



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0135002
 (43) 공개일자 2018년12월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 239/18 (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 317/46 (2006.01) *C07D 319/16* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07C 239/18 (2013.01)
A61K 31/195 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7033139
 (22) 출원일자(국제) 2017년04월18일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2018년11월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/059116
 (87) 국제공개번호 WO 2017/182433
 국제공개일자 2017년10월26일

(30) 우선권주장
 16165804.2 2016년04월18일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
 프라운호퍼-게젤샤프트 쉐어 퍼르더룽 데어 안게
 반덴 포르슘에.파우.
 독일 테-80686 뮌헨 한자스트라쎄 27체

(72) 발명자
 베르만 미카엘
 독일 06118 할레 (잘레) 헬뮤트-유스트-스트라쎄
 48에이
 부시홀츠 미어코
 독일 06114 할레 (잘레) 슬레이어마흐어스트라쎄
 29
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
 유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **새로운 메프린 알파 및 베타 저해제**

(57) 요약

본 발명은 메프린 β 및/또는 α에 대한 저해제로서 신규한 하이드록삼산 유도체, 이 유도체 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 질환 또는 장애, 특히 메프린 β 및/또는 α와 관련있는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법, 및 이러한 방법에 사용하기 위한 화합물과 약학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/36 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 317/46 (2013.01)

C07D 319/16 (2013.01)

(72) 발명자

데무스 한스-율리히

독일 06120 할레 (잘레) 암 발트란드 13에이

람스벡 다니엘

독일 06118 할레 (잘레) 자스민베그 6

슐렌직 닥마르

독일 06120 할레 (잘레) 산홀스트스트라세 30

쉴링 스테판

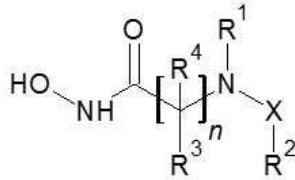
독일 06130 할레 (잘레) 글록켄베그 4

명세서

청구범위

청구항 1

식 I로 표시되는 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 수화물, 용매화물, 결정 형태, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염:



식 I

상기 식에서,

$n = 1-3$, 바람직하게는 1 또는 2이고;

R^1 , R^3 및 R^4 는, 각각 독립적으로, H 및 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는, 각각 치환된, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 2개의 기는 서로 연결되어 고리를 형성할 수 있으며;

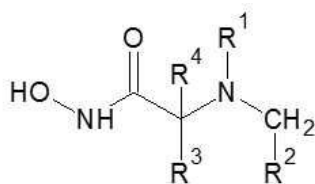
R^4 는 바람직하게는 H이고; 및

X는 $-CH_2-$ 임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물이 하기 식 V로 표시되는 화합물인, 화합물:



식 V

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 제1항에서 정의된 바와 동일하게 정의되며, 단, R^1 은 H가 아님.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^3 가 H인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서,

R^1 및 R^3 가 H인, 화합물.

청구항 5

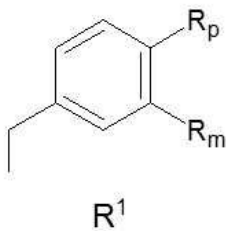
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이, 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 아릴메틸, (알콕시아릴)메틸, (하이드록시아릴)메틸, (카르복시아릴)메틸, (알콕시헤테로아릴)메틸, (헤테로아릴아릴)메틸, (하이드록시헤테로아릴)메틸 및 (카르복시헤테로아릴)메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 하기 식으로 표시되며, 선택적으로 추가로 치환될 수 있는, 화합물:



상기 식에서:

- (i) R_p 및 R_m 중 하나 이상, 바람직하게는 R_m 은 산성 수소를 가진 관능기이고, 선택적으로 $-COOH$, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$, $-OH$ 및 테트라졸-5-일로부터 선택되거나; 또는
- (ii) R_p 및 R_m 은 5-8원성 헤테로사이클의 일부로서 함께 연결된 알콕시 기임.

청구항 7

제1항 내지 제3항, 제5항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 (1,3-벤조다이옥솔-5-일)메틸, (3-카르복시페닐)메틸 및 (4-카르복시페닐)메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; 바람직하게는 (3-카르복시페닐)메틸인, 화합물.

청구항 8

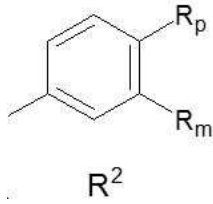
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가, 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 아릴, 알콕시아릴, 카르복시아릴, 시아노아릴, 할로아릴, 하이드록시아릴, 알콕시헤테로아릴, 시아노헤테로아릴, 할로헤테로아릴, 헤테로아릴아릴, 하이드록시헤테로아릴 및 카르복시헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 하기 식으로 표시되며, 선택적으로 추가로 치환될 수 있는, 화합물:



상기 식에서:

- (i) R_p 및 R_m 중 하나 이상, 바람직하게는 R_m 은 산성 수소를 가진 관능기이고, 선택적으로 $-COOH$, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$, $-OH$ 및 테트라졸-5-일로부터 선택되거나; 또는
- (ii) R_p 및 R_m 은 5-8원성 헤테로사이클의 일부로서 함께 연결된 알콕시 기이거나; 또는
- (iii) R_p 및 R_m 중 하나 이상은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 플루오로(C_{1-6} 알킬), 플루오로(C_{1-6} 알콕시), 플루오로, 칼로로, 브로모, 요오도 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 1,3-벤조다이옥솔-5-일, 3-카르복시페닐, 1,3-벤조다이옥솔-5-일, 3-카르복시페닐, 4-카르복시페닐, 3-카르복시-4-메톡시페닐, 3,5-다이클로로-4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐 및 4-메틸페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 또는 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

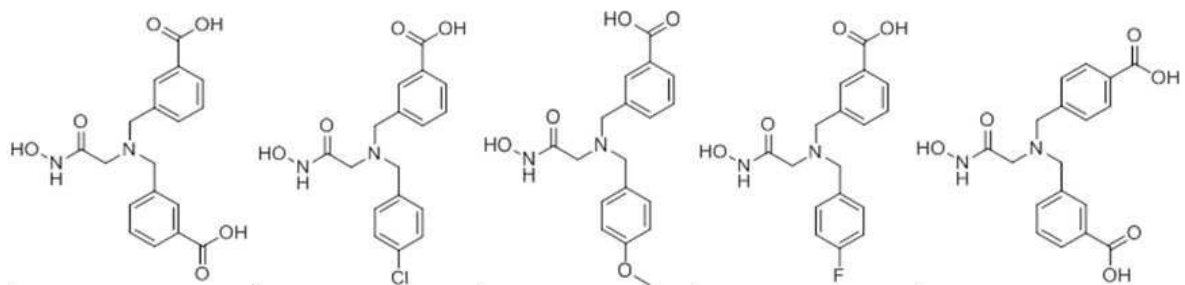
- (i) R^1 이 (3-카르복시페닐)메틸이고, R^3 가 H이거나; 또는
- (ii) R^2 가 3-카르복시페닐이고, R^3 가 H인, 화합물.

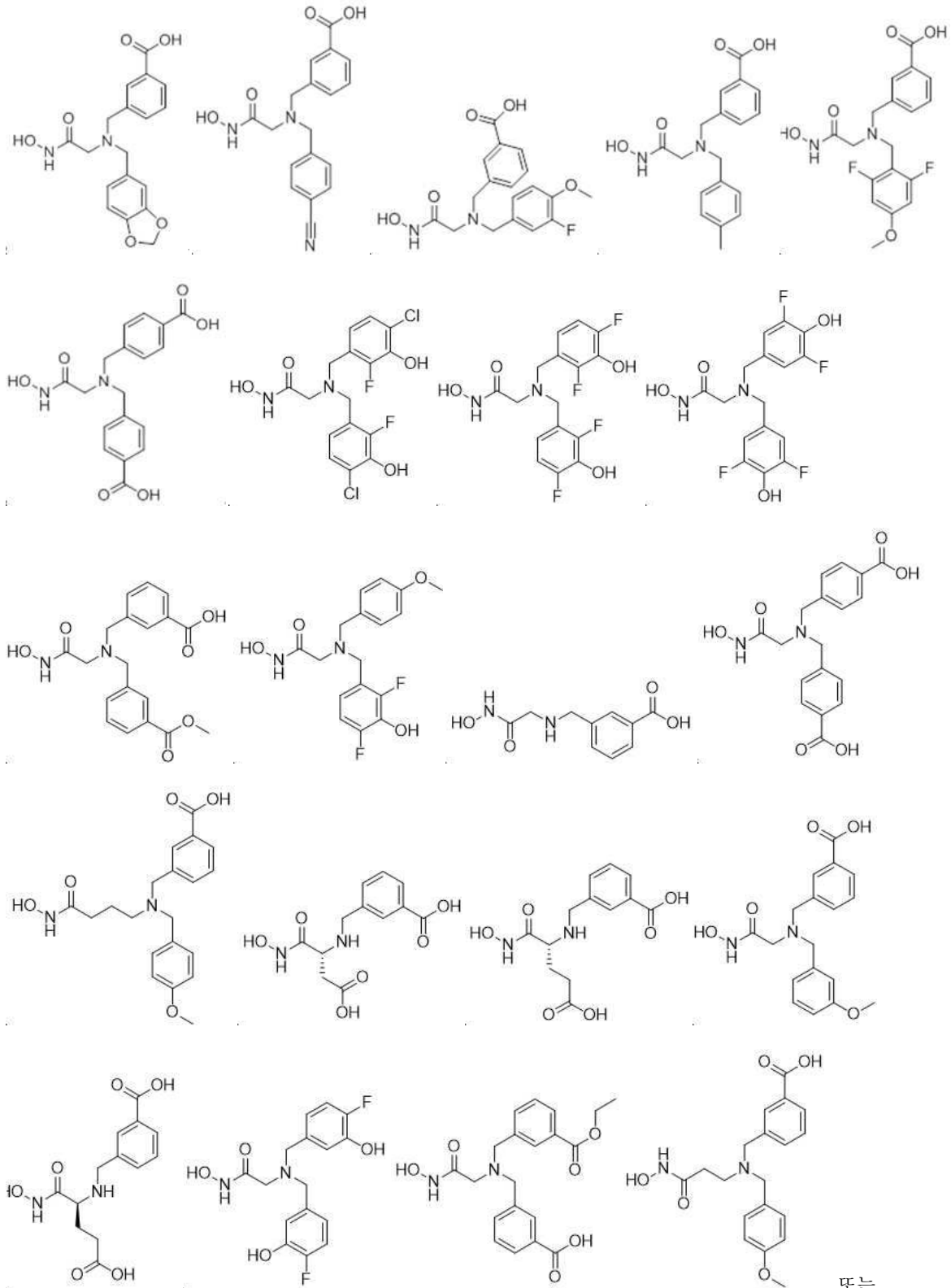
청구항 12

제1항에 있어서,

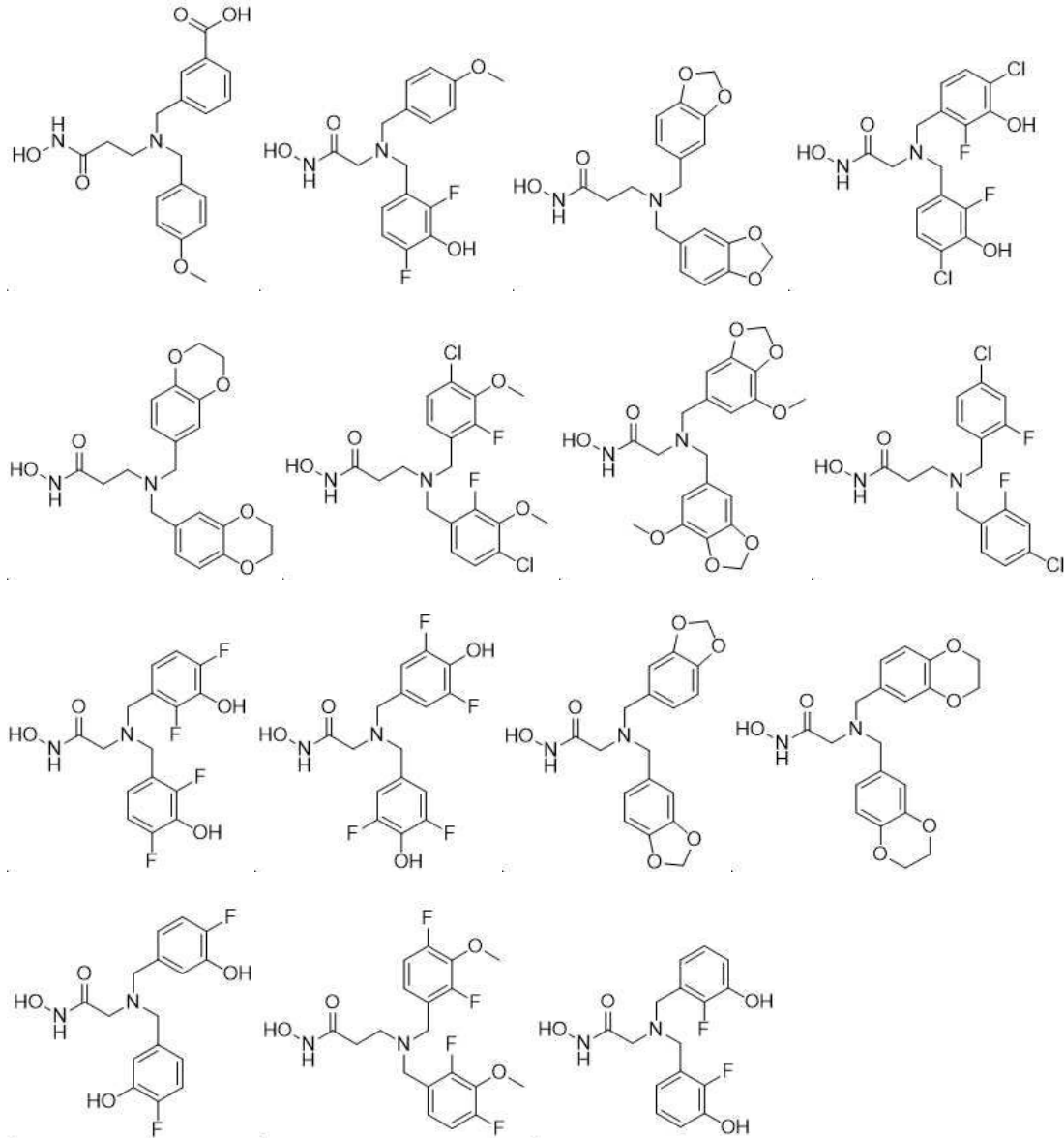
상기 화합물이,

- (i) 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되거나:





(ii) 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 13

약학적 조성물로서,

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 수화물, 용매화물, 결정 형태, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염; 및

약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 14

수술 또는 치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제13항에 따른 약학적 조성물.

청구항 15

알츠하이머 질환, 신염, 신장 손상, 허혈성 신장 손상, 허혈성 급성 세뇨관 괴사, 급성 신부전, 방광 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 크론질환, 궤양성 대장염, 만성 염증, 대장염, 섬유증, 섬유성 병태, 켈로이드, 폐 고혈압, 간질성 폐 질환 (ILD), 또는 암, 특히 결장직장 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제13항에 따른 약학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제13항에 따른 약학적 조성물을 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는,

수술 또는 치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 또는 예방 방법.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제13항에 따른 약학적 조성물을 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는,

알츠하이머 질환, 신염, 신장 손상, 허혈성 신장 손상, 허혈성 급성 세뇨관 괴사, 급성 신부전, 방광 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 크론질환, 궤양성 대장염, 만성 염증, 대장염, 섬유증, 섬유성 병태, 켈로이드, 폐고혈압, 간질성 폐 질환 (ILD) 및 암으로부터 선택되는 질환 또는 병태, 특히 결장직장 암을 치료 또는 예방하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 메프린 β 및/또는 α 에 대한 저해제로서 신규한 하이드록삼산 유도체, 상기 유도체 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 질환 또는 장애, 특히 메프린 β 및/또는 α 와 관련된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법, 및 이러한 방법에 사용하기 위한 화합물과 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 메프린 α 및 β 는 아스타신 (astacin) 패밀리 및 메트진신 (metzincin) 슈퍼패밀리에 속하는 아연-의존적인 메탈로프로테아제이다. 이들은 비슷한 도메인 구조를 가지며, 인간 효소들은 서로 45% 서열 상동성을 가진다. 메프린 β 는 세포외 프로테아제 활성을 가진 1형 막관통 단백질인데 반해, 메프린 α 는 분비 경로 중에 절단되어 세포외 공간으로 분비된다. 이들 2가지 효소는 신장 및 장의 상피 세포에서 높은 발현 수준의 효소원 (zymogen)으로서 발현되는데, 장 백혈구, 피부 및 특정 암 세포에서 확인된 바 있다.

[0003] 메프린은 P1'-위치의 산성 아미노산을 선호하는 특징적인 기질 특이성을 나타낸다 (Becker-Pauly, C.; Barre, O.; Schilling, O.; auf dem Keller, U.; Ohler, A.; Broder, C. et al. (2011), *Mol.Cell Proteomics*, doi: 10.1074/mcp.M111.009233). 세포외 매트릭스 단백질, 펩타이드 호르몬 및 사이토카인 등의 많은 시험관내 기질들이 확인되었다. 메프린 β 에 대해 공지된 시험관내 기질로는 오르코키닌 (orcokinin), 가스트린 17 (gastrin 17), 펩타이드 YY, 키넨텐신 (kinetensin), 오스테오폰틴 (osteopontin), 인터루킨 1 β , APP, MUC 2 mucin 및 낭포성 섬유증 막관통 전도성 조절인자 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) E-카드헤린 등이 있으며, 메프린 α 에 대해 공지된 시험관내 기질로는 봄베신 (bombesin), 뉴로텐신 (neurotensin), Substance P, 안지오텐신 I, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 발로신 (valosin), 혈관작용성 장 펩타이드 (vasoactive intestinal peptide), 브라디키닌 (bradykinin), α -멜라노사이트 자극 호르몬, MCP-1 및 오클루딘 (occludin) 등이 있다. 메프린 β 및 α 둘다에 대해 공지된 시험관내 기질로는, 예를 들어, 가스트린-방출 펩타이드 및 콜레사이토키닌 (cholecystokinin)이 있다.

[0004] 메프린의 생체내 기능은 여전히 해명되지 않았지만, 콜라겐 어셈블리, 염증, 장 면역 반응 및 신경퇴행과 관련된 역할에 대한 증거들이 점점 많아지고 있다.

[0005] 메프린 β 는 아밀로이드 전구체 단백질의 β -세크레타제로 작용하여 아밀로이드 β (A β) 펩타이드를 시험관내에서 형성하는 것으로 알려져 있다 (Bien, Jessica; Jefferson, Tamara; Causevic, Mirsada; Jumpertz, Thorsten; Munter, Lisa; Multhaupt, Gerd et al. (2012), *The Journal of biological chemistry* 287 (40), pp. 33304-33313). 알츠하이머 질환을 앓고 있는 환자의 뇌에서 다량 발견되는 A β 펩타이드는 이 질환의 병인의 핵심 요인이다. 이러한 연구에서, 메프린 β 는 BACE I과 대조적으로 N-말단 절단된 A β 를 생성할 수 있어, 따라서 잠재적으로 더 독성이 강한 A β 종을 생성하는데 관여하는 것으로, 확인되었다. 이에, 메프린 β 는, 예를 들어, 알츠하이머 질환의 발병 및/또는 진행에 관여하는 것으로 보인다.

[0006] 마우스에서 메프린 β 및 α 결핍 또는 액티노닌 (메프린 저해제)의 사용이 신장 손상과 방광의 염증을 예방하

는 것으로 알려져 있다 (Bylander, John; Li, Qing; Ramesh, Ganesan; Zhang, Binzhi; Reeves, W. Brian; Bond, Judith S. (2008), *American journal of physiology. Renal physiology* 294 (3), pp. F480-90; Yura, Renee E.; Bradley, S. Gaylen; Ramesh, Ganesan; Reeves, W. Brian; Bond, Judith S. (2009), *American journal of physiology. Renal physiology* 296 (1), pp. F135-44). 즉, 메프린 β 및 α 는, 예를 들어, 신장염, 신장 손상, 신장의 허혈성 손상, 허혈성 급성 세뇨관 괴사, 급성 신부전 및 방광 염증의 발병 및/또는 질병의 진행에 관여하는 것으로 보인다.

[0007] 이들 2종의 효소는 C- 및 N-프로콜라겐 단백질분해효소이며, 콜라겐 성숙 및 어셈블리를 유도하는 것으로 확인되었다 (Biasin, Valentina; Marsh, Leigh M.; Egemnazarov, Bakytbek; Wilhelm, Jochen; Ghanim, Bahil; Klepetko, Walter et al. (2014), *The Journal of pathology* 233 (1), pp. 7-17; Prox, Johannes; Arnold, Philipp; Becker-Pauly, Christoph (2015), *Matrix biology* 44-46, pp. 7-13). 섬유성 병태 (켈로이드, 폐 고혈압)에서도 이들 효소의 과발현이 상기한 연구들에서 확인되었다. 즉, 메프린 β 및 α 는, 예를 들어, 섬유증 및 섬유성 병태 (켈로이드, 폐 고혈압) 및 간질성 폐 질환 (ILD)의 발병 및/또는 진행에 관여하는 것으로 보인다.

[0008] 메프린 α 는 IBD (크론병, 궤양성 대장염)의 감수성 유전자 (susceptibility gene)로서, 이의 부재가 만성 염증을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 반면 메프린 β 는 전(pro)-염증성 활성을 가지고 있으며, 이의 부재시 손상이 약간 예방되는 것으로 알려져 있다 (Banerjee, Sanjita; Jin, Ge; Bradley, S. Gaylen; Matters, Gail L.; Gailey, Ryan D.; Crisman, Jacqueline M.; Bond, Judith S. (2011), *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 300 (2), pp. G273-82). 즉, 메프린 β 및 α 는, 예를 들어, 만성 염증, 크론병, 궤양성 대장염 및 염증성 장 질환 (IBD)의 발병 및/또는 질병의 진행에 관여하는 것으로 보인다.

[0009] 메프린 α 는, 혈관신생촉진 활성 (pro-angiogenetic activity) 및 편향되지 않은 분비 (non-polarized secretion) 특성을 가지며, 따라서, 결장직장 암의 침습성을 높이는 것으로, 알려진 바 있다 (Lottaz, Daniel; Maurer, Christoph A.; Noel, Agnes; Blacher, Silvia; Huguenin, Maya; Nievergelt, Alexandra et al. (2011), *PloS one* 6 (11), p. e26450). 즉, 메프린 α 는 암, 특히 결장직장 암의 발병 및/또는 질병의 진행에 관여하는 것으로 보인다.

[0010] 메프린 α 및 β 에 대한 저해 활성을 가지는 것으로서, 수종의 광범위 메탈로프로테아제와 MMP 저해제가 밝혀졌다 (Broder, Claudia; Becker-Pauly, Christoph (2013), *The Biochemical Journal* 450, 253-264). 일부 화합물들이 메프린 α 를 저해하는 것으로 나타났지만, 이들 모두 메프린 β 저해 활성은 훨씬 낮거나 (저해 상수가 μM 범위임) 또는 허용가능한 약물-유사 특성 (acceptable drug-like property)을 거의 나타내지 않았다 (Madoux F, Tredup C, Spicer TP, Scampavia L, Chase PS, Hodder PS, Fields GB, Becker-Pauly C, Minond D (2014), *Biopolymers* 102 (5), pp. 396-406). Broder C. (*Characterization of the Characterization of the metalloproteases meprin α and meprin β within the protease web* (August 2013; Doctoral dissertation; Universitätsbibliothek Kiel; Accession No. urn:nbn:de:gbv:8-diss-146034; pp. 29, 53)에는 포스핀 메프린 β 저해제 (PMI)가 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 전술한 선행 기술에 비추어, 본 발명은 주 과제로서 메프린 β 및/또는 α 에 대한 강력한 저해제를 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명의 제1 과제는 메프린 β 에 대한 선택적인 저해제를 제공하는 것이다. 본 발명의 제2 과제는 메프린 α 에 대한 선택적인 저해제를 제공하는 것이다. 본 발명의 제3 과제는 메프린 β 및 α 에 대한 이중 저해제를 제공하는 것이다. 본 발명의 제4 과제는 허용가능한 약물-유사 특성을 가진 전술한 임의 과제에 따른 메프린 저해제를 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 제5 과제는 필요로 하는 개체에게 투여하는데 적합한 전술한 임의 과제에 따른 메프린 저해제를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 제6 과제는 전술한 임의 과제에 따른 메프린 저해제를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

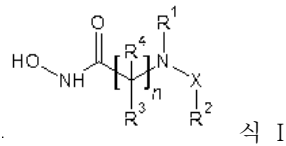
[0014] 본 발명의 제7 과제는 인간 또는 동물 신체에 대한 치료 또는 예방 방법, 및 이러한 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 제8 과제는 메프린 β 및/또는 α와 관련된 질환 또는 병태를 앓고 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 제9 과제는 알츠하이머 질환, 신염, 신장 손상, 허혈성 신장 손상, 허혈성 급성 세뇨관 괴사, 급성 신부전, 방광 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 크론질환, 궤양성 대장염, 만성 염증, 대장염, 섬유증, 섬유성 병태, 켈로이드, 폐 고혈압, 또는 간질성 폐 질환 (ILD)과 같은 질환 또는 병태, 또는 암, 특히 결장직장 암을 앓고 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체의 치료 또는 예방 방법, 및/또는 이러한 방법에 사용하기 위한 화합물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 전술한 문제의 해결책으로서, 본 발명은 하기 식 I로 표시되는 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 수화물, 용매화물, 결정 형태, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.



[0018] 상기 식에서:

[0020] n = 1-3, 바람직하게는 1 또는 2이고;

[0021] R¹, R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 및 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R²는, 각각 치환된, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0023] R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 임의의 2개는 서로 연결되어 고리를 형성할 수 있으며;

[0024] R⁴는 바람직하게는 H이고;

[0025] X는 -CH₂-이다.

[0026] 또한, 본 발명은 상기 식 I에 따른 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 수화물, 용매화물, 결정 형태, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염; 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0027] 또한, 본 발명은 상기한 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0028] 또한, 본 발명은 상기한 화합물 또는 약학적 조성물을 치료 또는 예방이 필요한 개체에 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 수술 또는 치료에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료 또는 예방하는 방법, 및/또는 이러한 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0029] 또한, 본 발명은, 상기한 화합물 또는 약학적 조성물을 치료 또는 예방이 필요한 개체에 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머 질환, 신염, 신장 손상, 허혈성 신장 손상, 허혈성 급성 세뇨관 괴사, 급성 신부전, 방광 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 크론질환, 궤양성 대장염, 만성 염증, 대장염, 섬유증, 섬유성 병태, 켈로이드, 폐 고혈압, 간질성 폐 질환 (ILD), 또는 암, 특히 결장직장 암을 치료 또는 예방하는 방법, 및/또는 이러한 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본원에서, 용어 "개체"는, 치료, 예방, 관찰 또는 실험의 대상이거나 또는 대상이었던, 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0031] 본원에서, 용어 "치료학적 유효량"은, 연구자, 수의학자, 의사 또는 그외 임상가에 의해 연구되는 조직 시스템, 동물 및 인간에서, 치료 중인 질환 또는 장애의 증상 완화를 포함하여, 생물학적 반응 또는 의학적 반응을 도출

하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다.

- [0032] 본원에서, 용어 "알킬"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, C₁₋₁₂ 알킬 기, 적절하게는 C₁₋₈ 알킬 기, 예컨대 C₁₋₆ 알킬 기, 예컨대 C₁₋₄ 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 적절한 알킬 기로는, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 (예, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸), 펜틸 (예, n-펜틸), 헥실 (예, n-헥실), 헵틸 (예, n-헵틸) 및 옥틸 (예, n-옥틸) 등이 있다.
- [0033] 본원에서, 용어 "알킬"은 또한 사이클로알킬 기를 포함한다. 표현 "사이클로알킬"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기 (즉, 3 - 10개의 고리 탄소 원자), 더 적절하게는 C₃₋₈ 사이클로알킬 기, 예컨대 C₃₋₆ 사이클로알킬 기를 지칭한다. 예시적인 사이클로알킬 기로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸 등이 있다. 고리 탄소 원자의 가장 적절한 수는 3-6개이다.
- [0034] 예를 들어, "알콕시", "할로알킬" 및 "티오알킬"이라는 표현에서, 표현 "알크"는, "알킬"의 정의에 따라 해석되어야 한다. 예시적인 알콕시 기로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예, n-프로폭시), 부톡시 (예, n-부톡시), 펜톡시 (예, n-펜톡시), 헥소시 (예, n-헥소시), 헵톡시 (예, n-헵톡시) 및 옥톡시 (예, n-옥톡시) 등이 있다. 예시적인 티오알킬 기로는 메틸티오 등이 있다. 예시적인 할로알킬 기로는 플루오로알킬, 예를 들어 CF₃ 등이 있으며; 예시적인 할로알콕시 기로는 플루오로알킬, 예를 들어, OCF₃ 등이 있다. "플루오로(C₁₋₆ 알킬)" 및 "플루오로(C₁₋₆ 알콕시)"이라는 표현은 하나 이상의 플루오로 원자로 각각 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시 기를 각각 지칭한다.
- [0035] 표현 "알케닐"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 임의의 적절한 위치에 하나 이상의 이중 결합을 포함하며 임의의 삼중 결합은 포함하지 않는, C₂₋₁₂ 알케닐 기, 적절하게는 C₂₋₆ 알케닐 기, 예를 들어 C₂₋₄ 알케닐 기를 지칭한다. 알케닐 기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 이중 결합 1개를 포함하는 예시적인 알케닐 기로는 프로페닐 및 부테닐 등이 있다. 이중 결합 2개를 포함하는 예시적인 알케닐 기로는 펜타다이에닐, 예를 들어 (1E, 3E)-펜타다이에닐 등이 있다.
- [0036] 또한, 본원에서, 표현 "알케닐"은 사이클로알케닐 기를 포함한다. 표현 "사이클로알케닐"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, C₅₋₁₀ 사이클로알케닐 기 (즉, 5 - 10개의 고리 탄소 원자), 더 적절하게는 C₃₋₆ 사이클로알케닐 기, 예를 들어 C₅₋₆ 사이클로알케닐 기를 포함한다. 예시적인 사이클로알케닐 기로는 사이클로프로페닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐 등이 있다. 가장 적절한 고리 탄소 원자의 개수는 5-6개이다.
- [0037] 표현 "알키닐"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 임의의 적절한 위치에 하나 이상의 삼중 결합을 가지며 하나 이상의 이중 결합을 가지거나 또는 가지지 않을 수 있는, C₂₋₁₂ 알키닐 기, 적절하게는 C₂₋₆ 알키닐 기, 예를 들어 C₂₋₄ 알키닐 기를 지칭한다. 알키닐 기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 예시적인 알키닐 기로는 프로피닐 및 부티닐 등이 있다.
- [0038] 표현 "알킬렌"은 구체적으로 한정되지 않은 한, n이 정수, 예를 들어 2-5인 식 -(CH₂)_n-의 쇠이다.
- [0039] 표현 "카보사이클릴"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 모든 고리 원자가 탄소이고, 3-12개의 고리 탄소 원자, 적절하게는 3-10개의 탄소 원자, 더 적절하게는 3-8개의 탄소 원자를 포함하는, 임의의 고리 시스템을 지칭한다. 카보사이클릴 기는 포화되거나 또는 부분 불포화될 수 있지만, 방향족 고리를 포함하는 것은 아니다. 카보사이클릴 기의 예로는 단환식, 이환식 및 삼환식 고리 시스템, 특히 단환식 및 이환식 고리 시스템 등이 있다. 그외 카보사이클릴 기로는 브릿지된 고리 시스템 (예, 바이사이클로[2.2.1]헵테닐) 등이 있다. 카보사이클릴 기에 대한 구체적인 예는 사이클로알킬 기이다. 카보사이클릴 기에 대한 다른 예는 사이클로알케닐 기이다.
- [0040] 표현 "아릴"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, C₆₋₁₂ 아릴 기, 적절하게는 C₆₋₁₀ 아릴 기, 더 적절하게는 C₆₋₈ 아릴 기를 지칭한다. 아릴 기는 하나 이상의 방향족 고리 (예, 고리 1, 2 또는 3개)를 포함할 것이다. 방향족 고리를 하나 가진 전형적인 아릴 기의 예는 페닐이다. 방향족 고리 2개를 가진 전형적인 아릴 기의 예는 나프틸이다.
- [0041] 표현 "아릴알킬"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 알킬렌 모이어티, 예를 들어 C₁₋₄ 알킬렌 모이어티를 통해 연결된 아릴 잔기를 지칭한다.
- [0042] 표현 "헤테로사이클릴"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 하나 이상의 (예, 1, 2 또는 3) 고리 원자가 N, S 및

0로부터 선택되는 이중원자로 치환된, 카보사이클릴 기를 지칭한다. 헤테로사이클릴 기에 대한 구체적인 예는 하나 이상의 (예, 1, 2 또는 3, 구체적으로 1 또는 2, 특히 1) 고리 원자가 N, S 또는 0로부터 선택되는 이중원자로 치환된, 사이클로알킬 기 (예, 사이클로펜틸 또는 보다 상세하게는 사이클로헥실)이다. 이중원자 1개를 포함하는 예시적인 헤테로사이클릴 기로는 피롤리딘, 테트라하이드로푸란 및 피페리딘 등이 있으며, 이중원자 2개를 포함하는 헤테로사이클릴 기의 예로는 모르폴린 및 피페라진 등이 있다. 헤테로사이클릴 기에 대한 구체적인 다른 예는, 하나 이상의 (예, 1, 2 또는 3, 구체적으로 1 또는 2, 특히 1) 고리 원자가 N, S 및 0로부터 선택되는 이중원자로 치환된, 사이클로알케닐 기 (예, 사이클로헥세닐 기)이다. 이러한 기의 예는 다이하이드로피라닐 (예, 3,4-다이하이드로-2H-피란-2-일-)이다.

[0043] 표현 "헤테로아릴"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 하나 이상의 (예, 1, 2, 3 또는 4, 적절하게는 1, 2 또는 3) 고리 원자가 N, S 및 0로부터 선택되는 이중원자로 치환된 아릴 잔기, 또는 N, S 및 0로부터 선택되는 고리 원자를 하나 이상 (예, 1, 2, 3 또는 4, 적절하게는 1, 2 또는 3) 포함하는 5원성 방향족 고리를 지칭한다. 이중원자 1개를 가진 단환식 헤테로아릴 기에 대한 예로는: 5원성 고리 (예, 피롤, 푸란, 티오펜); 및 6원성 고리 (예, 피리딘, 예로 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일) 등이 있다. 이중원자 2개를 가진 단환식 헤테로아릴 기의 예로는: 5원성 고리 (예, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 예를 들어 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일 이미다졸-4-일); 6원성 고리 (예, 피리다진, 피리미딘, 피라진) 등이 있다. 이중원자 3개를 가진 단환식 헤테로아릴 기의 예로는: 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸 등이 있다. 이중원자 4개를 가진 단환식 헤테로아릴 기의 예로는 테트라졸 등이 있다. 이환식 헤테로아릴 기에 대한 예로는: 인돌 (예, 인돌-6-일), 벤조푸란, 벤즈티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 퀴나졸린 및 퓨린 등이 있다.

[0044] 표현 "헤테로아릴알킬"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 알킬렌 모이어티, 예를 들어, C₁₋₄ 알킬렌 모이어티를 통해 연결된 헤테로아릴 잔기를 지칭한다.

[0045] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소 (F), 염소 (Cl) 및 브롬(Br)을 포함한다.

[0046] 용어 "아미노"는 기 -NH₂를 지칭한다.

[0047] 용어 "선택적으로 치환된" 및 "치환된"은 할로젠 원자, 시아노 기, 하이드록실 기 및 카르복시 기로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 수개의 기에 의한 (선택적인) 치환을 의미한다. 이들 용어는 또한 -C(O)-O-(C₁₋₆ 알킬) 기, -C(O)-NH₂ 기, C₁₋₆ 알킬설폰노 기, C₁₋₆ 알콕시 및 C₁₋₆ 지방족, 방향족 또는 헤테로사이클릭 기로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 수개의 기에 의한 (선택적인) 치환을 지칭하며, 이들 각각은 하나 또는 수개의 할로젠 원자, 카르복시, 시아노 및/또는 하이드록시 기로 추가로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 치환된 알킬 기는 식 I의 N 원자에 직접 결합된 C 원자에 케토 기를 가지지 않는다.

[0048] 표현 "알콕시아릴", "카르복시아릴", "시아노아릴", "할로아릴", "하이드록시아릴" 및 "헤테로아릴아릴"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 하나 이상의 알콕시, 카르복시, 시아노, 할로, 하이드록시 및 헤테로아릴 기 각각에 의해 치환된 아릴 잔기를 지칭한다.

[0049] 표현 "알콕시헤테로아릴", "카르복시헤테로아릴", "시아노헤테로아릴", "할로헤테로아릴" 및 "하이드록시헤테로아릴"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 각각 하나 이상의 알콕시, 카르복시, 시아노, 할로 및 하이드록시 기에 의해 치환된 헤테로아릴 잔기를 지칭한다.

[0050] 표현 "아릴메틸"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 메틸렌 모이어티를 통해 연결된 아릴 잔기를 지칭한다.

[0051] 표현 "(알콕시아릴)메틸", "(하이드록시아릴)메틸", "(카르복시아릴)메틸", "(헤테로아릴아릴)메틸" "(알콕시헤테로아릴)메틸", "(하이드록시헤테로아릴)메틸" 및 "(카르복시헤테로아릴)메틸"은, 구체적으로 한정되지 않은 한, 메틸렌 모이어티를 통해 연결된, 각각의 알콕시아릴, 하이드록시아릴, 카르복시아릴, 헤테로아릴아릴, 알콕시헤테로아릴, 하이드록시헤테로아릴 및 카르복시헤테로아릴 잔기를 지칭한다.

[0052] 입체이성질체:

[0053] 청구된 화합물에 대해 모든 가능한 입체이성질체들이 본 발명에 포함된다.

[0054] 본 발명에 따른 화합물이 하나 이상의 키랄 센터를 가지는 경우, 이는 거울상 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 2개 이상의 키랄 센터를 가지는 경우, 이는 추가적으로 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 이러한

이성질체 및 이의 혼합물 모두 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0055] 입체이성질체의 제조 및 분리:

[0056] 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법이 입체이성질체의 혼합물을 제조하는 경우, 이들 이성질체는 통상적인 기술, 예를 들어, 분취용 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세믹 형태로 제조될 수 있거나, 또는 개개 거울상 이성질체를 거울상이성질체 특이적인 합성 또는 분리 (resolution)에 의해 제조할 수 있다. 화합물은, 예를 들어, 표준 기술에 의해 이의 구성성분 거울상 이성질체로 분리될 수 있으며, 예를 들어, 광학 활성 산, 예를 들어 (-)-다이-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-다이-p-톨루오일-l-타르타르산과 산 형성 후 유리 염기의 분별결정 및 재생에 의해, 또는 광학 활성 염기, 예를 들어, 퀴닌, 퀴니딘, 퀴노톡신, 신코톡신, (S)-페닐에틸아민, (1R,2S)-에페드린, (R)-페닐글리시놀, (S)-2-아미노부탄올과 염 형성 후 유리 산의 분별결정 및 재생에 의해 부분입체이성질체 쌍을 형성할 수 있다. 또한, 부분입체이성질체 에스테르 또는 아미드를 형성한 후 크로마토그래피에 의한 분리 및 키랄 보조물질 (chiral auxiliary)의 제거를 통해 화합물들을 분리할 수 있다. 다른 예로, 키랄 HPLC 컬럼을 사용해 분리할 수 있다.

[0057] 다형체 결정 형태:

[0058] 또한, 화합물의 결정질 형태들 중 몇몇은 다형체로서 존재할 수 있으며, 이는 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 화합물 중 일부는 물과 용매화물을 형성하거나 (즉, 수화물) 또는 공통 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있으며, 이들 용매화물 또한 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 화합물은, 이의 염을 비롯하여, 또한 이의 수화물 형태로 수득할 수 있거나, 또는 이의 결정화에 사용되는 그외 용매를 포함할 수 있다.

[0059] 본원에서, 용어 "호변이성질체"는 인접한 하나의 이중 결합 간의 프로톤 이동을 의미한다. 호변이성질화 과정은 가역적이다. 본원에 기술된 화합물은 화합물의 물성에 포함된 임의의 가능한 호변이성질화를 구현할 수 있다.

[0060] 본원에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 인간 및 수의학적 사용을 모두 포괄한다. 예를 들어, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 인간 의학 및 건강 관리에서 허용가능한 화합물 또는 수의학적으로 허용가능한 화합물을 망라한다.

[0061] 약제학적으로 허용가능한 염:

[0062] 유리 화합물과 염, 수화물 또는 용매화물 형태의 화합물 간의 밀접한 관계에 비추어, 화합물이 이런 맥락으로 언급되는 경우, 상황에 따라 가능하거나 또는 적합하다면 대응되는 염, 용매화물 또는 다형체를 또한 포함한다.

[0063] 식 I의 염, 수화물 및 용매화물, 및 약제에 사용하기 적합한 이의 생리학적 기능성 유도체는, 반대 이온 또는 조합된 용매가 약제학적으로 허용가능한 물질이다. 그러나, 약제학적으로 허용가능하지 않은 반대 이온 또는 조합된 용매를 가진 염, 수화물 및 용매화물은, 예를 들어, 다른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물의 제조에 있어 중간산물로서 사용하기 위한 것일 경우, 본 발명의 범위에 포함된다.

[0064] 본 발명에 따른 적절한 염은 유기산, 무기산, 유기 염기 및/또는 유기 염기와 형성된 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 시트르산, 타르타르산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리페닐닐아세트산, 설팜산, 설파닐산, 숙신산, 옥살산, 푸마르산, 말레, 말산, 만델산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살로아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 아릴설폰산 (예를 들어 p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 나프탈렌설폰산 또는 나프탈렌다이설폰산), 살리실산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카르브알릴산, 신남산, 치환된 신남산 (예, 페닐, 메틸, 메톡시 또는 할로 치환된 신남산, 예로, 4-메틸 및 4-메톡시신남산), 아스코르브산, 올레산, 나프토산, 하이드록시나프토산 (예, 1- 또는 3-하이드록시-2-나프토산), 나프탈렌아크릴산 (예, 나프탈렌-아크릴산), 벤조산, 4-메톡시벤조산, 2- 또는 4-하이드록시벤조산, 4-클로로벤조산, 4-페닐벤조산, 벤젠아크릴산 (예, 1,4-벤젠다이아크릴산), 이세티온산, 퍼클로르산, 프로피온산, 글리콜산, 하이드록시에탄설폰산, 팜산, 사이클로헥산설폰산, 살리실산, 사카린산 및 트리플루오로아세트산으로부터 형성된 염 등이 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기 염으로는, 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 소듐 염 및 포타슘 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 염 및 마그네슘 염, 및 유기 염기, 예를 들어 다이사이클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과의 염 등이 있다.

[0065] 본 발명에 따른 화합물의 모든 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태들이 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0066] 프로드럭:

- [0067] 본 발명은, 또한, 본 발명에 따른 화합물의 프로드럭을 발명의 범위에 포함한다. 일반적으로, 이들 프로드럭은 생체내에서 원하는 치료학적 활성 화합물로 쉽게 변환가능한 화합물의 기능성 유도체일 것이다. 따라서, 이 경우, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은, 개체에 투여 후 생체내에서 전술한 명시된 화합물로 변환되는, 청구된 화합물들 중 하나 이상의 프로드럭 버전에 대해 언급된 다양한 장애의 치료를 포괄한다. 적절한 프로드럭 유도체를 선택 및 제조하기 위한 통상적인 공정들은, 예를 들어, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985에 기술되어 있다.
- [0068] 본원에서, 용어 "조성물"은 청구하는 화합물을 치료학적 유효량으로 포함하는 생성물 뿐만 아니라 청구된 화합물들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 유도되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0069] 부형제 (갈렌 제형 (galenic formulation)의 담체 및 첨가제):
- [0070] 이에, 액체 경구 제제, 예를 들어, 현탁제, 엘릭서제 및 용액제의 경우, 적절한 담체 및 첨가제로 유익하게는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 보존제, 착색제 등을 포함할 수 있으며; 경구 고체 제제, 예를 들어, 산제, 캡슐제, 젤라틴 캡슐 (gelcaps) 및 정제의 경우, 적절한 담체 및 첨가제로는 전분, 당 (sugar), 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등이 있다.
- [0071] 혼합물에 첨가될 수 있는 담체로는, 필수적인 불활성 약학적 부형제 등이 있으며, 비-제한적인 예로, 적절한 결합제, 현탁화제, 윤활제, 향제, 감미제, 보존제, 코팅제, 봉해제, 염료 및 착색제 등을 포함한다.
- [0072] 타겟 약물 담체 (targetable drug carrier)로서 용해성 폴리머는 폴리비닐피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시데폴리리다이신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 방출 제어를 달성하는데 유용한 생분해성 폴리머 계열, 예를 들어, 폴리락트산 (polyactic acid), 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티에르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리다이하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 가교된 하이드로겔 또는 하이드로겔의 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.
- [0073] 적절한 결합제로는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어 글루코스 또는 베타락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트 또는 소듐 올리에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0074] 봉해제로는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 잔탄검 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0075] 보호기:
- [0076] 본 발명의 화합물의 임의의 제조 공정 중에, 임의의 대상 분자에서 민감성 기 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필수적이거나 및/또는 바람직할 수 있다. 이는 통상적인 보호기를 이용함으로써, 예를 들어, Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991에 기술된 보호기를 이용함으로써 달성할 수 있으며, 이 문헌의 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 보호기는 통상적인 후속 단계에서 당해 기술 분야에 공지된 방법을 이용해 제거될 수 있다.
- [0077] 보호기 또는 보호성 기는, 이후 화학 반응에서 화학선택성을 달성하기 위해, 관능기의 화학적 변형에 의해 분자에 도입된다. 보호기는, 예를 들어, 알코올 보호기, 아민 보호기, 카르보닐 보호기, 카르복시산 보호기 및 포스페이트 보호기이다.
- [0078] 알코올 보호기에 대한 예는 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), 벤질 (Bn, Bnl) β-메톡시에톡시메틸 에테르 (MEM), 미메톡시트리틸 [비스-(4-메톡시페닐)페닐메틸, DMT], 메톡시메틸 에테르 (MOM), 메톡시트리틸 [(4-메톡시페닐)다이페닐메틸, MMT], p-메톡시벤질 에테르 (PMB), 메틸티오메틸 에테르, 피발로일 (Piv), 테트라하이드로피라닐 (THP), 트리틸 (트리페닐메틸, Tr), 실릴 에테르 (예, 트리메틸실릴 에테르 (TMS), tert-부틸다이메틸실릴 에테르 (TBDMS), tert-부틸다이메틸실릴옥시메틸 에테르 (TOM), 및 트리아이소프로필실릴 에테르 (TIPS)); 메틸 에테르 및 에톡시에틸 에테르 (EE)이다.
- [0079] 적절한 아민 보호기는 카보벤질옥시 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz 또는 MeOZ), 예로, f-부틸옥시카르보닐 (BOC), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), 벤질 (Bn), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-다이메톡시벤질 (DMPM), p-메톡시페닐 (PMP), 토실 (Ts), 및 그외 설펜아미드 (Nosyl & Nps)로부터 선택된다.

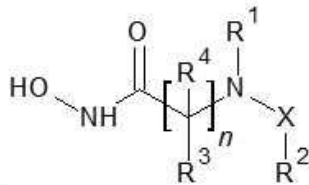
[0080] 적절한 카르보닐 보호기는 아세탈 및 케탈, 아실 (acylal) 및 다이티안 (dithiane)으로부터 선택된다.

[0081] 적절한 카르복시산 보호기는 메틸 에스테르, 벤질 에스테르, tert-부틸 에스테르, 실릴 에스테르, 오르토에스테르 및 옥사졸린으로부터 선택된다.

[0082] 포스페이트 보호기의 예는 2-시아노에틸 및 메틸 (Me)이다

[0083] 식 I의 화합물

[0084] 제1 측면에서, 본 발명은 식 I로 표시되는 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 수화물, 용매화물, 결정 형태, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.



식 I

[0085] 상기 식에서,

[0086] $n = 1-3$, 바람직하게는 1 또는 2이고;

[0087] R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, 및 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0088] R^2 는, 각각 선택적으로 치환될 수 있으며, 바람직하게는 치환된, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0089] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 임의의 2개의 기는 서로 연결되어 고리를 형성할 수 있으며;

[0090] R^4 는 바람직하게는 H이고;

[0091] X는 $-CH_2-$ 이다.

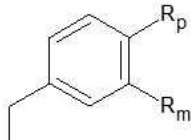
[0092] 이러한 측면에 대한 다른 구현예에서, R^3 및 R^4 는 바람직하게는 동일하며, 더 바람직하게는 함께 연결되어 카보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. R^3 는 바람직하게는 H이거나, 또는 바람직하게는, 각각 선택적으로 치환될 수 있는, C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더 바람직하게는, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 벤질, 페닐 카르복시메틸 및 2-카르복시에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에 대한 바람직한 일 구현예에서, $n = 2$ 이다. 이러한 측면에 대한 또 다른 바람직한 구현예에서, $n = 3$ 이다. 가장 바람직하게는, $n = 1$ 이다.

[0093] 제2 측면에서, 본 발명은 R^3 가 H인 제1 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0094] 제3 측면에서, 본 발명은 R^1 및 R^3 가 H인 제1-2 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0095] 제4 측면에서, 본 발명은, R^1 이 아릴메틸, (알콕시아릴)메틸, (하이드록시아릴)메틸, (카르복시아릴)메틸, (알콕시헤테로아릴)메틸, (헤테로아릴아릴)메틸, (하이드록시헤테로아릴)메틸 및 (카르복시헤테로아릴)메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각이 선택적으로 치환될 수 있는, 제1-3 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0096] 제5 측면에서, 본 발명은, R^1 이 하기 식으로 정의되며 선택적으로 추가적으로 치환될 수 있는, 제1-4 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다:



R¹

[0098]

[0099] 상기 식에서:

[0100] (i) R_p 및 R_m 중 하나 이상, 바람직하게는 R_m은 산성 수소 (acidic hydrogen)를 가진 관능기이며, 선택적으로 -COOH, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-NH-OH, -OH 및 테트라졸-5-일로부터 선택되거나; 또는

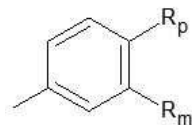
[0101] (ii) R_p 및 R_m은 5-8원성 헤테로사이클의 일부로서 함께 연결된 알콕시 기이거나; 또는

[0102] (iii) R_p 및 R_m 중 하나 이상은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 플루오로(C₁₋₆ 알킬), 플루오로(C₁₋₆ 알콕시), -C(O)-NH₂, -C(O)-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0103] 제6 측면에서, 본 발명은, R¹이 (1,3-벤조다이옥솔-5-일)메틸, (3-카르복시페닐)메틸, (4-카르복시페닐)메틸, (2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐)-메틸, (3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐)메틸, (2,6-다이플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸, (4-플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸, (2-플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸, (4-클로로-2-플루오로-3-하이드록시-페닐)-메틸, (4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-메틸, (2,4-다이플루오로-3-메톡시-페닐)메틸, (3-에톡시카르보닐페닐)메틸, (4-클로로-2-플루오로-페닐)메틸, (3,4,5-트리메톡시페닐)메틸, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일-메틸, (7-메톡시-1,3-벤조다이옥솔-5-일)메틸 및 [3-(다이플루오로메톡시)페닐]메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; 바람직하게는 (3-카르복시페닐)메틸, 2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐)-메틸, (4-클로로-2-플루오로-3-하이드록시-페닐)-메틸 및 1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸로부터 선택되는, 제1-5 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0104] 제7 측면에서, 본 발명은, R²가 각각 선택적으로 치환될 수 있는 아릴, 알콕시아릴, 카르복시아릴, 시아노아릴, 할로아릴, 하이드록시아릴, 알콕시헤테로아릴, 시아노헤테로아릴, 할로헤테로아릴, 헤테로아릴아릴, 하이드록시헤테로아릴 및 카르복시헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제1-6 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0105] 제8 측면에서, 본 발명은, R²가 하기 식으로 표시되며; 선택적으로 추가적으로 치환될 수 있는, 제1-7 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다:



R²

[0106]

[0107] 상기 식에서:

[0108] (i) R_p 및 R_m 중 하나 이상, 바람직하게는 R_m은 산성 수소를 가진 관능기이고, 선택적으로 -COOH, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-NH-OH, -OH 및 테트라졸-5-일로부터 선택되거나; 또는

[0109] (ii) R_p 및 R_m은 5-8원성 헤테로사이클의 일부로서 함께 연결된 알콕시 기이거나; 또는

[0110] (iii) R_p 및 R_m 중 하나 이상은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, -C(O)-NH₂, -C(O)-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, 플루오로(C₁₋₆ 알킬), 플루오로(C₁₋₆ 알콕시), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0111] 제9 측면에서, 본 발명은, R²가 1,3-벤조다이옥솔-5-일, 3-카르복시페닐, 1,3-벤조다이옥솔-5-일, 3-카르복시페닐, 4-카르복시페닐, 3-카르복시-4-메톡시페닐, 3,5-다이클로로-4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐,

4-시아노페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐, 3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐, 2,6-다이플루오로-3-하이드록시-페닐, 4-플루오로-3-하이드록시-페닐, 2-플루오로-3-하이드록시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-3-하이드록시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2,4-다이플루오로-3-메톡시-페닐, 3-에톡시카르보닐페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일, 7-메톡시-1,3-벤조다이옥솔-5-일, 2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐 및 1,3-벤조다이옥솔-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되며; 바람직하게는 3-카르복시페닐, 2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-3-하이드록시-페닐 및 1,3-벤조다이옥솔-5-일로부터 선택되는, 제1-8 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0112] 제10 측면에서, 본 발명은,

[0113] (i) R¹이 (3-카르복시페닐)메틸이고, R³가 H이거나;

[0114] (ii) R²가 3-카르복시페닐이고, R³가 H이거나;

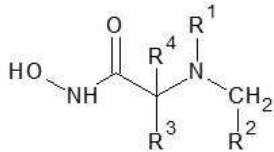
[0115] (iii) R¹이 (3-카르복시페닐)메틸이고, R³ 및 R⁴가 H이거나;

[0116] (iv) R²가 3-카르복시페닐이고, R³ 및 R⁴가 H이거나; 또는

[0117] (v) R¹이 (2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸이고, R²가 2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐인, 제1-9 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0118] 식 V의 화합물 (시리즈 4)

[0119] 제11 측면에서, 본 발명은 식 V의 화합물을 제공한다:



[0120]

[0121] 식 V,

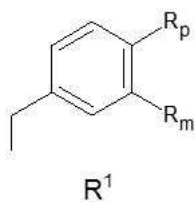
[0122] 상기 식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 식 I에서 정의된 바와 같이 정의되며, 단, R¹은 H가 아니다. 이 측면에 대한 다른 구현예에서, R¹은 H일 수 있다.

[0123] 제12 측면에서, 본 발명은 R³가 H인 제11 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0124] 제13 측면에서, 본 발명은 R³ 및 R⁴가 H인 제11-12 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0125] 제14 측면에서, 본 발명은, R¹이, 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 아릴메틸, (알콕시아릴)메틸, (하이드록시아릴)메틸, (카르복시아릴)메틸, (알콕시헥테로아릴)메틸, (헥테로아릴아릴)메틸, (하이드록시헥테로아릴)메틸 및 (카르복시헥테로아릴)메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제11-13 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0126] 제15 측면에서, 본 발명은, R¹이 하기 식으로 정의되며; 선택적으로 추가적으로 치환될 수 있는, 제11-14 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다:



[0127]

[0128] 상기 식에서:

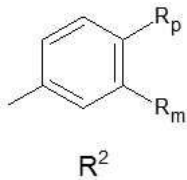
[0129] (i) R_p 및 R_m 중 하나 이상, 바람직하게는 R_m 은 산성 수소를 가진 관능기이고, 선택적으로 $-COOH$, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$, $-OH$ 및 테트라졸-5-일로부터 선택되거나; 또는

[0130] (ii) R_p 및 R_m 은 5-8원성 헤테로사이클의 일부로서 함께 연결된 알콕시 기이다.

[0131] 제16 측면에서, 본 발명은, R^1 이 (1,3-벤조다이옥솔-5-일)메틸, (3-카르복시페닐)메틸, 및 (4-카르복시페닐)메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; 바람직하게는 (3-카르복시페닐)메틸인, 제11-15 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0132] 제17 측면에서, 본 발명은, R^2 가, 각각 선택적으로 치환될 수 있는, 아릴, 알콕시아릴, 카르복시아릴, 시아노아릴, 할로아릴, 하이드록시아릴, 알콕시헤테로아릴, 시아노헤테로아릴, 할로헤테로아릴, 헤테로아릴아릴, 하이드록시헤테로아릴 및 카르복시헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제11-16 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0133] 제45 측면에서, 본 발명은, R^2 가 하기 식으로 표시되며; 선택적으로 추가적으로 치환될 수 있는, 제38-44 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다:



[0134]

[0135] 상기 식에서:

[0136] (i) R_p 및 R_m 중 하나 이상, 바람직하게는 R_m 은 산성 수소를 가진 관능기이고, 선택적으로 $-COOH$, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$, $-OH$ 및 테트라졸-5-일로부터 선택되거나; 또는

[0137] (ii) R_p 및 R_m 은 5-8원성 헤테로사이클의 일부로서 함께 연결된 알콕시 기이거나; 또는

[0138] (iii) R_p 및 R_m 중 하나 이상은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 플루오로(C_{1-6} 알킬), 플루오로(C_{1-6} 알콕시), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0139] 제18 측면에서, 본 발명은, R^2 가 1,3-벤조다이옥솔-5-일, 3-카르복시페닐, 1,3-벤조다이옥솔-5-일, 3-카르복시페닐, 4-카르복시페닐, 3-카르복시-4-메톡시페닐, 3,5-다이클로로-4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-다이플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐 및 4-메틸페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제11-17 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

[0140] 제19 측면에서, 본 발명은,

[0141] (i) R^1 이 (3-카르복시페닐)메틸이고, R^3 가 H이거나;

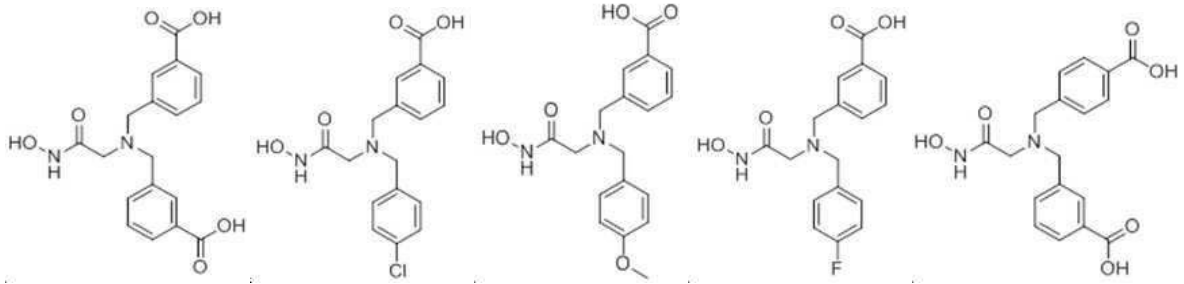
[0142] (ii) R^2 가 3-카르복시페닐이고, R^3 가 H이거나;

[0143] (iii) R^1 이 (3-카르복시페닐)메틸이고, R^3 및 R^4 가 H이거나; 또는

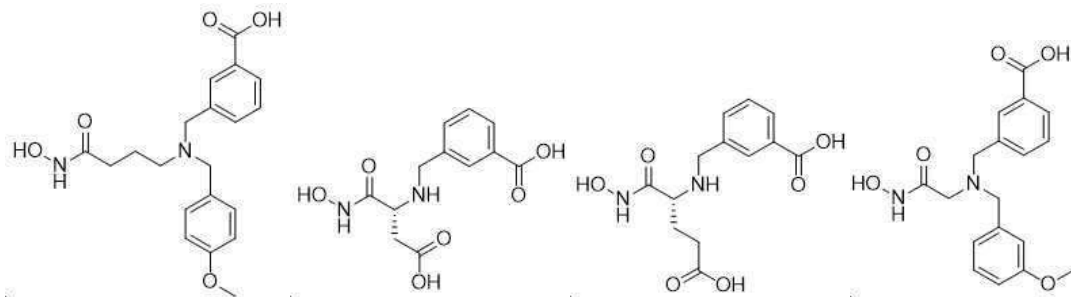
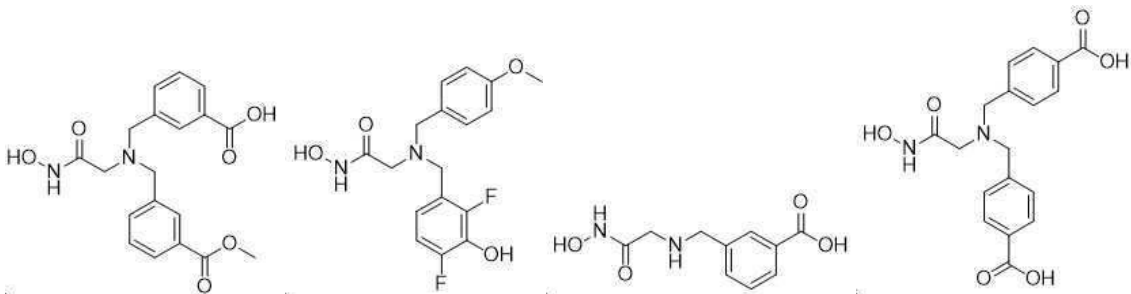
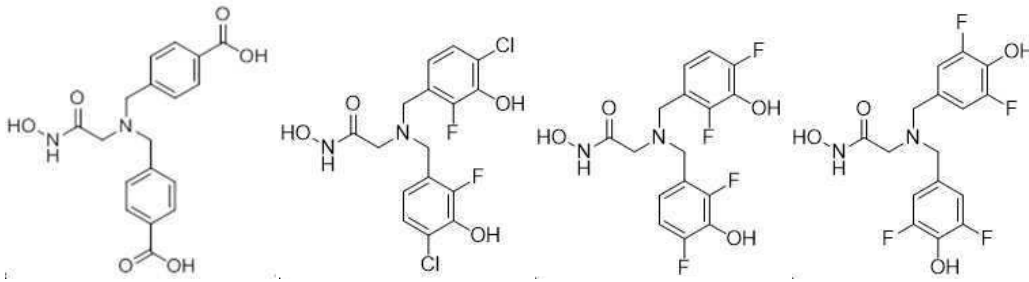
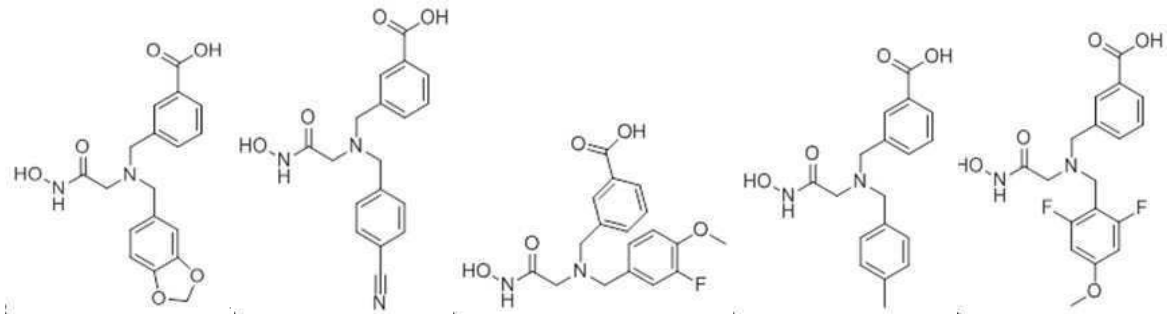
[0144] (iv) R^2 가 3-카르복시페닐이고, R^3 및 R^4 가 H인, 제11-18 측면 중 임의 측면에 따른 화합물을 제공한다.

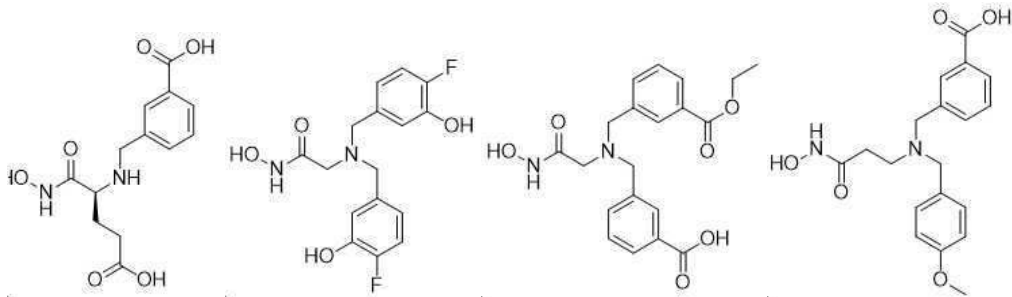
[0145] 개별 화합물

[0146] 제20 측면에서, 본 발명에 따른 화합물은, 가장 바람직하게는,



[0147]

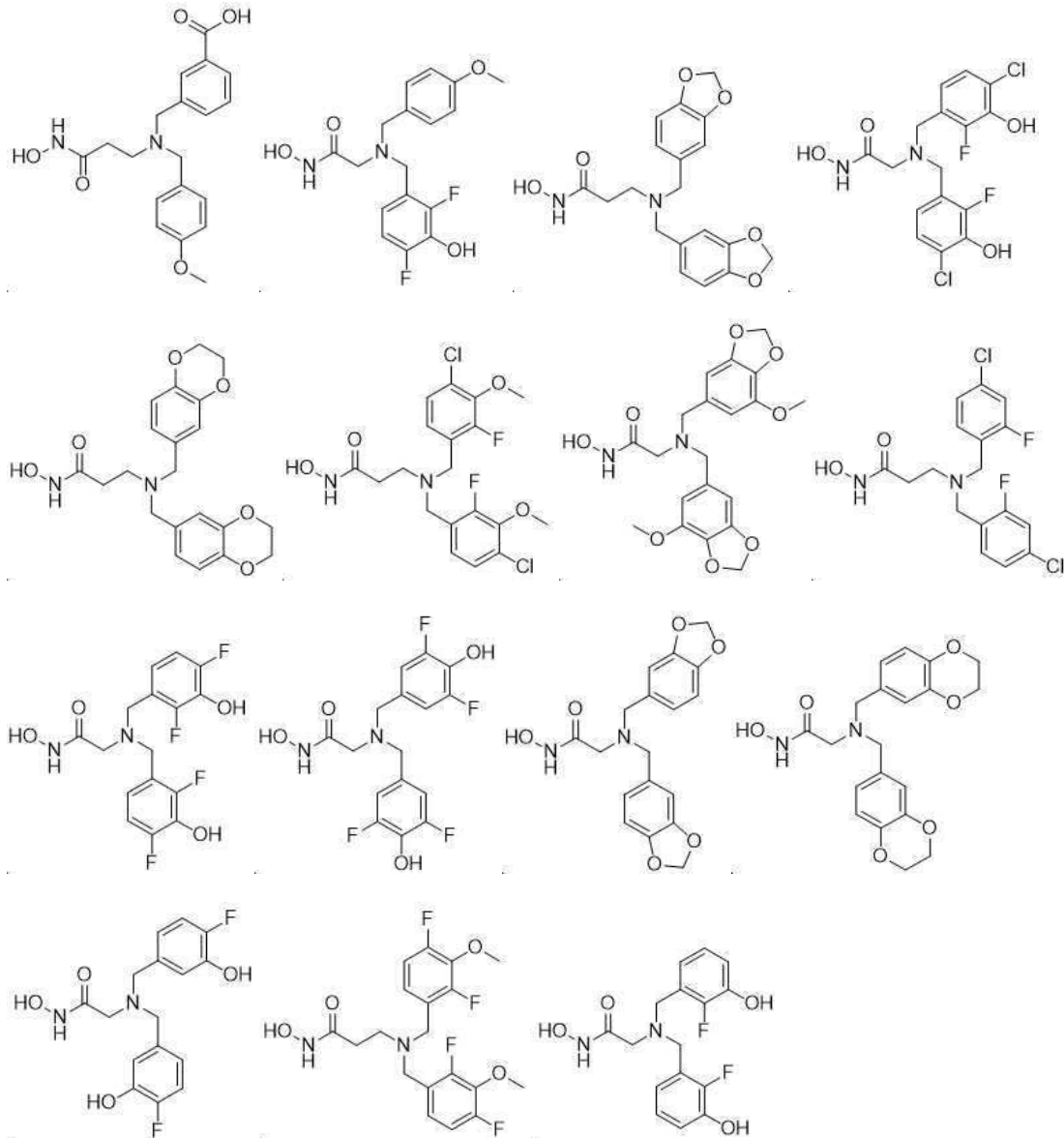




로 이루어진 군으로

부터 선택되거나, 또는

[0148] (ii) 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0150] **약학적 조성물**

[0151] 본 발명의 제21 측면은, 전술한 임의 측면에 따른 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 수화물, 용매화물, 결정 형태, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염; 및 전술한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0152] **치료 방법, 및 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 조성물**

[0153] 본 발명은 수술 또는 치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 전술한 임의 측면에

다른 화합물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0154] 또한, 본 발명은, 필요로 하는 개체에겐 전술한 임의 측면에 따른 화합물 또는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 수술 또는 치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

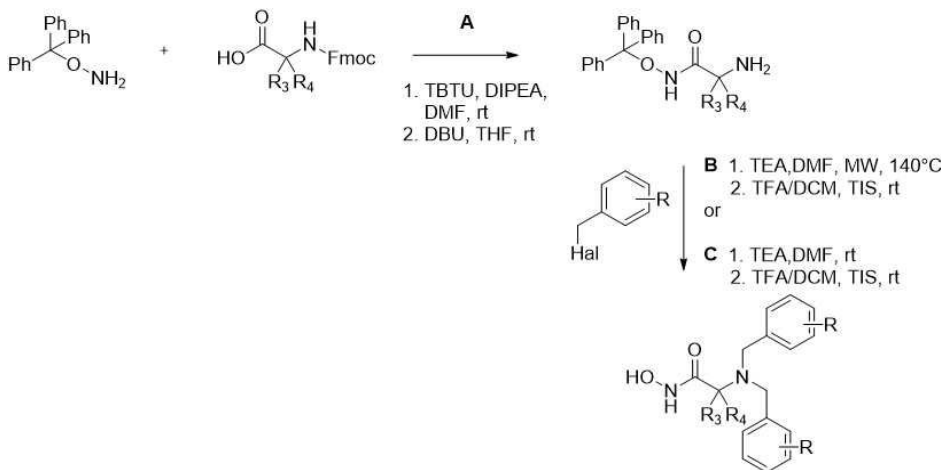
[0155] 또한, 본 발명은, 알츠하이머 질환, 신염, 신장 손상, 허혈성 신장 손상, 허혈성 급성 세뇨관 괴사, 급성 신부전, 방광 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 크론질환, 궤양성 대장염, 만성 염증, 대장염, 섬유증, 섬유성 병태, 켈로이드, 폐 고혈압, 간질성 폐 질환 (ILD), 또는 암, 특히 결장직장 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 전술한 임의 측면에 따른 화합물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0156] 또한, 본 발명은, 필요로 하는 개체에겐 전술한 임의 측면에 따른 화합물 또는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머 질환, 신염, 신장 손상, 허혈성 신장 손상, 허혈성 급성 세뇨관 괴사, 급성 신부전, 방광 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 크론질환, 궤양성 대장염, 만성 염증, 대장염, 섬유증, 섬유성 병태, 켈로이드, 폐 고혈압, 간질성 폐 질환 (ILD), 또는 암, 특히 결장직장 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0157] **본 발명에 따른 화합물의 제조 방법**

[0158] 또한, 본 발명은 식 I-V에 따른 화합물을 제조하는 하기 방법들을 제공한다.

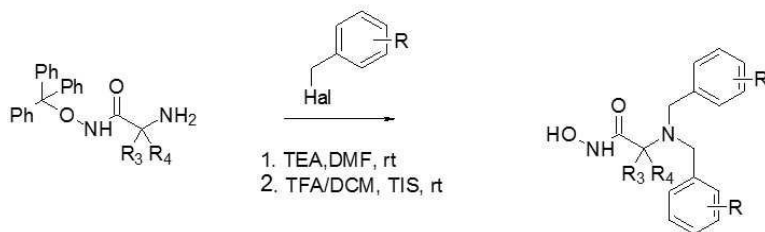
Scheme 1



[0159]

[0160] **방법 A:**

[0161] 식 I 또는 V의 화합물은, 각각의 Fmoc-아미노산을 트리틸하이드록실아민과 적정 용매, 예를 들어 DMF 중에 반응시킨 다음 활성화제, 예를 들어, TBTU 및 염기, 예를 들어 DIPEA를 첨가한 후 물을 첨가하고, 제조된 석출물을 여과에 의해 수집하고, 선택적으로는 유기 용매, 예를 들어 에테르로, 선택적으로 수성 염기 용액으로 석출물을 세척함으로써, 수득할 수 있다. 그런 후, 잔사를 적절한 유기 용매, 예를 들어 THF에 용해 (및 염기, 예를 들어, DBU 처리)하고, 선택적으로 용매를 제거하고, 선택적으로 잔기를 정제한다.



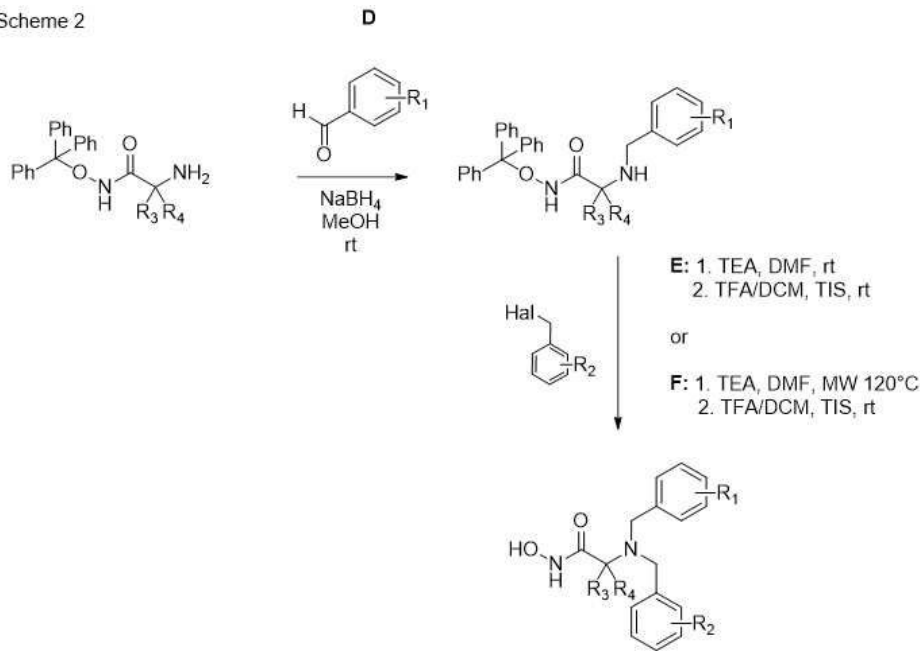
[0162]

[0163] **방법 B/C:**

[0164] 식 I 또는 V의 화합물은, 각각의 트리틸 보호된 하이드록삼산을 염기 및 해당 할라이드, 바람직하게는 선택적으로 치환된 벤질 할라이드와 실온 (방법 B) 또는 승온된 온도 (방법 C)에서, 선택적으로 140°C에서의 마이크로웨이브

이브 조사 하에 반응시키고, 선택적으로, 유기 용매에 의해 추출한 다음 조합한 유기상을 건조하고, 용매를 제거한 후 잔사를 정제하고; 이후 트리이소프로필실란 및 TFA를 잔사에 처리하고; 선택적으로, 유기 용매에 의한 추출, 조합한 유기상의 건조, 용매 제거 및 잔사 정제에 의해, 수득할 수 있다.

Scheme 2

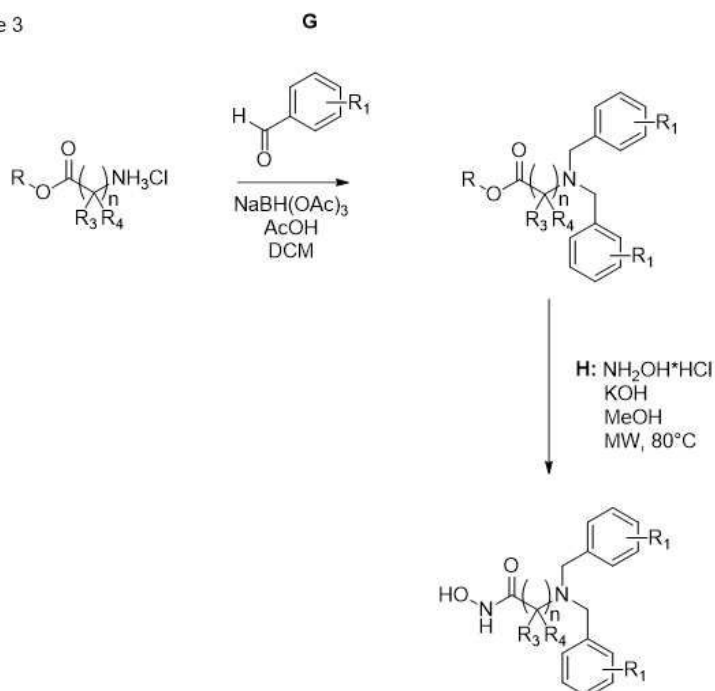


[0165]

[0166] 방법 D/E/F:

[0167] 식 I 또는 V의 화합물은, 적절한 알데하이드 (R^1 에 따라)를 트리틸 보호된 하이드록삼산과 반응시키고; 소듐 보로하이드라이드를 첨가하고; 선택적으로, 유기 용매에 의한 추출, 조합한 유기상의 건조, 용매 제거 및 잔사 정제를 통해 트리틸 보호된 하이드록삼산 유도체를 수득하고 (방법 D); 이후, 트리틸 보호된 하이드록삼산 유도체를 염기 및 각각의 할라이드, 바람직하게는 선택적으로 치환된 벤질 할라이드와 실온 (방법 E) 또는 승온된 온도에서, 선택적으로 140°C에서의 마이크로웨이브 조사 하에 반응시키고; 선택적으로, 유기 용매에 의해 추출한 다음 조합한 유기상을 건조하고, 용매를 제거한 후 잔사를 정제하고; 이후 트리이소프로필실란 및 TFA를 잔사에 처리하고; 선택적으로, 유기 용매에 의한 추출, 조합한 유기상의 건조, 용매 제거 및 잔사 정제를 수행함으로써, 수득할 수 있다.

Scheme 3



[0168]

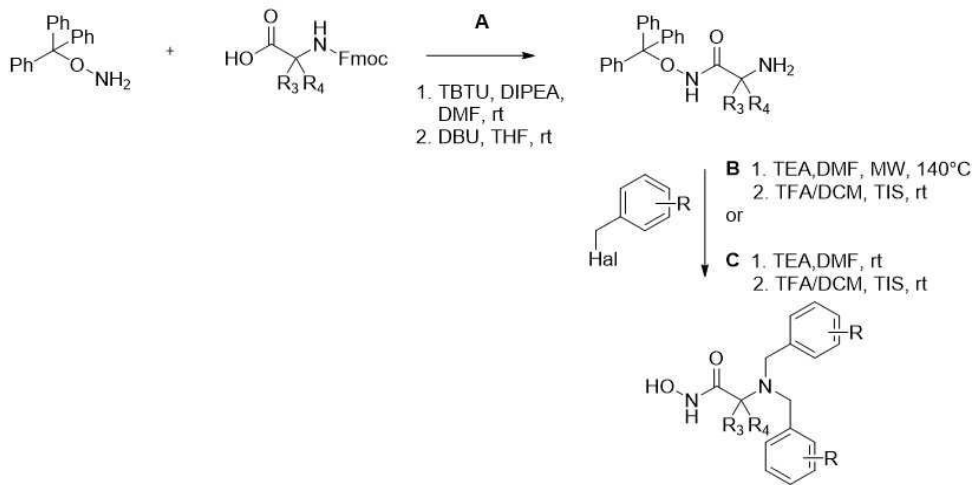
[0169] 방법 G/H:

[0170] 식 I 또는 V의 화합물은, 아미노산 에스테르와 각각의 알데하이드를 적절한 용매 중에 반응시키고, 환원제, 예를 들어 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드를 처리하고, 선택적으로 촉매량의 아세트산을 첨가한 후, 물 첨가, 유기 용매에 의한 추출, 조합한 유기상의 건조, 용매 제거 및 잔사 정제를 수행함으로써 (방법 G), 수득할 수 있다. 방법 G에 의해 수득되는 각각의 아미노산 에스테르 유도체는 적절한 용매에 용해한 후, 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 염기, 예를 들어 소듐 메탄옥사이드를 첨가하고, 바람직하게는 완료될 때까지 선택적으로 80°C에서의 마이크로웨이브 조사 하에 혼합물을 가열한 다음 물 첨가, 유기 용매에 의한 추출, 조합한 유기상의 건조, 용매 제거 및 잔사 정제를 수행한다.

[0171] 실시예

[0172] 합성 방법에 대한 상세 설명

Scheme 1



[0173]

[0174] 방법 A:

[0175] 해당 Fmoc-아미노산 (1 eq)을 DMF (1 ml/mmol)에 용해하였다. 트리틸하이드록실아민 (1 eq), TBTU (1 eq) 및 DIPEA (2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 h 교반하였다. 반응물을 물로 퀴칭하였다. 형성된 석출물을 여과를 통해 수집한 다음, 다이에틸 에테르와 소량의 NaHCO₃ 포화 수용액으로 행구었다. 잔류물을 THF (2 ml/mmol)에 다시 용해하고, DBU (1.5 eq)를 처리하였다. 혼합물을 완료될 때까지 (TLC 모니터링, 통상 30분) 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (실리카, CHCl₃/MeOH 농도구배).

[0176] 방법 B:

[0177] 방법 A에 의해 수득한 각각의 트리틸 보호된 하이드록삼산 (1 eq)을 DMF (5 ml/mmol)에 용해하였다. 트리에틸아민 (2.2 eq)과 해당 벤질 할라이드 (2.2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 퀴칭하고, EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 증발시켰다. 잔류물에 CH₂Cl₂/TFA (1:1 v/v, 5 ml) 및 트리이소프로필실란 (1.5 eq)을 처리하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 세미-분취용 HPLC로 정제하였다 (Varian Prostar, Phenomenex Luna C₁₈(2) 컬럼, 0.04% TFA 함유 H₂O/MeCN 농도구배).

[0178] 방법 C:

[0179] 방법 A에서 수득한 각각의 트리틸 보호된 하이드록삼산 (1 eq)을 DMF (3-5 ml/mmol)에 용해하였다. 트리에틸아민 (4 eq)과 해당 벤질 할라이드 (2.2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분간 140°C로 가열하였다. 반응물을 물로 퀴칭하고, EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 증발시켰다. 잔류물에 CH₂Cl₂/TFA (1:1 v/v, 5 ml) 및 트리이소프로필실란 (1.5 eq)을 처리하여, 실온에서 2시간 교

반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 세미-분취용 HPLC로 정제하였다 (Varian Prostar, Phenomenex Luna C₁₈(2) 컬럼, 0.04% TFA가 함유된 H₂O/MeCN 농도구배).

[0180] **합성 실시예 2**

[0181] **3-[[3-(3-카르복시페닐)메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산**

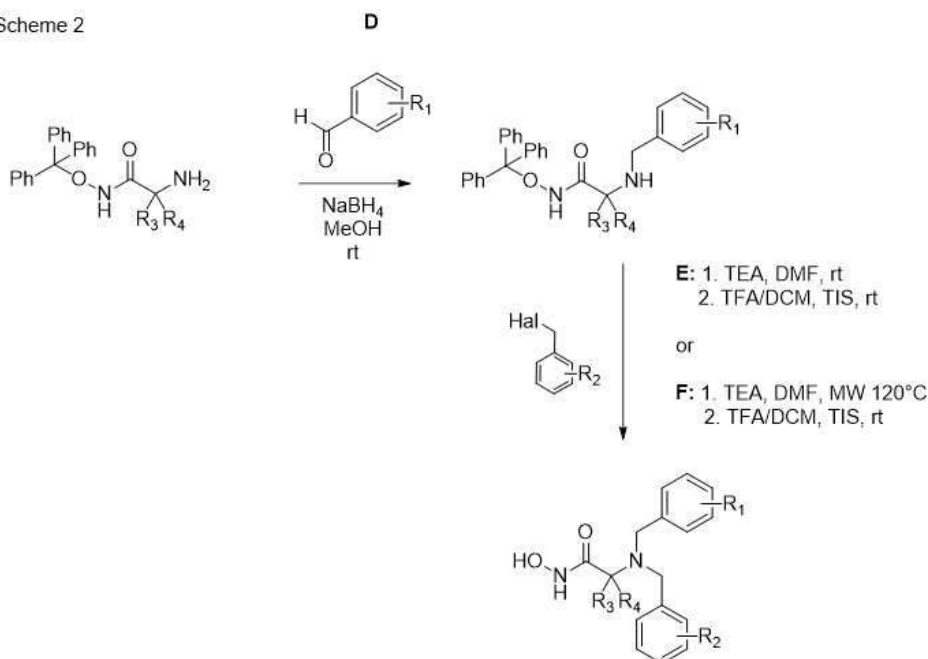
[0182] 단계 1: 2-아미노-N-트리틸옥시-아세트아미드

[0183] 이 화합물은, Fmoc-Gly-OH (2.97 g, 10 mmol, 1 eq), 트리틸하이드록실아민 (2.8 g, 10 mmol, 1 eq), TBTU (3.21 g, 10 mmol, 1 eq), DIPEA (3.5 ml, 20 mmol, 2 eq) 및 DBU (2.2 ml, 15 mmol, 1.5 eq)를 출발 물질로 하여 방법 A에 따라 합성하였다. 수율: 1.4 g (42.1%), ESI-MS: m/z 243.2 [트리틸]⁺, 333.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 12.24분 (100%).

[0184] 단계 2: 3-[[3-(3-카르복시페닐)메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0185] 이 화합물은, 2-아미노-N-트리틸옥시-아세트아미드 (332 mg, 1 mmol, 1eq), tert-부틸 3-(클로로메틸)벤조에이트 (499 mg, 2.2 mmol, 2.2 eq) 및 TEA (305 μl, 2.2 mmol, 2.2 eq)를 출발 물질로 사용하고, 이후 방법 B에 기술된 바와 같이 산성 탈보호 및 세미-분취용 HPLC에 의한 정제를 수행하여, 합성하였다. 수율: 43 mg (12%, TFA 염); ESI-MS: m/z 359.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 7.73분 (97.4%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.59 (s, 1.5H), 3.91 (s, 0.5H), 4.24-4.28 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 9.21-9.58 (m, 3H), 10.69 (s, 0.2H), 10.94 (s, 0.8H), 13.19 (br s, 1H).

Scheme 2



[0186]

[0187] **방법 D:**

[0188] 방법 A에 의해 수득한 각각의 트리틸 보호된 하이드록삼산 (1 eq)을 MeOH (10 ml/mmol)에 용해하였다. Tert-부틸 3-포르밀벤조에이트 (1.1 eq), 또는 다른 적절한 알데하이드를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3 h 후, 소듐 보로하이드라이드 (1.2 eq)를 소량씩 조심스럽게 첨가하였다. 반응물을 동일 온도에서 30분 더 교반하였다. 혼합물을 물로 퀴칭하고, EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (실리카, CHCl₃/MeOH 농도구배).

[0189] **방법 E:**

[0190] 방법 D에 의해 수득한 트리틸 보호된 하이드록삼산 유도체 (1 eq)를 DMF (5 ml/mmol)에 용해하였다. 트리에틸아민 (1.1 eq)과 해당 벤질 할라이드 (1.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 증발시켰다. 잔류물에

CH₂Cl₂/TFA (1:1 v/v, 5 ml) 및 트리이소프로필실란 (1.5 eq)을 처리하였다. 실온에서 2시간 교반 후, 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 세미-분취용 HPLC (Varian Prostar, Phenomenex Luna C₁₈(2) 컬럼, 0.04% TFA가 함유된 H₂O/MeCN 농도구배) 또는 플래시 크로마토그래피 (실리카, CHCl₃/MeOH 농도구배)로 정제하였다.

[0191] 방법 F:

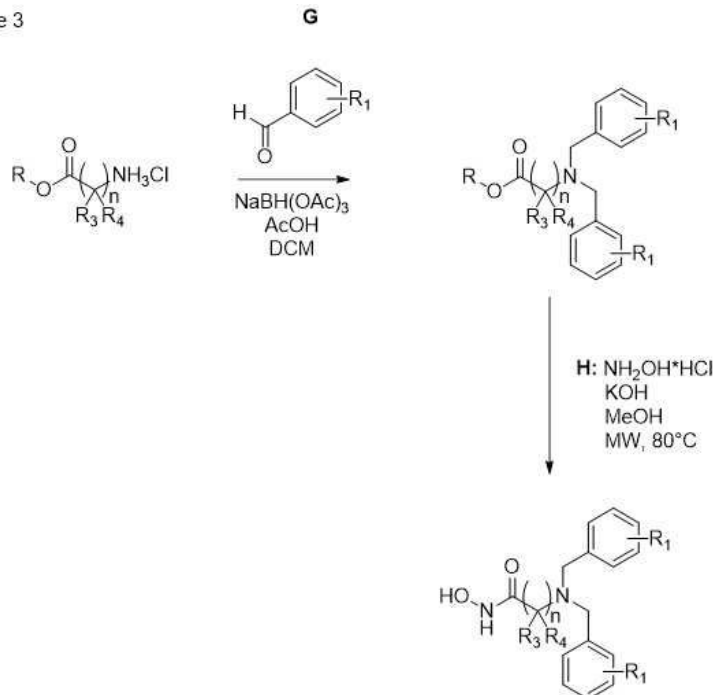
[0192] 방법 D에 의해 수득한 트리틸 보호된 하이드록삼산 유도체 (1 eq)를 DMF (5 ml/mmol)에 용해하였다. 트리에틸 아민 (1.1 eq)과 해당되는 벤질 할라이드 (1.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 15분간 120°C까지 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 증발시켰다. 잔류물에 CH₂Cl₂/TFA (1:1 v/v, 5 ml) 및 트리이소프로필실란 (1.5 eq)을 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 세미-분취용 HPLC (Varian Prostar, Phenomenex Luna C₁₈(2) 컬럼, 0.04% TFA가 함유된 H₂O/MeCN 농도구배) 또는 플래시 크로마토그래피 (실리카, CHCl₃/MeOH 농도구배)로 정제하였다.

[0193] 합성 실시예 7

[0194] 3-[[[4-카르복시페닐]메틸-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0195] 이 화합물은 방법 E에 따라 tert-부틸 3-[[[2-옥소-2-(트리틸옥시아미노)에틸]아미노]-메틸]벤조에이트 (방법 D - 상기 참조, 410 mg, 0.78 mmol, 1 eq), 4-브로모메틸벤조산 tert 부틸 에스테르 (234 mg, 0.86 mmol, 1.1 eq) 및 TEA (120 μl, 0.86 mmol, 1.1 eq)를 출발 물질로 사용하여 합성하고, 세미-분취용 HPLC로 정제하였다. 수율: 35 mg (12.5%, TFA 염); ESI-MS: m/z 359.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 7.01분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.18 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 3H), 8.02-8.14 (m, 1H), 9.35-9.37 (m, 1H), 10.60 (br s, 1H), 13.04 (br s, 2H).

Scheme 3



[0196] :

[0197] 방법 G:

[0198] 아미노산 에스테르 (1 eq) 및 해당 알데하이드 (3 eq)를 다이클로로메탄 (20 ml/mmol)에 현탁하고, 소듐 트리알 세톡시 보로하이드라이드 (4 eq)와 촉매량의 아세트산을 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 물에 물을 첨가하여 킨칭하고, EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (실리카, 헵탄/다이에틸 에테르 농도구배).

[0199] 방법 H:

- [0200] 방법 G에 의해 수득한 각각의 아미노산 에스테르 유도체 (1 eq)를 MeOH (6-10 ml)에 용해하였다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (3 eq)와 소듐 메탄옥사이드 (6 eq)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브로 완료될 때까지 (통상 6-10분) 80°C에서 가열하였다 (Biotage® 개시제+). 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하였다. HCl 희석 수용액을 사용해 pH 약 8로 조절하고, 혼합물을 EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 증발시켰다. 잔류물을 세미-분취용 HPLC로 정제하였다 (Varian Prostar, Phenomenex Luna C₁₈(2) 컬럼, 0.04% TFA가 함유된 농도구배 H₂O/MeCN).
- [0201] **합성 실시예 63**
- [0202] **2-[비스(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일메틸)아미노]에탄하이드록삼산 (660)**
- [0203] 단계 1: 메틸 2-[비스(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일메틸)아미노]아세테이트
- [0204] 이 화합물은 글리신 메틸에스테르 하이드로클로라이드 (126 mg, 1 mmol, 1 eq), 1,4-벤조다이옥신-6-카르브알데하이드 (492 mg, 3 mmol, 3 eq) 및 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 (848 mg, 4 mmol 4 eq)를 출발 물질로 사용하여 방법 G에 따라 합성하였다. 수율: 322 mg (83.5%), ESI-MS: m/z 386.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 11.09분 (97.2%)
- [0205] 단계 2: 2-[비스(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일메틸)아미노]에탄하이드록삼산
- [0206] 이 화합물은 메틸 2-[비스(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일메틸)아미노]아세테이트 (322 mg, 0.84 mmol, 1 eq), NH₂OH·HCl (175 mg, 2.5 mmol, 3 eq) 및 소듐 메톡사이드 (0.9 ml 30% in MeOH, 5 mmol, 6 eq)를 출발 물질로 사용하고 방법 H에 따라 합성하였다. 수율: 35 mg (10.9%, TFA 염); ESI-MS: m/z 387.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 9.75분 (97.7%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.41 (br s, 2H), 4.12 (br s, 4H), 4.26 (s, 8H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.04-7.09 (m, 2H), 10.88 (br s, 1H).
- [0207] **추가 실시예들**
- [0208] *시리즈 4:*
- [0209] **실시예 1: 4-[[4-카르복시페닐]메틸-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0210] 이 화합물은 방법 B를 이용해 전술한 바와 같이 합성하였다. 수율: 12 mg (3.3%); ESI-MS: m/z 359.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 7.39분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.10 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 7.54-7.56 (m, 4H), 7.91-7.93 (m, 4H), 10.52 (br s, 1H), 12.94 (br s, 2H).
- [0211] **실시예 2: 3-[[3-카르복시페닐]메틸-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0212] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & B를 이용하여 합성하였다. 수율: 43 mg (12.0%); ESI-MS: m/z 359.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 7.73분 (97.4%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.24 (br s, 1H), 4.07 (br s, 3.1 H), 4.43 (br s, 0.9 H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.89-7.97 (m, 2H), 8.03 (br s, 1.6H), 8.14 (br s, 0.4H), 10.64 (s, 1H), 13.06 (br s, 2H).
- [0213] **실시예 3: 3-[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]-메틸]벤조산**
- [0214] 실시예 2의 부산물. 수율: 24 mg (10.7%); ESI-MS: m/z 224.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 3.84분 (99.1%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.59 (s, 1.5H), 3.91 (s, 0.5H), 4.24-4.28 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 9.21-9.58 (m, 3H), 10.69 (s, 0.2H), 10.94 (s, 0.8H), 13.19 (br s, 1H).
- [0215] **실시예 4: 2-[비스(1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸)아미노]에탄하이드록삼산**
- [0216] 이 화합물은 방법 B를 이용해 전술한 바와 같이 합성하였다. 수율: 56 mg (11.9%); ESI-MS: m/z 359.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 10.03분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.40 (s, 2H), 4.12 (br s, 3H), 4.33 (br s, 1H), 6.06-6.07 (m, 4H), 6.96-7.03 (m, 4H), 7.09-7.13 (m, 2H), 9.51 (br s, 1H), 10.67-10.85 (m,

1H).

- [0217] **실시예 5:2-[비스[(3-메톡시페닐)메틸]아미노]-에탄하이드록삼산**
- [0218] 이 화합물은 방법 B를 이용해 전술한 바와 같이 합성하였다. 수율: 102 mg (23.0%); ESI-MS: m/z 331.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 10.85분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.35 (br s, 2H), 3.77 (s, 6H), 4.10 (br s, 3H), 4.38 (br s, 1H), 6.94-7.13 (m, 6H), 7.31-7.38 (m, 2H), 10.78 (br s, 1H).
- [0219] **실시예 6:3-[[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-메틸]벤조산**
- [0220] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & E를 이용하여 합성하였다. 수율: 84 mg (36.7%); ESI-MS: m/z 345.5 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 8.72분 (98.2%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.30-3.43 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.07-4.49 (m, 4H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.09-8.19 (m, 1H), 9.02-9.43 (m, 1H), 10.62-10.75 (m, 1H), 13.12 (br s, 1H).
- [0221] **실시예 7:3-[[[4-카르복시페닐)메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0222] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & E를 이용하여 합성하였다. 수율: 35 mg (12.5%); ESI-MS: m/z 359.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 7.01분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.18 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 3H), 8.02-8.14 (m, 1H), 9.35-9.37 (m, 1H), 10.60 (br s, 1H), 13.04 (br s, 2H).
- [0223] **실시예 8:3-[[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-[(4-바이페닐)메틸]아미노]-메틸]벤조산**
- [0224] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & E를 이용하여 합성하였다. 수율: 60 mg (40.3%); ESI-MS: m/z 391.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 11.57분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.89-4.50 (m, 6H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.63 (m, 5H), 7.68-7.79 (m, 5H), 7.92-7.99 (m, 1H), 8.09-8.20 (m, 1H), 9.33 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 13.05 (br s, 1H).
- [0225] **실시예 9:3-[[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-[(4-프로폭시페닐)메틸]아미노]-메틸]벤조산**
- [0226] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 110 mg (55.3%); ESI-MS: m/z 373.4 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 10.29분 (97.34%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 0.98 (t, 3H, ³J=7.5 Hz), 1.73 (q, 2H, ³J=7.5 Hz), 3.84-4.45 (m, 8H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.08-8.19 (m, 1H), 9.08 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 13.10 (br s, 1H).
- [0227] **실시예 10:3-[[[3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0228] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 95 mg (34.3%); ESI-MS: m/z 363.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 8.40분 (97.78%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.84-4.06 (m, 9H), 7.14-7.40 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.90-8.14 (m, 2H), 10.68 (s, 1H), 13.06 (br s, 1H).
- [0229] **실시예 11:3-[[[2,6-다이플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0230] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 40 mg (17.0%); ESI-MS: m/z 380.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.36분 (97.7%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.77-3.83 (m, 5H), 3.92-3.93 (m, 4H), 6.72-6.84 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 10.47 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H).
- [0231] **실시예 12:3-[[[2R)-2-(하이드록시카바모일)피롤리딘-1-일]메틸]벤조산**
- [0232] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 31 mg (25.0%); ESI-MS: m/z 265.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 2): rt 3.76분 (99.9%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 1.82-1.90 (m, 2H),

2.02-2.14 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.36-4.60 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, ³J=7.5 Hz), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, ³J=7.9 Hz), 8.12-8.15 (m, 1H), 9.29 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 13.19 (br s, 1H).

[0233] 실시예 13:3-[[2-(2S)-2-(하이드록시카바모일)피롤리딘-1-일]메틸]벤조산

[0234] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 67 mg (42.2%); ESI-MS: m/z 265.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 2): rt 3.71분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.84-1.91 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.35-4.60 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, ³J=7.5 Hz), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, ³J=7.5 Hz), 8.12-8.15 (m, 1H), 9.30 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H), 13.18 (br s, 1H).

[0235] 실시예 14:3-[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-[(3-메톡시페닐)메틸]아미노]-메틸]벤조산

[0236] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 150 mg (36.7%); ESI-MS: m/z 345.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 8.21분 (98.6%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.27 (s, 2H), 3.76-4.47 (m, 7H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 8.07-8.17 (m, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.07 (br s, 1H).

[0237] 실시예 15:2-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]에탄-하이드록삼산

[0238] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 B를 이용하여 합성하였다. 수율: 40 mg (7.7%); ESI-MS: m/z 331.4 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 9.63분 (89.7%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.75-3.80 (m, 6H), 3.98-4.45 (m, 6H), 6.93-7.16 (m, 6H), 7.30-7.40 (m, 2H), 10.75 (br s, 1H).

[0239] 실시예 16:2-[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-메틸]벤조산

[0240] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 23 mg (6.7%); ESI-MS: m/z 345.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 2): rt 9.31분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.46-3.52 (m, 2H), 3.78-3.79 (m, 3H), 4.22-4.35 (m, 2H), 4.54-4.70 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.95-8.02 (m, 1H), 9.20-9.51 (m, 1H), 10.58-10.78 (m, 1H).

[0241] 실시예 17:3-[[벤질-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-아미노]메틸]벤조산

[0242] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 160 mg (76.4%); ESI-MS: m/z 315.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 7.63분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 4.01-4.39 (m, 6H), 7.34-7.76 (m, 7H), 7.91-8.18 (m, 2H), 8.98 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 13.08 (br s, 1H).

[0243] 실시예 18:3-[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-[p-톨릴-메틸]아미노]메틸]벤조산

[0244] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 150 mg (68.6%); ESI-MS: m/z 329.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 8.72분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.31 (s, 3H), 3.70-4.44 (m, 6H), 7.18-7.40 (m, 4H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.89-8.15 (m, 2H), 8.98 (br s, 1H), 10.61 (s, 1H), 13.05 (br s, 1H).

[0245] 실시예 19:3-[[4-시아노페닐]메틸-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0246] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 200 mg (88.5%); ESI-MS: m/z 340.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 8.88분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.10 (s, 2H), 3.88-3.92 (m, 4H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.81-8.06 (m, 4H), 10.54 (s, 1H), 12.98 (br s, 1H).

[0247] 실시예 20:3-[[4-클로로페닐]메틸-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0248] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 170 mg (71.0%); ESI-MS: m/z 349.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 9.55분 (97.0%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.18 (s, 2H), 3.93-

3.99 (m, 4H), 7.35-7.60 (m, 5H), 7.64-7.74 (m, 1H), 7.87-8.14 (m, 2H), 10.61 (s, 1H), 13.03 (br s, 1H).

[0249] 실시예 21:3-[[4-(플루오로페닐)메틸-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0250] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 150 mg (59.0%); ESI-MS: m/z 333.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 8.21분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.98-4.04 (m, 4H), 4.34-4.40 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.90-8.15 (m, 2H), 8.99 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 13.05 (br s, 1H).

[0251] 실시예 22:3-[[1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸-[2-(하이드록시-아미노)-2-옥소-에틸]아미노]-메틸]벤조산

[0252] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 210 mg (76.6%); ESI-MS: m/z 359.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 7.95분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.85-4.43 (m, 6H), 6.02-6.06 (m, 2H), 6.89-7.00 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.05-8.16 (m, 1H), 9.07 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.07 (m, 1H).

[0253] 실시예 23:2-[1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸-[(4-에톡시-페닐)메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0254] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 195 mg (58.9%); ESI-MS: m/z 121.1 [M-C₁₀H₁₁N₂O₄]⁺; 345.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.07분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.35-3.45 (m, 2H), 3.74-3.80 (m, 3H), 4.06-4.40 (m, 4H), 6.06-6.08 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 4H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 9.12 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H).

[0255] 실시예 24:2-[(4-메톡시페닐)메틸-(p-톨릴메틸)-아미노]에탄하이드록삼산

[0256] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 170 mg (56.3%); ESI-MS: m/z 121.1 [M-C₁₀H₁₃N₂O₂]⁺; 315.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.92분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 2.33 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 3H), 4.05-4.45 (m, 4H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 4H), 9.16 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H).

[0257] 실시예 25:2-[(4-플루오로페닐)메틸-[(4-메톡시페닐)-메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0258] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 210 mg (68.6%); ESI-MS: m/z 121.1 [M-C₉H₁₀FN₂O₂]⁺; 341.3 [M+Na]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.15분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.26-3.47 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 3H), 4.01-4.38 (m, 4H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.40-7.62 (m, 4H), 9.05 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H).

[0259] 실시예 26:2-[(4-클로로페닐)메틸-[(4-메톡시페닐)-메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0260] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 153 mg (47.5%); ESI-MS: m/z 121.1 [M-C₉H₁₀ClN₂O₂]⁺; 357.3 [M+Na]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 10.29분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.24-3.40 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 3H), 3.98-4.43 (m, 4H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.39-7.62 (m, 6H), 9.10 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H).

[0261] 실시예 27:2-[(3-메톡시페닐)메틸-[(4-메톡시페닐)-메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0262] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 165 mg (52.0%); ESI-MS: m/z 121.1 [M-C₁₀H₁₃N₂O₃]⁺; 353.3 [M+Na]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 14.59분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d₆: δ 3.32-3.46 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 6H), 4.05-4.44 (m, 4H), 6.98-7.15 (m, 5H), 7.33-7.49 (m, 3H), 9.15 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H).

[0263] 실시예 28:3-[[[(1S)-2-(하이드록시아미노)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0264] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 52 mg (20.9%); ESI-MS: m/z 239.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 3.52분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz,

DMSO d6: δ 1.36-1.51 (m, 3H), 3.67-3.78 (m, 1H), 4.06-4.26 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 9.14-9.59 (m, 3H), 11.14 (s, 1H), 13.21 (br s, 1H).

[0265] 실시예 29:3-[[[(1S)-1-(하이드록시카바모일)-2-메틸-프로필]아미노]메틸]벤조산

[0266] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다.
수율: 25 mg (7.9%); ESI-MS: m/z 267.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 4.19분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 0.91-1.01 (m, 6H), 2.09-2.2 (m, 1H), 4.03-4.20 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.2 (d, 1H, ³J=7.69 Hz), 7.99 (d, 1H, ³J=7.77 Hz), 8.09-8.16 (m, 1H), 8.83-9.57 (br s, 3H), 11.11 (s, 1H), 13.08 (br s, 1H).

[0267] 실시예 30:3-[[[(1S)-1-벤질-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0268] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다.
수율: 75 mg (27.4%); ESI-MS: m/z 315.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 6.77분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.00-3.09(m, 1H), 3.15-3.23(m, 1H), 3.72-3.82(m, 1H), 4.10-4.23(m, 2H), 7.16-7.22(m, 2H), 7.24-7.34(m, 3H), 7.53-7.64(m, 1H), 7.66-7.73(m, 1H), 7.95-8.03(m, 1H) 8.1-8.16(m, 1H), 9.26-9.78(m, 3H), 10.99(s, 1H), 13.11(br s, 1H).

[0269] 실시예 31:3-[[[3-(하이드록시아미노)-3-옥소-프로필]-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-메틸]벤조산

[0270] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A, & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다.
수율: 28 mg (19.5%); ESI-MS: m/z 359.4 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 8.21분 (95.4%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.00-3.31 (m, 3H), 3.74-3.87 (m, 4H), 4.08-4.57 (m, 4H), 6.93-7.09 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.5-7.67 (m, 1H), 7.67-7.84 (m, 1H), 7.87-8.22 (m, 1H), 8.56-9.4 (m, 1H), 9.67-10.02 (m, 1H), 10.58-10.81 (m, 1H), 13.18 (br s, 1H).

[0271] 실시예 32:3-[[[2-(하이드록시아미노)-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0272] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다.
수율: 21 mg (5.5%); ESI-MS: m/z 253.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 4.19분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.57 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, ³J=7.7 Hz), 8.00 (d, 1H, ³J=7.8 Hz), 8.12-8.21 (m, 1H), 9.11-9.14 (m, 2H), 11.17 (s, 1H), 13.21 (br s, 1H).

[0273] 실시예 33:3-[[[(1R)-2-(하이드록시아미노)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0274] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다.
수율: 53 mg (24.0%); ESI-MS: m/z 239.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 3.47분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.38-1.52 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 4.05-4.31 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.99 (d, 1H, ³J=7.77 Hz), 8.1-8.17 (m, 1H), 9.05-9.57 (m, 2H), 11.10 (s, 1H), 13.13 (br s, 1H).

[0275] 실시예 34:3-[[[(1R)-1-(하이드록시카바모일)-2-메틸-프로필]아미노]메틸]벤조산

[0276] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다.
수율: 10 mg (2.6%); ESI-MS: m/z 267.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 4.29분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 0.83-1.05 (m, 6H), 2.09-2.22 (m, 1H), 4.00-4.21 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.7 (d 1H, ³J=7.57), 7.99 (d, 1H, ³J=7.69), 8.09-8.17 (m, 1H), 8.96-9.55 (m, 2H), 11.11 (s, 1H), 13.09 (br s, 1H).

[0277] 실시예 35:3-[[[(1R)-1-벤질-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0278] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다.
수율: 70 mg (21.3%); ESI-MS: m/z 315.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 6.75분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.97-3.27 (m, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 4.04-4.24 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 9.16-9.98 (m, 3H), 10.99 (s, 1H), 13.11 (br s, 1H).

- [0279] **실시예 36:3-[[[(1R)-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-1-페닐-에틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0280] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 4 mg (1.3%); ESI-MS: m/z 301.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 6.88분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 4.00-4-20 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 7.44-7.59 (m, 6H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 9.28-9.41 (m, 1H), 9.81-10.12 (m, 2H), 11.26 (s, 1H), 13.16 (br s, 1H).
- [0281] **실시예 37:3-[[[(1S)-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-1-페닐-에틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0282] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 G & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 26 mg (6.5%); ESI-MS: m/z 301.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 6.80분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 4.00-4-20 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 7.45-7.59 (m, 6H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 9.20-9.50 (m, 1H), 9.70-10.20 (m, 2H), 11.28 (s, 1H), 13.16 (br s, 1H).
- [0283] **실시예 38:3-[[[4-(하이드록시아미노)-4-옥소-부틸]-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-메틸]벤조산**
- [0284] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 37.4 mg (6.8%); ESI-MS: m/z 373.4 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 8.40분 (97.85%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.80-2.05 (m, 4H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 4.20-4.6 (m, 4H), 6.90-7.10 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 9.95-8.20 (m, 2H), 8,70-9.00 (m, 1H), 9.95-10.10 (m, 1H), 10,52 (s, 1H), 13.20 (br s, 1H).
- [0285] **실시예 39:3-[[[(1S)-3-카르복시-1-(하이드록실카바모일)-프로필]아미노]메틸]벤조산**
- [0286] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & D를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 11 mg (3.1%); ESI-MS: m/z 297.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 3.63분 (96.5%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.88-2.16 (m, 2H), 2.17-2.4 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 4.01-4.26 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.94-8.04 (m, 1H), 8.09-8.18 (m, 1H), 9.14-9.67 (m, 2H), 11.09-11.36 (m, 1H), 12.05-12.74 (br s, 1H), 12.76-13.53 (br s, 1H).
- [0287] **실시예 40:2-[비스[(3-시아노페닐)메틸]아미노]-에탄하이드록삼산**
- [0288] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 52 mg (56.5%); ESI-MS: m/z 321.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 11.63분 (98.2%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.09 (s, 3H), 3.72-3.89 (m, 4H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.68-7.83 (m, 4H), 7.90-7.98 (m, 2H), 10.62 (br s, 1H).
- [0289] **실시예 41:3-[[[3-카바모일페닐]메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤즈아미드**
- [0290] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C에 따라, 3-(브로모메틸)벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 합성하였다. NH₃/MeOH를 사용해 메틸 에스테르를 아미노분해한 후, 최종적인 탈보호를 수행하였다. 수율: 44 mg (8.2%); ESI-MS: m/z 357.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 4.93분 (98.7%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.95-4.12 (m, 4H), 4.24-4.47 (m, 2H), 7.42-7.68 (m, 6H), 7.78-8.18 (m, 6H), 9.24-9.42 (m, 1H), 10.56-10.71 (m, 1H).
- [0291] **실시예 42:메틸 3-[[[3-카바모일페닐]메틸]-[2-(하이드록실아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조에이트**
- [0292] 실시예 41의 부산물. 수율: 16 mg (2.9%); ESI-MS: m/z 372.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 7.52분 (96.8%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.88-3.89 (m, 3H), 3.98-4.15 (m, 4H), 4.26-4.36 (m, 2H), 7.42-7.70 (m, 4H), 7.72-8.17 (m, 6H), 9.32 (br s, 1H), 10.66 (br s, 1H)
- [0293] **실시예 43:3-[[[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]-[(3-메톡시카르보닐페닐)메틸]아미노]메틸]벤조산**
- [0294] 실시예 41의 부산물. 수율: 10 mg (1.8%); ESI-MS: m/z 373.3 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 8.69분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.87 (s, 3H), 4.06-4.19 (m, 4H), 4.39-4.53 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.67-7.78 (m, 2H), 7.90-8.16 (m, 4H), 10.68 (s, 1H), 13.05 (br s, 1H).

[0295] 실시예 44:3-[[[(1R)-3-카르복시-1-(하이드록시카바모일)-프로필]아미노]메틸]벤조산

[0296] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 22 mg (8.7%); ESI-MS: m/z 297.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 3.63분 (95.4%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.89-2.17 (m, 2H), 2.19-2.41(m, 2H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.98-4.29 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 9.03-9.86 (m, 3H), 11.25 (s, 1H), 11.89-13-56 (m, 2H).

[0297] 실시예 45:3-[[[(1S)-1-(카르복시메틸)-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0298] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 15 mg (3.1%); ESI-MS: m/z 283.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 3.36분 (95.1%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.69-2.92 (m, 2H), 3.72-3.91 (m, 1H), 3.97-4.31 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.91-8.02 (m, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H), 8.58-9.90 (m, 2H), 11.01-11.29 (m, 1H), 11.34-14.42 (m, 2H).

[0299] 실시예 46:3-[[[(1R)-1-(카르복시메틸)-2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0300] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성한 다음 TFA/DCM (1:1 v/v)으로 탈보호하였다. 수율: 3 mg (0.7%); ESI-MS: m/z 283.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 3.44분 (93.8%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.73-2.90 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.01-4.20 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.93-8.01 (m, 1H), 8.06-8.14 (m, 1H), 9.05-9.88 (m, 2H), 11.15 (s, 1H), 11.61-14.38 (m, 2H).

[0301] 실시예 47:2-[비스[(2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐)-메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0302] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C에 따라 합성하였다. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (6eq)를 사용해 최종 탈보호를 수행하였다. 수율: 102 mg (58.6%); ESI-MS: m/z 375.5 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 7.89분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.13 (s, 2H), 4.12-4.28 (m, 4H), 6.87-7.12 (m, 4H), 9.25 (br s, 1H), 10.14 (br s, 2H), 10.45 (br s, 1H).

[0303] 실시예 48:2-[비스[(3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐)메틸]-아미노]에탄하이드록삼산

[0304] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C에 따라 합성하였다. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (6eq)를 사용해 최종 탈보호를 수행하였다. 수율: 105 mg (54%); ESI-MS: m/z 374.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 7.47분 (98.6%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.15-3.23 (m, 2H), 3.78-3.99 (m, 4H), 7.12-7.23 (m, 4H), 10.30 (br s, 2H), 10.68 (br s, 1H).

[0305] 실시예 49:2-[비스[(2,6-다이플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸]-아미노]에탄하이드록삼산

[0306] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C에 따라 합성하였다. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (6eq)를 사용해 최종 탈보호를 수행하였다. 수율: 73 mg (40.8%); ESI-MS: m/z 375.4 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.52분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.08 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 4H), 6.83-6.93 (m, 4H), 9.88 (br s, 2H), 10.05 (br s, 1H).

[0307] 실시예 50:2-[비스[(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸]-아미노]에탄하이드록삼산

[0308] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C에 따라 합성하였다. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (6eq)를 사용해 최종 탈보호를 수행하였다. 수율: 59 mg (39.6%); ESI-MS: m/z 339.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 7.36분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.28 (s, 2H), 3.72-4.11 (m, 4H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.04-7.24 (m, 4H), 8.70-9.58 (m, 1H), 9.80-10.27 (m, 2H), 10.53-10.84 (m, 1H).

[0309] 실시예 51:2-[비스[(2-플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸]-아미노]에탄하이드록삼산

[0310] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C에 따라 합성하였다. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (6eq)를 사용해 최종 탈보호를 수행하였다. 수율: 63 mg (75.7%); ESI-MS: m/z 339.1 [M+H]⁺; HPLC

(농도 구매 1): rt 6.83분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.20 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 6.86-7.08 (m, 6H), 9.20-9.42 (m, 1H), 9.71-10.14 (m, 2H), 10.51 (br s, 1H).

[0311] 실시예 52:2-[비스[(4-클로로-2-플루오로-3-하이드록시-페닐)-메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0312] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C에 따라 합성하였다. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (6eq)를 사용해 최종 탈보호를 수행하였다. 수율: 62 mg (56.4%); ESI-MS: m/z 406.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 10.48분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.10 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 10.10-10.60 (m, 3H).

[0313] 실시예 53:2-[(2,4-다이플루오로-3-하이드록시-페닐)메틸]-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0314] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A, D & F에 따라 합성하였다. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 붕소 트리브로마이드 (6eq)를 사용해 최종 탈보호를 수행하였다. 수율: 66 mg (35.7%); ESI-MS: m/z 353.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 8.37분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.32 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.07-4.10 (m, 3H), 4.35-4.41 (m, 1H), 6.96-7.14 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 2H), 9.05-9.60 (m, 1H), 10.26-10.41 (m, 1H), 10.62-10.76 (m, 1H).

[0315] 실시예 54:에틸 3-[[3-에톡시카르보닐페닐)메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조에이트

[0316] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 50 mg (8%); ESI-MS: m/z 415.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 12.93분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.32-1.35 (m, 6H), 3.18-3.40 (m, 2H), 3.90-4.08 (m, 4H), 4.30-4.36 (m, 4H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.86-8.10 (m, 4H), 10.59 (br s, 1H).

[0317] 실시예 55:2-[비스[(4-시아노페닐)메틸]아미노]-에탄하이드록삼산

[0318] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 30 mg (9.3%); ESI-MS: m/z 321.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 12.83분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.05 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 7.61-7.63 (m, 4H), 7.80-7.83 (m, 4H), 10.51 (br s, 1H).

[0319] 실시예 56:2-[비스[(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-메틸]아미노]에탄하이드록삼산

[0320] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 33 mg (8.5%); ESI-MS: m/z 435.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 17.12분 (99.3%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.11 (s, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.85 (s, 6H), 7.24-7.30 (m, 4H), 10.43 (br s, 1H).

[0321] 실시예 57:3-[비스[(4-시아노페닐)메틸]아미노]-프로판하이드록삼산

[0322] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 65 mg (19.6%); ESI-MS: m/z 335.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 9.01분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.30-2.34 (m, 2H), 2.80 (br s, 2H), 3.85 (br s, 4H), 7.59-7.61 (m, 4H), 7.83-7.85 (m, 4H), 10.49 (br s, 1H).

[0323] 실시예 58:2-[비스[(2,4-다이플루오로-3-메톡시-페닐)메틸]-아미노]에탄하이드록삼산

[0324] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 26 mg (6.4%); ESI-MS: m/z 403.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 14.45분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.18 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 10.43 (br s, 1H).

[0325] 실시예 59:3-[[3-에톡시카르보닐페닐)메틸]-[2-(하이드록시아미노)-2-옥소-에틸]아미노]메틸]벤조산

[0326] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A, D & F를 이용하여 합성하였다. 수율: 77 mg (16.3%); ESI-MS: m/z 387.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구매 1): rt 9.84분 (98.2%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 1.34 (t, 3H, ³J=7.1 Hz), 3.26 (s, 2H), 3.84-4.24 (m, 4H), 4.33 (q, 2H, ³J=7.1 Hz), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.67-7.83 (m, 2H), 7.90-8.15 (m, 4H), 9.28-9.55 (m, 1H), 10.52-10.66 (m, 1H), 13.04 (br s, 1H).

- [0327] 실시예 60:2-[비스[(4-클로로-2-플루오로-페닐)메틸]-아미노]에탄하이드록삼산
- [0328] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 22 mg (5.8%); ESI-MS: m/z 375.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 17.44분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.08 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 7.28 (dd, 2H, ⁴J=1.7 Hz, ³J=8.3 Hz), 7.38 (dd, 2H, ⁴J=1.7 Hz, ³J=10.0 Hz), 7.53-7.57 (m, 2H), 10.44 (br s 1H).
- [0329] 실시예 61:2-[비스[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]-아미노]-에탄하이드록삼산
- [0330] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 29 mg (6.4%); ESI-MS: m/z 450.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 10.17분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.45 (br s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.79 (s, 12H), 4.13-4.36 (m, 4H), 6.79-6.84 (m, 4H), 10.90 (br s, 1H).
- [0331] 실시예 62:3-[비스[(4-클로로-2-플루오로-페닐)메틸]-아미노]프로판하이드록삼산
- [0332] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 97 mg (24.9%); ESI-MS: m/z 389.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 11.59분 (99.5%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.34 (s, 2H), 2.87 (br s, 2H), 3.86-4.41 (m, 4H), 7.31-7.55 (m, 6H), 10.51 (br s, 1H).
- [0333] 실시예 63:2-[비스(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일-메틸)아미노]에탄하이드록삼산
- [0334] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 G & H를 이용하여 합성하였다. 수율: 35 mg (10.9%); ESI-MS: m/z 387.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.75분 (97.7%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.41 (br s, 2H), 4.12 (br s, 4H), 4.26 (s, 8H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.04-7.09 (m, 2H), 10.88 (br s, 1H).
- [0335] 실시예 64:3-[비스[(2,4-다이플루오로-3-메톡시-페닐)메틸]-아미노]프로판하이드록삼산
- [0336] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 43 mg (10.2%); ESI-MS: m/z 416.9 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 10.85분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.38 (br s, 2H), 2.96 (br s, 2H), 3.91-4.09 (m, 12H), 7.17-7.23 (m, 4H), 10.57 (br s, 1H).
- [0337] 실시예 65:3-[비스[(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시-페닐)-메틸]아미노]프로판하이드록삼산
- [0338] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 57 mg (12.8%); ESI-MS: m/z 449.0 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 12.52분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.35 (br s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 3.87-3.92 (m, 10H), 7.23-7.33 (m, 4H), 10.53 (br s, 1H).
- [0339] 실시예 66:3-[비스[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-프로판하이드록삼산
- [0340] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 67 mg (14.4%); ESI-MS: m/z 465.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.57분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.58 (br s, 2H), 3.28 (br s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.79 (s, 12H), 4.28-4.35 (m, 4H), 6.82 (s, 4H), 10.72 (br s, 1H).
- [0341] 실시예 67:2-(다이벤질아미노)에탄하이드록삼산
- [0342] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 G & H를 이용하여 합성하였다. 수율: 15 mg (26%); ESI-MS: m/z 271.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 8.64분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.32 (br s, 2H), 4.10-4.40 (m, 4H), 7.37-7.56 (m, 10H), 10.74 (br s, 1H).
- [0343] 실시예 68:2-[비스[(7-메톡시-1,3-벤조다이옥솔-5-일)메틸]아미노]에탄하이드록삼산
- [0344] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 G & H를 이용하여 합성하였다. 수율: 59 mg (36.5%); ESI-MS: m/z 419.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 10.29분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.39 (br s, 2H), 3.84 (s, 6H), 4.08 (br s, 4H), 6.03-6.05 (m, 4H), 6.78-6.85 (m, 4H), 10.87 (br s, 1H).
- [0345] 실시예 69:3-[비스(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일메틸)아미노]프로판하이드록삼산
- [0346] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 G & H를 이용하여 합성하였다. 수율: 43 mg (43.7%); ESI-MS: m/z

401.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.92분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.15 (br s, 2H), 3.85 (br s, 4H), 4.19-4.27 (m, 8H), 6.94-7.03 (m, 6H), 9.63 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H).

[0347] 실시예 70:3-[비스[(3-시아노페닐)메틸]아미노]-프로판하이드록삼산

[0348] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 44 mg (13.2%); ESI-MS: m/z 335.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.92분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.37 (br s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 3.99-4.53 (m, 8H), 7.58-7.98 (m, 8H), 10.55 (br s, 1H).

[0349] 실시예 71:3-(다이벤질아미노)프로판하이드록삼산

[0350] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 G & H를 이용하여 합성하였다. 수율: 22 mg (31.2%); ESI-MS: m/z 285.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 8.77분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.54-2.57 (t, 2H, ³J=6.8 Hz), 3.27-3.35 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 10H), 9.97 (br s, 1H).

[0351] 실시예 72:2-[비스[[3-(다이플루오로메톡시)페닐]메틸]-아미노]에탄하이드록삼산

[0352] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 58 mg (10%); ESI-MS: m/z 403.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 13.68분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.16 (s, 2H), 3.78-3.95 (m, 4H), 7.04-7.47 (m, 9H), 10.61 (br s, 1H).

[0353] 실시예 73:2-[비스(3-피리딜메틸)아미노]에탄하이드록삼산

[0354] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 G & H를 이용하여 합성하였다. 수율: 30 mg (28.8%); ESI-MS: m/z 273.1 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 3): rt 2.35분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 3.16 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 7.82-7.85 (dd, 2H, ⁴J=2.0 Hz, ³J=5.9 Hz), 8.38-8.40 (m, 2H), 8.66-8.67 (m, 2H), 8.87 (s, 2H).

[0355] 실시예 74:3-[비스(1,3-벤조다이옥솔-5-일메틸)아미노]-프로판하이드록삼산

[0356] 이 화합물은 상기 기술된 바와 같이 방법 A & C를 이용하여 합성하였다. 수율: 83 mg (22.3%); ESI-MS: m/z 373.2 [M+H]⁺; HPLC (농도 구배 1): rt 9.49분 (100%); ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO d6: δ 2.51-2.55 (t, 2H, ³J=6.8 Hz), 3.26-3.39 (m, 2H), 4.16-4.19 (m, 4H), 6.01 (s, 4H), 6.88-6.96 (m, 6H), 9.90 (br s, 1H).

[0357] 분석 방법

[0358] HPLC: 분석용 HPLC-시스템은 LUNA RP 18 (5 μm) 분석 컬럼 (길이: 125 mm, 직경: 4 mm)을 사용하는 Merck-Hitachi device (model LaChrom)와 DAD (diode array detector)로 구성되며, 기록 파장으로 λ = 214 nm를 사용하였다. 화합물들은 0.04 % (v/v) 트리플루오로아세트산이 모두 첨가된 용리제 (A) 아세토니트릴 및 용리제 (B) 물을, 유속 1 mL/min으로, 하기 중 한가지 농도 구배를 적용하여, 분석하였다:

[0359] 농도 구배 1: 0분 - 5분 -> 5% (A), 5분 - 15분 -> 5 - 60% (A), 15 min - 20분 60 - 95% (A) 20분 - 30분 95% (A)

[0360] 농도 구배 2: 0분 - 15분 5 - 50% (A), 15분 - 20분 -> 50 - 95% (A), 20분 - 23분 95% (A)

[0361] 농도 구배 3: 0분 - 5분 1% (A), 5분 - 20분 -> 1 - 20% (A), 20분 - 30분 20 - 95% (A), 30분 - 34분 95% (A)

[0362] 기록한 화합물들 모두 순도를 214 nm에서 피크 면적 %로 측정하였다.

[0363] 질량-분광측정, NMR-분광분석: ESI-Mass 스펙트럼은 SCIEX API 1200 스펙트로미터 (Perkin Elmer) 또는 expressionCMS (Advion)로 취득하였다. ¹H NMR-스펙트럼은 Agilent DD2 400-MHz 스펙트로미터에서 기록하였다. 화학적 쉬프트 (δ)는 테트라메틸실란으로부터 ppm (parts per million) 다운필드로 표시하였다. 스플릿팅 패턴은 다음과 같이 기술하였다: s (싱글렛), d (더블렛), dd (더블렛의 더블렛), t (트리플렛), m (다중) 및 br (넓은 신호).

[0364] 효소적 분석

[0365] 효소 활성 측정은 내부 퀀칭된 펩타이드 기질의 절단을 토대로 수행하였다. 전형적인 분석으로, 완충제 100 μ l, 최종 농도 5e-8 M 내지 5e-9 M의 효소 50 μ l, 기질 50 μ l (0.15 - 80 μ M/완충제, 0.5% DMSO) 및 저해제 용액 (/완충제, 1% DMSO) 50 μ l로 구성된 전체 부피 250 μ l를 96웰 블랙 플레이트에서 측정하였다. 분석 부피가 125 μ l일 경우 (블랙 96웰 플레이트의 절반 면적), 부피를 절반으로 줄였다. ADAM의 효소 활성은 384웰 플레이트에서, 저해제 20 μ l, 완충제 20 μ l, 효소 10 μ l 및 기질 10 μ l로 구성된 총 분석 부피 60 μ l로 측정하였다.

[0366] Ki 값은, 기질 농도 4종 (5-40 μ M)과 저해제 농도 5종 이상을 조합하여 분석하였다. IC50 값은, 0 내지 5e-5 M 범위의 저해제 농도 12종의 효소 활성에 대한 효과를 표준 물질 농도 한가지 (10 μ M)에 사용하여 조사하였다. 초기 속도를 구하고, 농도로 변환하였으며, 분석 조건에서 여러가지 기질 농도로 완전히 변환한 후 수득한 표준 곡선에 적용하였다. 모든 측정은 형광 플레이트 리더 (FLUOstar OPTIMA, BMG Labtech)를 30°C에서 사용해 수행하였다. 카이네틱 파라미터는 각각 다른 날 적어도 2세트로 측정하였다. 여기/방출 파장은 340/420 nm이었다. 카이네틱 데이터는 GraFit 소프트웨어 (version 7.0.3, Erithacus Software)를 사용해 분석하였다.

[0367] APMA (p-아미노페닐머큐릭 아세테이트)를 제조사의 지침서 (R&D systems)에 따라 처리하여, 측정하기 전에 MMP를 활성화하였다.

[0368] 표 1. 효소 활성 측정에 사용된 펩타이드 기질 및 분석 조건

표 1

효소	기질	완충제	분석 부피
hMeprin β	Abz-YVAEAPK(Dnp)G-OH	40 mM Tris pH 8.0	250 μ l
hMeprin α	Abz-YVADAPK(Dnp)G-OH	40 mM HEPES pH 7.4	250 μ l
hMMPs 2, 9 및 13(R&D systems)	Mca-PLGL-(DapDnp)-AR-NH ₂	50 mM Tris, 2 μ M ZnCl ₂ , 150 mM NaCl, pH 7.5	125 μ l
hADAMs 10 및 17(R&D systems)	Abz-LANAVRSSSR-(DapDnp)-NH ₂	25 mM Tris, 2 μ M ZnCl ₂ , 150 mM NaCl, pH 9.0	60 μ l

[0370] (Abz = 2-아미노벤조일; Dnp = 2,4-다이니트로페닐; Mca = 7-메톡시 쿠마린; Dap = 2,3-다이아미노프로피온산; hMeprin = 인간 메프린; hMMPs = 인간 매트릭스 메탈로프로테아제, hADAMs = 인간 A 테스인테그린 및 메탈로프로테아제)

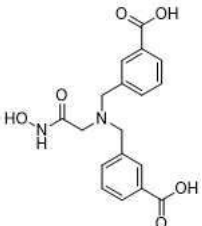
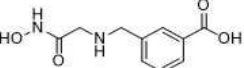
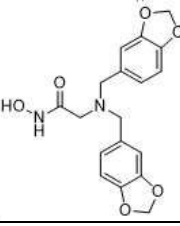
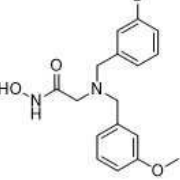
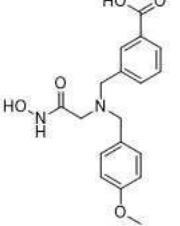
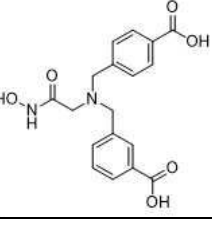
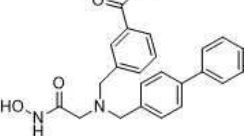
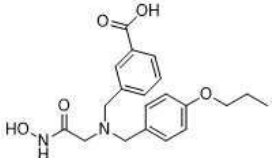
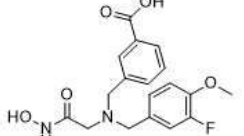
[0371] 메프린 β 및 α 저해

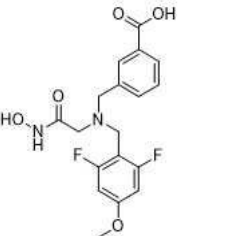
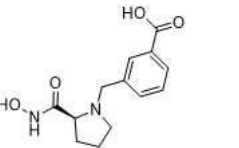
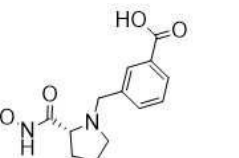
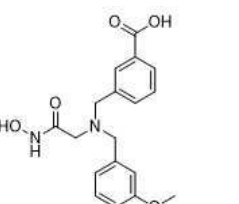
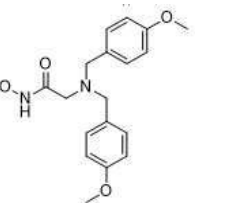
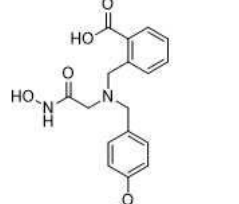
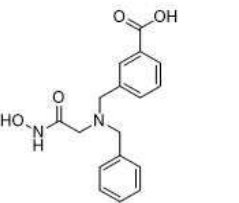
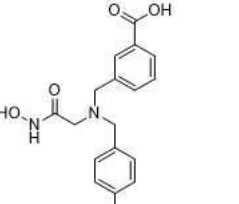
[0372] 본 발명에 따른 하기 화합물들은 전술한 일반 공정을 이용해 합성하였다. 전술한 효소 분석으로 측정된 메프린 β 및 α 저해에 대한 IC₅₀ 및 Ki 값을 아래 표에 나타낸다. IC₅₀은 상기와 같이 측정된 평균 IC₅₀ 값이며, SD (IC₅₀)는 평균 IC₅₀ 값의 표준 편차이고, Ki는 상기와 같이 측정된 평균 Ki 값이고, SD(Ki)는 평균 Ki 값의 표준 편차이다.

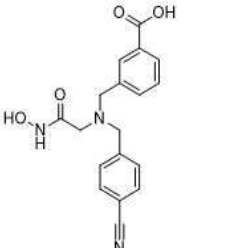
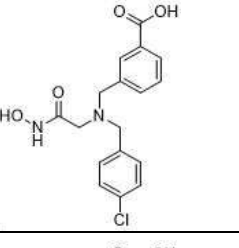
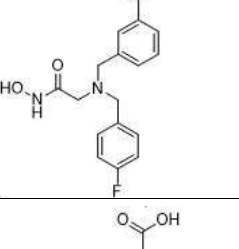
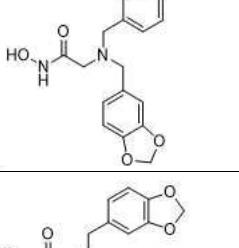
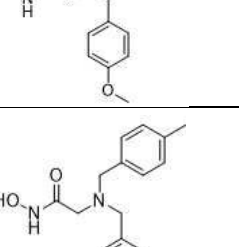
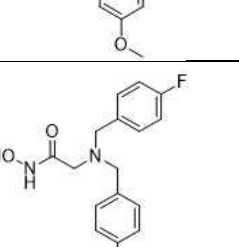
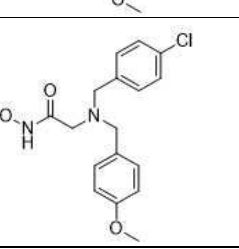

[0373] 표 2. 식 V의 화합물들 (시리즈 4)

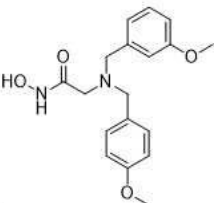
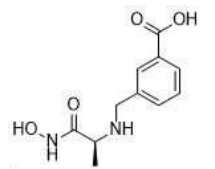
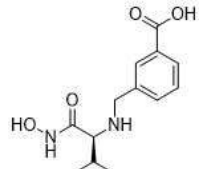
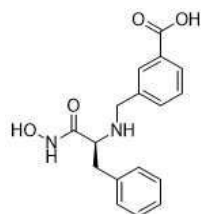
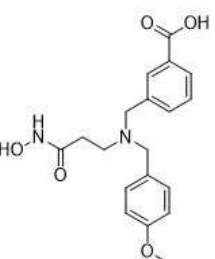
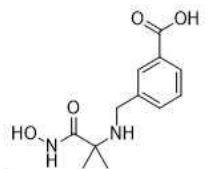
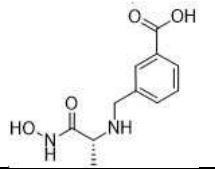
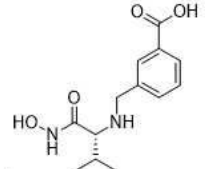
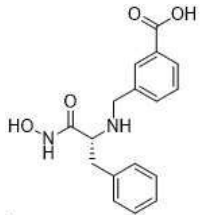
표 2

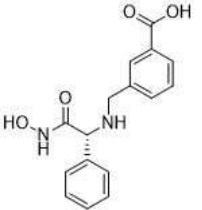
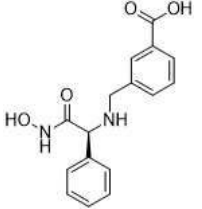
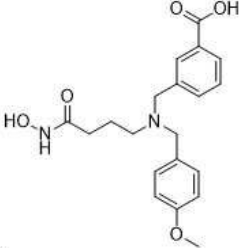
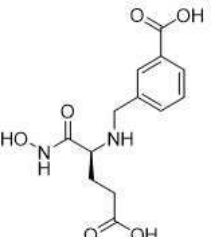
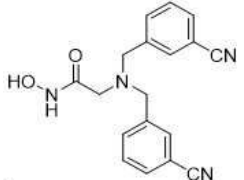
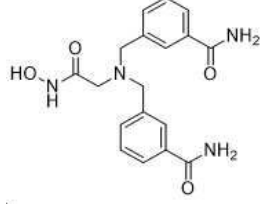
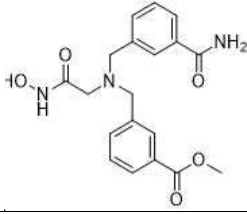
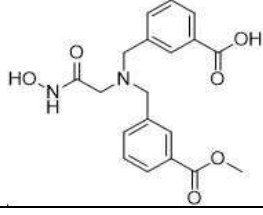
구조	Cpd ID	메프린 β				메프린 α			
		IC50 [nM]	SD (IC50) [nM]	Ki [nM]	SD (Ki) [nM]	IC50 [nM]	SD (IC50) [nM]	Ki [nM]	SD (Ki) [nM]
	실시예 1	468	49	223	15	85700	400	n.d.	n.d.

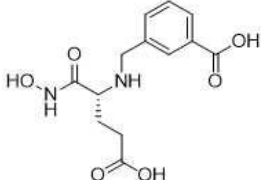
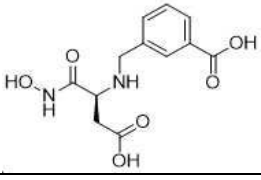
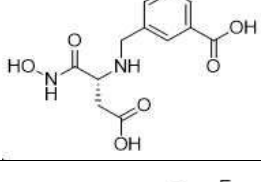
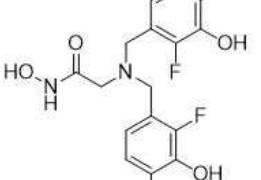
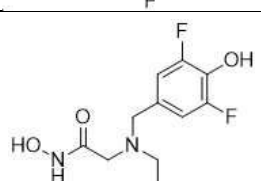
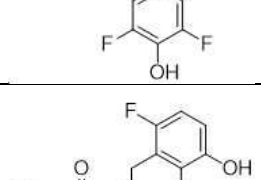
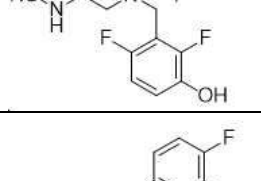
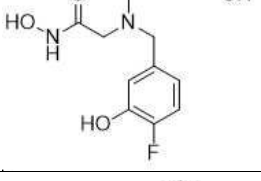
	실시예 2	50	17	18	3	30950	4313	10410	999
	실시예 3	377	14	183	18	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 4	5363	2312	6555	509	830	47	274	63
	실시예 5	25600	6023	15664	1119	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 6	76	17	39	0.2	3435	134	1210	14
	실시예 7	206	32	101	7	44400	4526	n.d.	n.d.
	실시예 8	1445	630	1034	292	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 9	2250	982	874	156	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 10	352	40	157	15	3735	714	1091	227

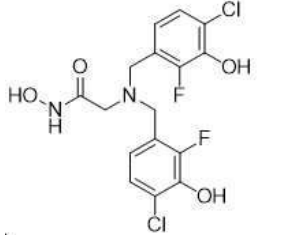

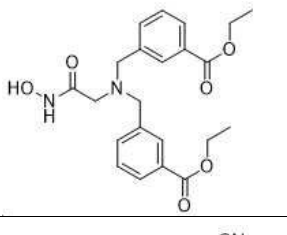
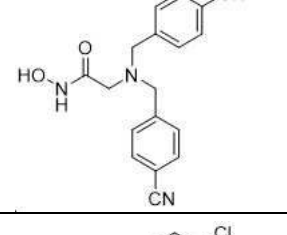
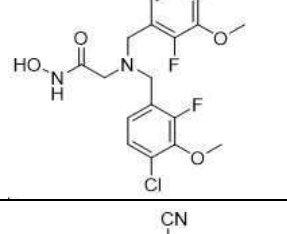
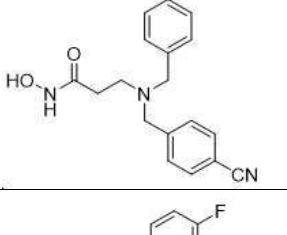
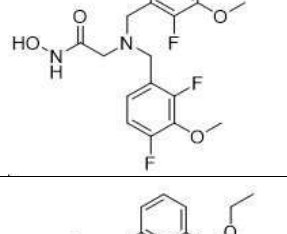
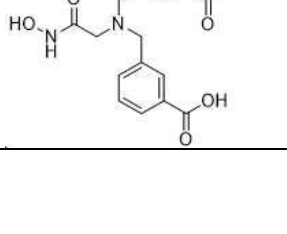
	실시예 11	355	46	154	2	2120	283	1255	346
	실시예 12	31350	636	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 13	41100	4000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 14	559	32	288	27	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 15	31800	1600	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 16	22800	4384	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 17	1285	15	797	185	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	실시예 18	361	35	170	11	4670	1	1990	481

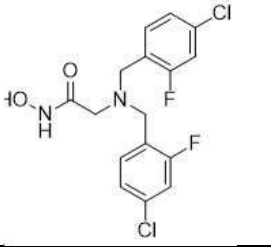
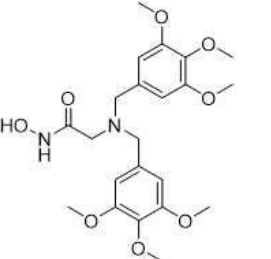
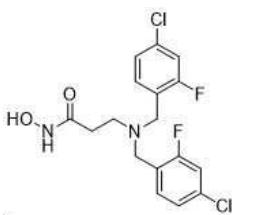
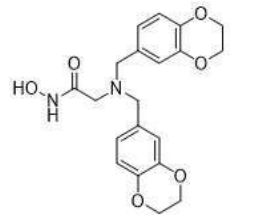
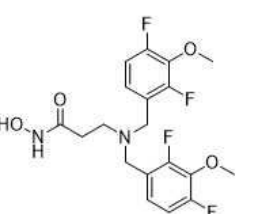
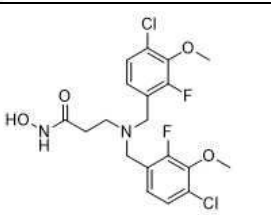
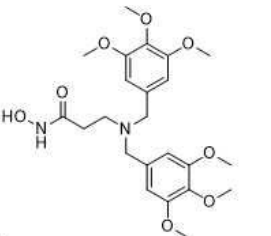
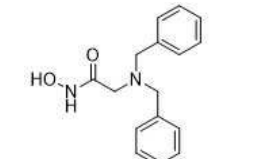
	실시예 19	320	7	125	16	4875	615	1950	28
	실시예 20	76	4	33	5	1795	205	796	55
	실시예 21	177	8	1680	99	4215	460	1680	99
	실시예 22	285	94	105	4	1430	255	606	45
	실시예 23	20000	0	n.d.	n.d.	1685	36	n.d.	n.d.
	실시예 24	60933	2065	n.d.	n.d.	2330	283	n.d.	n.d.
	실시예 25	80400	707	n.d.	n.d.	4135	347	n.d.	n.d.
	실시예 26	53400	3536	n.d.	n.d.	1985	148	n.d.	n.d.

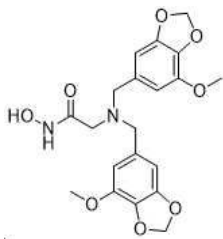
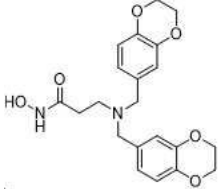
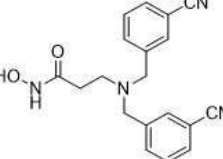
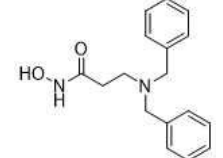
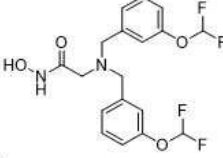
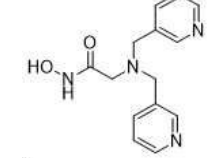
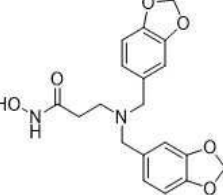
	실시예 27	34450	2899	n.d.	n.d.	3195	2474	n.d.	n.d.
	실시예 28	4200	495	3103	422	16700	265	n.d.	n.d.
	실시예 29	15800	2687	n.d.	n.d.	44367	5424	n.d.	n.d.
	실시예 30	15500	990	n.d.	n.d.	10245	361	n.d.	n.d.
	실시예 31	643	30	165	11	233	36	87	2
	실시예 32	39300	1556	n.d.	n.d.	265500	4950	n.d.	n.d.
	실시예 33	4255	163	2575	21	45150	1344	n.d.	n.d.
	실시예 34	11850	212	n.d.	n.d.	29950	778	n.d.	n.d.
	실시예 35	2910	141	1355	64	2655	247	n.d.	n.d.

	실시예 36	11650	354	n. d.	n. d.	21700	1414	n. d.	n. d.
	실시예 37	12150	71	n. d.	n. d.	26250	354	n. d.	n. d.
	실시예 38	742	42	225	27	2610	283	948	22
	실시예 39	654	11	325	10	8660	552	2530	311
	실시예 40	12000	566	n. d.	n. d.	1465	120	521	8
	실시예 41	13100	849	n. d.	n. d.	2900	156	852	66
	실시예 42	25000	1100	n. d.	n. d.	3545	177	1190	28
	실시예 43	516	8	152	1	6275	148	1735	78

	실시예 44	768	40	277	23	32100	1697	n.d.	n.d.
	실시예 45	1325	92	644	12	60400	2546	n.d.	n.d.
	실시예 46	548	25	254	18	15100	1838	n.d.	n.d.
	실시예 47	23	1	12	2	626	1	189	15
	실시예 48	272	20	118	7	1305	120	263	6
	실시예 49	5515	78	1965	64	5600	156	998	1
	실시예 50	1060	57	352	8	986	21	306	14
	실시예 51	2905	7	1170	226	1210	14	335	3

	실시예 52	24	1	8	0.6	368	8	104	12
	실시예 53	331	4	158	3	995	21	328	28
	실시예 54	94850	10112	1755	148	7270	240	n.d.	n.d.
	실시예 55	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5660	381	1597	323
	실시예 56	12800	700	n.d.	n.d.	4975	35	1006	91
	실시예 57	68250	1061	n.d.	n.d.	3415	50	1200	113
	실시예 58	18200	849	n.d.	n.d.	2830	57	726	0.7
	실시예 59	839	30	271	28	4130	1598	1465	148

	실시예 60	138000	5657	n.d.	n.d.	3060	198	838	33
	실시예 61	20150	354	n.d.	n.d.	5320	354	1180	85
	실시예 62	19200	990	n.d.	n.d.	1001	41	169	1
	실시예 63	30600	990	n.d.	n.d.	1515	35	297	29
	실시예 64	18700	141	n.d.	n.d.	881	45	332	13
	실시예 65	19600	919	n.d.	n.d.	495	33	157	30
	실시예 66	90000	4880	n.d.	n.d.	19800	424	n.d.	n.d.
	실시예 67	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7880	290	3090	52

	실시예 68	4570	14	1820	244	554	25	164	2
	실시예 69	7590	14	3740	42	400	27	117	8
	실시예 70	33100	2050	n.d.	n.d.	2340	35	696	7
	실시예 71	75500	3680	n.d.	n.d.	1680	28	612	12
	실시예 72	57000	2900	n.d.	n.d.	5680	325	2150	107
	실시예 73	21700	849	n.d.	n.d.	1960	71	637	6
	실시예 74	2950	346	1150	36	150	12	52	1

[0375] 다른 선택 메탈로프로테아제에 대한 저해 활성

표 3

[0376]

화합물 ID	잔류 효소 활성 @ 200 μM 저해제				
	MMP2	MMP9	MMP13	ADAM10	ADAM17
실시예 2	64	74	78	93	76
실시예 6	68	85	94	87	60
실시예 7	98	92	79	90	71
실시예 10	74	84	64	94	64
실시예 11	10	24	7	84	52
실시예 18	93	85	59	82	60
실시예 19	50	85	70	98	59
실시예 20	69	88	78	95	57
실시예 21	110	96	91	91	64

실시예 22	62	85	60	91	59
실시예 31	82	79	50	96	71
실시예 47	67	94	102	99	82
실시예 48	87	87	99	92	76
실시예 52	41	81	93	97	82
실시예 53	75	73	63	91	59

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Fraunhofer-Gesellschaft zur Forderung der angewandten Forschung e.V.

<120> Novel inhibitors of meprin alpha and beta

<130> 196236

<150> EP16165804.2

<151> 2016-04-18

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Substrate

<220><221> Site

<222> (7)..(7)

<223> Xaa corresponds to Lys modified with Dnp (2,4-dinitrophenyl)

<400> 1

Tyr Val Ala Glu Ala Pro Xaa Gly

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Substrate

<220><221> Site

<222> (7)..(7)

<223> Xaa corresponds to Lys modified with Dnp (2,4-dinitrophenyl)

<400> 2

Tyr Val Ala Asp Ala Pro Xaa Gly

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Substrate

<220><221> Site

<222> (5)..(5)

<223> Xaa corresponds to DprDnp, i.e. Dpr (2,3-diaminopropionic acid) modified with Dnp (2,4-dinitrophenyl)

<400> 3

Pro Leu Gly Leu Xaa Ala Arg

1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Substrate

<220><221> Site

<222> (11)..(11)

<223> Xaa corresponds to DprDnp, i.e. Dpr (2,3-diaminopropionic acid) modified with Dnp (2,4-dinitrophenyl)

<400> 4

Leu Ala Asn Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Xaa

1 5 10