알킬 및 C₁-C₁₀ 알콕시 (직쇄 또는 분지일 수 있고, 임의로 할로, 아미노, 니트로, 카르복시, 히드록시, 아릴, 및 헤테로아릴에 의해 치환될 수 있음)이다.

청구항 5

제4항에 있어서, 아토르바스타틴 칼슘 및 2-(4'-브로모비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸부티르산을 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제1 및 제2 제약 조성물을 개별 투여함으로써 달성되는 지질저하 효과의 함보다 더 큰 효과를 나타내고, 상기 제2 제약 조성물은 일정량의 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 상기 제1 제약 조성물은 일정량의 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하되; 단, 상기 스타틴이 아토르바스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 아닌, 고지혈증으로 고통받는 포유동물에서 지질저하 효과를 달성하기 위해 제2 제약 조성물과 함께 사용되는 제1 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 스타틴이 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤팩틴, 콤팩틴, 세리바스타틴 또는 로바스타틴; 또는 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤팩틴, 콤팩틴, 세리바스타틴 또는 로바스타틴의 제약상 허용가능한 염인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 제2 제약 조성물이 2-(4'-브로모비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸부티르산을 포함하는 조성물.

청구항 9

제1 및 제2 제약 조성물을 개별 투여함으로써 달성되는 지질저하 효과의 함보다 더 큰 효과를 나타내고, 상기 제2 제약 조성물은 일정량의 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 상기 제1 제약 조성물은 일정량의 비페닐 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 고지혈증으로 고통받는 포유동물에서 지질저하 효과를 달성하기 위해 제2 제약 조성물과 함께 사용되는 제1 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 스타틴이 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤팩틴, 콤팩틴, 세리바스타틴 또는 로바스타틴; 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 2-(4'-브로모비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸부티르산을 포함하는 조성물.

청구항 12

제1 및 제2 제약 조성물을 개별 투여함으로써 달성되는 심장 위험 처리 효과의 합보다 더 큰 효과를 나타내고, 상기 제2 제약 조성물은 일정량의 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 상기 제1 제약 조성물은 일정량의 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 심장의 유해 증상으로 고통받는 위험에 있는 포유동물에서 심장 위험을 처리하기 위해 제2 제약 조성물과 함께 사용되는 제1 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 스타틴이 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤퍍틴, 콤퍍틴, 세리바스타틴 또는 로바스타틴; 또는 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤퍍틴, 콤퍍틴 또는 로바스타틴의 제약상 허용가능한 염인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 2-(4'-브로모비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸부티르산을 포함하는 조성물.

청구항 15

- a. 제1 단위 투여형태의 일정량의 MMP 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제,
- b. 제2 단위 투여형태의 일정량의 스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제, 및
- c. 상기 제1 및 제2 투여형태를 담기 위한 용기를 포함하되; 단, 상기 스타틴이 아토르바스타틴 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 아닌, 포유동물에서 치료 효과를 달성하기 위한 키트.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 스타틴이 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤퍍틴, 콤퍍틴, 세리바스타틴 또는 로바스타틴; 또는 심바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 메바스타틴, 플루인도스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바스타틴, 디히드로콤퍍틴, 콤퍍틴, 세리바스타틴 또는 로바스타틴의 제약상 허용가능한 염인 키트.

청구항 17

제16항에 있어서, 디페닐 화합물인 MMP 저해제를 포함하는 키트.

청구항 18

제17항에 있어서, 2-(4'-브로모비페닐-4-술포닐아미노)-3-메틸부티르산을 사용하는 키트.

청구항 19

제15항에 있어서, 상기 치료 효과가 고지혈증의 치료인 키트.

청구항 20

제15항에 있어서, 상기 치료 효과가 협심증의 치료인 키트.

청구항 21

제15항에 있어서, 상기 치료 효과가 심장 위험의 치료인 키트.

청구항 22

제15항에 있어서, 상기 치료 효과가 아테롬성 경화증의 치료인 키트.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 아테롬성 경화증의 치료가 아테롬반(斑)의 진행을 늦추는 키트.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 아테롬반의 진행을 관상 동맥에서 늦추는 키트.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 아테롬반의 진행을 경동맥에서 늦추는 키트.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 아테롬반의 진행을 말초 동맥계에서 늦추는 키트.

청구항 27

제22항에 있어서, 상기 아테롬성 경화증의 치료가 아테롬반을 역행시키는 키트.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 아테롬반의 역행이 관상 동맥에서 일어나는 키트.

