(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년04월29일
(11) 등록번호 10-1031766
(24) 등록일자 2011년04월21일

(51) Int. Cl.
C07D 209/00 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7013547
(22) 출원일자(국제출원일자) 2006년10월30일
심사청구일자 2008년06월04일
(85) 번역문제출일자 2008년06월04일
(65) 공개번호 10-2008-0070055
(43) 공개일자 2008년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/042690
(87) 국제공개번호 WO 2007/056021
국제공개일자 2007년05월18일
(30) 우선권주장
11/553,946 2006년10월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US05081138 A1*
Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 6(13), pp. 1547-1552 (1996)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아미라 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 스위트 100 와플스 스트리트 9535
(72) 발명자
허친슨 존 에이치
미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 비아 주리타 5948
프래시트 펫피분 페피
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 스위트 100 웨이플즈스트리트 9535
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

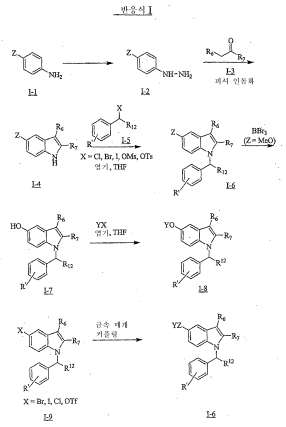
전체 청구항 수 : 총 4 항 심사관 : 김희수

(54) 5-리폭시게나제-활성화 단백질(ＦＬＡＰ) 억제제

(57) 요 약

본 발명은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)의 활성을 조정하는 화합물 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 호흡기, 심혈관, 및 그 밖의 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환을 치료하기 위한, 단독으로 및 다른 화합물과 함께 이러한 FLAP 조정자의 사용방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

모란 마크

미국 캘리포니아주 94563 오린다 오린다 뷰 로드 55

에반스 질리안 에프

미국 캘리포니아주 92009 칼스배드 에스트렐라 데 마르 7025

스턴스 브라이언 앤드류

미국 캘리포니아주 92104 샌 디에고 써티세컨드 스트리트 3339

로페 제프리 로저

미국 캘리포니아주 92592 테메큘라 카모노 가르다 32182

리 이웨이

미국 캘리포니아주 92131 샌 디에고 미로 써클 11632

주닉 쟈스민 엘리너

미국 캘리포니아주 92127 샌 디에고 #3 비아 피에스타 14650

아루다 지니 엠

미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 스카이락 드라이브 1125

스톡 니콜라스 사이먼

미국 캘리포니아주 92111 샌 디에고 넘버 150 카미노 드그라지아7087

하다치 무스타파

미국 캘리포니아주 92127 샌 디에고 비아 만토바 14744

(30) 우선권주장

60/734,030 2005년11월04일 미국(US)

60/747,174 2006년05월12일 미국(US)

60/823,344 2006년08월23일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

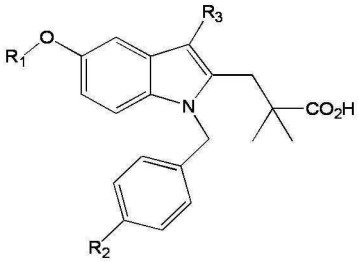
청구항 21

삭제

청구항 22

하기 화학식의 화합물; 또는

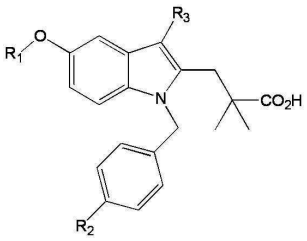
이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물.



상기 식에서, R_1은 5-메틸-피리딘-2-일메틸이고, R_2는 4-(2-에톡시피리딘-5-일)이고, R_3은 2-메틸-2-프로필티오이다.

청구항 23

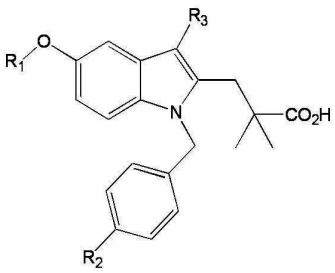
하기 화학식의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



상기 식에서, R_1은 5-메틸-피리딘-2-일메틸이고, R_2는 4-(2-에톡시피리딘-5-일)이고, R_3은 2-메틸-2-프로필티오이다.

청구항 24

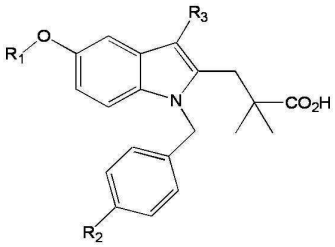
하기 화학식의 화합물.



상기 식에서, R_1은 5-메틸-피리딘-2-일메틸이고, R_2는 4-(2-에톡시피리딘-5-일)이고, R_3은 2-메틸-2-프로필티오이다.

청구항 25

하기 화학식의 화합물의 나트륨 염.



상기 식에서, R_1은 5-메틸-피리딘-2-일메틸이고, R_2는 4-(2-에톡시피리딘-5-일)이고, R_3은 2-메틸-2-프로필티오이다.

명 세 서

[0001] 관련된 적용

[0002] 본원은 전부 여기에 참고로 인용되어 있는, 2005년 11월 4일에 출원된 "5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) 억제제"라는 명칭의 미국 가출원 제60/734,030호; 2006년 5월 12일에 출원된 "5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) 억제제"라는 명칭의 미국 가출원 제60/747,174호; 및 2006년 8월 23일에 출원된 "5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) 억제제"라는 명칭의 미국 가출원 제60/823,344호의 이익을 청구한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 화합물, 당해 화합물의 제조방법, 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제, 및 당해 화합물의 사용방법에 관한 것이다.

[0005] 발명의 배경

[0006] 단백질 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)은 류코트리엔 합성의 경로와 관련된다. 특히, 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)은 아라키돈산의 결합 및 이의 5-리폭시게나제로의 전달에 관여한다[참조: Abramovitz, M. et al., Eur. J. Biochem. 215:105-111(1993)]. 이어서, 5-리폭시게나제는 아라키돈산의 2단계 산화 및 탈수를 촉매하고, 이를 중간체 화합물 5-HPETE(5-하이드로퍼옥시에이코사테트라엔산)으로 전환시키고, FLAP의 존재하에 5-HPETE를 류코트리엔 A_4(LTA_4)로 전환시킬 수 있다.

[0007] 류코트리엔은 류코트리엔 합성 경로에서 아라키돈산으로부터 형성된 생물학적 화합물이다[참조: Samuelsson et al., Science, 220, 568-575, 1983; Cooper, The Cell, A Molecular Approach, 2nd Ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (MA), 2000]. 이는 주로 호산구, 호중구, 비만 세포, 호염구, 수상 돌기 세포, 대식세포 및 단핵세포에 의해 합성된다. 류코트리엔은, 단지 예로는, 평활근 수축, 백혈구 활성화, 시토킨 분비, 점액 분비 및 혈관 기능을 포함하는 생물학적 작용과 관련되어 있다.

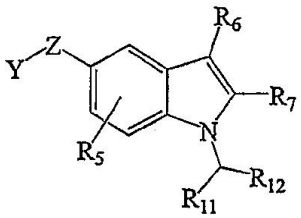
[0008] 발명의 요약

[0009] 본원에는 (a) 알레르기 및 비알레르기성 염증의 진단, 예방, 또는 치료, (b) 염증과 관련된 징후 및 증상의 조절, 및/또는 (c) 증식 또는 대사 장애의 조절을 위한 방법, 화합물, 약제학적 조성물 및 약제가 제시되어 있다. 이러한 장애는 유전, 의원성, 면역학, 감염, 대사, 종양학, 독성 및/또는 외상성 병인론으로부터 발생할 수 있다. 한 가지 국면에서, 본원에 기재된 방법, 화합물, 약제학적 조성물 및 약제는 본원에 기재된 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) 억제제를 포함한다.

[0010] 본원에 제공된 한 가지 국면은 FLAP를 길항하거나 억제하는 화학식 G의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적으로 활성인 대사 산물, 약제학적으로 허용되는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 용매화물이며, 이는 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 비염, 관절염, 알레르기, 건선, 염증성 장 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근 경색, 동맥류, 발작, 암, 내독소 쇼크, 증식 장애 및 염증성 상태를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 류코트리엔-의존성 상태 또는 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0011] 화학식 G의 화합물 또는 이의 활성 대사 산물, 또는 이의 용매화물, 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 프로드러그는 다음과 같다:

화학식 G

[0012] 

[0013] 위의 화학식 G에서,

[0014] Z는 $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_mO$, $O[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$ 및 $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$으로부터 선택되고, 여기서 R_1은 각각 독립적으로 H, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_1은 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고; R_2는 각각 독립적으로 H, OH, OMe, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_2는 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고; m은 0, 1 또는 2이고; n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0015] Y는 H이거나, -(치환되거나 치환되지 않은 아릴); 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴)이고, 여기서, Y 또는 Z 상의 각각의 치환체는 $(L_sR_s)_j$이고, 여기서 L_s는 각각 독립적으로 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, -C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로부터 선택되고; R_s는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-N(R_4)_2$, -CN, $-NO_2$, N_3, $-S(=O)_2NH_2$, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, -C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬로부터 선택되고; 여기서 j는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0016] R_6은 H, L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_2는 결합, O, S, -S(=O), $-S(=O)_2$, C(O), -CH(OH), -(치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐)이고;

[0017] R_7은 L_3-X-L_4-G_1이고, 여기서

[0018] L_3은 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0019] X는 결합, O, -C(=O), $-CR_9(OR_9)$, S, -S(=O), $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$ 또는 $-NR_9C(O)NR_9$-이고;

[0020] L_4는 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0021] G_1은 H, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O, -O(O)CNH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이거나;

[0022] G_1은 W-G_5이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, G_5는 H, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ 또는 $-S(=O)_2R_8$이고;

[0023] R_8은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및 치환되거나 치환되지 않은 벤질로부터 선택되고;

[0024] R_9는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및 치환되거나 치환되지 않은 벤질로부터 선택되거나; 2개의 R_9 그룹은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있거나; R_8 및 R_9는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

[0025] R_{10}은 각각 독립적으로 H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, -CN, $-NO_2$, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고;

[0026] R_5는 H, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 O-C_1-C_6 알킬이고;

[0027] R_{11}은 L_7-L_{10}-G_6이고, 여기서 L_7은 결합, -C(O), -C(=O)NH, -NHC(O) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)이고; L_{10}은 결합, (치환되거나 치환되지 않은 알킬), (치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), (치환되거나 치환되지 않은 아릴) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클)이고;

[0028] G_6은 OR_9, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$-$C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서

L_5는 -O-, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이거나,

[0029] G_6은 W-G_7이고, 여기서 W는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클), (치환되거나 치환되지 않은 아릴) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴)이고, G_7은 H, 할로겐, CN, NO_2, N_3, CF_3, OCF_3, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -C_1-C_6 플루오로알킬, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ 또는 $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클) 또는 $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 결합, -O-, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이고; 단 R_{11}은 하나 이상의 (치환되지 않거나 치환된) 방향족 잔기 및 하나 이상의 (치환되지 않거나 치환된) 사이클릭 잔기를 포함하고, 여기서 (치환되지 않거나 치환된) 사이클릭 잔기는 (치환되지 않거나 치환된) 헤테로사이클릭 그룹 또는 (치환되지 않거나 치환된) 헤테로아릴 그룹이고, R_{11}은 티에닐-페닐 그룹이 아니고;

[0030] R_{12}는 H, (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_6 사이클로알킬)이다.

[0031] 양태의 일부 및 전부의 경우(예를 들면, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II), 치환체는 기재된 대안의 서브셋으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 몇몇 양태에서, Z는 $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$이다.

[0032] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, G_6은 W-G_7이다.

[0033] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴)이다.

[0034] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐 및 푸로피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0035] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0036] 추가의 또는 대안의 양태에서, R_6은 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬) 또는 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_2는 결합, O, S, $-S(=O)_2$, -C(O) 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이다.

[0037] 추가의 또는 대안의 양태에서, X는 결합, O, -C(=O), $-CR_9(OR_9)$, S, -S(=O), $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$ 또는 $-C(O)NR_9$이다.

[0038] 추가의 또는 대안의 양태에서, G_1은 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ 또는 $-S(=O)_2R_8$이다.

[0039] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_3은 치환되지 않은 알킬이고; X는 결합이고; L_4는 결합이고; G_1은 $-C(O)OR_9$이다.

[0040] 추가의 또는 대안의 양태에서, R_9는 H 또는 치환되지 않은 알킬이다.

[0041] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_{10}은 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, G_6은 W-G_7이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이다.

[0042] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_{10}은 치환되거나 치환되지 않은 아릴이다.

[0043] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_3은 치환되지 않은 알킬이고; X는 결합이고; L_4는 결합이고; G_1은 -OR_9이다.

[0044] 추가의 또는 대안의 양태에서, G_1은 W-G_5이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0045] 다양한 변수에 대해 위에서 언급한 그룹의 임의의 조합은 본원에서 예상된다. 본원에 제공된 화합물상의 치환체 및 치환 패턴은 당해 분야의 숙련가에 의해 선택되어, 화학적으로 안정하며 당해 분야에 공지된 기술에 의해 합성될 수 있는 화합물 뿐만 아니라 본원에 기재된 것들을 제공할 수 있는 것으로 이해된다.

[0046] 한 가지 국면에서, 본 발명은 다음으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다:

[0047] 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리딘-2-일-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드(화합물 1-1); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르(화합물 1-2); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 6-하이드록시-헥실 에스테르(화합물 1-3); 1-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리딘-2-일-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올(화합물 1-4); 1-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리딘-3-일-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올(화합물 1-5); 1-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올(화합물 1-6); 1-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올(화합물 1-7); 3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-2-(2-메틸-2-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-프로필)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌(화합물 1-8); 5-{2-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-1,1-디메틸-에틸}-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아민(화합물 1-9); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-N-피라진-2-일-프로피온아미드(화합물 1-10); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-N-티아졸-2-일-프로피온아미드(화합물 1-11); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-N-피리딘-3-일-프로피온아미드(화합물 1-12); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드(화합물 1-13); 5-{4-[3-3급-부틸설파닐-2-(2,2-디메틸-프로필)-5-(피리딘-2-일메톡시)-인돌-1-일메틸]-페닐}-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아민(화합물 1-14); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-2,2-디메틸-프로판오일구아니딘(화합물 1-15); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-1); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-피리미딘-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-2); -[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리딘-3-일-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-3); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-피리미딘-5-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-4); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피라진-2-일-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-5); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-6); 3-[1-[4-(5-아미노-피라진-2-일)-벤질]-3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-7); 3-[3-(3,3-디메틸-부티릴)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-8); 2,2-디메틸-3-[5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-프로피온산(화합물 2-9); 3-[3-아세틸-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-10); 3-[1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-11); 3-[3-아세틸-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-12); 3-[3-에틸-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-13); 3-[3-(3,3-디메틸-부티릴)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디

메틸-프로피온산(화합물 2-14); 3-[3-사이클로프로판카보닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-15); 3-[3-사이클로부탄카보닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-16); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-하이드록시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-17); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리딘-4-일-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-18); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-19); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메틸-피리다진-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-20); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-메틸-티아졸-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-21); 3-[3-사이클로부틸메틸-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-22); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(2-메틸-티아졸-4-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-23); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2-메틸-티아졸-4-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-24); 2,2-디메틸-3-[5-(2-메틸-티아졸-4-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-프로피온산(화합물 2-25); 3-[3-(3,3-디메틸-부티릴)-5-(2-메틸-티아졸-4-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-26); 3-[1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(2-메틸-티아졸-4-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-27); 3-[3-(3,3-디메틸-부티릴)-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(2-메틸-티아졸-4-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-28); 3-[3-에틸-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-29); 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-30); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2-메틸-티아졸-4-일메톡시)-1-(4-피리미딘-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-31); 3-[5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리미딘-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-32); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-메틸-3-피리딘-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-33); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-34); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-플루오로-티아졸-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-35); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(4-메틸-티아졸-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-39); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-41); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-43); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-47); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-(4-[1,3,4]티아디아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-55); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-하이드록시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-62); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-시아노-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-64); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-65); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-67); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-메톡시-티아졸-4-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-68); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-73); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(4-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-76); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(4-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-77); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(4-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-78); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(3-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-82); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(3-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-84); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(3-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-85); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-카바모일-피리딘-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-87); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-시아노-피리딘-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-88); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-메톡시-티아졸-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-

1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-89); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메틸-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-90); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-91); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-에톡시-티아졸-4-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-92); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(4-메틸-1H-이미다졸-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-93); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-94); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-95); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-96); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-카바모일-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-97); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-메틸-피리딘-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-98); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-99); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(6-메톡시-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-100); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(6-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-101); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-102); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-103); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-사이클로프로필-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-104); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-메틸-피리딘-2-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-105); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-106); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-107); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-클로로-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-108); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-((S)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-109); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-((R)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-110); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-((S)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-111); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-((R)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-112); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-((S)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-113); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-((R)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-114); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-에톡시-티아졸-4-일)-벤질]-5-((S)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-115); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-에톡시-티아졸-4-일)-벤질]-5-((R)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-116); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(3-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-117); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(3-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-118); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(3,5-디메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-119); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(3,5-디메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-120); 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-121); 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-122); 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-사이클로부탄카보닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-123); 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-사이클로부틸메틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-124); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-125); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-126); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-127); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-

피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-128); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-에톡시-티아졸-4-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-129); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-메톡시-티아졸-4-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-130); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-131); 3-[3-사이클로부틸메틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-132); 3-[3-사이클로부틸메틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-133); 3-[3-이소부틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-134); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-135); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-136); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-137); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-138); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-139); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-140); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-141); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(2-에톡시-티아졸-4-일)-벤질]-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-142); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-143); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(7-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-144); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(7-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-145); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(7-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-146); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(7-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-147); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(3-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-148); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-149); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-150); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-151); 3-{3-3급부틸-설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-156); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(3-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-157); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(3-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-158); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(3,5-디메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-159); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(4-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-160);

3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(4-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-161); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(4-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-162); 3-{3-사이클로부틸메틸-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-163); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-164); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-165); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(6-메틸-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-166); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-메틸-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-167); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메틸-피리다진-3-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-168); 3-[3-3급-부틸설

파닐-1-[4-(6-에톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-169); 3-[3-이소부틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-170); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-171); 3-[1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-3-(2-메틸-프로판-2-설포닐)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-172); 3-[1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-3-(2-메틸-프로판-2-설피닐)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-173); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(1-옥시-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-174); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(이미다조[1,2-α]피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-175); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(이미다조[1,2-α]피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-176); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(이미다조[1,2-α]피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-177); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-((R)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-178); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메틸-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-179); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-이속사졸-3-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-180); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-이속사졸-3-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-181); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-이속사졸-3-일메톡시)-1-[4-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-182); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-183); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-184); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-185); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리다진-3-일)-벤질]-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-186);

3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-187); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-188); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-((R)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-189); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-190); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-((R)-1-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-191); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-192); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-193); 3-{5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-3-이소부틸-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-194); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-[3-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-195); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[3-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-196); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-197);

3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-198); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-에톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-199); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-200); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(5-플루오로-피리딘-2-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-201); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-202); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-203); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-204); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-티아졸-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-205); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[3-(4-메톡시-테트라하이드로-피란-4-일)-벤

질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-206); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-피리딘-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-207); 3-[3-3급-부틸설파니-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-피리딘-3-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-208); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리딘-3-일-벤질)-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-209), 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-피리딘-3-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-210); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-피리딘-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-211); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-피리딘-2-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-212); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-피리딘-2-일-벤질)-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-213); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-피리딘-3-일-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-214); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(4-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-215); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-(3-메티옥시피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-216); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(3-메틸옥시피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-217); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(3-메티옥시피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-218); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(4-트리플루오로메티피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-219), 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(4-트리플루오로메티피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-220); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-(4-트리플로오로메티피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-221); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(5-플루오로피리딘-3-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-222); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(5-플루오로피리딘-3-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-223); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-(5-플루오로피리딘-3-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-224); 3-3급-부틸설파닐-5-(2,3-디메틸-피리딘-6-일메톡시)-1-(4-(2-메톡시피리딘-5-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-225); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2,3-디메틸-피리딘-6-일메톡시)-1-(4-(3-트리플루오로메틸피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-226); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2,3-디메틸-피리딘-6-일메톡시)-1-(4-(4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-227); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2,3-디메틸-피리딘-6-일메톡시)-1-(4-(3-플루오로피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-228); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2,3-디메틸-피리딘-6-일메톡시)-1-(4-(5-플루오로피리딘-3-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-229); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2,3-디메틸-피리딘-6-일메톡시)-1-(4-(4-메톡시피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-230); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(2,3-디메틸-피리딘-6-일메톡시)-1-(4-(피리딘-2-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-231); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-232); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(5-에틸-피리딘-2-일메톡시)-1-(4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-233); 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(퀴놀린-2-일메톡시)-1-(4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-벤질)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-234); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(6'-메톡시-[2,3']바이피리디닐-5-일메틸)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 3-1); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[6-(4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 3-2); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-[6-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 3-3); 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일메틸]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 3-4); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1-[5-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-피리딘-2-일메틸]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 3-5); 3-{3-3급-부틸설파닐-5-이소프로필-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 4-1); 및 3-{3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 4-2).

[0048] 한 가지 국면에서, 본 발명은 본원에 제공된 화합물 유효량 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제

학적 조성물에 관한 것이다.

[0049] 또 다른 국면에서, 본 발명은 본원에 제공된 화합물 치료학적 유효량을 염증 치료를 요하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 염증 치료방법에 관한 것이다.

[0050] 또 다른 국면에서, 본 발명은 본원에 제공된 화합물 치료학적 유효량을 천식 치료를 요하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 천식 치료방법에 관한 것이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 본 발명은, 예를 들면, Z가 $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$인 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 임의의 화합물과 같은 본원에 제공된 화합물 치료학적 유효량을 천식 치료를 요하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 천식 치료방법에 관한 것이다.

[0051] 또 다른 국면에서, 본 발명은 FLAP를 길항하거나 억제하며, 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 비염, 관절염, 알레르기, 건선, 염증성 장 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근 경색, 동맥류, 발작, 암, 내독소 쇼크, 증식 장애 및 염증성 상태를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 류코트리엔-의존성 상태 또는 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있는, 도 8, 9, 10 또는 11의 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적으로 활성 대사 산물, 약제학적으로 허용되는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 용매화물에 관한 것이다.

[0052] 또 다른 국면에서, 본 발명은 FLAP를 길항하거나 억제하며, 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 비염, 관절염, 알레르기, 건선, 염증성 장 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근 경색, 동맥류, 발작, 암, 내독소 쇼크, 증식 장애 및 염증성 상태를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 류코트리엔-의존성 상태 또는 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있는, 표 1, 2, 3 또는 4의 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적으로 활성 대사 산물, 약제학적으로 허용되는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 용매화물에 관한 것이다.

[0053] 추가의 또는 대안의 양태에서, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)의 억제제일 수 있으며, 추가의 또는 대안의 양태에서, 이러한 억제제는 FLAP에 대해 선택적이다. 보다 추가의 또는 대안의 양태에서, 이러한 억제제는 FLAP 결합 검정에서 IC_{50}이 50 μM 이하이다.

[0054] 추가의 또는 대안의 양태에서, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물은 환자의 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료에 사용되는 약제학적 조성물 또는 약제에 포함될 수 있다.

[0055] 또 다른 국면에서, 염증성 상태는 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 비염, 대동맥 동맥류, 심근 경색 및 발작을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 또 다른 국면에서, 증식 장애는 피부 또는 림프 조직을 포함하는 장애를 포함하지만 이로써 제한되지 않는 암 및 비암(noncancerous) 장애를 포함하지만 이로써 제한되지 않는다. 다른 국면에서, 대사 장애는 골 재형성, 손실 또는 획득을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 국면에서, 이러한 상태는 의원성이며 류코트리엔에서의 증가, 또는 류코트리엔의 이상 국소화는 기타의 요법 또는 의학적 또는 외과적 절차에 의해 유발될 수 있다.

[0056] 또 다른 국면에서, 본원에 기재된 방법, 화합물, 약제학적 조성물 및 약제는 5-리폭시게나제의 세포 활성화를 억제하는 데 사용될 수 있으며, 다른 국면에서, 본원에 기재된 방법, 화합물, 약제학적 조성물 및 약제는 류코트리엔의 형성을 제한하는 데 사용될 수 있다. 다른 국면에서, 이러한 방법, 화합물, 약제학적 조성물 및 약제는 (a) 환자의 체내의 특정 조직(들) 또는 전체 체내에서 류코트리엔의 농도를 저하시키거나, (b) 환자에게서, 예로는, 5-리폭시게나제-활성화 단백질 또는 5-리폭시게나제와 같은 류코트리엔 경로와 관련된 효소 또는 단백질의 활성을 조정하거나, (c) (a) 및 (b)의 효과를 결합시킴으로써 천식 치료용의 본원에 기재된 FLAP 억제제를 포함할 수 있다. 또 다른 국면에서, 본원에 기재된 방법, 화합물, 약제학적 조성물 및 약제는 다른 의학적 치료 또는 외과적 방식과 함께 사용될 수 있다.

[0057] 한 가지 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)의 류코트리엔 합성 활성의 감소/억제 방법에 관한 것이다.

[0058] 추가의 또는 대안의 양태에서, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 "G" 그룹(예를 들면, G_1, G_5, G_6, G_7)은 분자의 물리적 및 생물학적 특성을 조화(tailoring)시키는 데 사용되는 임의의 그룹이다. 이러한 조화/변경은 분자의 산도, 염기도, 친지성, 용해도 및 기타의 물리적인 특성을 조정하는 그룹을 사용함으로써

달성된다. "G"로의 이러한 변경에 의해 조정되는 물리적 및 생물학적 특성은, 단지 예로는, 용해도, 생체내 흡수 및 생체내 대사를 포함한다. 또한, 생체내 대사는, 단지 예로는, 생체내 PK 특성, 비-표적 활성, cypP450 상호작용과 관련된 잠재적 독성, 약물-약물 상호작용 등을 조절함을 포함할 수 있다. 추가로, "G"로의 변경은, 예로는, 혈장 단백질 및 지질에 대한 특이 및 비-특이 단백질 결합 및 생체내 조직 분포의 조정을 통해 당해 화합물의 생체내 효능의 조화를 허용한다. 추가로, "G"로의 이러한 조화/변경은 기타의 단백질보다 5-리폭시게나제-활성화 단백질에 대해 선택적인 화합물의 디자인을 허용한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, "G"는 L_{20}-Q이며, 여기서 L_{20}은 효소적으로 분할 가능한 링커(linker)이며, Q는 약물, 또는 친화성 잔기이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 약물은, 단지 예로는, 류코트리엔 수용체 길항제 및 소염제를 포함한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 수용체 길항제는 $CysLT_1/CysLT_2$ 이중 길항제 및 $CysLT_1$ 길항제를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 친화성 잔기는 자리 특이(site specific) 결합을 허용하며, 항체, 항체 분획, DNA, RNA, siRNA 및 리간드를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0059] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 5-리폭시게나제 활성화 단백질의 활성을 직접적으로 및 간접적으로 감소 및/또는 억제시킴을 포함하는 조정방법에 관한 것이다.

[0060] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 류코트리엔의 활성을 감소 및/또는 억제시킴을 포함하는 조정방법에 관한 것이다.

[0061] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법에 관한 것이다.

[0062] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 염증 치료방법에 관한 것이다.

[0063] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 호흡 질환의 치료방법에 관한 것이다. 당해 국면의 추가의 양태에서, 호흡 질환은 천식이다. 당해 국면의 추가의 양태에서, 호흡 질환은 성인 호흡 곤란 증후군 및 알레르기(외인성) 천식, 비-알레르기성(내인성) 천식, 급성 심한 천식, 만성 천식, 임상 천식, 야간 천식, 알레르겐-유도 천식, 아스피린-민감성 천식, 운동-유도 천식, 등탄산가스성(isocapnic) 과다호흡, 아동기-발병 천식, 성인-발병 천식, 기침-변형 천식, 직업 천식, 스테로이드-내성 천식, 계절 천식을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

[0064] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 만성 폐색성 폐 질환의 치료방법에 관한 것이다. 당해 국면의 추가의 양태에서, 만성 폐색성 폐 질환은 만성 기관지염 또는 폐공기증, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증 및/또는 기도 염증 및 낭포성 섬유증을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

[0065] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 질환 또는 상태에서 증가된 점막 분비 및/또는 부종의 예방방법에 관한 것이다.

[0066] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 유효량을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 혈관수축, 죽상경화증 및 이의 후유증, 심근 허혈, 심근 경색, 대동맥 동맥류, 혈관염 및 발작의 치료방법에 관한 것이다.

[0067] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 기관 재관류 손상 후 기관 허혈 및/또는 내독소 쇼크의 치료방법에 관한 것이다.

[0068] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 맥관 수축 감소방법에 관한 것이다.

[0069] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의

화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물의 혈압 증가의 저하 또는 예방방법에 관한 것이다.

[0070] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 호산구 및/또는 호염구 및/또는 수상 돌기 세포 및/또는 호중구 및/또는 단핵세포 점증(recruitment)의 예방방법에 관한 것이다.

[0071] 추가의 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 예로는, 골감소증, 골다공증, 파제트 병 및 암과 같은 질환 또는 상태 및 기타의 질환을 포함하는 이상 골 재형성, 손실 또는 획득의 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.

[0072] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 안구 염증 및 알레르기 결막염, 봄철 각막결막염, 및 유두 결막염의 예방방법에 관한 것이다.

[0073] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, CNS 장애의 치료방법에 관한 것이다. CNS 장애는 다발성 경화증, 파킨슨 병, 알쯔하이머 병, 발작, 대뇌 허혈, 망막 허혈, 수술 후 인지 기능장애, 편두통, 말초 신경병증/신경병성 통증, 척수 손상, 대뇌 부종 및 두뇌 손상을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0074] 추가의 국면은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 암의 치료방법에 관한 것이다. 암의 종류는 췌장 암 및 기타의 고체 또는 혈액학적 종양을 포함할 수 있지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0075] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 내독소 쇼크 및 패혈 쇼크의 치료방법에 관한 것이다.

[0076] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 류마티스 관절염 및 골관절염의 치료방법에 관한 것이다.

[0077] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 증가된 GI 질환의 예방방법에 관한 것이다. 이러한 질환은, 단지 예로는, 만성 위염, 호산구성 위장염 및 위운동 기능장애를 포함한다.

[0078] 추가의 국면은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 신장 질환의 치료방법에 관한 것이다. 이러한 질환은, 단지 예로는, 사구체신염, 사이클로스포린 신독성 신장 허혈 재관류를 포함한다.

[0079] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 급성 또는 만성 신장 기능부족의 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.

[0080] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 제2형 당뇨병의 치료방법에 관한 것이다.

[0081] 또 다른 국면에서, 본 발명은 급성 신우신염을 갖는 신장과 같은 하나 이상의 고체 기관 또는 조직내에 급성 감염의 염증성 양태를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0082] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 호산구의 점증 또는 활성화를 포함하는 급성 또는 만성 장애의 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.

[0083] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 비스테로이드성 소염제(선택적인 또는 비선택적인 사이클로옥시게나제-1 또는 -2 억제제를 포함)에 의해 유발된 위장관의 급성 또는 만성 침식 질환 또는 운동 기능장애의 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.

[0084] 추가의 국면은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 이식 기관 또는 조직에서 거부 또는 기능장애의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0085] 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 피부의 염증성 반응의 치료방법에 관한 것이다. 피부의 이러한 염증성 반응은, 예로는, 피부염, 접촉 피부염, 습진, 두드러기, 장미여드름 및 흉터형성을 포함한다. 또 다른 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 제1 화합물 유효량을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 피부, 관절, 또는 그 밖의 조직 또는 기관에서 건선 부위의 감소방법에 관한 것이다.

[0086] 추가의 국면은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 단지 예로는, 간질성 방광염을 포함하는 방광염의 치료방법에 관한 것이다.

[0087] 추가의 국면은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 대사 증후군, 예를 들면, 가족성 지중해열(Familial Mediterranean Fever)의 치료방법에 관한 것이다.

[0088] 추가의 국면에서, 본 발명은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물 유효량을 1회 이상 포유동물에게 투여함을 포함하는, 간신장 증후군의 치료방법에 관한 것이다.

[0089] 또 다른 국면에서, 본 발명은 하나 이상의 류코트리엔 단백질의 활성이 질환 또는 상태의 병리학 및/또는 증상에 기여하는 동물에서 염증성 질환 또는 상태의 치료용 약제의 제조시의, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 용도에 관한 것이다. 당해 국면의 하나의 양태에서, 류코트리엔 경로 단백질은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)이다. 당해 국면의 또 다른 또는 추가의 양태에서, 염증성 질환 또는 상태는 호흡, 심혈관 또는 증식 질환이다.

[0090] 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 투여가 장관, 비경구, 또는 둘 다인 추가의 양태이며, 여기서 (a) 화합물 유효량이 포유동물에게 전신 투여되고/되거나; (b) 화합물 유효량이 포유동물에 경구 투여되고/되거나; (c) 화합물 유효량이 포유동물에게 정맥내 투여되고/되거나; (d) 화합물 유효량이 흡인에 의해 투여되고/되거나; (e) 화합물 유효량이 비내 투여에 의해 투여되고/되거나; (f) 화합물 유효량이 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (g) 화합물 유효량이 포유동물에게 국소적으로(피부) 투여되고/되거나; (h) 화합물 유효량이 안과용 투여에 의해 투여되고/되거나; (i) 화합물 유효량이 포유동물에게 직장 투여된다.

[0091] 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 포유동물이 사람인 추가의 양태이며, (a) 사람이 알레르기(외인성) 천식, 비알레르기(내인성) 천식, 급성 심한 천식, 만성 천식, 임상 천식, 야간 천식, 알레르겐-유도 천식, 아스피린-민감 천식, 운동-유도 천식, 등탄산가스성 과다호흡, 아동기-발병 천식, 성인- 개시 천식, 기침-변형 천식, 직업 천식, 스테로이드-내성 천식, 또는 계절성 천식, 또는 만성 폐색성 폐 질환, 또는 폐 고혈압 또는 간질성 폐 섬유증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 천식 상태 또는 하나 이상의 그 밖의 상태(들)를 갖는 양태를 포함한다. 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 포유동물이 폐 염증을 위한 동물 모델이며, 이의 예는 본원에 제공된다.

[0092] 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 화합물 유효량을 단일 투여함을 포함하는 추가의 양태이며, (i) 화합물이 1회 투여되거나; (ii) 화합물이 1일 동안에 걸쳐서 포유동물에게 다 회 투여되거나; (iii) 끊임없이; 또는 (iv) 계속해서 투여되는 추가의 양태를 포함한다.

[0093] 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 화합물 유효량을 다 회 투여함을 포함하는 추가의 양태이며, (i) 화합물이 단일 투여량으로 투여되고; (ii) 다 회 투여 사이의 시간은 6시간 간격이며; (iii) 화합물이 8시간마다 포유동물에게 투여되는 추가의 양태를 포함한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 당해 방법은 화합물의 투여가 일시적으로 정지되거나 투여되는 화합물의 투여량이 일시적으로 감소되는 휴약 기간을 포함하며; 휴약 기간의 종료시에, 화합물의 투여가 재개된다. 휴약 기간의 기간은 2일 내지 1년까지 변할 수 있다.

[0094] 류코트리엔 의존성 질환 또는 상태의 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 하나 이상의 부가제를 투여함을 포함하는 추가의 양태이며, 각각의 제제는 임의의 순서로 투여될 수 있으며, 예로는, 소염제, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 상이한 화합물, $CysLT_1$ 수용체 길항제, 또는

$CysLT_1/CysLT_2$ 이중 수용체 길항제를 포함한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, $CysLT_1$ 길항제는 몬텔루카스트(montelukast){싱글레어(Singulair™): [1-[[1-[3-[2-[(7-클로로-2-퀴놀리닐)]비닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)페닐]-프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세트산}, 자피르루카스트(zafirlukast){악콜레이트(Accolate™): 3-[[2-메톡시-4-(o-톨릴설포닐카바모일)페닐]메틸]-1-메틸-1H-인돌-5-일]아미노포름산 사이클로펜틸 에스테르} 및 프란루카스트(pranlukast){오논(Onon™): 4-옥소-8-[p-(4-페닐부틸옥시)벤조일아미노]-2-테트라졸-5-일)-4H-1-벤조피란}로부터 선택된다.

[0095] 추가의 또는 대안의 양태에서, 소염제는 비스테로이드성 소염제, 예를 들면, 사이클로옥시게나제 억제제(COX-1 및/또는 COX-2), 리폭시게나제 억제제 및 스테로이드, 예를 들면, 프레드니손 또는 덱사메타손을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 소염제는 아트로텍(Arthrotec®), 아사콜(Asacol), 오랄간(Auralgan®) 아즈피딘(Azulfine), 데이프로(Daypro), 에토돌락(etodolac), 폰스탄(Ponstan), 살로팔크(Salofalk), 솔루-메드롤(Solu-Medrol), 아스피린, 인도메타신[인도신(Indocin™)], 로페콕시브(rofecoxib)[바이옥스(Vioxx™)], 셀레콕시브(celecoxib)[셀레브렉스(Celebrex™)], 발데콕시브[벡스트라(Bextra™)], 디클로페낙, 에토돌락, 케토프로펜, 로딘, 모빅, 나부메톤, 나프록센, 피록시캄, 셀레스톤, 프레드니손, 델타손 및 이의 임의의 일반적인 등가물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0096] 암을 포함하는 증식 장애의 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 알렘투즈마브(alemtuzumab), 삼산화비소, 아스파라기나제(페길레이트화 또는 비-페길레이트화된(pegylated or non-pegylated)), 베박시즈마브, 세툭시마브, 백금계 화합물, 예를 들면, 시스플라틴, 클래드리빈, 다우노루비신/독소루비신/이다루비신, 이리노테칸, 플루이드다라빈, 5-플루오로우라실, 겜트즈마브, 메토트렉세이트, 파실리탁셀(Paclitaxel™), 탁솔, 테모졸로미드, 티오구아닌, 또는 호르몬을 포함하는 약물 부류(항에스트로겐, 항안드로겐 또는 고나드로핀 방출 호르몬 동족체, 인터페론, 예를 들면, α 인터페론, 니트로겐 머스터드(nitrogen mustards), 예를 들면, 부설판 또는 메팔란 또는 메클로르에타민, 레티노이드, 예를 들면, 트레티노인, 토포이소머라제 억제제, 예를 들면, 이리노테칸 또는 토포테칸, 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, 게피니티니브 또는 이매티니브, 또는 알루푸리놀, 필그라스팀, 그라니세트론/온다세트론/팔로노세트론 또는 드로나비놀을 포함하는 이러한 요법에 의해 유발된 징후 또는 증상을 치료하기 위한 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 제제를 투여함을 포함하는 추가의 양태이다.

[0097] 이식 기관 또는 조직 또는 세포의 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 아자티오프린, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 다클루지마브, 마이코페놀레이트 모페틸, OKT3, 라파마이신, 타크롤리무스 또는 타이모글로불린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 부가제를 투여함을 포함하는 추가의 양태이다.

[0098] 간질성 방광염의 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 디메틸설폭사이드, 오말리즈마브 및 펜토산 폴리설페이트로부터 선택된 하나 이상의 부가제를 투여함을 포함하는 추가의 양태이다.

[0099] 골의 장애의 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 무기물, 비타민, 비스포스포네이트, 동화작용 스테로이드, 파라티로이드 호르몬 또는 동족체 및 카텝신 K 억제제 드로나비놀로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 부가제를 투여함을 포함하는 추가의 양태이다.

[0100] 염증의 예방 또는 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 다음을 포함하는 추가의 양태이다: (a) 포유동물에서의 염증 모니터링; (b) 포유동물에서의 기관지수축 측정; (c) 포유동물에서 호산구 및/또는 호염구 및/또는 수상 돌기 세포 및/또는 호중구 및/또는 단핵세포 및/또는 림프구 점증의 측정; (d) 모니터링 점막 분비의 측정; (e) 포유동물에서의 점막 부종 측정; (e) 포유동물의 칼슘 이오노포어-유발된 혈액서 LTB_4의 수준 측정; (f) 포유동물의 뇨중 배설에서 LTE_4의 수준 측정; 또는 (g) 류코트리엔-유도된 염증성 생체 표지물질, 예를 들면, LTB_4, LTC_4, IL-6, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAMs, II-4, II-13을 측정함으로써 환자의 확인.

[0101] 류코트리엔- 의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 류코트리엔 유전자 일배체형(haplotype)을 스크리닝함으로써 환자를 확인함을 포함하는 추가의 양태이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 일배체형은 류코트리엔 경로 유전자이며, 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 일배체형은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) 일배체형이다.

[0102] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 포함하는 위에서 언급된 국면의

어느 하나는 다음에 대해 환자를 모니터링함으로써 환자를 확인함을 포함하는 추가의 양태이다:

[0103] i) 하나 이상의 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질; 또는

[0104] ii) 류코트리엔 변형물질(modifying agent)에 대한 하나 이상의 기능성 표지물질 반응;

[0105] iii) 류코트리엔 변형물질에 대한 하나 이상의 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질 및 하나 이상의 기능성 표지물질 반응.

[0106] 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질은 LTB_4, 시스테이닐 류코트리엔, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 및 IL-13으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 추가의 또는 대안의 양태에서, 기능성 표지물질 반응은 유의적인 폐 용적(FEV1)이다.

[0107] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 다음에 의해 환자를 확인함을 포함하는 추가의 양태이다:

[0108] i) 인트론 또는 엑손 위치에서 하나 이상의 류코트리엔 유전자 SNP 및/또는 하플로타입인클루딩(haplotypeincluding) SNP에 대해 환자를 스크리닝;

[0109] ii) 하나 이상의 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질에 대해 환자를 모니터링; 또는

[0110] ii) 류코트리엔 변형물질에 대한 하나 이상의 기능성 표지물질 반응에 대해 환자를 모니터링.

[0111] 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 류코트리엔 경로 유전자이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) SNP 또는 일배체형이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질은 LTB_4, 시스테이닐 류코트리엔, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 및 IL-13으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 추가의 또는 대안의 양태에서, 기능성 표지물질 반응은 유의적인 폐 용적(FEV1)이다.

[0112] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 다음의 2개 이상에 의해 환자를 확인함을 포함하는 추가의 양태이다:

[0113] i) 하나 이상의 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형에 대해 환자를 스크리닝;

[0114] ii) 하나 이상의 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질에 대해 환자를 모니터링;

[0115] ii) 류코트리엔 변형물질에 대한 하나 이상의 기능성 표지물질 반응에 대해 환자를 모니터링에 대해 환자를 모니터링.

[0116] 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 류코트리엔 경로 유전자이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)SNP 또는 일배체형이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질은 LTB_4, 시스테이닐 류코트리엔, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 및 IL-13으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 추가의 또는 대안의 양태에서, 기능성 표지물질 반응은 유의적인 폐 용적(FEV1)이다.

[0117] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 포함하는 위에서 언급한 국면의 어느 하나는 다음에 의해 환자를 확인함을 포함하는 추가의 양태이다:

[0118] i) 하나 이상의 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형에 대해 환자를 스크리닝;

[0119] ii) 하나 이상의 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질에 대해 환자를 모니터링; 및

[0120] ii) 류코트리엔 변형물질에 대한 하나 이상의 기능성 표지물질 반응에 대해 환자를 모니터링.

[0121] 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 류코트리엔 경로 유전자이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) SNP 또는 일배체형이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질은 LTB_4, 시스테이닐 류코트리엔, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 및 IL-13으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 추가의 또는 대안의 양태에서, 기능성 표지물질 반응은 유의적인 폐 용적(FEV1)이다.

[0122] 또 다른 국면에서, 본 발명은 FLAP 조정자 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 류코트리엔-의존성 또는 류코

트리엔 매개된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 관한 것이며, 여기서 환자는 다음에 의해 수득된 정보를 사용하는 것으로 확인되었다:

[0123] i) 하나 이상의 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형에 대해 환자를 스크리닝;

[0124] ii) 하나 이상의 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질에 대해 환자를 모니터링; 및

[0125] ii) 류코트리엔 변형물질에 대한 하나 이상의 기능성 표지물질 반응에 대해 환자를 모니터링.

[0126] 추가의 또는 대안의 양태에서, FLAP 조정자는 FLAP 억제제이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 류코트리엔 경로 유전자이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 유전자 SNP 또는 일배체형은 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP) SNP 또는 일배체형이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 관련 염증성 생체 표지물질은 LTB_4, 시스테이닐 류코트리엔, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 및 IL-13으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 추가의 또는 대안의 양태에서, 기능성 표지물질 반응은 유의적인 폐 용적(FEV1)이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 세 가지 진단방법으로부터 수득된 정보는 당해 정보가 FLAP 조정자, 치료 요법 및 사용되는 FLAP 조정자의 유형을 사용하여 치료를 요하는 환자를 확인하기 위해 분석되는 연산에서 사용될 수 있다.

[0127] 위에서 언급한 국면의 어느 하나에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태는 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증, 비염, 관절염, 알레르기, 염증성 장 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근 경색, 동맥류, 발작, 암 및 내독소 쇼크를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0128] 특정 화학 용어

[0129] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위를 포함하여 본원에서 사용되는 다음 용어는 아래에 주어진 정의를 갖는다. 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 형태를 포함함이 주지되어야 한다. 표준 화학 용어의 정의는 문헌[참조: Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." VOIS. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]에서 밝혀져 있다. 달리 언급되지 않는 한, 당해 분야에서 질량 분석, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 종래 방법이 사용된다. 본원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 추가로, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 그 밖의 형태, 예를 들면 "포함하다", "포함한다" 및 "포함되는"의 사용은 제한되지 않는다.

[0130] "알콕시" 그룹은 (알킬)O- 그룹을 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0131] "알킬" 그룹은 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 알킬 잔기는 "포화 알킬" 그룹일 수 있으며, 이는 임의의 알켄 또는 알킨 잔기를 포함하지 않음을 의미한다. 알킬 잔기는 "불포화 알킬" 잔기일 수 있으며, 이는 하나 이상의 알켄 또는 알킨 잔기를 포함함을 의미한다. "알켄" 잔기는 2개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합으로 이루어진 그룹을 의미하며, "알킨" 잔기는 2개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합으로 이루어진 그룹을 의미한다. 포화 또는 불포화 알킬 잔기는 측쇄, 직쇄 또는 사이클릭일 수 있다.

[0132] "알킬" 잔기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다(이것이 본원에서 존재하는 경우, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 소정의 범위에서 각각 정수이며; 예를 들면, "1 내지 10 탄소 원자"는 당해 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생을 포함하더라도, 알킬 그룹이 탄소원자 10개 이하로 되도록 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 구성될 수 있음을 의미한다). 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 5의 "저급 알킬"일 수도 있다. 본원에 기재된 화합물의 알킬 그룹은 "C_1-C_4 알킬" 또는 유사한 의미로 지정될 수 있다. 단지 예로는, "C_1-C_4 알킬"은 알킬 쇄에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재함을 나타내며, 즉 알킬 쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 및 t-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 전형적인 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0133] 용어 "알킬아민"은 $-N(알킬)_xH_y$ 그룹을 의미하며, 여기서 x 및 y는 그룹 x가 1이고, y가 1인 경우와, x가 2이고, y가 0인 경우로부터 선택된다. x가 2인 경우, 알킬 그룹은 함께 임의로 사이클릭 환 시스템을 형성할

수 있다.

[0134] 용어 "알케닐"은 알킬 그룹의 첫 번째 2개의 원자가 방향족 그룹의 일부가 아닌 이중 결합을 형성하는 알킬 그룹의 형태를 의미한다. 즉, 알케닐 그룹은 원자 -C(R)=C-R로 시작되며, 여기서 R은 동일하거나 상이할 수 있는 알케닐 그룹의 잔류 부분을 의미한다. 알케닐 그룹의 비제한적인 실시예는 -CH=CH, $-C(CH_3)=CH$, $-CH=CCH_3$ 및 $-C(CH_3)=CCH_3$를 포함한다. 알케닐 잔기는 측쇄, 직쇄 또는 사이클릭일 수 있다(이 경우, 이는 "사이클로알케닐" 그룹이라고도 공지되어 있다).

[0135] 용어 "알키닐"은 알킬 그룹의 첫 번째 2개의 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬 그룹의 형태이다. 즉, 알키닐 그룹은 -C≡C-R 원자로 시작되며, 여기서, R은 동일하거나 상이할 수 있는 알키닐 그룹의 잔류 부분을 의미한다. 알키닐 그룹의 비제한적인 실시예는 -C≡CH, $-C\equiv CCH_3$ 및 $-C\equiv CCH_2CH_3$을 포함한다. 알키닐 잔기의 "R" 부분은 측쇄, 직쇄 또는 사이클릭일 수 있다.

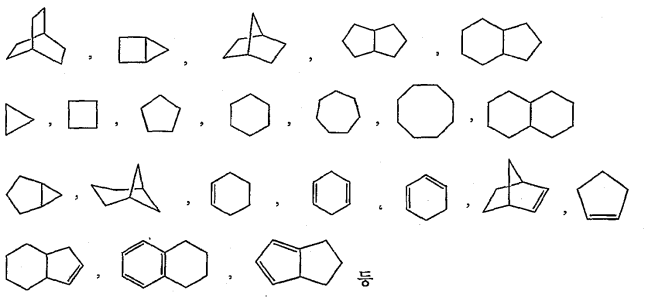
[0136] "아미드"는 화학식 -C(O)NHR 또는 -NHC(O)R을 갖는 화학적 잔기이며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 아미드는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 임의의 화합물에 결합되어 프로드러그를 형성하는 아미노산 또는 펩티드 분자일 수 있다. 본원에 기재된 화합물상의 임의의 아민 또는 카복실 측쇄는 아미드화될 수 있다. 이러한 아미드를 제조하는 절차 및 특정 그룹은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있으며, 전문이 본원에 참고로 인용되어 있는 문헌[참조: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에서 용이하게 밝혀질 수 있다.

[0137] 용어 "방향족" 또는 "아릴"은 공액 파이 전자 시스템을 갖는 하나 이상의 환을 갖는 방향족 그룹을 의미하며, 둘 다 카보사이클릭 아릴(예를 들면, 페닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 그룹(예를 들면, 피리딘)을 포함한다. 이 용어는 모노사이클릭 또는 융합 환 폴리사이클릭(즉, 탄소 원자의 인접 쌍을 공유하는 환) 그룹을 포함한다. 용어 "카보사이클릭"은 하나 이상의 공유 폐쇄 환 구조를 포함하며, 당해 환의 주쇄를 형성하는 원자가 전부 탄소 원자인 화합물을 의미한다. 따라서, 이 용어는 카보사이클릭을 헤테로사이클릭 환과 구별하며, 여기서 환 주쇄는 탄소와는 상이한 하나 이상의 원자를 포함한다.

[0138] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결되는 원자가 보다 큰 부분 구조의 부분인 것으로 생각되는 경우, 2개의 원자 또는 2개의 잔기 사이의 화학 결합을 의미한다.

[0139] "시아노" 그룹은 -CN 그룹을 의미한다.

[0140] 용어 "사이클로알킬"은 단지 탄소 및 수소를 포함하며, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화일 수 있는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 라디칼을 의미한다. 사이클로알킬 그룹은 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 그룹을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예시적인 예는 다음 잔기들을 포함한다:

[0141] 

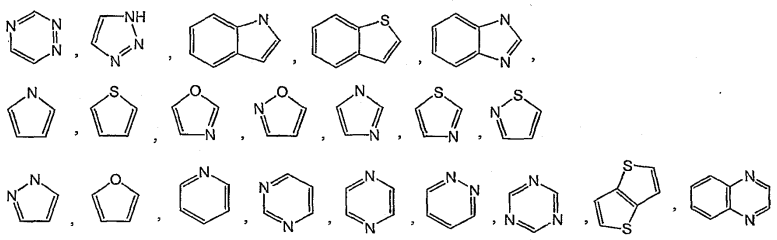
[0142] 용어 "에스테르"는 화학식 -COOR을 갖는 화학적 잔기를 의미하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본원에 기재된 화합물상의 임의의 하이드록시 또는 카복실 측쇄는 에스테르화될 수 있다. 이러한 에스테르를 제조하는 절차 및 특정 그룹은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있으며, 전문이 본원에 참고로 인용되어 있는 문헌[참조: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에서 용이하게 밝혀질 수 있다. 용어 "할로" 또는, 대안으로, "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

[0143] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 그룹 또는 이들의 조합물로

치환되는 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 할로알킬 및 할로알콕시 그룹을 포함하며, 여기서 할로는 불소이다.

[0144] 용어 "헤테로알킬", "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 임의로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼을 포함하며, 탄소 이외의 원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합물로부터 선택된 하나 이상의 주쇄 원자를 갖는다.

[0145] 용어 "헤테로아릴" 또는 대안으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 포함하는 아릴 그룹을 의미한다. N 함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 잔기는 환의 하나 이상의 주쇄 원자가 질소 원자인 방향족 그룹을 의미한다. 폴리사이클릭 헤테로아릴 그룹은 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 예시적인 예는 다음 잔기들을 포함한다:

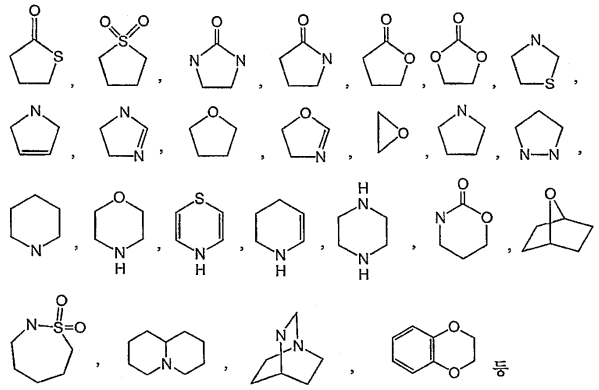


등

[0146]

[0147] 용어 "헤테로사이클"은 각각 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로방향족 및 헤테로알리사이클릭 그룹을 의미하며, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 그룹은 이의 환 시스템에서 4 내지 10개의 원자를 가지며, 단 상기 그룹의 환은 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 포함하지 않는다. 비방향족 헤테로사이클릭 그룹은 이의 환 시스템에서 단지 4개의 원자를 갖는 그룹을 포함하지만, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 이의 환 시스템에서 5개 이상의 원자를 가져야 한다. 헤테로사이클릭 그룹은 벤조-융합된 환 시스템을 포함한다. 4원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 아제티디닐(아제티딘으로부터 유도됨)이다. 5원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 티아졸릴이다. 6원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피리딜이며, 10원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 퀴놀리닐이다. 비방향족 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥사테닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 위에서 언급한 그룹으로부터 유도된 이전의 그룹은, 가능한 경우, C-결합되거나 N-결합될 수 있다. 예를 들면, 피롤로부터 유도된 그룹은 피롤-1-일(N-결합된) 또는 피롤-3-일(C-결합된)일 수 있다. 추가로, 이미다졸로부터 유도된 그룹은 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 N-결합된) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-결합된)일 수 있다. 헤테로사이클릭 그룹은 벤조-융합된 환 시스템 및 1 또는 2개의 옥소(=O) 잔기, 예를 들면, 피롤리딘-2-온으로 치환된 환 시스템을 포함한다.

[0148] "헤테로알리사이클릭" 그룹은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬 그룹을 의미한다. 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 비방향족 헤테로사이클이라고도 하는 헤테로사이클로알킬 그룹의 예시적인 예는 다음을 포함한다:

[0149] 

[0150] 용어 헤테로알리사이클릭은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하지만 이로써 제한되지 않는 탄수화물의 모든 환 형태를 포함한다.

[0151] 용어 "환 구성원"은 임의의 사이클릭 구조를 포함한다. 용어 "구성원"은 환에 기여하는 측쇄 원자의 수를 나타냄을 의미한다. 따라서, 예를 들면, 사이클로헥실, 피리딘, 피란 및 티오피란은 6원 환이며, 사이클로펜틸, 피롤, 푸란, 및 티오펜은 5원 환이다.

[0152] "이소시아네이토" 그룹은 -NCO 그룹을 의미한다.

[0153] "이소티오시아네이토" 그룹은 -NCS 그룹을 의미한다.

[0154] "머캅틸" 그룹은 (알킬)S- 그룹을 의미한다.

[0155] 용어 "잔기"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용성 그룹을 의미한다. 화학적 잔기는 흔히 분자에 삽입되거나 부착되는 화학적 단위로서 인식된다.

[0156] "설피닐" 그룹은 -S(=O)-R을 의미하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0157] "설포닐" 그룹은 $-S(=O)_2-R$을 의미하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0158] "티오시아네이토" 그룹은 -CNS 그룹을 의미한다.

[0159] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 관련 그룹이 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 아릴설폰, 시아노, 할로, 카보닐, 티오카보닐, 이소시아네이토, 티오시아네이토, 이소티오시아네이토, 니트로, 퍼할로알킬, 퍼플루오로, 알킬, 실릴, 및 일치환- 및 이치환된 아미노 그룹을 포함하는 아미노, 및 보호된 이의 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 그룹(들)으로 치환될 수 있음을 의미한다. 예로는, 임의의 치환체는 L_sR_s일 수 있고, 여기서 각각의 L_s는 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐)로부터 독립적으로 선택되며; 각각의 R_5는 H, (치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬), (치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬), 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호 그룹은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있으며, 상기의 문헌[참조: Greene and Wuts]에서 밝혀질 수 있다.

[0160] 본원에 기재되는 화합물은 하나 이상의 입체중심을 가질 수 있으며 각각의 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있다. 본원에 기재되는 화합물은 포함한다. 모든 부분입체이성체성, 거울상이성체성 및 에피머형 형태 뿐만 아니라 이의 적합한 혼합물이다. 입체이성체는, 경우에 따라, 예를 들면, 키랄 크로마토그라피 칼럼에 의해 입체이성체의 분리와 같은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0161] 본원에 기재된 방법 및 제형은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 화합물의 N-옥사이드, 결정 형태(또한 다형태로서 공지됨), 또는 약제학적으로 허용되는 염, 뿐만 아니라 동일한 종류의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사 산물의 용도를 포함한다. 몇몇 경우, 화합물은 토토머로서 존재할 수 있다. 모든 토토머는 본원에 기재된 화합물의 범위내에 포함한다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 용매화되

지 않은 형태 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 기재되는 것으로 생각된다.

[0162] 특정의 약제학적 용어

[0163] 본원에서 사용되는 제형, 조성물 또는 성분에 관하여 용어 "허용되는"은 치료하고자 하는 환자의 일반적인 건강상에 지속적인 해로운 효과를 갖지 않음을 의미한다.

[0164] 본원에서 사용되는 용어 "작용제"는 또 다른 분자의 활성 또는 수용체 자리의 활성을 향상시키는 화합물, 약물, 효소 활성제 또는 호르몬 조정자와 같은 분자를 의미한다.

[0165] 본원에서 사용되는 용어 "길항제"는 또 다른 분자의 작용 또는 수용체 자리의 활성을 감소시키거나 억제하는 화합물, 약물, 효소 억제제 또는 호르몬 조정자와 같은 분자를 의미한다.

[0166] 본원에서 사용되는 용어 "천식"은 (내인성, 외인성, 또는 둘 다; 알레르기 또는 비알레르기) 야기할 수 있는 기도 수축과 관련된 폐 가스 유동에서 변이를 특징으로 하는 폐의 임의의 장애를 의미한다. 용어 천식은 원인을 나타내는 하나 이상의 표현과 함께 사용될 수 있다.

[0167] 본원에서 사용되는 용어 "골 질환"은 부적합한 골 재형성, 손실 또는 획득, 골감소증, 골연화증, 골섬유증 및 파제트 병을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 골의 질환 또는 상태를 의미한다[참조: Garcia, "Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in intro and in vivo", J Bone Miner Res. 1996; 11:1619-27].

[0168] 본원에서 사용되는 용어 "심혈관 질환"은 심장 또는 혈관 또는 둘 다에 영향을 미치는 질환을 의미하며, 부정맥; 죽상경화증 및 이의 후유증; 협심증; 심근 허혈; 심근 경색; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 발작; 사지, 기관, 조직의 동맥병증; 뇌, 심장 또는 그 밖의 기관 또는 조직의 재관류 손상 후 허혈; 내독소, 외과, 또는 외상성 쇼크; 고혈압, 판막 심장 질환, 심장 부전, 이상 혈압; 쇼크; 혈관수축(편두통과 관련된 수축 포함); 단일 기관 또는 조직으로 제한된 혈관 이상, 염증, 기능부족을 포함하지만 이로써 제한되지 않는다[참조: Lotzer K et al., "The 5-lopoxygenase pathway in arterial wall biology and atherosclerosis", Biochim Biophys Acta 2005; 1736:30-7; Helgadottir A et al., "The gene encoding 5-lopoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke', Nat Genet. 2004 Mar;36(3):233-9. Epub 2004 Feb 8; [Heise CE, Evans JF et al., "Characterization of the human cysteeinyl leukotriene 2 receptor", J Biol Chem. 2000 Sep 29;275(39):30531-6]].

[0169] 본원에서 사용되는 용어 "암"은 조절되지 않은 경로로 증식되며, 몇몇 경우, 전이되는(퍼지는) 경향이 있는 세포의 이상 성장을 의미한다. 암의 형태는 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 림프 조직(림프종), 난소, 췌장 또는 그 밖의 엔도크린 기관(갑상선), 전립선, 피부(흑색종) 또는 혈액학적 종양(예를 들면, 백혈병)의 종양과 같은 고체 종양을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다[참조: Ding XZ et al., "A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111", Anticancer Drugs. 2005 Jun; 16(5):467-73. Review; Chen X et al., "Overexpression of 5-lipoxygenase in rat and human esophageal adenocarcinoma and inhibitory effects of zileuton and celecoxib on carcinogenesis", Clin Cancer Res. 2004 Oct 1;10(19):6703-9].

[0170] 본원에서 사용되는 용어 "담체"는 세포 또는 조직으로 화합물의 혼입을 촉진하는 비교적 비독성의 화학적 화합물 또는 제제를 의미한다.

[0171] 본원에서 사용되는 용어 "동시 투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함함을 의미하며, 제제가 동일하거나 상이한 투여 루트 또는 동일하거나 상이한 시간에 의해 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 생각된다.

[0172] 본원에서 사용되는 용어 "피부과학적 장애"는 피부 장애를 포함함을 의미한다. 이러한 피부과학적 장애는 피부의 증식성 또는 염증성 장애, 예를 들면, 아토피성 피부염, 물집 장애, 아교질증, 접촉 피부염 습진, 가와사키(Kawasaki) 병, 장미여드름, 스조그렌-라르조(Sjogren-Larsso) 증후군, 두드러기를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다[참조: Wedi B et ah, "Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications", BioDrugs. 2001; 15(11):729-43].

[0173] 용어 "희석제"는 전달 전에 유리한 화합물을 희석시키는 데 사용되는 화학적 화합물을 의미한다. 또한, 희석제

는 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화시키는 데 사용될 수 있다. 완충 용액에 용해되는 염(pH 조절 또는 유지를 제공할 수도 있음)은 당해 분야에서 희석제로서 사용되며, 포스페이트 완충 식염수를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0174] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료하고자 하는 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 어느 정도로 경감시키는, 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 의미한다. 결과는 징후, 증상, 또는 질환의 원인, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 목적하는 변경이 감소 및/또는 완화될 수 있다. 예를 들면, 치료 목적을 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적인 유의적인 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 적합한 "유효한" 양은 투여량 증대 연구와 같은 기술을 사용하여 측정될 수 있다.

[0175] 본원에서 사용되는 용어 "향상" 또는 "향상되는"은 효능 또는 지속기간에서 목적하는 효과를 증가시키거나 연장시킴을 의미한다. 따라서, 치료제 효과의 향상에 관하여, 용어 "향상되는"은 효능 또는 지속 기간에서 시스템에 대한 그 밖의 치료제의 효과를 증가시키거나 연장시키는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 "향상되는-유효량"은 목적하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 향상시키기에 적절한 양을 의미한다.

[0176] 본원에서 사용되는 용어 "효소적으로 분할 가능한 링커"는 하나 이상의 효소에 의해 분해될 수 있는 불안정하거나 분해 가능한 결합을 의미한다.

[0177] 본원에서 사용되는 용어 "섬유증" 또는 "섬유화 장애"는 급성 또는 만성 염증을 수반하는 상태를 의미하며, 세포 및/또는 콜라겐의 이상 축적과 관련되며, 개별적인 기관 또는 조직, 예를 들면, 심장, 신장, 관절, 폐, 또는 피부의 섬유증을 포함하지만 이로써 제한되지는 않으며, 특발성 폐 섬유증 및 잠재성 섬유화 치조염과 같은 장애를 포함한다[참조: Charbeneau RP et ah, "Eicosanoids: mediators and therraputic targets in fibrotic lung disease", Clin Sd (Lond). 2005 Jun; 108(6):479-91].

[0178] 용어 "의원성"은 의학적 또는 외과 요법에 의해 생성되거나 악화되는 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔-매개된 상태, 장애 또는 질환을 의미한다.

[0179] 용어 "염증성 장애"는 하나 이상의 통증 징후{유해 물질의 발생 및 신경의 자극으로부터의 통증), 가열(혈관확장으로부터의 발열), 붉은 기{혈관확장 및 증가된 혈액 유동으로부터의 홍조), 팽윤성{유체의 과량의 비유동 또는 제한된 유출로부터의 종양), 및 기능 손실(부분 또는 완전, 일시적 또는 영구적일 수 있는 기능 소실)}를 특징으로 하는 질환 또는 상태를 의미한다. 염증은 많은 형태를 가지며, 다음 중 하나 이상인 염증을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다: 급성, 접착성, 위축, 카타르, 만성, 신장, 확산, 파종, 삼출, 섬유소, 섬유화, 초점, 육아종, 과형성, 비대, 간질성, 전이, 괴사, 폐색, 실질(parenchymatous), 형성, 생성, 증식성, 유사막(pseudomembranous), 고름, 경화, 장액형성, 장액, 간단한, 특이, 아급성, 화농, 독성, 외상성, 및/또는 궤양성. 염증성 장애는 추가로 혈관에 영향을 미치는 장애(polyarteritis, temporarl arteritis); 관절(관절염: 결정성, 골-, 건선, 반응성, 류마티스성, 레이터성); 위장관(질환); 피부(피부염); 또는 다발성 기관 및 조직(전신성 홍반성 루프스)를 포함하지만 이로써 제한되지 않는다[참조: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, Kasper DL, et al., Editors; McGraw-Hill, publishers].

[0180] 용어 "간질성 방광염"은 하복부 불쾌감, 자주 및 때로는 해부학적 이상, 감염, 독소, 외상 또는 종양에 의해 유발되지 않는 통증 배뇨를 특징으로 하는 장애를 의미한다[참조: Bouchelouche K et al., "The systeinyl leukotrine D4 receptor antagonst montelukast for the treatment of interstitial cystitis", J Urol 2001;166:1734].

[0181] 본원에서 사용되는 용어 "류코트리엔 유도된 매개체"는, 단지 예로는, LTB_4, LTC_4, LTE_4, 시스테이닐 류코트리엔, 단핵세포 염증성 단백질(MIP-1α), 인터루킨-8(IL-8), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-13(IL-13), 단핵세포 화학유인물질 단백질(MCP-1), 가용성 분자내 부착 분자(sICAM; 가용성 ICAM), 골수세포형 과산화효소(MPO), 호산구 과산화효소(EPO) 및 일반적인 염증 분자, 예를 들면, 인터루킨-6(IL-6), C-반응성 단백질(CRP) 및 혈청 아밀로이드 A 단백질(SAA)과 같은 세포의 류코트리엔 자극의 과량 생성으로부터 야기될 수 있는 환자에게서 생성될 수 있는 분자를 의미한다.

[0182] 본원에서 사용되는 용어 "류코트리엔 관련 매개체"는, 단지 예로는, LTB_4, LTC_4, LTE_4, 시스테이닐 류코트리엔, 단핵세포 염증성 단백질(MIP-1 α), 인터루킨-8(IL-8), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-13(IL-13), 단핵세포 화학유인물질 단백질(MCP-1), 가용성 분자내 부착 분자(sICAM; 가용성 ICAM), 골수세포형 과산화효소(MPO), 호산구

과산화효소(EPO), 및 일반적인 염증 분자, 예를 들면, 인터루킨-6(IL-6), C-반응성 단백질(CRP) 및 혈청 아밀로이드 A 단백질(SAA)과 같은 세포의 류코트리엔 자극의 과량 생성으로부터 야기될 수 있는 환자에게서 생성될 수 있는 분자를 의미한다.

[0183] 본원에서 사용되는 용어 "류코트리엔-의존성"은 하나 이상의 류코트리엔의 부재시에 발생하지 않거나, 동일한 정도로 발생하지 않는 상태 또는 장애를 의미한다.

[0184] 본원에서 사용되는 용어 "류코트리엔-매개된"은 류코트리엔의 부재시에 발생할 수 있으나, 하나 이상의 류코트리엔의 존재시에 발생할 수 있는 상태 또는 장애를 의미한다.

[0185] 본원에서 사용되는 용어 용어 "류코트리엔-반응 환자"는 FLAP 일배체형의 유전자형, 또는 류코트리엔 경로에서 하나 이상의 그 밖의 유전자의 유전자형 및/또는, 단지 예로는, 질레루톤(zileuton)[지플로(Zyflo™), 몬텔루카스트(싱글레어), 프란루카스트(오논) 또는 자피르루카스트(악콜레이트)를 포함하는 또 다른 류코트리엔 조정자에 대한 이전의 양성 임상 반응에 의한 환자의 표현형, 및/또는 류코트리엔 조정자 요법에 대해 유리하게 반응하는 것이 가능한 염증성 세포의 과량의 류코트리엔 자극을 나타내는 류코트리엔 유도된 매개체의 이의 프로파일에 의해 확인되는 환자를 의미한다.

[0186] 용어 "키트" 및 "제조품"은 동의어로서 사용된다.

[0187] 본원에 기재된 화합물의 "대사 산물"은 화합물을 대사시키는 경우에 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사 산물"은 화합물을 대사시키는 경우에 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "대사시키다"는 특별한 물질이 유기체에 의해 변경되는 공정 전체(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매화되는 반응을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음)를 의미한다. 따라서, 효소는 화합물로의 특이한 구조 변경을 야기할 수 있다. 예를 들면, 시토크롬(cytochrome) P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하며, 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐전이효소는 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카복실산, 아민 및 유리 설피드릴 그룹에 대한 활성화된 글루쿠론산 분자의 전이를 촉매한다. 대사에 대한 추가의 정보는 문헌[참조: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)]으로부터 수득될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 대사 산물은 숙주에게 화합물의 투여 및 숙주로부터 조직 샘플의 분석, 또는 시험관내 간 세포를 갖는 화합물의 배양 및 생성된 화합물의 분석에 의해 확인될 수 있다. 두 가지 방법은 당해 분야에 익히 공지되어 있다.

[0188] 본원에서 사용되는 용어 "조정"은, 단지 예로는, 표적의 활성을 향상시키거나, 표적의 활성을 억제시키거나, 표적의 활성을 제한하거나, 표적의 활성 연장시킴을 포함하여 표적의 활성을 변경하도록 직접 또는 간접적으로 표적과 상호작용함을 의미한다.

[0189] 본원에서 사용되는 용어 "조정자"는 직접 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 분자를 의미한다. 상호작용은 작용제 및 길항제의 상호작용을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0190] 본원에서 사용되는 용어 "신경변성 질환" 또는 "신경 시스템 장애"는 뇌, 척수 또는 말초 신경 시스템의 구조 또는 기능을 변경하는 상태를 의미하며, 알쯔하이머 병, 대뇌 부종, 대뇌 허혈, 다발성 경화증, 신경병증, 파킨슨 병, 둔기 또는 외과 외상 후에 발견된 병(수술 후 인지 기능장애 및 척수 또는 뇌 줄기 손상 포함), 뿐만 아니라 퇴행성 디스크 질환 및 좌골 신경통과 같은 장애의 신경학적 양태를 포함하지만 이로써 제한되지 않는다. 두문자어(acronym) "CNS"는 중추 신경 시스템, 즉, 뇌 및 척수 장애를 의미한다[Sugaya K, et al., "New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease", Jpn J Pharmacol. 2000 Feb; 82(2)-85-94; Yu GL, et al., "Montelukast, a systeimyl leukotriene receptor-1 antagonist, dose- and time-dependently protects against focal cerebral ischemia in mice", Pharmacology. 2005 Jan;73(1):31-40. Epub 2004 Sep 27; [Zhang WP, et al., "Neuroprotective effect of ONO-1078, a leukotriene receptor antagonist, on focal cerebral ischemia in rats', Acta Pharmacol Sin. 2002 Oct;23(10):871-7]].

[0191] 본원에서 사용되는 용어 "안구 질환" 또는 "안과용 질환"은 눈(들) 및 마찬가지로는 잠재적으로 주위 조직에 영향을 미치는 질환을 의미한다. 안구 또는 안과용 질환은 결막염, 망막염, 공막염, 포도막염, 알레르기성 결막염, 봄철 결막염, 파필리어리(pappillary) 결막염을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다[참조: Toriyama S., "Effects of leukotriene B4 receptor antagonist on experimental autoimmune uveoretinitis in rats", Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2000 Jun;104(6):396-40; [Chen F, et al., "Treatment of S antigen uveoretinitis with lipoxygenese and cyclo-oxygenase inhibitors", Opthalmic Res. 1991;23(2):84-91]].

[0192] 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 폐기하지 않으며 비교적 비

독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 의미하며, 즉 이 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 포함되어 있는 조성물의 임의의 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않는 개체에게 투여될 수 있다.

[0193] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐기하지 않으며 투여되는 유기체에 유의적인 자극을 야기하지 않는 화합물의 제형을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예를 들면, 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들면, 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 칼슘 또는 마그네슘 염, 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민 또는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 리신 등과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 수득하거나, 당해 분야에 공지된 그 밖의 방법으로 수득할 수도 있다.

[0194] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적 조합물"은 하나 이상의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성되는 생성물을 의미하며, 활성 성분의 고정된 및 고정되지 않은 조합물 모두를 포함한다. 용어 "고정된 조합물"은 활성 성분, 예를 들면, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물 및 공동 작용제가 동시에 단일 단위 또는 투여량의 형태로 환자에게 투여됨을 의미한다. 용어 "고정되지 않은 조합물"은 활성 성분, 예를 들면, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물 및 공동 작용제가 단위를 특정의 중재 시간 제한 없이 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 분리시킴으로써 환자에게 투여됨을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 체내에서 2개의 화합물의 유효한 수준을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들면, 3개 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0195] 용어 "약제학적 조성물"은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물과 그 밖의 화학 성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 정지제, 증점제, 및/또는 부형제와의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 유기체에 화합물의 투여를 촉진시킨다. 화합물을 투여하는 다양한 기술은 당해 분야에 존재하며, 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과용, 폐 및 국소 투여를 를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0196] "프로드러그"는 모액(parent) 약물 생체내로 전환되는 제제를 의미한다. 프로드러그는, 몇몇 경우, 모액 약물보다 투여하기에 더욱 용이할 수 있으므로 흔히 유용하다. 이는, 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있지만, 모액은 아니다. 프로드러그는 모액 약물에 비하여 약제학적 조성물 속에서 개선된 용해도를 가질 수도 있다. 프로드러그의 제한 없는 예는 수용해도가 이동능에 불리한 세포막을 따라 전달을 촉진시키기 위해 에스테르("프로드러그")로서 투여되지만, 일단 수용해도가 유리한 세포 내부에서 활성 단위인 카복실산으로 대사적으로 가수분해되는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물이다. 프로드러그의 추가의 예는 활성 잔기를 나타내기 위해 펩티드가 대사되는 산 그룹에 결합되는 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있다.

[0197] 본원에서 사용되는 용어 "호흡 질환"은 호흡에 관여하는 기관, 예를 들면, 코, 목구멍, 후두, 기관, 기관지 및 폐에 영향을 미치는 질환을 의미한다. 호흡 질환은 천식, 성인 호흡 곤란 증후군 및 알레르기(외인성) 천식, 비알레르기(내인성) 천식, 급성 심한 천식, 만성 천식, 임상 천식, 야간 천식, 알레르겐-유도 천식, 아스피린-민감 천식, 운동-유도 천식, 등탄산가스성 과다호흡, 아동기-발병 천식, 성인-발병 천식, 기침-변형 천식, 직업 천식, 스테로이드-내성 천식, 계절성 천식, 계절성 알레르기 비염, 다년성 알레르기성 비염, 및 만성 기관지염 및 폐공기증, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증 및/또는 기도 염증 및 낭포성 섬유증을 포함하는 만성 폐색성 폐 질환, 및 저산소증을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다[참조: Evans JF, "The Cysteinyl Leukotriene (CysLT) Pathway in Allergic Rhinitis", Allergology International 2005;54:187-90); Kemp JP., "Leukotriene receptor antagonists for the treatment of asthma", IDrugs. 2000 Apr;3(4):430-41; Riccioni G, et ah, "Effect of the two different leukotriene receptor antagonists, montelukast and zafirlukast, on quality of life: a 12-week randomized study", Allergy Asthma Proc. 2004 Nov-Dec;25(6):445-8]

[0198] 용어 "피험자" 또는 "환자"는 포유동물 및 비포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유류의 임의의 구성원: 사람, 비-사람 영장류, 예를 들면, 침팬지 및 그 밖의 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예를 들면, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예를 들면, 토끼, 개 및 고양이; 래트, 마우스 및 기니 피그와 같은 설치류를 포함하는 실험용 동물 등을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 비-포유동물의 예는 새, 물고기 등을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 방법 및 조성물의 한 가지 양태에서, 포유동물은 사람이다.

[0199] 본원에서 사용되는 용어 "치료", "치료되는" 또는 "치료"는 예방적으로 및/또는 치료적으로 질환 또는 상태 증상의 완화, 감소 또는 개선, 추가의 증상의 예방, 증상의 기본적인 대사 원인의 개선 또는 예방, 질환 또는 상

태의 억제, 예를 들면, 질환 또는 상태의 발생 정지, 질환 또는 상태의 경감, 질환 또는 상태의 퇴행 야기, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태의 경감, 또는 질환 또는 상태의 증상의 정지를 포함한다.

[0200] 본원에 기재된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예는 특별한 양태를 나타내면서 단지 예로써 제공되는 것이며, 이는 본 발명의 취지 및 주내에서 다양한 변화 및 변경이 상세한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백해질 것이기 때문인 것으로 이해되어야 한다. 특허, 특허출원 및 공보를 포함하여, 본원에 인용된 모든 참조문헌은 전문이 참고로 본원에 인용되어 있다.

[0201] 도면의 간단한 설명

[0202] 도 1은 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 예시적인 도식을 나타낸다.

[0203] 도 2는 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 예시적인 도식을 나타낸다.

[0204] 도 3은 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 예시적인 도식을 나타낸다.

[0205] 도 4는 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 예시적인 도식을 나타낸다.

[0206] 도 5는 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 예시적인 도식을 나타낸다.

[0207] 도 6은 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 예시적인 도식을 나타낸다.

[0208] 도 7은 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 예시적인 도식을 나타낸다.

[0209] 도 8은 본원에 기재된 화합물의 예시적인 예를 나타낸다.

[0210] 도 9는 본원에 기재된 화합물의 예시적인 예를 나타낸다.

[0211] 도 10은 본원에 기재된 화합물의 예시적인 예를 나타낸다.

[0212] 도 11은 본원에 기재된 화합물의 예시적인 예를 나타낸다.

[0213] 도 12는 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 환자를 치료하기 위한 예시적인 도식을 나타낸다.

[0214] 도 13은 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 환자를 치료하기 위한 예시적인 도식을 나타낸다.

[0215] 도 14는 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 환자를 치료하기 위한 예시적인 도식을 나타낸다.

[0216] 발명의 상세한 설명

[0217] 예시적인 생물학적 활성

[0218] 류코트리엔(LTs)은 5-리폭시게나제, 5-리폭시게나제-활성화 단백질, LTA_4 가수분해효소 및 LTC_4 신타아제의 작용에 의해 류코트리엔으로의 전환 및 세포막으로부터 아라키돈산의 방출에 의해 제조된 잠재적 수축성 및 염증성 매개체이다. 류코트리엔 합성 경로 또는 5-리폭시게나제 경로는 아라키돈산이 류코트리엔 LTB_4, 또는 시스테이닐 류코트리엔, LTC_4, LTD_4 및 LTE_4로 전환되는 일련의 효소적 반응을 수반한다. 경로는 주로 핵막에서 나타나며, 문헌[참조: Wood, JW et al., J. Exp. Med., 178: 1935-1946, 1993; Peters-Golden, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157:S227-S232,1998; Drazen, et al., ed. Five-Lipoxygenase Products in Asthma, Lung Biology in Health and Disease Series, Vol. 120, Chs. 1, 2, and 7, Marcel Dekker, Inc. NY, 1998]에 기재되어 있다. 류코트리엔 합성 경로에 기재된 단백질 성분은 5-리폭시게나제(5-LO), 5-리폭시게나제-활성화 단백질, LTA_4 가수분해효소 및 LTC_4 신타아제를 포함한다. 류코트리엔의 합성은 문헌[참조: Samuelsson et al., Science, 220, 568-575, 1983; Peters-Golden, "Cell Biology of the 5-Lipoxygenase Pathway" Am J Respir Crit Care Med 157:S227-S232 (1998)]에 기재되어 있다. 류코트리엔은 호산구, 호중구, 호염구, 림프구, 대식세포, 단핵세포 및 비만 세포를 포함하는 상이한 세포에 의해 아라키돈산으로부터 직접 합성된다. 예를 들면, 활성화된 호중구로부터의 과량의 LTA_4는 세포횡단 경로에 의해 세포에 도입될 수 있다. 체내에서 대부분의 세포는 LTB_4를 제조할 수 있도록 LTA_4 가수분해효소를 갖는다. 혈소판 및 내피세포는 세포횡단 경로에 의해 LTA_4로

나타내어지는 LTC_4를 제조할 수 있도록 LTC_4 신타아제를 갖는다.

[0219] 아라키돈산은 다불포화 지방산이며, 주로 체내 세포 막에 존재한다. 세포의 외부로부터 염증성 자극의 발현시에, 칼슘이 방출되고, 포스포리파아제 A_2(PLA_2) 및 5-LO에 결합된다. 세포 활성화는 세포질로부터 내부 원형질세망 및/또는 핵막으로 PLA_2 및 5-LO의 전위가 일어나며, FLAP의 존재하에, 방출된 아라키돈산은 5-HPETE 중간체를 통해 에폭사이드 LTA_4로 전환된다.

[0220] 세포 형태에 따라, LTA_4는 핵-결합 LTC_4 신타아제에 의해 LTC_4로 즉시 전환될 수 있거나, 세포질 LTA_4 가수분해효소의 작용에 의해 LTB_4로 즉시 전환될 수 있다. LTB_4는 지금까지는 특징적이지 않은 전달체에 의해 세포로부터 배출되며 다른 세포, 또는 높은 친화성 결합에서 높은 친화성 결합을 통해 2개의 G 단백질-결합된 수용체(GPCRs), 즉 BLT_1R 또는 BLT_2R 중의 하나로 제조되는 세포를 활성화할 수 있다. LTC_4는 MRP-1 음이온 펌프를 통해 혈액으로 배출되며, γ-글루타밀 트랜스펩티다제의 작용에 의해 LTD_4로 신속하게 전환되고, 이어서, LTD_4를 디펩티다제의 작용에 의해 LTE_4로 전환시킨다. LTC_4, LTD_4 및 LTE_4는 정확하게 시스테이닐 류코트리엔이라고(또는 이전에 서서히 반응하는 아나필락시스 물질, 즉 SRS-A이라고) 불린다. 시스테이닐 류코트리엔은 그 밖의 세포, 또는 높은 친화성 결합에서 높은 친화성 결합을 통해 2개의 GPCRs, 즉 $CysLT_1R$ 또는 $CysLT_2R$ 중의 하나로 제조되는 세포를 활성화한다. $CysLT_1$ 수용체는 사람 기도 호산구, 호중구, 대식세포, 비만 세포, B-림프구 및 평활근에서 발견되며 기관지수축을 유도한다[참조: Zhu et al., Am J Respir Cell Mol Biol Epub Aug 25 (2005)]. $CysLT_2$ 수용체는 사람 기도 호산구, 대식세포, 비만 세포 및 사람 폐 맥관계에 위치한다[참조: Figueroa et al., Clin Exp Allergy 33:1380-1388 (2003)].

[0221] 질환 또는 상태에서 류코트리엔의 관련성

[0222] 질환에서 류코트리엔의 관련성은 문헌[참조: Busse, Clin. Exp. Allergy 26:868-79, 1996; O'Byrne, Chest 111(Supp. 2): 27S-34S, 1977; Sheftell, F.D., et al., Headache, 40:158-163, 2000; Klickstein et al., J. Clin. Invest, 66:1166-1170, 1950; Davidson et al., Ann. Rheum. Dis., 42:677-679, 1983]에서 상세하게 기재되어 있다. 류코트리엔은 사람 피부에서 두드러진 염증성 반응을 야기한다. 사람 질환에서 류코트리엔 관련성의 입증은 건선에서 밝혀지며, 여기서 류코트리엔은 건선 부위에서 검출된다[참조: Kragballe et al., Arch. Dermatol, 119:548-552, 1983]

[0223] 예를 들면, 염증성 반응은 국소 혈관에서 세 가지 종류의 변화를 반영하도록 제안되어 왔다. 주요 변화는 혈관 직경의 증가이며, 이는 국소 혈관 유량의 증가를 야기하고, 증가된 온도, 붉은 기 및, 특히 작은 혈관의 표면을 따라 혈관 유량의 속도 감소를 유도한다. 제2의 변화는 유동 백혈구의 결합을 촉진시키는 결합 분자를 발현하기 위해 혈관을 라이닝(lining)하는 내피세포의 활성화이다. 늦춰진 혈관 유량 및 유도된 결합 분자의 조합으로 백혈구를 내피에 결합시키고 조직으로 이동시키며, 이는 혈관밖 유출이라고 공지된 공정이다. 이러한 변화는 시토킨에 의해 개시되며 류코트리엔은 활성화된 대식세포에 의해 제조된다. 일단 염증이 개시되면, 감염 자리로 구인된 제1의 세포는 일반적으로 호중구이다. 이는 추가의 조직 대식세포로 구별되는 단핵세포가 동반된다. 염증의 다음 단계에서, 그 밖의 백혈구, 예를 들면, 호산구 및 림프구는 또한 감염된 자리로 도입된다. 국소 혈관에서 제3의 주요 변화는 혈관 투과성에서의 증가이다. 함께 단단하게 결합되는 대신에, 혈관 벽을 라이닝하는 내피세포가 분리되고, 혈액으로부터 단백질 및 유체의 유출과 당해 조직에서 이의 국소 축적을 유도한다[참조: Janeway, et al., Immunobiology: the immune system in health and disease, 5th ed., Garland Publishing, New York, 2001].

[0224] LTB_4는 분리된 기관 및 폐 실질의 비교적 약한 수축을 야기하며, 이러한 수축은 사이클로옥시게나제의 억제제에 의해 부분적으로 차단되며, 수축은 프로스타글란딘"의 방출에 2차적인 것임을 제안한다. 그러나, LTB_4는 비만 세포의 선구체 및 호산구에 대한 잠재성 주화제인 것으로 나타났으며, LTB_4 수용체 BLT_1-/-로 녹아웃된 마우스는 호산구성 염증 및 T-세포 매개된 알레르기 기도 과다반응성으로부터 보호된다[참조: Miyahara et al., J Immunol 174:4979-4784; (Welter et al., J Exp Med 201:1961-1971(2005)].

[0225] 류코트리엔 C_4 및 D_4는 잠재성 평활근 수축제이며, 사람을 포함하는 다양한 종에서 기관지수축을 촉진시킨다[참

조: Dahlen et ah, Nature, 288:484-486, 1980]. 이러한 화합물은 깊은 혈액동력학적 효과를 가지며, 심장 혈관을 수축시키고, 심장 박출 효율의 감소를 야기한다[참조: Marone et al., in Biology of Leukotriene, ed. By R. Levi and R.D. Krell, Ann. New York Acad. Sci. 524:321-333, 1988]. 류코트리엔은 또한 혈관수축제로서 작용하지만, 상이한 혈관층에 대해 뚜렷한 차이가 존재한다. 이 보고는 류코트리엔이 심장 재관류 손상 후 심근 허혈에 기여함을 제안한다[참조: Barst and Mullane, Eur. J. Pharmacol, 114: 383-387, 1985; Sasaki et al., Cardiovasc. Res., 22: 142-148, 1988]. LTC_4 및 LTD_4는 아마도 $CysLT_2$ 수용체 및 가능하게는 아직 정의되지 않은 CysLT 수용체로서 그 밖의 것의 활성화를 통해 모세관 내피세포의 당김을 촉진시킴으로써 혈관 투과성을 직접 증가시킨다[참조: Lotzer et al., Arterioscler Thromb Vase Biol 23: e32-36.(2003)]. LTB_4는 2개의 죽상경화성 마우스 모델, 즉 저밀도 수용체 지방단백질 수용체 결핍(LDLr-/-) 및 아포지방단백질 E-결핍(ApoE-/-) 마우스에서의 죽상경화성 진행을 향상시킨다[참조: Aiello et al., Arterioscler Thromb Vase Biol 22:443-449 (2002); Subbarao et al., Arterioscler Thromb Vase Biol 24:369-375 (2004); Heller et al., Circulation 112:578-586 (2005)]. LTB_4는 또한 죽상경화성 진행의 공지된 향상제인 사람 단핵세포 화학유인물질 단백질(MCP-1)을 증가시키도록 나타내어 왔다[참조: Huang et al., Aterioscler Thromb Vase Biol 24:1783-1788 (2004)].

[0226] 류코트리엔 합성 경로에서 FLAP의 역할은 FLAP이 5-리폭시게나제와 협력하여 류코트리엔의 합성 경로에서 제1 단계를 수행하기 때문에 유의적이다. 따라서, 류코트리엔 합성 경로는 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 치료시에 유용한 화합물에 대한 다수의 표적을 제공하며, 예로는, 혈관 및 염증성 장애, 증식 질환 및 비암 장애를 포함한다.

[0227] 본원에 기재된 방법, 화합물, 약제학적 조성물 및 약제를 사용하여 치료되는 류코트리엔-의존성 또한 류코트리엔 매개된 상태는 골 질환 및 장애, 심혈관 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애, 피부과학적 질환 및 장애, 안구 질환 및 장애, 암 및 그 밖의 증식 질환 및 장애, 호흡 질환 및 장애, 및 비암 장애를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0228] 치료 선택

[0229] 류코트리엔은 천식을 앓고 있는 환자의 기도 염증에 기여하는 것으로 공지되어 있다. $CysLT_1$ 수용체 길항제, 예를 들면, 몬텔루카스트(싱글레어)는 천식 및 알레르기 비염에서 효과가 있는 것으로 나타났다[참조: Reiss et al., Arch Intern Med 158: 1213-1220 (1998); Phillip et al., Clin Exp Allergy 32:1020-1028 (2002)]. $CysLT_1R$ 길항제 프란루카스트(오논) 및 자피르루카스트(악콜레이트)는 천식에서 효능이 있는 것으로 나타났다.

[0230] 다수의 약물은 류코트리엔 정보를 억제하는 것으로 지시되며, 천식에서 효능을 나타내는 5-리폭시게나제 억제제 질레루톤(지플로)을 포함한다[참조: Israel et al., Ann Intern Med 119:1059-1066 (1993)]. 5-리폭시게나제 억제제 ZD2138은 아스피린-유도 천식으로부터 야기된 FEV1의 저하를 억제하는 데 효능을 나타냈다[참조: Nasser et al., Thorax, 49; 749-756 (1994)]. 다음의 류코트리엔 합성 억제제는 천식에 효능을 나타내며, 이는 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)의 특이 억제제인 MK-0591[참조: Brideau, et al., Ca. J. Physiol. Pharmacol. 70:799-807 (1992)], 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)의 특이 억제제인 MK-886[참조: Friedman et al., Am Rev Respir Dis., 147: 839-844 (1993)], 및 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FLAP)의 특이 억제제인 BAY X1005[참조: Fructmann et al., Agents Actions 38: 188-195 (1993)]이다.

[0231] FLAP 억제는 단핵세포, 호중구 및 혈관 염증에 관계된 기타의 세포로부터 LTB_4를 감소시키며, 따라서 죽상경화성 진행을 감소시킨다. FLAP 억제제 MK-886은 돼지 목동맥 손상 모델에서 혈관성형술후 맥관 수축 반응을 감소시키는 것으로 나타났다[참조: Provost et al., Brit J Pharmacol 123: 251-258 (1998)]. MK-886은 또한 내피 손상의 래트 광화학적 모델에서 대퇴골 동맥 내막 과다형성을 억제하는 것으로 나타났다[참조: Kondo et al., Thromb Haemost 79:635-639 (1998)]. 5-리폭시게나제 억제제 질레루톤은 마우스 모델에서 신장 허혈을 감소시키는 것으로 나타났다[참조: Nimesh et al., MoI Pharm 66:220-227 (2004)].

[0232] FLAP 조정자는 단지 예로는, 다음을 포함하는 다양한 질환 또는 상태의 치료에 사용되어 왔다: (i) 염증[참조: Leff AR et al., "Discovery of leukotrienes and the development of antileukotriene agents", Ann Allergy Asthma Immunol 2001 ;86 (Suppl 1)4-8; Riccioni G, et al., "Advances in therapy with antileukotriene drugs", Ann Clin Lab Sd. 2004, 34(4):379- 870]; (ii) 천식, 성인 호흡 곤란 증후군 및 알레르기(외인성) 천

식, 비알레르기(내인성) 천식, 급성 심한 천식, 만성 천식, 임상 천식, 야간 천식, 알레르겐-유도 천식, 아스피린-민감 천식, 운동-유도 천식, 등탄산가스성 과다호흡, 아동기-발병 천식, 성인-발병 천식, 기침-변형 천식, 직업 천식, 스테로이드-내성 천식 또는 계절성 천식을 포함하는 호흡 질환[참조: Riccioni et al., Ann. CHn. Lab. Sd., v34, 379-387 (2004)]; (iii) 만성 기관지염 또는 폐공기증, 폐 고혈압, 간질성 폐 섬유증 및/또는 기도 염증 및 낭포성 섬유증을 포함하는 만성 폐색성 폐 질환[참조: Kostikas K et al., "Leukotriene V4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patents with COPD and asthma", Chest 2004; 127: 1553-9]; (iv) 질환 또는 상태에서의 증가된 점막 분비 및/또는 부종[참조: Shahab R et al., "Prostaglandins, leukotriene, and perenial rhinitis", JLaryngol Otol., 2004;118;500-7); (v) 혈관수축, 죽상경화증 및 이의 후유증, 심근 허혈, 심근 경색, 대동맥 동맥류, 혈관염 및 발작[참조: Jala et al., Trends in Immunol., v25, 315-322 (2004) and Mehrabian et al., Curr. Opin. Lipidol., v14, 447-457 (2003)]; (vi) 기관 재관류 손상 다음 기관 허혈 및/또는 내독소 쇼크 감소[참조: Matsui N, et al., "Protective effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ardisiaquinone A on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats", Planta Med. 2005 Aug;71(8):717-20]; (vii) 혈관 수축의 감소[참조: Stanke-Labesque F et ah, "Inhibition of leukotriene synthesis with MK-886 prevents a rise inblood pressure and reduces noradrenaline-evoked contraction in L-NAME-treated rats", Br J Pharmacol. 2003 Sep; 140(1): 186-94]; (viii) 혈압 증가의 저하 또는 예방[참조: Stanke-Labesque F et al., "Inhibition of leukotriene systhesis with MK-886 prevents a rise in blood pressure and reduces noradrenaline-evoked constriction in 1-NAME-treated rats", Br J Pharmacol. 2003 Sep; 140(1): 186-94, and Walch L, et al., "Pharmacological evidence for a novel cysteiny1-leukotriene receptor subtype in human pulmonary artery smooth muscle", Br J Pharmacol. 2002 Dec; 137(8):1339-45]; (ix) 호산구 및/또는 호염구 및/또는 수상 돌기 세포 및/또는 호중구 및/또는 단핵세포 점증의 예방[참조: Miyahara N, et al., "Leukotriene B4 receptor-1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8+ T cells and airway hyperresponsiveness", Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4979-84]; (x) 골감소증, 골다공증, 파제트 병, 암 및 그 밖의 질환을 포함하는 이상 골 재형성, 손실 또는 획득[참조: Anderson G1, et al., "Inhibition of leukotriene function can modulate particulate-induced changes in bone cell differentiation and activity", Biomed Mater Res. 2001;58(4):406-140]; (xi) 안구 염증 및 알레르기성 결막염, 봄철 각막결막염, 및 유두 결막염[참조: Lambiase et al., Arch. Opthalmol., v121, 615-620 (2003)]; (xii) 다발성 경화증, 파킨슨 병, 알쯔하이머 병, 발작, 대뇌 허혈, 망막 허혈, 수술 후 인지 기능장애 또는 편두통을 포함하지만 이로써 제한되지 않는 CNS 장애[참조: de Souza CarvalHo D, et al., "Athma plus migraine in childhood and adolescence: prophylactic benefits with leukotriene receptor antagonist", Headache. 2002 Nov-Dec;42(10):1044-7; Sheftell F, et al., "Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers", Headache. 2000 Feb;40(2): 158-63]; (xiii) 말초 신경병증/신경병성 통증, 척수 손상[참조: AkpekEA, et al., "A study of adenosine treatment in experimental acute spinal cord injury. Effect on arachidonic acid metabolites", Spine. 1999 Jan 15;24(2): 128-32], 대뇌 부종 및 두뇌 손상; (xiv) 췌장 암 및 그 밖의 고체 또는 혈액학적 종양을 포함하지만 이로써 제한되지 않는 암[참조: Poff and Balazy, Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, v3, 19-33 (2004) and Steele et al., Cancer Epidemiology & Prevention, v8, 467-483 (1999)]; (xv) 내독소 쇼크 및 패혈 쇼크[참조: 예를 들면, Leite MS, et ah, "Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet", Shock. 2005 Feb;23(2): 173-8]; (xvi) 류마티스 관절염 및 골관절염[참조: 예를 들면, Alten R, et al., "Inhibition of leukotriene B_4-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BEL 284, a new long acting LTB_4 receptor antagonist, in pateints with rheumatoid arthritis", Ann Rheum Dis. 2004 Feb;63(2): 170-6]; (xvii) 단지 예로는, 만성 위염, 호산구성 위장염 및 위운동 기능장애를 포함하는 증가된 GI 질환의 예방[참조: Gyomber et al., J Gastroenterol Hepatol., v11,922-927 (1996); Quack I et al BMC Gastroenterol vl 8,24 (2005); Cuzzocrea S, et al., "5-Lipoxygenase modulates colitis through the regulation of adhesion molecule expression and neutrophil migration", Lab Invest. 2005 Jun;85(6):808-22]; (xviii) 단지 예로는, 사구체신염, 사이클로스포린 신독성 신장 허혈 재관류를 포함하는 신장 질환[참조: Guasch et al Kidney Int.,ɣ56, 261-267; Butterly et al., v 57, 2586-2593 (2000); Guasch A et al., "MK-591 acutely restores glomerular size selectivity and reduces proteinuria in human glomerulonephritis", Kidney Int. 1999;56:261-7; Butterly DW et al., "A role for leukotrienes in cyclosporines nephrotoxicity", Kidney Int. 2000;57:2586-93]; (xix) 급성 또는 만성 신장 기능부족의 예방 또는 치료[참조: Maccarrone M, et al., "Activation of 5-lipdxygenase and related cell membrane

lipoperoxidation in hemodialysis patents", J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 1991-6); (xx) 제2형 당뇨병[참조: Valdivielso et al., v16, 85-94 (2003)]; (xxi) 급성 신우신염을 갖는 신장과 같은 하나 이상의 고형 기관 또는 조직내에 급성 감염의 염증성 양태의 감소[참조: Tardif M, et al., L-651,392, "A potent leukotriene inhibitor, controls inflammatory process in Escherichia coli pyelonephritis", Antimicrob Agents Chemother. 1994 Jul;38(7):1555-60]; (xxii) 호산구의 점증 또는 활성화와 관계되는 급성 또는 만성 장애의 예방 또는 치료[참조: Quack I, et al., "Eosinophilic gastroenteritis in a young girl - long term remission under montelukast", BMC Gastroenterol., 2005;5:24]; (xxiii) 비스테로이드성 소염제에 의해 야기된 위장관의 급성 또는 만성 침식 질환 또는 운동 기능장애의 예방 또는 치료(선택적인 또는 비선택적인 사이클로옥시게나제-1 또는 -2 억제제 포함)[참조: Marusova IB, et al., "Potential gastroprotective effect of a $CysLT_1$ receptor blocker sodium montelukast in aspirin-induced lisions of the rat stomach mucosa", Eksp KHn Farmakol, 2002;65: 16-8 and Gyomber E, et al., "Effect of lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on acute and chronic gastric haemorrhagic mucosal lesions in ulcer models in the rat", J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, 11, 922-7) and Martin St et al., "Gastric motor dysfunction: is eosinophilic mural gastritis a causative factor?", Eur J Gastroenterol. Hepatol., 2005, 17:983-6]; (xxiv) 제2형 당뇨병의 치료[참조: Valdivielso JM, et al., "Inhibition of 5-lipoxygenase activation protein decreases proteinuria in diabetic rats", J Nephrol. 2003 Jan-Feb;16(1):85-94; Parlapiano C, et al., "The relationship between glycated hemoglobin and polymorphonuclear leukotriene B4 release in people with diabetes mellitus", mellitus Res Clin Pract. 1999 Oct;46(1):43-5]; (xxv) 단지 예로는, 가족성 지중해열을 포함하는 대사 증후군의 치료[참조: Bentancur AG, et ah, "Urine leukotriene B4 in familial Mediterranean fever", CHn Exp Rheumatol. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S56-8]; 및 (xxvi) 간신장 증후군의 치료[참조: Capella GL., "Anti-leukotriene drugs in the prevention and treatment of hepatorenal syntrome", Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003 Apr;68(4):263-5].

[0233] FLAP의 몇몇 억제제는 문헌[참조: Gillard et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 67, 456-464, 1989; Evans et al., Molecular Pharmacol, 40, 22-27, 1991; Brideau et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., Musser et al., J. Med. Chem., 35, 2501-2524, 1992; Steinhilber, Curr. Med. Chem. 6(1):71-85, 1999; Riendeau, BioorgMed Chem Lett, 15(14):3352-5, 2005; Flamand, et al., MoI. Pharmacol. 62(2):250-6, 2002; Folco, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161(2 Pt 2):S112-6, 2000; Hakonarson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005]에 기재되어 있다.

[0234] 류코트리엔 합성 경로 억제제의 확인

[0235] 단독으로 또는 기타 약물과 함께 조합시에 유효하며 미세한 부작용을 야기하는 신규한 FLAP 억제제의 개발 및 시험은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 치료에 유리하다. 본원에 기재된 류코트리엔 합성 경로의 억제제는 류코트리엔의 형성을 예방하거나 감소시키는 경로의 임의의 단계를 표적으로 삼을 수 있다. 이러한 류코트리엔 합성 억제제, 예로는, FLAP 또는 또는 5-LO의 수준을 억제할 수 있으며, 따라서 류코트리엔 경로에서 다양한 생성물의 형성을 최소화하여, 세포에서 이용되는 이러한 화합물의 양을 감소시킬 수 있다. 류코트리엔 합성 억제제는 류코트리엔 합성 경로에서 단백질에 결합되는 이의 능력을 근거로 확인될 수 있다. 예를 들면, FLAP 억제제는 FLAP에의 이의 결합에 근거하여 확인될 수 있다.

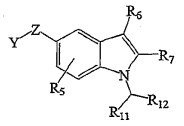
[0236] 화합물

[0237] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물:

[0238] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적으로 활성 대사 산물, 약제학적으로 허용되는 프로드러그 및 약제학적으로 허용되는 용매화물은 FLAP를 길항하거나 억제하며, 천식, 심근 경색, 암 및 염증성 상태를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0239] 화학식 G-I은 다음과 같다:

[0240] 화학식 G-I

[0241] 

[0242] 위의 화학식 G-I에서,

[0243] Z는 $N(R_1)$, $S(O)_m$, $CR_1=CR_1$, $-C\equiv C-$, $C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$, $OC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2S(O)_m$, $S(O)_mC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2NR_1$, $NR_1C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$, $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, $-C(O)NR_2-$, $-NR_2C(O)-$, $-NR_2C(O)O-$, $-OC(O)NR_2-$, $-S(O)_2NR_2-$, $-CR_1=N-N-$, $NR_2C(O)NR_2-$, $-OC(O)O-$, $S(O)_2NR_2$ 및 $-NR_2S(O)_2-$로부터 선택되고, 여기서 R_1은 각각 독립적으로 H, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_1은 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고; R_2는 각각 독립적으로 H, OH, OMe, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_2는 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고, m은 0, 1 또는 2이고; n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0244] Y는 $-L_1-$(치환되거나 치환되지 않은 아릴); $-L_1-$(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_1-$(치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클)이고, 헤테로원자가 Z에 직접 결합되는 경우, 비방향족 헤테로사이클은 치환되며; 여기서 L_1은 결합, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, $-C(O)$, $C(R_8)(OH)$, $C(R_8)(OMe)$, $C(=NOH)$, $C(=NOR_{4b})$, $C(=O)NH$, $C(=O)NR_{4b}$, $-NHC(=O)$, $NR_{4b}C(=O)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NHC(=O)NH$ 또는 $NR_{4b}C(=O)NR_{4b}$이고; 여기서 Y 또는 Z 상에서 각각의 치환체는 $(L_sR_s)_j$이고, 여기서 L_s는 각각 독립적으로 결합, $-O-$, $-C(=O)$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-C_1-C_6$ 플루오로알킬, 헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; R_s는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-N(R_4)_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3, $-S(=O)_2NH_2$, 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, $-C_1-C_6$ 플루오로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고; 여기서 j는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0245] R_3은 각각 독립적으로 H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고;

[0246] R_{3b}는 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질로부터 선택되고;

[0247] R_4는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되거나; 2개의 R_4 그룹은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있거나; R_{3b} 및 R_4는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0248] R_{4b}는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤질; 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0249] R_6은 H, L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_2는 결합, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $C(O)$, $-CH(OH)$, -(치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐)이고;

[0250] R_7은 L_3-X-L_4-G_1이고, 여기서,

[0251] L_3은 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0252] X는 결합, O, -C(=O), -$CR_9(OR_9)$, S, -S(=O), -$S(=O)_2$, -NR_9, -$NR_9C(O)$, -$C(O)NR_9$, -$NR_9C(O)NR_9$- 또는 아릴이고;

[0253] L_4는 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0254] G_1은 H, 테트라졸릴, -$NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, -OR_9, -$C(=O)CF_3$, -$C(O)NHS(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, -$N(R_9)C(O)R_9$, -$C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, -$C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, -$CO_2R_9$, -$C(O)R_9$, -$CON(R_9)_2$, -$SR_8$, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), -$L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), -$L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O, -O(O)CNH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이거나;

[0255] G_1은 W-G_5이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, G_5는 H, 테트라졸릴, -$NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, -OR_8, -$C(=O)CF_3$, -$C(O)NHS(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, -$N(R_9)C(O)R_9$, -$C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, -$C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, -$CO_2R_9$, -$C(O)R_9$, -$CON(R_9)_2$, -$SR_8$, -$S(=O)R_8$ 또는 -$S(=O)_2R_8$이고;

[0256] R_8은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되고;

[0257] R_9는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되거나; 2개의 R_9 그룹은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있거나; R_8 및 R_9는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

[0258] R_{10}은 각각 독립적으로 H, -$S(O)_2R_8$, -$S(O)_2NH_2$, -$C(O)R_8$, -CN, -NO_2, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고;

[0259] R_5는 H, 할로겐, -N_3, -CN, -ONO_2, -L_6-(치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -L_6-(치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐), -L_6-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 -L_6-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_6은 결합, O, S, -S(=O), $S(=O)_2$, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(=O)NH, -NHC(=O), -NHC(O)NH- 또는 -C(O)NH이고;

[0260] R_{11}은 L_7-L_{10}-G_6이고, 여기서 L_7은 결합, -O, -S, -S(=O), -$S(=O)_2$, -NH, -C(O), -C(=O)NH, -NHC(=O), (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐)이고; L_{10}은 결합, (치환되거나 치환되지 않은 알킬), (치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), (치환되거나 치환되지 않은 사이클로알케닐), (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), (치환되거나 치환되지 않은 아릴) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클)이고;

[0261] G_6은 H, CN, SCN, N_3, NO_2, 할로겐, OR_9, -$C(=O)CF_3$, -$C(=O)R_9$, -$C(O)OR_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, 테트라졸릴, -$NHS(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2N(R_9)_2$, -$C(O)NHS(O)_2R_8$, -$S(=O)_2NHC(O)R_9$, -$C(=O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$-$C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, -$NR_9C(CR_{10})N(R_9)_2$, -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이거나;

[0262] G_6은 W-G_7이고, 여기서 W는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아

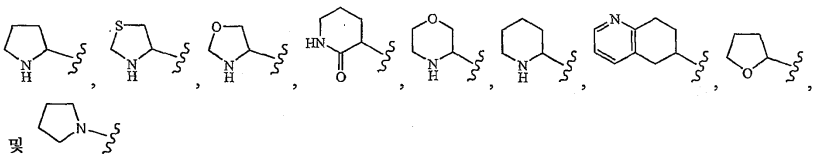
릴)이고, G_7은 H, 할로겐, CN, NO_2, N_3, CF_3, OCF_3, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -C_1-C_6 플루오로알킬, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(OR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$ 또는 $-S(O)_2R_8$, -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클) 또는 -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 결합, -O-, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이고;

[0263] L_{10}이 페닐 또는 티오페닐이고, Y가 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, Z가 $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$인 경우, G_6은 W-G_7이고;

[0264] R_{12}는 H, (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_6 사이클로알킬)이다.

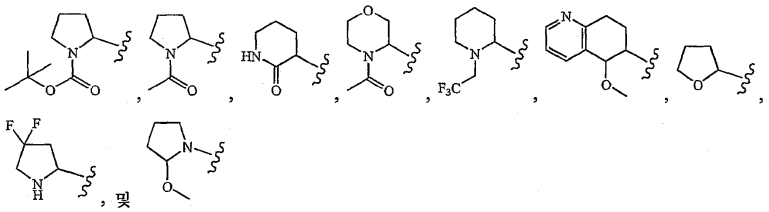
[0265] 양태의 어느 하나 및 전부에 있어서(예를 들면, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II), 치환체는 대안의 목록 중에서 선택된다. 예를 들면, 하나의 양태에 있어서, 비방향족 헤테로사이클 Y는 퀴나졸리진, 디옥신, 피페리딘, 모르폴린, 티아진, 테트라하이드로피리딘, 피페라진, 옥사지나논, 디하이드로피롤, 디하이드로이미다졸, 테트라하이드로푸란, 디하이드로옥사졸, 옥시란, 피롤리딘, 피라졸리딘, 디하이드로티오페논, 이미다졸리디논, 피롤리디논, 디하이드로푸라논, 디옥솔라논, 티아졸리딘, 피페리디논, 테트라하이드로나프탈렌, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로티오펜 및 티아제판으로부터 선택된다.

[0266] 추가의 양태에서, 비방향족 헤테로사이클 Y는 다음 구조로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0267] 및

[0268] 단지 예로는, 비방향족 헤테로사이클 Y는 다음으로부터 선택된다:



[0269] , 및

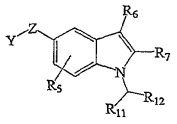
[0270] 추가의 또는 대안의 양태에서, "G" 그룹(예를 들면, G_1, G_5, G_6, G_7) 은 분자의 물리적 및 생물학적 특성을 조화시키는 데 사용되는 임의의 그룹이다. 이러한 조화/변경은 분자의 산도, 염기도, 친지성, 용해도 및 기타의 물리적인 특성을 조정하는 그룹을 사용함으로써 달성된다. "G"로의 이러한 변경에 의해 조정되는 물리적 및 생물학적 특성은, 단지 예로는, 용해도, 생체내 흡수 및 생체내 대사를 포함한다. 또한, 생체내 대사는, 단지 예로는, 생체내 PK 특성, 비-표적 활성, cypP450 상호작용과 관련된 잠재적 독성, 약물-약물 상호작용 등을 조절함을 포함할 수 있다. 추가로, "G"로의 변경은, 예로는, 혈장 단백질 및 지질에 대한 특이 및 비-특이 단백질 결합 및 생체내 조직 분포의 조정을 통해 당해 화합물의 생체내 효능의 조화를 허용한다. 추가로, "G"로의 이러한 조화/변경은 기타의 단백질보다 5-리폭시게나제-활성화 단백질에 대해 선택적인 화합물의 디자인을 허용한다.

[0271] 추가의 또는 대안의 양태에서, "G"는 L_{20}-Q이며, 여기서 L_{20}은 효소적으로 분할 가능한 링커이며, Q는 약물, 또는 친화성 잔기이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 약물은, 단지 예로는, 류코트리엔 수용체 길항제 및 소염제를 포함한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 수용체 길항제는 $CysLT_1$/$CysLT_2$ 이중 길항제 및 $CysLT1_1$ 길항제를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 친화성 잔기는 자리

특이 결합을 허용하며, 항체, 항체 분획, DNA, RNA, siRNA 및 리간드를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0272] 화학식 G-II는 다음과 같다:

[0273] [화학식 G-II]

[0274] 

[0275] 위의 화학식 G-II에서,

[0276] Z는 $N(R_1)$, $S(O)_m$, $CR_1{=}CR_1$, $-C{\equiv}C-$, $C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$, $OC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2S(O)_m$, $S(O)_mC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2NR_1$, $NR_1C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, $-C(O)NR_2-$, $-NR_2C(O)-$, $-NR_2C(O)O-$, $-OC(O)NR_2-$, $-S(O)_2NR_2-$, $-CR_1{=}N{-}N-$, $NR_2C(O)NR_2-$, $-OC(O)O-$, $S(O)_2NR_2$ 및 $-NR_2S(O)_2-$로부터 선택되고, 여기서 R_1은 각각 독립적으로 H, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_1은 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고; R_2는 각각 독립적으로 H, OH, OMe, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_2는 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고; m은 0, 1 또는 2이고; n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0277] Y는 $-L_1-$(치환되거나 치환되지 않은 아릴); $-L_1-$(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_1-$(치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클)이고, 헤테로원자가 Z에 직접 결합되는 경우, 비방향족 헤테로사이클은 치환되고; 여기서 L_1은 결합, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴, $-C(O)$, $C(R_8)(OH)$, $C(R_8)(OMe)$, $C(=NOH)$, $C(=NOR_{4b})$, $C(=O)NH$, $C(=O)NR_{4b}$, $-NHC(=O)$, $NR_{4b}C(=O)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NHC(=O)NH$ 또는 $NR_{4b}C(=O)NR_{4b}$이고;

[0278] Y 또는 Z 상의 각각의 치환체는 $(L_sR_s)_j$이고, 여기서 L_s는 각각 독립적으로 결합, -O-, $-C(=O)-$, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-C_1$-C_6 플루오로알킬, 헤테로아릴, 아릴 또는 헤테로사이클로부터 선택되고; R_s는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-N(R_4)_2$, -CN, $-NO_2$, N_3, $-S(O)_2NH_2$, 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, $-C_1$-C_6 플루오로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고; 여기서 j는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0279] R_3은 각각 독립적으로 H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, -CN, $-NO_2$, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고;

[0280] R_{3b}는 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질로부터 선택되고;

[0281] R_4는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되거나; 2개의 R_4 그룹은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있거나; R_{3b} 및 R_4는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0282] R_{4b}는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤질; 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0283] R_6은 H, L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_2는

결합, O, S, -S(=O), $-S(O)_2$, C(O), -CH(OH), -(치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐)이고;

[0284] R_7은 L_3-X-L_4-G_1이고, 여기서 L_3은 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0285] X는 결합, O, -C(O), $-CR_9(OR_9)$, S, -S(=O), $-S(O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-NR_9C(O)NR_9$- 또는 아릴이고;

[0286] L_4는 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0287] G_1은 H, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(OR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(OR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, -S(=O)R_8, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O, -O(O)CNH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이거나;

[0288] G_1은 W-G_5이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, G_5는 H, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(OR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, -S(O)R_8 또는 $-S(O)_2R_8$이고;

[0289] R_8은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되고;

[0290] R_9는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택되거나; 2개의 R_9 그룹은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있거나; R_8 및 R_9는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

[0291] R_{10}은 각각 독립적으로 H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, -CN, $-NO_2$, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고;

[0292] R_5는 H, 할로겐, $-N_3$, -CN, $-ONO_2$, $-L_6$-(치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-L_6$-(치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐), $-L_6$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_6$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_6은 결합, O, S, -S(=O), $S(=O)_2$, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O), -NHC(O)NH- 또는 -C(O)NH이고;

[0293] R_{11}은 L_7-L_{10}-G_6이고, 여기서 L_7은 결합, O, -S, -S(=O), $-S(=O)_2$, -NH, -C(O), -C(O)NH, -NHC(O), (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐)이고;

[0294] L_{10}은 결합, (치환되거나 치환되지 않은 알킬), (치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), (치환되거나 치환되지 않은 사이클로알케닐), (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), (치환되거나 치환되지 않은 아릴) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클)이고;

[0295] G_6은 H, CN, SCN, N_3, NO_2, 할로겐, OR_9, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)R_9$, $-C(O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$-$C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(=O), -C(=O)NH,

-C(O)O 또는 -OC(O)이거나;

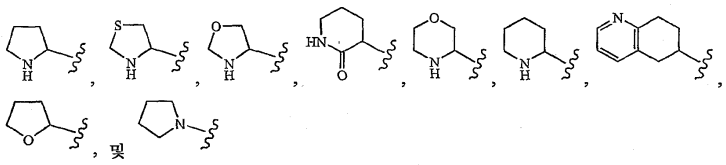
[0296] G_6은 W-G_7이고, 여기서 W는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴)이고, G_7은 H, 할로겐, CN, NO_2, N_3, CF_3, OCF_3, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, -C_1-C_6 플루오로알킬, 테트라졸릴, -NHS(=O)$_2R_8$, S(=O)$_2$N(R_9)$_2$, OH, -OR_8, -C(=O)CF_3, -C(O)NHS(=O)$_2R_8$, -S(=O)$_2$NHC(O)R_9, CN, N(R_9)$_2$, -N(R_9)C(O)R_9, -C(=NR_{10})N(R_9)$_2$, -NR_9C(=NR_{10})N(R_9)$_2$, -NR_9C(=CR_{10})N(R_9)$_2$, -C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)$_2$, -C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)$_2$, -CO_2R_9, -C(O)R_9, -CON(R_9)$_2$, -SR_8, -S(=O)R_8 또는 -S(=O)$_2R_8$, -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클) 또한 -L_5-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5은 결합, -O-, C(=O), S, S(=O), S(=O)$_2$, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이고; L_{10}이 페닐 또는 티오페닐이고, Y가 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, Z가 [C(R_2)$_2$]$_n$C(R_1)$_2$O인 경우, G_6은 W-G_7이고;

[0297] R_{12}는 H, (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C3-C6 사이클로알킬)이다.

[0298] 양태의 어느 하나 및 전부에 있어서(예를 들면, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II), 치환체는 기재된 대안의 서브셋으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 몇몇 양태에서, Z는 [C(R_2)$_2$]$_n$C(R_1)$_2$O이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), -(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, G_6은 W-G_7이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 -L_1-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), -L_1-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), -L_1-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클), -L_1(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 -L_1-(치환되거나 치환되지 않은 비방향족 헤테로사이클)(여기서, 헤테로원자가 Z에 직접 결합되는 경우, 비방향족 헤테로사이클은 치환된다); -L_1-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로아릴이다.

[0299] 추가의 또는 대안의 양태에서, R_6은 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬) 또는 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이며, 여기서 L_2는 결합, O, S, -S(=O)$_2$, -C(O), -CH(OH) 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, R_7은 L_3-X-L_4-G_1이며, 여기서 L_3은 결합이고; X는 결합, O, -CR_9(OR_9), S, -S(=O), -S(=O)$_2$, -NR_9, -NR_9C(O) 또는 -C(O)NR_9이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, G_1은 테트라졸릴, -NHS(=O)$_2R_8$, S(=O)$_2$N(R_9)$_2$, -OR_9, -C(=O)CF_3, -C(O)NHS(O)$_2R_8$, -S(=O)$_2$NHC(O)R_9, CN, N(R_9)$_2$, -N(R_9)C(O)R_9, -C(=NR_{10})N(R_9)$_2$, -NR_9C(=NR_{10})N(R_9)$_2$, -NR_9C(=CR_{10})N(R_9)$_2$, -C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)$_2$, -C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)$_2$, -CO_2R_9, -C(O)R_9, -CON(R_9)$_2$, -SR_8, -S(O)R_8 또는 -S(=O)$_2R_8$이다.

[0300] 추가의 또는 대안의 양태에서, 비방향족 헤테로사이클 그룹 Y는 퀴나졸리진, 디옥신, 피페리딘, 모르폴린, 티아진, 테트라하이드로피리딘, 피페라진, 옥사지나논, 디하이드로피롤, 디하이드로이미다졸, 테트라하이드로푸란, 디하이드로옥사졸, 옥시란, 피롤리딘, 피라졸리딘, 디하이드로티오페논, 이미다졸리디논, 피롤리디논, 디하이드로푸라논, 디옥솔라논, 티아졸리딘, 피페리디논, 테트라하이드로나프탈렌, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로티오펜 및 티아제판으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 비방향족 헤테로사이클 그룹 Y는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:

[0301] 

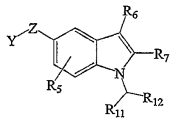
[0302] 추가의 또는 대안의 양태에서, "G"(예를 들면, G_1, G_5, G_6, G_7)는 L_{20}-Q이고, 여기서 L_{20}은 효소적으로 분할 가능한 링커이고, Q는 약물 또는 친화성 잔기이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 약물은, 단지 예로는, 류코트리엔 수용체 길항제 및 소염제를 포함한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 수용체 길항제는 $CysLT_1$/$CysLT_2$ 이중 길항제 및 $CysLT_1$ 길항제를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 친화성 잔기는 자리 특이 결합을 허용하며, 항체, 항체 분획, DNA, RNA, siRNA 및 리간드를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0303] 추가의 또는 대안의 양태에서, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 "G" 그룹(예를 들면, G_1, G_5, G_6, G_7)은 분자의 물리적 및 생물학적 특성을 조화시키는 데 사용되는 임의의 그룹이다. 이러한 조화/변경은 분자의 산도, 염기도, 친지성, 용해도 및 기타의 물리적인 특성을 조정하는 그룹을 사용함으로써 달성된다. "G"로의 이러한 변경에 의해 조정되는 물리적 및 생물학적 특성은, 단지 예로는, 용해도, 생체내 흡수 및 생체내 대사를 포함한다. 또한, 생체내 대사는, 단지 예로는, 생체내 PK 특성, 비-표적 활성, cypP450 상호작용과 관련된 잠재적 독성, 약물-약물 상호작용 등을 조절함을 포함할 수 있다. 추가로, "G"로의 변경은, 예로는, 혈장 단백질 및 지질에 대한 특이 및 비-특이 단백질 결합 및 생체내 조직 분포의 조정을 통해 당해 화합물의 생체내 효능의 조화를 허용한다. 추가로, "G"로의 이러한 조화/변경은 기타의 단백질보다 5-리폭시게나제-활성화 단백질에 대해 선택적인 화합물의 디자인을 허용한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, "G"는 L_{20}-Q이며, 여기서 L_{20}은 효소적으로 분할 가능한 링커이며, Q는 약물, 또는 친화성 잔기이다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 약물은, 단지 예로는, 류코트리엔 수용체 길항제 및 소염제를 포함한다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 류코트리엔 수용체 길항제는 $CysLT_1$/$CysLT_2$ 이중 길항제 및 $CysLT1_1$ 길항제를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 또는 대안의 양태에서, 친화성 잔기는 자리 특이 결합을 허용하며, 항체, 항체 분획, DNA, RNA, siRNA 및 리간드를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0304] 다양한 변수를 위해 위에서 언급한 그룹의 조합이 본원에서 예상된다. 본원에서 제공되는 화합물에 대한 치환체 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하며 당해 분야에서 공지될 뿐만 아니라 본원에 기재된 기술에 의해 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당해 분야의 숙련가 중의 하나에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다.

[0305] 화학식 G의 화합물 또는 이의 활성 대사 산물, 또는 이의 용매화물, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적으로 허용되는 프로드러그는 다음과 같다:

[0306] 화학식 G

[0307] 

[0308] 위의 화학식 G에서,

[0309] Z는 $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_mO$, $O[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$ 및 $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$으로부터 선택되고, 여기서 R_1은 각각 독립적으로 H, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_1은 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고; R_2는 각각 독립적으로 H, OH, OMe, CF_3 또는 임의로 치환된 저급 알킬이고, 동일한 탄소상에서 2개의 R_2는 결합되어 카보닐(=O)을 형성할 수 있고; m은 0, 1 또는 2이고; n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0310] Y는 H 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 아릴) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴)이고; 여기서

[0311] Y 또는 Z 상의 각각의 치환체는 $(L_sR_s)_j$이고, 여기서 L_s은 각각 독립적으로 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-,

$-S(=O)_2-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-C_1-C_6$ 플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로부터 선택되고; R_s는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-N(R_4)_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3, $-S(=O)_2NH_2$, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, $-C_1-C_6$ 플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬이고; 여기서 j는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0312] R_6은 H, L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알케닐), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_2는 결합, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $C(O)$, $-CH(OH)$, -(치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 -(치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알케닐)이고;

[0313] R_7은 $L_3-X-L_4-G_1$이고, 여기서

[0314] L_3은 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0315] X는 결합, O, $-C(=O)$, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$ 또는 $-NR_9C(O)NR_9-$이고;

[0316] L_4는 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고;

[0317] G_1은 H, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5-$(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5-$(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5-$(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_5-$(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(=O)$, $-C(=O)NH$, $-C(O)O$ 또는 $-OC(O)$이거나;

[0318] G_1은 $W-G_5$이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, G_5는 H, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$ 또는 $-S(O)_2R_8$이고;

[0319] R_8은 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및 치환되거나 치환되지 않은 벤질로부터 선택되고; R_9는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및 치환되거나 치환되지 않은 벤질로부터 선택되거나; 2개의 R_9 그룹은 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있거나; R_8 및 R_9는 함께 5-, 6-, 7- 또는 8원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고,

[0320] R_{10}은 각각 독립적으로 H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되고;

[0321] R_5는 H, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 $O-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0322] R_{11}은 $L_7-L_{10}-G_6$이고, 여기서 L_7은 결합, $-C(O)$, $-C(=O)NH$, $-NHC(=O)$ 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)이고; L_{10}은 결합, (치환되거나 치환되지 않은 알킬), (치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬), (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), (치환되거나 치환되지 않은 아릴) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이

클)이고;

[0323] G_6은 OR_9, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(O)N(R_9)_2$-$C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴) 또는 $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 -O-, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이거나,

[0324] G_6은 W-G_7이고, 여기서 W는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클), (치환되거나 치환되지 않은 아릴) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴)이고, G_7은 H, 할로겐, CN, NO_2, N_3, CF_3, OCF_3, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, $-C_1$-C_6 플루오로알킬, 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ 또는 $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 알케닐), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클) 또는 $-L_5$-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, 여기서 L_5는 결합, -O-, C(=O), S, S(=O), $S(=O)_2$, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(=O), -C(=O)NH, -C(O)O 또는 -OC(O)이고; 단 R_{11}은 하나 이상의 (치환되지 않거나 치환된) 방향족 잔기 및 하나 이상의 (치환되지 않거나 치환된) 사이클릭 잔기를 포함하며, 여기서 (치환되지 않거나 치환된) 사이클릭 잔기는 (치환되지 않거나 치환된) 헤테로사이클릭 그룹 또는 (치환되지 않거나 치환된) 헤테로아릴 그룹이고, R_{11}은 티에닐-페닐 그룹은 아니고;

[0325] R_{12}는 H, (치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 또는 (치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_6 사이클로알킬)이다.

[0326] 양태의 어느 하나 및 전부에 있어서(예를 들면, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II), 치환체는 기재된 대안의 서브셋으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 몇몇 양태에서, Z는 $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$이다.

[0327] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴), -(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이고, G_6은 W-G_7이다.

[0328] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 -(치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴)이다.

[0329] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐 및 푸로피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 Y는 치환되거나 치환되지 않는다.

[0330] 추가의 또는 대안의 양태에서, Y는 피리디닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 Y는 치환되거나 치환되지 않는다.

[0331] 추가의 또는 대안의 양태에서, R_6은 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 알킬), L_2-(치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬) 또는 L_2-(치환되거나 치환되지 않은 아릴)이며, 여기서 L_2는 결합, O, S, $-S(=O)_2$, -C(O), 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이다.

[0332] 추가의 또는 대안의 양태에서, X는 결합, O, -C(=O), $-CR_9(OR_9)$, S, -S(=O), $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$ 또는 $-C(O)NR_9$이다.

[0333] 추가의 또는 대안의 양태에서, G_1은 테트라졸릴, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$,

$-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(O)R_8$ 또는 $-S(=O)_2R_8$이다.

[0334] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_3은 치환되지 않은 알킬이고; X는 결합이고; L_4는 결합이고; G_1은 $-C(O)OR_9$이다.

[0335] 추가의 또는 대안의 양태에서, R_9는 H 또는 치환되지 않은 알킬이다.

[0336] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_{10}은 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, G_6은 W-G_7이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이다.

[0337] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_{10}은 치환되거나 치환되지 않은 아릴이다.

[0338] 추가의 또는 대안의 양태에서, L_3은 치환되지 않은 알킬이고; X는 결합이고; L_4는 결합이고; G_1은 $-OR_9$이다.

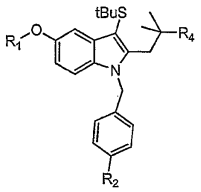
[0339] 추가의 또는 대안의 양태에서, G_1은 W-G_5이고, 여기서 W는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0340] 다양한 변수를 위해 위에서 언급한 그룹의 임의의 조합은 본원에서 예상된다. 본원에서 제공되는 화합물에 대한 치환체 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하며 당해 분야에서 공지될 뿐만 아니라 본원에 기재된 기술에 의해 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당해 분야의 숙련가 중의 하나에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다.

[0341] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 추가의 양태는 도 8 내지 도 11 및 표 1 내지 4에 나타낸 화합물을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

[0342] [표 1]

[0343] N-(아릴-헤테로아릴) 인돌산 치환

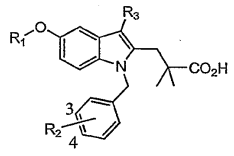
[0344] 

[0345]

화합물 번호	R_1	R_2	R_4	M+H
1-1	피리딘-2-일메틸	피리딘-2-일	$C(O)NH_2$	579
1-2	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	CO_2Et	638
1-3	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	$C(O)(CH_2)_6OH$	실시예 참조
1-4	피리딘-2-일메틸	피리딘-2-일	OH	552
1-5	피리딘-2-일메틸	피리딘-3-일	OH	552
1-6	피리딘-2-일메틸	티아졸-2-일	OH	558
1-7	피리딘-2-일메틸	1,3,4-옥사디아졸-2-일	OH	543
1-8	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	1,3,4-옥사디아졸-2-일	634
1-9	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	1,3,4-옥사디아졸-2-일아민	649
1-10	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	N-피라진-2-일-프로피온아미드	687
1-11	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	N-피라진-2-일-프로피온아미드	692
1-12	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	N-피라진-3-일-프로피온아미드	686
1-13	피리딘-2-일메틸	2-메톡시피리딘-5-일	$C(O)NH(CH_2CH_2NMe_2)$	680
1-14	피리딘-2-일메틸	1,3,4-옥사디아졸-2-일아민	CH_3	556
1-15	퀴놀린-2-일메틸	5-플루오로-피리딘-2-일	$C(O)NHC(=NH)NH_2$	689

[0346] [표 2]

[0347] N-(아릴-헤테로아릴) 인돌 및 N-(아릴-헤테로사이클) 인돌

[0348] 

[0349]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-1	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	2-메틸-2-프로필티오	586
2-2	피리딘-2-일메틸	4	2-피리미디닐	2-메틸-2-프로필티오	581
2-3	피리딘-2-일메틸	4	3-피리딜	2-메틸-2-프로필티오	580
2-4	피리딘-2-일메틸	4	4-피리미디닐	2-메틸-2-프로필티오	581
2-5	피리딘-2-일메틸	4	2-피라지닐	2-메틸-2-프로필티오	581
2-6	피리딘-2-일메틸	4	6-메톡시-3-피리다지닐	2-메틸-2-프로필티오	611
2-7	피리딘-2-일메틸	4	2-아미노-4-피리다지닐	2-메틸-2-프로필티오	596
2-8	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	3,3-디메틸부타노일	596
2-9	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	H	498
2-10	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	아세틸	501

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-11	피리딘-2-일메틸	4	3-메톡시-6-피리다지닐	H	523
2-12	피리딘-2-일메틸	4	3-메톡시-6-피리다지닐	아세틸	565
2-13	피리딘-2-일메틸	4	3-메톡시-6-피리다지닐	에틸	551
2-14	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	3,3-디메틸부트-1-일	582
2-15	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	사이클로프로필카보닐	566
2-16	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	사이클로부틸카보닐	580
2-17	피리딘-2-일메틸	4	3-하이록시-6-피리다지닐	2-메틸-2-프로필티오	597
2-18	피리딘-2-일메틸	4	4-피리딜	2-메틸-2-프로필티오	580
2-19	피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	610
2-20	피리딘-2-일메틸	4	2-메틸-4-피리다지닐	2-메틸-2-프로필티오	595
2-21	피리딘-2-일메틸	4	5-메틸-티아졸-2-일	2-메틸-2-프로필티오	600
2-22	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	사이클로부틸메틸	566
2-23	2-메틸티아졸-4-일	4	2-메톡시-4-피리다지닐	2-메틸-2-프로필티오	631
2-24	2-메틸티아졸-4-일	4	2-티아졸릴	2-메틸-2-프로필티오	606
2-25	2-메틸티아졸-4-일	4	2-티아졸릴	H	518
2-26	2-메틸티아졸-4-일	4	2-티아졸릴	3,3-디메틸부타노일	616
2-27	2-메틸티아졸-4-일	4	2-메톡시-4-피리다지닐	H	543
2-28	2-메틸티아졸-4-일	4	2-메톡시-4-피리다지닐	3,3-디메틸부타노일	641
2-29	피리딘-2-일메틸	4	2-티아졸릴	에틸	526
2-30	벤조티아졸-2-일	4	2-티아졸릴	2-메틸-2-프로필티오	667
2-31	2-메틸티아졸-4-일	4	2-피리미디닐	2-메틸-2-프로필티오	601
2-32	벤조티아졸-2-일	4	2-피리미디닐	2-메틸-2-프로필티오	637
2-33	피리딘-2-일메틸	4	1-(피리딘-2-일메틸)-2-메틸-이미다졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	674
2-34	피리딘-2-일메틸	4	2,4-디메틸티아졸-5-일	2-메틸-2-프로필티오	614
2-35	피리딘-2-일메틸	4	5-플루오로-티아졸-2-일	2-메틸-2-프로필티오	604
2-36	피리딘-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-티아졸-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-37	피리딘-2-일메틸	4	2-메틸-티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-38	피리딘-2-일메틸	4	2-메틸-티아졸-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-39	피리딘-2-일메틸	4	4-메틸-티아졸-2-일	2-메틸-2-	600

[0350]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
				프로펄티오	
2-40	피리딘-2-일메틸	4	이속사졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-41	피리딘-2-일메틸	4	3,5-디메틸-이속사졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	600
2-42	피리딘-2-일메틸	4	2-메틸-이미다졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-43	피리딘-2-일메틸	4	1-메틸-이미다졸-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	583
2-44	피리딘-2-일메틸	4	1-메틸-이미다졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-45	피리딘-2-일메틸	4	이미다졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-46	피리딘-2-일메틸	4	4-메틸-이미다졸-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-47	피리딘-2-일메틸	4	5-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로펄티오	610
2-48	피리딘-2-일메틸	4	피리딘-2-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-49	피리딘-2-일메틸	4	피라졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-50	피리딘-2-일메틸	4	1-메틸-피라졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-51	피리딘-2-일메틸	4	3-메틸-피라졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-52	피리딘-2-일메틸	4	5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-53	피리딘-2-일메틸	4	2-메틸-1,3,4-옥사디아졸-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-54	피리딘-2-일메틸	4	1,3,4-옥사디아졸-2-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-55	피리딘-2-일메틸	4	1,3,4-티아디아졸-2-일	2-메틸-2-프로펄티오	587
2-56	피리딘-2-일메틸	4	3-메틸-피라졸-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-57	피리딘-2-일메틸	4	1,2,3-티아디아졸-4-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-58	피리딘-2-일메틸	4	1-테트라졸릴	2-메틸-2-프로펄티오	
2-59	피리딘-2-일메틸	4	2-테트라졸릴	2-메틸-2-프로펄티오	
2-60	피리딘-2-일메틸	4	1-메틸-테트라졸-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-61	피리딘-2-일메틸	4	2-메틸-테트라졸-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-62	피리딘-2-일메틸	4	2-피리돈-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	596
2-63	피리딘-2-일메틸	4	피리딘-3-일	2-메틸-2-프로펄티오	
2-64	피리딘-2-일메틸	4	2-시아노피리딘-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	606
2-65	피리딘-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-5-일	2-메틸-2-프로펄티오	648

[0351]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-66	피리딘-2-일메틸	4	2-아세틸아미노피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-67	피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리미딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	611
2-68	피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	616
2-69	3-플루오로-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-70	3-플루오로-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-71	4-플루오로-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-72	5-플루오로-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-73	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	625
2-74	5-시아노-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-75	5-메톡시-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-76	5-에틸-피리딘-2-일메틸	4	4-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-77	퀴놀린-2-일메틸	4	4-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	660
2-78	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	4-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	678
2-79	퀴놀린-2-일메틸	3	5-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-80	퀴놀린-2-일메틸	3	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-81	퀴놀린-2-일메틸	3	5-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-82	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	3-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	612
2-83	퀴놀린-2-일메틸	3	2-트리플루오로메틸피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-84	5-에틸-피리딘-2-일메틸	4	3-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	627
2-85	퀴놀린-2-일메틸	4	3-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	648
2-86	퀴놀린-2-일메틸	3	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-87	피리딘-2-일메틸	4	5-카복스아미도-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	623
2-88	피리딘-2-일메틸	4	5-시아노피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	605
2-89	피리딘-2-일메틸	4	5-메톡시티아졸-2-일	2-메틸-2-프로필티오	616
2-90	피리딘-2-일메틸	4	2-메틸-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	594
2-91	피리딘-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	670

[0352]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-92	피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	631
2-93	피리딘-2-일메틸	4	4-메틸-이미다졸-2-일	2-메틸-2-프로필티오	583
2-94	피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-95	피리딘-2-일메틸	4	6-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	610
2-96	피리딘-2-일메틸	4	5-메톡시피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	610
2-97	피리딘-2-일메틸	4	2-카복스아미도-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-98	피리딘-2-일메틸	4	5-메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	594
2-99	6-플루오로-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	628
2-100	6-메톡시-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	640
2-101	6-메톡시-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-102	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	662
2-103	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	662
2-104	6-사이클로프로필-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	650
2-105	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	5-메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	608
2-106	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	6-메톡시-피리다진-3-일	2-메틸-2-프로필티오	625
2-107	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	639
2-108	5-클로로-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	644
2-109	S-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	684 (M+Na)
2-110	R-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	663
2-111	S-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-112	R-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-113	S-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	6-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	625
2-114	R-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	6-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-115	S-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	2-에톡시티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	644
2-116	R-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	2-에톡시티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	644
2-117	3-메틸-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-118	3-메틸-피리딘-	4	5-트리플루오로메틸-	2-메틸-2-	662

[0353]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
	2-일메틸	4	피리딘-2-일	프로필티오	
2-119	3,5-디메틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-120	3,5-디메틸피리딘-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	676
2-121	벤조티아졸-2일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	666
2-122	벤조티아졸-2일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	666
2-123	벤조티아졸-2일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	사이클로부틸카보닐	660
2-124	벤조티아졸-2일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	사이클로부틸메틸	646
2-125	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-126	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	652
2-127	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	676
2-128	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	677
2-129	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	644
2-130	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	630
2-131	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	6-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-132	피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	사이클로부틸메틸	590
2-133	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	사이클로부틸메틸	604
2-134	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-프로프-1-일	592
2-135	퀴놀린-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	660
2-136	퀴놀린-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	936
2-137	퀴놀린-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	698
2-138	퀴놀린-2-일메틸	4	6-메톡시-피리다진-3-일	2-메틸-2-프로필티오	661
2-139	퀴놀린-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	674
2-140	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	6-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	678
2-141	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	678
2-142	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-에톡시티아졸-4-일	2-메틸-2-프로필티오	698
2-143	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	716
2-144	7-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸-피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	716

[0354]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-145	7-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	716
2-146	7-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	678
2-147	7-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	692
2-148	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	3-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	666
2-149	5-메틸-피리딘-2-일메틸	4	3-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	662
2-150	5-에틸-피리딘-2-일메틸	4	3-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	676
2-151	퀴놀린-2-일메틸	4	3-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	698
2-152	퀴놀린-2-일메틸	3	5-메톡시티아졸-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-153	퀴놀린-2-일메틸	3	3-메톡시-6-피리다지닐	2-메틸-2-프로필티오	
2-154	퀴놀린-2-일메틸	3	5-플루오로-티아졸-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-155	퀴놀린-2-일메틸	3	피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-156	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	3-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	716
2-157	3-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-158	3-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	662
2-159	3,5-디메틸피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	652
2-160	4-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-161	4-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-162	4-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	662
2-163	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-트리풀루오로메틸피리딘-5-일	사이클로부틸메틸	642
2-164	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	692
2-165	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-트리풀루오로메틸피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	716
2-166	6-메틸퀴놀린-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	674
2-167	6-메틸퀴놀린 2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	712

[0355]

[0356]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-168	퀴놀린-2-일메틸	4	3-메틸피리다진-6-일	2-메틸-2-프로필티오	645
2-169	퀴놀린-2-일메틸	4	3-에톡시피리다진-6-일	2-메틸-2-프로필티오	675
2-170	퀴놀린-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-1-프로필	628
2-171	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	3-메톡시피리다진-6-일	2-메틸-2-프로필티오	679
2-172	피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오-S,S-디옥시드	642
2-173	피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오-S-옥시드	626
2-174	N-옥시도-피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	626
2-175	이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	649
2-176	이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	663
2-177	이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸	4	5-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	687
2-178	R-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-179	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	3-메틸피리다진-6-일	2-메틸-2-프로필티오	663
2-180	5-메틸이속사졸-3-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	614
2-181	5-메틸이속사졸-3-일메틸	4	2-에톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	628
2-182	5-메틸이속사졸-3-일메틸	4	5-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	652
2-183	1,3-디메틸피라졸-5-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	627
2-184	1,5-디메틸피라졸-3-일메틸	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	627
2-185	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	3-에톡시피리다진-6-일	2-메틸-2-프로필티오	693
2-186	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	3-에톡시피리다진-6-일	2-메틸-2-프로필티오	653
2-187	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	3-메톡시피리다진-6-일	2-메틸-2-프로필티오	639
2-188	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	5-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	666
2-189	R-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	5-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	612

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-190	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	692
2-191	R-1-(피리딘-2-일)-1-에틸	4	2-에톡시피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-192	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	5-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	612
2-193	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-194	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-5-일	2-메틸프로프-1-일	684
2-195	피리딘-2-일메틸	3	5-트리플루오로메틸피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	648
2-196	피리딘-2-일메틸	3	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	610
2-197	퀴놀린-2-일메틸	4	5-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	648
2-198	퀴놀린-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	674
2-199	피리딘-2-일메틸	4	2-에톡시피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-200	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	716
2-201	피리딘-2-일메틸	4	5-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	598
2-202	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	662
2-203	퀴놀린-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	698
2-204	피리딘-2-일메틸	4	2-트리플루오로메틸피리딘-6-일	2-메틸-2-프로필티오	648
2-205	퀴놀린-2-일메틸	4	2-티아졸릴	2-메틸-2-프로필티오	636
2-206	피리딘-2-일메틸	3	4-메톡시테트라하이드로피란-4-일	2-메틸-2-프로필티오	617
2-207	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	648
2-208	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	608
2-209	퀴놀린-2-일메틸	4	피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	630
2-210	6-플루오로퀴놀린-2-일메틸	4	피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	648
2-211	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	594
2-212	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	608
2-213	퀴놀린-2-일메틸	4	피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	630

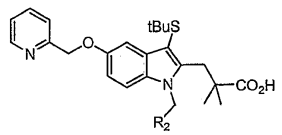
[0357]

화합물 번호	R_1	위치	R_2	R_3	M+H
2-214	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	594
2-215	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	4-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-216	퀴놀린-2-일메틸	4	3-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	660
2-217	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	3-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	624
2-218	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	3-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	638
2-219	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	4-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	663
2-220	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	4-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	677
2-221	퀴놀린-2-일메틸	4	4-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	698
2-222	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	5-플루오로피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	613
2-223	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	5-플루오로피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	626
2-224	퀴놀린-2-일메틸	4	5-플루오로피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	649
2-225	2,3-디메틸피리딘-6-일	4	2-메톡시피리딘-5-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-226	2,3-디메틸피리딘-6-일	4	3-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-227	2,3-디메틸피리딘-6-일	4	4-트리플루오로메틸피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-228	2,3-디메틸피리딘-6-일	4	3-플루오로피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-229	2,3-디메틸피리딘-6-일	4	5-플루오로피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-230	2,3-디메틸피리딘-6-일	4	4-메톡시피리딘-2-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-231	2,3-디메틸피리딘-6-일	4	피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-232	5-메틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-233	5-에틸피리딘-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	
2-234	퀴놀린-2-일메틸	4	2-메톡시피리딘-3-일	2-메틸-2-프로필티오	

[0358]

[0359] [표 3]

[0360] N-(헤테로아릴-아릴) 및 N-(헤테로아릴-헤테로아릴) 인돌

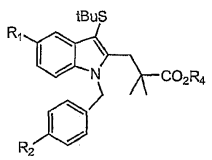
[0361] 

화합물 번호	R_2	M+H
3-1	2-(2-메톡시피리드-5-일)-피리드-5-일	611
3-2	2-(4-메톡시 페닐)-피리드-5-일	610
3-3	2-(4-트리플루오로메톡시 페닐)-피리드-5-일	664
3-4	5-(4-메톡시 페닐)-피리드-2-일	610
3-5	5-(4-트리플루오로메톡시 페닐)-피리드-2-일	664

[0362]

[0363] [표 4]

[0364] 비아릴 C5 치환체를 갖는 N-(아릴-헤테로아릴) 인돌

[0365] 

[0366]

화합물 번호	R_1	R_2	R_4	M+H
4-1	OH	2-메톡시피리딘-5-일	H	519
4-2	이소프로필	2-메톡시피리딘-5-일	H	545

[0367] 화합물의 합성

[0368] 이전의 구획에서 기재한 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 표준 합성 기술을 사용하거나 당해 분야에 공지된 방법과 본원에 기재된 방법을 조합하여 사용함으로써 합성될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 용매, 온도 및 기타의 반응 조건은 당해 분야의 숙련가에 따라 다양할 수 있다.

[0369] 이전의 구획에서 기재된 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질은 합성될 수 있거나, 예를 들면, 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)(미국 위스콘신주 밀워키) 또는 시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chemical Co.)(미국 미주리주 세인트 루이스)로 제한하지 않고 이와 같은 시판 공급원으로부터 수득할 수 있다. 본원에 기재된 화합물 및 상이한 치환체를 갖는 기타의 관련 화합물은, 예를 들면, 문헌[참조: March, ADVANCED PRGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)](이 모두가 전문이 본원에 참고로 기재되어 있음)에 기재되어 있는 바와 같이 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있는 기술 및 물질을 사용하여 합성될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 일반적인 제조방법은 당해 분야에서 공지된 반응으로부터 유도될 수 있으며, 이 반응은, 본원에서 제공된 상기 화학식에서 발견된 다양한 잔기의 도입을 위해 숙련가에 의해 인식되어 있는 바와 같이, 적합한 반응물 및 조건을 사용하여 변경될 수 있다. 하나의 지침으로서, 다음 합성 방법이 사용될 수 있다.

[0370] 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유 결합의 형성

[0371] 본원에 기재된 화합물은 다양한 친전자체 또는 친핵체를 사용하여 개질시켜 신규한 작용성 그룹 또는 치환체를 형성할 수 있다. "공유 결합 및 이의 전구체의 예"라는 명칭의 표 5는 시판되는 친전자체 및 친핵체 조합의 변형에 대한 지침으로서 사용될 수 있으며 수득되는 공유 결합 및 전구체 작용성 그룹의 선택된 예를 열거한다. 전구체 작용성 그룹은 친전자성 그룹 및 친핵성 그룹으로서 나타낸다.

[0372] [표 5]

[0373] 공유 결합 및 이의 전구체의 예

공유결합 생성물	친전자체	친핵체
카복스아미드	활성화 에스테르	아민/아닐린
카복스아미드	아실 아지드	아민/아닐린
카복스아미드	아실 할라이드	아민/아닐린
에스테르	아실 할라이드	알코올/페놀
에스테르	아실 니트릴	알코올/페놀
카복스아미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데하이드	아민/아닐린
하이드라존	알데히드 또는 케톤	하이드라진
옥심	알데히드 또는 케톤	하이드록실아민
알킬아민	알킬 할라이드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할라이드	카복실산
티오에테르	알킬 할라이드	티올
에테르	알킬 할라이드	알코올/페놀
티오에테르	알킬 설포네이트	티올
에스테르	알킬 설포네이트	카복실산
에테르	알킬 설포네이트	알코올/페놀
에스테르	무수물	알코올/페놀
카복스아미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할라이드	티올
아릴 아민	아릴 할라이드	아민
티오에테르	아지딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카복스아미드	카복실산	아민/아닐린
에스테르	카복실산	알코올
하이드라진	하이드라지드	카복실산
N-아실우레아 또는 무수물	카보디이미드	카복실산
에스테르	디아졸알칸	카복실산
티오에테르	에폭사이드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알코올/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알코올/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포르아미다이트	알코올
실릴 에테르	실릴 할라이드	알코올
알킬 아민	설포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	설포네이트 에스테르	티올
에스테르	설포네이트 에스테르	카복실산
에테르	설포네이트 에스테르	알코올
설폰아미드	설포닐 할라이드	아민/아닐린
설포네이트 에테르	설포닐 할라이드	페놀/알코올

[0374]

[0375] 보호 그룹의 용도

[0376] 기재된 반응에 있어서, 반응성 작용성 그룹, 예를 들면, 당해 반응에서 이의 원치 않는 참여를 억제하기 위해 최종 생성물에서 목적하는 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시 그룹을 보호하는 데 필수적일 수 있다. 보호 그룹은 반응성 잔기의 일부 또는 전부를 차단하고, 보호 그룹이 제거될 때까지 이러한 그룹 화학 반응에 참여하는 것을 방지하는 데 사용된다. 각각의 보호 그룹이 상이한 방식으로 제거될 수 있는 것이 바람직하다. 완전히 이종의 반응 조건하에 분할되는 보호 그룹은 구별 제거의 요건을 만족시킨다. 보호 그룹은 산, 염기 및 가수소분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 그룹은 산 불안정성이며, 가수소분해에 의해 제거할 수 있는 Cbz 그룹, 및 염기 불안정성인 Fmoc 그룹으로 보호되는 아미노 그룹의 존재하에 카복시 및 하이드록시 반응성 잔기를 보호하는 데 사용될 수 있다. 카복실산 및 하이드록시 반응성 잔기는 산 및 염기 안정성이지만 가수분해적으로 제거 가능한 카바메이트 또는 t-부틸 카바메이트와 같은 산 불안정성 그룹으로 차단된 아민의 존재하에 메틸, 에틸 및 아세틸로 제한되지 않고 이와 같은 염기 불안정성 그룹으로 차단될 수 있다.

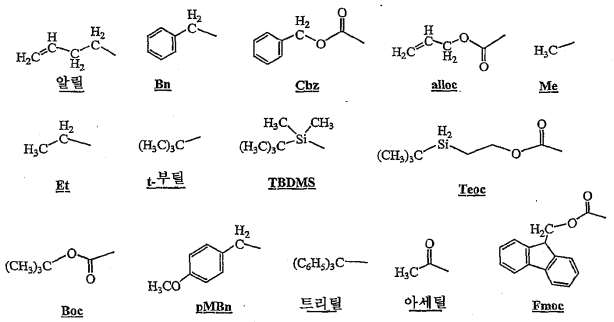
[0377] 카복실산 및 하이드록시 반응성 잔기는 또한 벤질 그룹과 같은 가수분해적으로 제거 가능한 보호 그룹으로 차단될 수 있으며, 산과 수소 결합될 수 있는 아민 그룹은 Fmoc와 같은 염기 불안정성 그룹으로 차단될 수 있다. 카복실산 반응성 잔기는 본원에 예시된 간단한 에스테르 화합물로 전환시킴으로써 보호될 수 있거나, 2,4-디메톡시벤질과 같은 산화적으로-제거 가능한 보호 그룹으로 차단될 수 있으며, 공존하는 아미노 그룹은 불화물 불안정성 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.

[0378] 알릴 차단 그룹은 산- 및 염기-보호 그룹의 존재하에 유용한데, 이는 형성제가 안정하며 금속 또는 파이-산 촉

매에 의해 후속적으로 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들면, 알릴- 차단된 카복실산은 산 불안정성 t-부틸 카바메이트 또는 염기-불안정성 아세테이트 아민 보호 그룹의 존재하에 Pd_0-촉매화 반응으로 탈보호될 수 있다.

보호 그룹의 또 다른 형태는 화합물 또는 중간체가 결합될 수 있는 수지이다. 잔류물이 수지에 결합되는 한, 작용성 그룹이 차단되며, 반응할 수 없다. 일단 수지로부터 방출되면, 작용성 그룹은 반응할 수 있다.

[0379] 전형적으로 차단/보호 그룹은 다음으로부터 선택될 수 있다:

[0380] 

[0381] 그 밖의 보호 그룹과, 보호 그룹의 생성 및 이의 제거에 적용되는 기술에 대한 상세한 설명은 전문이 참고로 본원에 인용되어 있는 문헌[참조: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994]에 기재되어 있다.

[0382] 인돌 함유 화합물은 문헌[참조: Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry" Pergamon Press, Oxford, 1986; Pindur et al., J. Heterocyclic Chem., vol 25, 1, 1987, and Robinson "The Fisher Indole Synthesis", John Wiley & Sons, Chichester, New York, 1982]에서 기재된 표준 문헌 과정을 사용하여 제조할 수 있다.

[0383] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 인돌 화합물에 대해 합성 방법의 비제한적인 실시예는 도 1에서 나타낸 반응식 I에 따라 도시되며, 여기서 4-치환된 아닐린 (I-1)은 표준 방법을 사용하여 상응하는 하이드라진(I-2)으로 전환될 수 있다. 표준 피셔-인돌화(Fisher-indolization) 조건하에 하이드라진(I-2)과 적합하게 치환된 케톤(I-3)과의 반응에 의해 인돌(I-4)가 수득된다. 인돌(I-6)은 NaH와 같은 염기의 존재하에 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF)와 같은 용매 속에서 (I-4)의 벤질 할라이드(I-5)(또는 토실레이트(OTs) 또는 메실레이트(OMs))를 사용한 N-알킬화로부터 생성된다. 인돌 환에서 5-치환체가 메톡시(즉, Z는 MeO이다)인 경우, 메틸 그룹은 CH_2Cl_2와 같은 용매 속에서, 예를 들면, BBr_3을 사용하여 표준 조건하에 제거되어 페놀(I-7)을 수득할 수 있다. 이러한 페놀은 친전자체(YX)를 사용하여 알킬화되어 알킬화된 생성물(I-8)을 제공할 수 있다. 대안으로, 인돌 환상의 5-치환체가, 예를 들면, 할라이드 또는 트리플레이트(OTf; I-7)인 경우, 유기 합성 분야의 숙련가에게 익히 공지된 표준 금속 매개된 결합된 반응을 사용하여 다양한 반응물과 결합되어 구조(I-6)의 대안의 화합물을 수득할 수 있다. 이러한 화학은 문헌[참조: Comprehensive Organometallic Chemistry II, vol 12, Pergamon, edited by Abel, Stone and Wilkinson]에 기재되어 있다. 인돌(I-6)의 Z 치환체는 표준 화학 절차를 사용하여 추가로 변경될 수 있다. 추가로, R_7 또는 R_6이 브로모 또는 요오드인 경우, 표준 가교 결합 반응은 유기 합성 분야에서 수행되는 익히 공지된 절차를 사용하여 다양한 작용성 그룹의 도입을 허용한다. 또한, R_7이 H인 경우, 특정 조건하에, nBuLi와 같은 강염기를 사용하여 위치선택적으로 리티에이트(lithiate)한 다음, 음이온을 친전자체로 축합시켜 C-2에서 치환체를 도입시킬 수 있다[참조: Hasan et al., J. Org. Chem., 46, 157-164, 1981].

[0384] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물에 대한 합성 방법의 또 다른 비제한적인 실시예는 도 2에서 반응식 II에 따라 도시된다. 하이드라진 1-2로 개시하면, 위에서 언급한 조건을 사용하여 벤질 할라이드(또는 토실레이트 또는 메실레이트; I-5)로의 N-알킬화는 하이드라진 유도체(II-1)를 제공한다. 표준 피셔 인돌화 조건을 사용하여 적합하게 치환된 케톤(I-3)과의 반응은 인돌(I-6)을 제공한다.

[0385] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물에 대한 합성 방법의 또 다른 비제한적인 실시예는 도 2에서 반응식 III에 따라 도시되며, 여기서 3-H-인돌(III-1)은 위에서 언급한 절차를 사용하여 직접 제조할 수 있거나, 대안으로, CH_2Cl_2와 같은 용매 속에서 습윤성 $AlCl_3$로 처리하여 3-티오인돌로부터 제조할 수 있다. 3-위치에서

의 기능화는 다양한 반응 및 절차를 사용하여 달성되어 광범위한 치환체의 도입을 허용할 수 있다. 단지 예로서, $AlCl_3$와 같은 루이스산의 존재하에 산 클로라이드(또는 무수물)를 사용하여 아실화하면 아실 그룹(I-6; R_6은 C(O)R'이다)의 도입이 허용된다[참조: Murakami et al., Heterocycles, v14, 1939-1941, 1980 및 본원에 인용된 참조문헌]. 단지 예로서, 적합한 용매 속에서 설펜산 클로라이드를 사용하여 (III-1)로 개시하며, R_6이 SR인 화학식 (III-2)의 화합물이 제조될 수 있다[참조: Raban, J. Org. Chem., v45, 1688, 1980]. 인돌(III-3)을 사용한 유사한 화학이 수행될 수 있거나, 대안으로, DMF 속에서 NaH와 같은 염기의 존재하에 디아릴디설파이드를 사용하여 (ff1-4)를 생성할 수 있다[참조: Atkinson et al., Synthesis, 480-481, 1988]. 루이스산(예를 들면 $Yb(OTf)_3.3H_2O$)의 존재하에 전자 결핍 올레핀과 3-H인돌(III-I) 또는 (III-3)과의 반응은 화학식 (III-2) 또는 (IH-4)(여기서, R6은 치환된 알킬 그룹이다)의 3-알킬 치환체의 도입을 허용한다[참조: Harrington and Kerr, Synlett, 1047-1048, 1996]. 대안으로, 인돌(III-3)은 가온 DMF 속에서 벤질 유도체(I-5)와 반응시켜 R_6이 치환된 벤질 그룹인 (III-4)를 수득할 수 있다[참조: Jacobs et al., J. Med. Chem., v36, 394-409, 1993].

[0386] 인돌 및 인돌-형태 화합물의 추가의 합성

[0387] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물의 인돌 또는 인돌-형 스캐폴드에 대한 합성 방법의 추가의 비제한적인 실시예는 다음을 포함하지만 이로써 제한되지 않는 다양한 인돌 합성에 대해 변경을 포함한다; 뱃초-라임그루버(Batcho-Leimgruber) 인돌 합성, 레이저트(Reissert) 인돌 합성, 헤게두스(Hegedus) 인돌 합성, 후쿠야마(Fukuyama) 인돌 합성, 스가사와(Sugasawa) 인돌 합성, 비슐러(Bischler) 인돌 합성, 가스만(Gassman) 인돌 합성, 피셔(Fischer) 인돌 합성, 제프-클링케만(Japp-Klingemann) 인돌 합성, 부흐발트(Buchwald) 인돌 합성, 바로크(Larock) 인돌 합성, 바르톨리(Bartoli) 인돌 합성, 카스트로(Castro) 인돌 합성, 헤메츠베르거(Hemetsberger) 인돌 합성, 모리-밴(Mori-Ban) 인돌 합성, 마델룽(Madelung) 인돌 합성, 네니트제스쿠(Nenitzescu) 인돌 합성 및 그 밖의 명기되지 않은 반응. 이러한 합성방법의 비제한적인 실시예는 도 3 내지 7에 도시된다.

[0388] 화합물의 추가의 형태

[0389] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 유리 염기 형태의 화합물과 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기산을 반응시킴으로써 약제학적으로 허용되는 산 부가 염(약제학적으로 허용되는 염 형태임)으로서 제조할 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등과 같은 무기 산; 및 세트산, 프로피온산, 헥산 산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴설폰산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프톤산, 살리실산, 스테아르산 및 무콘산과 같은 유기 산을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0390] 대안으로, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 유리 산 형태와 화합물과 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기를 반응시킴으로써 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염(약제학적으로 허용되는 염 형태임)으로서 제조할 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트리메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기 및 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등과 같은 무기 염기를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0391] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온 또는 알루미늄 이온; 또는 유기 염기와의 배위에 의해 대체되는 경우 형성되는 약제학적으로 허용되는 염으로서 제조할 수 있다. 또한, 기재된 화합물의 염 형태는 출발 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조할 수 있다.

[0392] 약제학적으로 허용되는 염에 대한 참조는 이의 용매 부가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비-화학량론적 양을 포함할 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과의 결정화 과정 동안에 형성될 수 있다. 용매가 물인

경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우에 알코올화물이 형성된다. 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물의 용매화물은 편리하게는 본원에 기재된 공정 동안에 제조되거나 형성될 수 있다. 단지 예로는, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물의 수화물은 편리하게는 디옥산, 테트라하이드로푸란 또는 메탄올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 제조될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 기재된 화합물 및 방법을 목적을 위해 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 생각된다.

[0393] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 무정형, 분쇄된 형태 및 나노-미립 형태를 포함하지만 이로써 제한되지 않는 다양한 형태로 존재할 수 있다. 또한, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 다형태라고도 공지된 결정질 형태를 포함한다. 다형태는 화합물의 동일한 원소 조성물의 상이한 결정 팩킹 배열을 포함한다. 다형태는 통상 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형태, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화율 및 저장 온도와 같은 다양한 인자는 단일 결정 형태가 우세하도록 야기할 수 있다.

[0394] 산화되지 않은 형태의 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 0 내지 80℃에서 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등으로 제한되지는 않은 이와 같은 적합한 불활성 유기 용매 속에서 황, 이산화황, 트리페닐 포스핀, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨, 삼염화인, 삼브롬화인 등으로 제한되지는 않은 이와 같은 환원제로 처리함으로써 화학식 G, 화학식 G-I 및/또는 화학식 G-II의 화합물의 N-옥사이드로부터 제조할 수 있다.

[0395] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 프로드러그로서 제조할 수 있다. 프로드러그는 피험자에게 투여 및 후속적인 흡수 후, 대사적 경로에 의한 전환과 같은 몇몇 과정을 통해 하나의 활성의, 또는 추가의 활성 종으로 전환되는 일반적인 약물 전구체이다. 몇몇 프로드러그는 프로드러그상에 존재하는 화학 그룹을 가지므로, 더 적은 활성을 야기하고/하거나 약물에 대해 용해도 또는 몇 가지 다른 특성을 부여한다. 일단 화학 그룹이 프로드러그로부터 분할되고/되거나 변경되면, 활성 약물이 생성된다. 프로드러그는, 몇몇 경우, 모액 약물보다 투여하기에 더욱 용이할 수 있기 때문에 흔히 유용하다. 이는, 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있지만, 모액은 아니다. 프로드러그는 모액 약물에 비하여 약제학적 조성물 속에서 개선된 용해도를 가질 수도 있다.

[0396] 프로드러그는 자리-특이 조직에 약물 전달을 향상시키기 위해 개질제로서 사용하기 위해 가역적인 약물 유도체라고 지칭될 수 있다. 현재까지 프로드러그의 디자인은 물이 주요 용매인 영역으로 표적화하기 위해 치료 화합물의 유효한 수용해능을 증가시켜 왔다[참조: Fedorak et al., Am. J. Physio!., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. ScL, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Pergamon, 1987].

[0397] 추가로, 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물의 프로드러그 유도체는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다[참조: Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985)]. 단지 예로는, 적합한 프로드러그는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 비유도체화된 화합물을 1,1-아실옥시알킬카바노클로리데이트, 파라-니트로페닐 카보네이트 등으로 제한되지 않은 이와 같은 적합한 카바밀화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 프로드러그를 생체내 대사시켜 본원에 기재된 유도체를 생성하는, 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 청구범위의 범주내에 포함된다. 실제로, 본원에 기재된 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 프로드러그일 수 있다.

[0398] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물의 방향족 환 부분상의 자리는 다양한 대사 반응을 받기 쉬우며, 따라서 단지 예로는, 할로겐과 같은, 방향족 환 구조상의 적합한 치환체의 혼입은 이러한 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나, 제거할 수 있다.

[0399] 본원에 기재된 화합물은 동위원소적으로(예를 들면, 방사능 동위원소를 사용하여) 표지될 수 있거나, 발색단 또는 형광 잔기, 생물 발광 표지 또는 화학 발광 표지의 사용을 포함하지만 이로써 제한되지 않는 또 다른 방식으로 표지될 수 있다. 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 하나 이상의 입체중심을 가질 수 있으며, 각각의 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성체성, 거

울상이성체성 및 에피머형 형태 뿐만 아니라 이들의 적합한 혼합물을 포함한다. 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 당해 화합물의 라세미 혼합물과 광학적 활성 분해제를 반응시켜 부분입체이성체성 화합물 쌍을 형성하며, 부분입체이성체를 분리시키고, 광학적으로 순수한 거울상이성체를 회수함으로써 이의 개별적인 입체이성체로서 제조할 수 있다. 거울상이성체의 분해가 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성체성 유도체를 사용하여 수행될 수 있지만, 분리성 착체가 바람직하다(예를 들면, 결정성 부분입체이성체성 염). 부분입체이성체는 독특한 물리적인 특성(예를 들면, 융점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이러한 비유사성의 이점을 얻음으로써 용이하게 분리될 수 있다. 부분입체이성체는 키랄 크로마토그라피에 의해 분리될 수 있거나, 바람직하게는, 용해도 차에 근거한 분리/분해 기술에 의해 분리될 수 있다. 이어서, 광학적으로 순수한 거울상이성체는 분해제와 함께 라세미화를 야기하지 않는 임의의 실질적인 방식에 의해 회수된다. 이의 라세미 혼합물로부터 화합물의 입체이성체의 분해에 적용되는 기술의 보다 상세한 설명은 본원에 전문이 인용되어 있는 문헌[참조: Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 밝혀질 수 있다.

[0400] 추가로, 본원에 제공된 화합물 및 방법은 기하 이성체로서 존재할 수 있다. 본원에 제공된 화합물 및 방법은 모든 시스(cis), 트랜스(trans), 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E) 및 주잠멘(zusammen)(Z) 이성체 뿐만 아니라 이의 적합한 혼합물을 포함한다. 몇몇 경우, 화합물은 토토머로서 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화학식내에서 포함되는 모든 토토머는 본원의 화합물 및 방법에 의해 제공된다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가의 양태에서, 단일 제조단계, 조합물 또는 상호전환으로부터 생성된 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체의 혼합물은 본원에 기재된 적용에 유용할 수도 있다.

[0401] 투여 경로

[0402] 적합한 투여 경로는 정맥내, 경구, 직장, 에어로졸, 비경구, 안과용, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀(otic), 비내 및 국소 투여를 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다. 또한, 단지 예로는, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사 뿐만 아니라 경막내, 직접 심실내, 복막내, 림프내 및 비내 주사를 포함한다.

[0403] 대안으로, 예를 들면, 기관 속으로 직접 화합물의 주사를 통해, 흔히 데포(depot) 제제 또는 지효성(sustained release) 제형으로, 전신 방식보다는 국소 방식으로 화합물을 투여할 수 있다. 이러한 오래 작용하는 제형은 이식(예를 들면, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 추가로, 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들면, 기관-특이 항체로 피복된 리포솜으로 약물을 투여할 수 있다. 리포솜은 기관으로 표적되고 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또한, 약물은 신속한 방출 제형의 형태로, 연장된 방출 제형의 형태로 또는 중간체 방출 제형의 형태로 제공될 수 있다.

[0404] 약제학적 조성물/제형

[0405] 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제 속으로 활성 화합물의 처리를 촉진시키는 보조제 및 부형제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존한다. 익히-공지된 기술, 담체 및 부형제의 어느 하나는 당해 분야에서 적합하고 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 조성물의 요약은 전문에 본원에 참고로 인용되어 있는 문헌[참조: Remington: Tlie Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 제7 Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999]에서 밝혀질 수 있다.

[0406] 본원에는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물이 기재되어 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물이 조합 요법에서와 같이 그 밖의 활성 성분과 혼합되는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.

[0407] 본원에서 사용되는 약제학적 조성물은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물과 그 밖의 화학적 성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 정지제, 증점제, 및/또는 부형제와의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 유기체에 화합물의 투여를 촉진시킨다. 본원에 제공된 치료방법 또는 용도를 실시함

에 있어서, 본원에 제공된 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 치료 유효량은 약제학적 조성물 속에서 치료하고자 하는 질환 또는 상태를 갖는 포유동물에게 투여된다. 바람직하게는, 포유동물은 사람이다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 피험자의 연령 및 관련 건강, 사용되는 화합물의 효능 및 그 밖의 인자에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 화합물은 단독으로 사용하거나, 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합하여 사용할 수 있다.

[0408] 정맥내 주사의 경우, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-H의 어느 하나의 화합물은 수용액, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충제, 예를 들면, 행크스(Hank's) 용액, 링거(Ringer's) 용액 또는 생리 식염 완충제 속에서 제형화될 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과하고자 하는 차단층에 적합한 침윤제가 당해 제형에서 사용된다. 이러한 침윤제는 당해 분야에서 일반적으로 공지되어 있다. 그 밖의 비경구 주사의 경우, 적합한 제형은 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충제 또는 부형제를 갖는 수성 또는 비수용액을 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다.

[0409] 경구 투여의 경우, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물은 활성 화합물과 당해 분야에서 익히 공지된 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 조합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본원에 기재된 화합물이 치료하고자 하는 환자에 의해 경구 섭취를 위해 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐제, 액체, 겔제, 시럽제, 엘릭서제, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화될 수 있게 한다.

[0410] 경구용 약제학적 제제는, 경우에 따라, 적합한 보조제를 가한 후, 하나 이상의 고체 부형제와 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물 분쇄하고, 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득할 수 있다. 적합한 부형제는, 특히 충전제, 예를 들면, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로즈 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈; 또는 그 밖의, 예를 들면: 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 칼슘 포스페이트이다. 경우에 따라, 붕해제, 예를 들면, 가교 결합된 크로스카멜로즈 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.

[0411] 당의정 코어는 적합한 피복제가 제공된다. 이 목적을 위해, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보포 겔(carbopol gel), 포리엠이엔(poryemyiene) 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 포함할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료는 상이한 조합물의 활성 화합물 투여량을 특징화하거나 확인하기 위해 정제 또는 당의정 피복제에 첨가될 수 있다.

[0412] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 압입(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 연질 밀봉 캡슐 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 압입 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예를 들면, 락토즈, 결합제, 예를 들면, 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들면, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 임의로, 안정화제와 혼합된 상태로 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 속에서 용해되거나 정지될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용 AU 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량으로 존재해야 한다.

[0413] 구강 또는 설하 투여의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제, 로젠지, 또는 겔제의 형태를 취할 수 있다. 경구 주사는 환약(bolus) 주사 또는 연속 주입을 포함할 수 있다. 주사 제형은 첨가된 방부제와 함께 단위 투여 형태로, 예를 들면, 앰플 또는 다용량 용기에서 존재할 수 있다. 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비이클에서 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀젼으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 존재할 수 있으며, 제형화제, 예를 들면, 정지제, 안정화제 및/또는 분산제를 포함할 수 있다. 비경구 투여용 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적합한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비이클은 지방 오일, 예를 들면, 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨 또는 덱스트란과 같은, 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 임의로, 현탁액은 적합한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시키는 제제를 함유함으로써, 고농축 용액의 제조를 허용할 수도 있다. 대안으로, 활성 성분은, 사용 전에, 적합한 비이클, 예를 들면, 멸균 발열원-비함유 물을 갖는 조성을 위해 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0414] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물은 국소 투여될 수 있으며 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 투약된 스틱, 발삼(balm), 크림 또는 연고와 같은 다양한 국소 투여 가능한 조성물로 제형화될 수 있다. 이러한 약제학적 화합물은 가용화제, 안정화제, 긴장성 향상제, 완충제 및 방부제를 포함할 수 있다.

[0415] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 구조를 갖는 화합물의 경구 투여에 적합한 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용할 수 있으며, 친지성 에멀젼 또는 중합체 또는 접착제에서 용해 및/또는 분산된 완충된 수용액일 수 있다. 이러한 패치는 연속성, 박동성, 또는 요구시에 약제학적 제제의 전달을 위해 구성될 수 있다. 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 보다 추가의 경피 전달은 이온영동(iontophoretic) 패치 등에 의해 성취될 수 있다. 추가로, 경피 패치는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 조절된 전달을 제공할 수 있다. 흡수율은 속도-조절 막을 사용하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔내에 트랩핑(trapping)함으로써 저하될 수 있다. 반대로, 흡수 향상제는 흡수를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 흡수 향상제 또는 담체는 피부로 통과시키기 위해 흡수 가능한 약제학적으로 허용되는 용매를 포함할 수 있다. 예를 들면, 경피 장치는 지지 구성원을 포함하는 붕대, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 연장된 시간에 걸쳐서 조절 및 예비측정된 비율로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 조절 차단제, 및 피부에 장치를 보증하기 위한 수단의 형태로 존재한다.

[0416] 흡인 투여를 위해, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물은 에어로졸, 미스트(mist) 또는 분말로서 하나의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 약제학적 조성물은 편리하게는 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 그 밖의 적합한 가스를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 살포 태위(aerozol spray presentation)의 형태로 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 밸브를 제공하여 계량된 양을 전달함으로써 측정될 수 있다. 단지 예로는, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 제형화될 수 있으며, 락토즈 또는 전분과 같은 적합한 분말 염기 및 화합물의 분말 혼합물을 함유한다.

[0417] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물은 관장제, 직장 겔, 직장 발포체, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제, 또는 통상의 좌제 염기, 예를 들면, 코코아 버터 또는 그 밖의 글리세라이드를 포함하는 정체 관장제, 뿐만 아니라 합성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, PEG 등과 같은 직장 조성물에서 제형화될 수도 있다. 조성물의 좌제 형태에서, 임의로 코코아 버터와 조합된 상태의 지방산 글리세라이드의 혼합물로 제한되지 않은, 이와 같은 저용융 왁스가 먼저 용융된다.

[0418] 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 처리를 촉진시키는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적합한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존한다. 익히-공지된 기술, 담체 및 부형제의 어느 하나는 당해 분야에서 적합하고 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들면, 단지 예로는, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 균질화(levigating), 에멀젼화, 캡슐화, 트랩핑화 또는 압축 공정에 의해 통상의 방식으로 제조할 수 있다.

[0419] 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제, 및 유리산 또는 유리 염기 형태, 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 활성 성분으로서의 본원에 기재된 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약제학적 조성물은 N-옥사이드, 결정성 형태(다형태라고도 공지됨), 뿐만 아니라 동일한 형태의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사 산물의 용도를 포함한다. 몇몇 경우, 화합물은 토토머로서 존재할 수 있다. 모든 토토머는 본원에 기재된 화합물의 범주내에 포함한다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과 함께 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 기재되는 것으로 생각된다. 또한, 약제학적 조성물은 그 밖의 의약용 또는 약제학적 제제, 담체, 보조제, 예를 들면, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 에멀젼제, 용액 촉진제, 삼투 압력 조절용 염, 및/또는 완충제를 포함할 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 그 밖의 치료적으로 유용한 물질을 포함할 수도 있다.

[0420] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조방법은 화합물을 하나 이상의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체로 제형화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성함을 포함한다. 고체 조성물은 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카셰(cachet) 및 좌제를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해되는 용액, 화합물을 포함하는 에멀젼, 또는 리포솜을 포함하는 용액, 마이셀(micelle), 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 나노입자를 포함한다. 반고체 조성물은 겔제, 현탁액 및 크림제를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 조성물은 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전에 액체에서 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로, 또는 에멀젼으로서 존재할 수 있다. 이러한 조성물은 미량의 비독성 보조 물질, 예를 들면, 습윤제 또는 에멀젼제, pH 완충제 등을 포함할 수도 있다.

[0421] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 조성물은 예시적으로 제제가 용액, 현탁액 또는 둘 다 속에 존재하는 액체 형태를 취할 수 있다. 전형적으로, 조성물이 용액 또는 현탁액으로서 투여되는 경우, 제제의 제1 부분은 용액 속에 존재하며, 제제의 제2 부분은 미립 형태로 액체 매트릭스에서 현탁액 속에 존재한다. 몇몇 양태에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함할 수 있다. 그 밖의 양태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0422] 유용한 수성 현탁액은 하나 이상의 중합체를 정지제로서 포함할 수도 있다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예를 들면, 셀룰로즈성 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 및 수불용성 중합체, 예를 들면, 가교 결합된 카복실 함유 중합체를 포함한다. 유용한 조성물은, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈, 카보머(carbomer)(아크릴산 중합체), 폴리메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필(polycarbophil), 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 덱스트란으로부터 선택된 점액접착제(mucoadhesive) 중합체를 포함할 수도 있다.

[0423] 유용한 조성물은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 용해도에 도움을 주기 위해 가용화제를 포함할 수도 있다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 미셀 용액 또는 당해 제제의 참 용액(true solution)의 형성을 야기하는 제제를 포함한다. 특정한 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들면, 폴리소르베이트 80은 가용화제, 안과학적으로 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르로서 유용할 수 있다.

[0424] 유용한 조성물은 산, 예를 들면 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예를 들면, 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예를 들면, 시트레이트/덱스트로즈, 나트륨 비카보네이트 및 암모늄 클로라이드를 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함할 수도 있다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는 데 요구되는 양으로 포함된다.

[0425] 유용한 조성물은 조성물의 삼투압을 허용되는 범위로 되게 하는 데 요구되는 양의 하나 이상의 염을 포함할 수도 있다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 중아황산염 음이온을 갖는 것을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0426] 그 밖의 유용한 조성물은 미생물 활성을 억제하도록 하나 이상의 방부제를 포함할 수도 있다. 적합한 방부제는 수은 함유 물질, 예를 들면, 메르펜(merfen) 및 티오머살(thiomersal); 안정화된 이산화염소; 및 4급 암모늄 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0427] 그 밖의 유용한 조성물은 물리적인 안정성을 향상시키거나 또는 그 밖의 목적을 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 옥트옥시놀(octoxynol) 10 또는 옥트옥시놀 40을 포함한다.

[0428] 추가의 유용한 조성물은 필요한 경우, 화학적 안정성을 향상시키기 위해 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 적합한 항산화제는 단지 예로는, 아스코르브산 및 나트륨 메타비설파이트를 포함한다.

[0429] 수성 현탁액 조성물은 단일-용량의 재밀폐 가능하지 않은 용기에 포장될 수 있다. 대안으로, 다용량의 재밀폐 가능한 용기가 사용될 수 있으며, 이 경우 조성물에 방부제를 포함하는 것이 전형적이다.

[0430] 대안으로, 소수성 약제학적 화합물용의 그 밖의 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀젼은 소수성 약물용의 비이클 또는 담체의 전달에 대한 익히 공지된 예이다. 통상, 더 큰 독성을 무릅쓰고라도, N-메틸피롤리돈과 같은 특정의 유기 용매가 사용될 수도 있다. 추가로, 당해 화합물은 치료제를 함유하는 고형물 소수성 중합체의 반투성 매트릭스와 같은 지효성 시스템을 사용하여 전달될 수도 있다. 다양한 지효성 물질은 확립되어 왔으며 당해 분야의 숙련가에 의해 익히 공지되어 있다. 지효성 캡슐은 이의 화학적 특성에 따라, 100일 이상에 걸쳐서 수 주 동안 화합물을 방출시킬 수 있다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 사용될 수 있다.

[0431] 본원에 기재된 모든 제형은 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 그 밖의 일반적인 안정화제로부터 유리할 수 있다. 이러한 안정화제의 예는 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다: (a) 글리세롤 약 0.5% 내지

약 2중량/용적%, (b) 메티오닌 약 0.1% 내지 약 1중량/용적%, (c) 모노티오글리세롤 약 0.1% 내지 약 2중량/용적%, (d) EDTA 약 1mM 내지 약 10mM, (e) 아스코르브산 약 0.01% 내지 약 2중량/용적%, (f) 폴리소르베이트 80 0.003% 내지 약 0.02중량/용적%, (g) 폴리소르베이트 20 0.001% 내지 약 0.05중량/용적%, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 덱스트란 설페이트, (k) 사이클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 그 밖의 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예를 들면, 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합물.

[0432] 투여방법 및 처리방식

[0433] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태 치료용 약제의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 이러한 치료를 필요로 하는 피험자에서 본원에 기재된 질환 또는 상태를 치료하는 방법은 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 N-옥사이드, 약제학적 활성 대사 산물, 약제학적으로 허용되는 프로드러그, 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물을 함유하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 당해 피험자에게 투여하는 것과 관련된다.

[0434] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물을 예방적 및/또는 치료학적 치료를 위해 투여할 수 있다. 치료학적 적용에서, 조성물을 이미 질환 또는 상태를 앓고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 정지하는데 충분한 양으로 투여한다. 이러한 용도를 위해 유효한 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 이전 치료, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 좌우될 수 있다. 이러한 치료학적 유효량을 일반적인 실험(이에 제한되는 것은 아니지만, 용량 단계적 확대 임상적 시도를 포함함)으로 결정하는 것은 당해 기술분야의 숙련가들에게 잘 공지되어 있다.

[0435] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 이에 민감하거나 그렇지 않으면 특정한 질환, 장애 또는 상태와 같은 위험한 상태에 있는 환자에게 투여한다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정밀한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 이러한 예방적 유효량을 일반적인 실험(예를 들면, 용량 단계적 확대 임상적 시도를 포함함)으로 결정하는 것은 당해 기술분야의 숙련가들에게 잘 공지되어 있다. 환자에 사용되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 중증도 및 질환, 장애 또는 상태의 경과, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 좌우될 수 있다.

[0436] 환자의 상태가 개선되지 않는 경우, 의사의 판단에 따라 화합물의 투여는 만성적으로, 즉, 환자의 수명 기간 동안을 포함하여 연장된 기간 동안 투여되어 환자의 질환 또는 상태를 개선시키거나 그렇지 않으면 조절하거나 제한할 수 있다.

[0437] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 판단에 따라 화합물의 투여는 계속적으로 제공될 수 있고, 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 특정한 시간 기간 동안 일시적으로 중지될 수 있다(즉, "약물 휴지"). 약물 휴지의 기간은 2일 내지 1년으로 다양할 수 있고, 단지 예의 방법으로, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 포함한다. 약물 휴지 동안 용량 감소는 10% 내지 100%일 수 있고, 단지 예의 방법으로 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함한다.

[0438] 환자의 상태가 개선되면, 유지 용량이 필요한 경우 투여된다. 결과적으로, 투여의 용량 또는 횟수, 또는 이들 둘 다는 증상의 기능으로서 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준까지 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 재발시 장기간 기준에 따라 간헐적 치료를 요구할 수 있다.

[0439] 이러한 양에 상응할 수 있는 제공되는 제제의 양은 인자, 예를 들면, 특정한 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 피험자 또는 치료가 필요한 숙주의 특성(예를 들면, 체중)에 좌우되어 변할 수 있지만, 그럼에도 불구하고 투여되는 특정한 제제, 투여 경로, 치료될 상태, 및 피험자 또는 치료될 숙주를 포함하는 경우를 둘러싼 특정한 환경에 따라 당해 기술분야에 공지된 방법으로 일상적으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로 성인 사람 치료에 사용되는 용량은 통상적으로 1일당 0.02-5000mg, 바람직하게는 1일당 1-1500mg의 범위일 수 있다. 목적하는 용량은 용이하게 단일 용량 또는 동시에(또는 단기간 동안) 또는 적합한 간격, 예를 들면, 1일 2회, 3회, 4회 이상의 낮은 용량으로 투여되는 분리된 용량으로 존재할 수 있다.

[0440] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 정확한 용량의 단일 투여용으로 적합한 단위 용량형일 수 있다. 단위 용량형에서, 제형은 하나 이상의 화합물의 적합한 정량을 포함하는 단위 용량으로 분리된다. 단위 용량은 제형의 정

확한 정량을 포함하는 패키지 형태일 수 있다. 비제한적인 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 바이알 또는 앰플 중 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단일-용량의 다시 밀폐시킬 수 없는 용기에 포장될 수 있다. 대안적으로, 다중-용량의 다시 밀폐시킬 수 있는 용기는 조성물 중 보존제를 포함하는 것을 통상적으로 사용할 수 있다. 단지 예의 방법으로, 비경구 주사용 제형은, 이에 제한되는 것은 아니지만 앰플, 또는 첨가된 보존제를 포함하는 다중-용량 용기를 포함하는 단위 용량형으로 존재할 수 있다.

[0441] 화학식 G, 화학식 G-I 및 화학식 G-II의 화합물에 적합한 적합한 일일 용량은 약 0.01 내지 2.5mg/체중kg이다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 사람을 포함하는 보다 큰 포유동물에서 지시된 일일 용량은 약 0.5mg 내지 약 100mg의 범위이고, 용이하게 이에 제한되는 것은 아니지만, 1일 4회 이하 또는 증가된 방출 형태를 포함하는 분리된 용량으로 투여된다. 경구 투여용 적합한 단위 용량형은 약 1 내지 50mg 활성 성분을 포함한다. 상기 범위는 거의 제안되지 않는데, 이는 개별 치료 방식의 경우 변수의 수가 많고, 이러한 추천되는 값으로부터 상당한 편차는 통상적이지 않기 때문이다. 이러한 용량은 사용되는 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 상태, 투여 방법, 개체 피험자의 요구, 치료될 질환 또는 상태의 중증도, 및 종사자의 판단에 제한되지 않는 여러가지 변수에 의존하여 변할 수 있다.

[0442] 이러한 치료학적 방식의 독성 및 치료학적 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서 이에 제한되는 것은 아니지만, LD_{50}(개체군 50%의 용량 치사) 및 ED_{50}(개체군 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)의 측정을 포함하는 표준 약리학적 과정에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료학적 효과 사이의 용량 비는 치료학적 인덱스이고, LD_{50} 내지 ED_{50}의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료학적 인덱스를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이타는 사람에서 사용하기 위한 용량 범위를 제형화하는데 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 최소량의 독성을 갖는 ED_{50}을 포함하는 순환 농도 범위내에 있다. 용량은 사용되는 용량형 및 사용되는 투여 경로에 좌우되어 이러한 범위내일 수 있다.

[0443] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태를 예방 및/또는 치료하기 위한 FLAP 조정제의 용도

[0444] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 치료는 FLAP의 활성을 조절하도록 설계된다. 이러한 조절은 단지 예의 방법으로, FLAP 활성을 억제하거나 길항하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, FLAP 억제제는 개체에서 류코트리엔의 합성을 감소시키기 위해 또는 가능한 경우, FLAP mRNA 또는 FLAP mRNA의 특정한 접합 변수의 발현 또는 이용가능성을 하향조절하거나 감소시키기 위해 투여될 수 있다. 선천적 FLAP mRNA 또는 특정한 접합 변수의 발현 또는 이용가능성의 하향조절 또는 감소는 불완전한 핵산 또는 특정한 접합 변수의 발현 또는 활성을 최소화시킬 수 있고, 이에 따라 불완전한 핵산 또는 특정한 접합 변수의 충돌을 최소화시킬 수 있다.

[0445] 하나의 양태에 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 과정을 치료, 예방, 역전, 정지시키거나 느리게하는, 또는 임상적으로 증명되는 경우, 환자에게 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 투여하여 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태에 관련되거나 연관된 증상을 치료하는 조성물 및 치료방법이다. 피험자는 이미 투여시에 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태를 갖고 있거나, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태가 발달될 위험이 있다. 피험자에서 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 증상은 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 결정될 수 있고, 표준 텍스트북에 기재되어 있다.

[0446] 포유동물에서 5-리폭시게나제 활성화 단백질의 활성은 직접적으로 또는 간접적으로 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 (1회 이상) 투여하여 조절될 수 있다. 이러한 조절은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 5-리폭시게나제 활성화 단백질의 활성을 감소 및/또는 억제하는 것을 포함한다. 또한, 포유동물에서 류코트리엔의 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 (1회 이상) 투여하여 감소 및/또는 억제함을 포함하여 조절할 수 있다. 이러한 조절은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 5-리폭시게나제 활성화 단백질의 활성을 감소 및/또는 억제하는 것을 포함한다.

[0447] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 예방 및/또는 치료는 포유동물에게 1회 이상 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 투여함을 포함할 수 있다. 예의 방법으로, 염증 질환 또는 상태의 예방 및/또는 치료는 포유동물에게 1회 이상 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 투여함을 포함할 수 있다. 유효량의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 방법에 의해 치료될 수 있는 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 골 질환 및 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 피부과 질환 또는 장애, 눈 질환 또는 장애, 암 및 다른 증식성 질환 또는 장애, 호흡기 질환 및 장애, 및 비-암성 장애를 포함한다.

[0448] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법은 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 호흡기 질환을 치료하는 방법이다. 예의 방법으로 호흡기 질환은 천식일 수 있다[참조: Riccioni et al., Ann. Clin. Lab. Sd., v34, 379-387 (2004)]. 또한, 호흡기 질환은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 성인호흡곤란 증후군 및 알레르기성 (외인) 천식, 비-알레르기성 (내인) 천식, 급성 중증 천식, 만성 천식, 임상적 천식, 야간 천식, 알레르기항원-유도된 천식, 아스피린-민감성 천식, 운동-유도된 천식, 등탄산 과다호흡, 소아-발병 천식, 성인-발병 천식, 기침-변수 천식, 직업성 천식, 스테로이드 내성 천식, 계절 천식, 알레르기성 비염, 혈관 반응, 내독소 쇼크, 섬유발생, 폐 섬유증, 알레르기성 질환, 만성 염증, 및 성인호흡곤란 증후군을 포함할 수 있다.

[0449] 단지 예의 방법으로, 이러한 치료방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환을 치료하기 위한 방법이 포함된다. 또한, 만성 폐쇄성 폐질환은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 만성 기관지염 또는 폐기종, 폐 고혈압, 간질폐 섬유증 및/또는 기도 염증 및 낭성 섬유증을 포함한다.

[0450] 단지 예의 방법으로, 이러한 치료방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 질환 또는 상태에서 증가된 점막 분비 및/또는 부종을 예방 및 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0451] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 혈관수축, 아테롬성 동맥경화증 및 이의 휴유증 심근 허혈, 심근경색증, 대동맥류, 혈관염 및 뇌졸증을 예방 또는 치료하기 위한 방법이 포함된다[참조: Jala et al., Trends in Immunol, v25, 315-322(2004) and Mehrabian et al., Curr. Opin. Lipidol, v14, 447-457 (2003)].

[0452] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 심근 허혈 및/또는 내독소 쇼크 후 심장 재관류 손상을 감소시키기 위한 방법이 포함된다.

[0453] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 포유동물에서 혈관의 협착을 감소시키기 위한 방법이 포함된다.

[0454] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 혈압상승을 낮추거나 예방하는 방법이 포함된다.

[0455] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 호산구 및/또는 호염기구 및/또는 가지세포 및/또는 중성구 및/또는 단핵세포 점증을 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0456] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는, 예의 방법으로, 골감소증, 골다공증, 파제트 질환, 암 및 다른 질환과 같은 질환 또는 상태를 포함하는 이상 뼈 재형성, 손실 또는 증가를 예방 또는 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0457] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 눈 염증 및 알레르기성 결막염, 봄철 각막결막염, 및 유두상 결막염을 치료하기 위한 방법이 포함된다[참조: Lambiase et al., Arch. Opthalmol., v121, 615-620 (2003)].

[0458] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 CNS 장애를 예방하기 위한 방법이 포함된다. CNS 장애는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 다중 경화증, 파킨슨질환, 알츠하이머질환, 뇌졸증, 대뇌 허혈, 망막 허혈, 수술후 인지 기능부전, 편두통, 말초 신경병증/신경병증 통증, 척수 손상, 대뇌 부종 및 두부 손상을 포함한다.

[0459] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법이 포함된다. 이러한 형태의 암은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 췌장암 및 다른 고형 또는 혈액학적 종양을 포함할 수 있다[참조: Poff and Balazy, Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, v3, 19-33 (2004) and Steele et al., Cancer Epidemiology & Prevention, v8, 467-483 (1999)].

[0460] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 내독소 쇼크 및 패혈 쇼크를 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0461] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 류마티스관절염 및 골관절염을 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0462] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 증가된 GI 질환을 치료하기 위한 방법이 포함된다. 이러한 GI 질환은, 단지 예의 방법으로, 염증성 장질환(IBD), 결장염 및 크론병을 포함한다.

[0463] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 염증을 감소시키거나, 동시에 또한 이식 거부를 예방하거나, 종양을 예방 또는 치료하거나, 상처의 치유를 가속화하기 위한 방법이 포함된다.

[0464] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 이식된 기관 또는 조직에서 거부 또는 기능부전을 예방 또는 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0465] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 II형 당뇨병을 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0466] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 피부의 염증성 반응을 치료하기 위한 방법이 포함된다. 이러한 피부의 염증성 반응은, 예의 방법으로, 건선, 피부염, 접촉피부염, 습진, 두드러기, 장미증, 상처 치유 및 흉터형성을 포함한다. 또다른 양태에서, 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 피부, 관절, 또는 다른 조직 또는 기관에서 건선 병변을 감소시키기 위한 방법이다,

[0467] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 단지 예의 방법으로, 간질 방광염을 포함하는 방광염을 치료하기 위한 방법이 포함된다.

[0468] 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 예방/치료 방법에 유효량의 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 포유동물에게 1회 이상 투여함을 포함하는 대사 증후군, 예를 들면, 가족성지중해열을 치료하기 위한 방법을 포함한다.

[0469] 병용 치료

[0470] 특정한 경우, 하나 이상의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 다른 치료학적 제제와 배합하여 투여하는 것이 적합할 수 있다. 단지 예의 방법으로, 본원의 화합물 중 하나를 받는 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 염증인 경우, 소염제를 초기 치료학적 제제와 배합하여 투여하는 것이 적합할 수 있다. 또는, 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료학적 효과는 보조제의 투여에 의해 증가된다(즉, 보조제 자체로 최소한의 치료학적 이익을 가질 수 있지만, 다른 치료학적 제제와 배합하여, 전체 치료학적 이익이 환자에서 증가된다). 또한, 단지 예의 방법으로, 환자가 경험하는 이익은 본원에 기재된 화합물 중 하나를 또한 치료학적 이익을 갖는 다른 치료학적 제제(치료학적 방식을 또함 포함함)와 투여하여 증가될 수 있다. 단지 예의 방법으로, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 투여와 관련된 천식 치료에서, 증가된 치료학적 이익은 또한 환자에게 다른 치료학적 제제 또는 천식 치료를 제공하여 수득될 수 있다. 어떤 경우, 치료될 질환, 장애 또는 상태에 상관없이, 환자가 경험하는 전체 이익은 단순히 2개의 치료학적 제제의 부가일 수 있거나, 환자는 상승적 이익을 경험할 수 있다.

[0471] 치료학적-유효 용량이 약물이 사용되는 치료 조합에서 다양할 수 있다는 것은 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 약물의 치료학적-유효 용량 및 병용 치료 방식에 사용되는 다른 제제를 실험적으로 결정하는 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 규칙적(metronomic) 용량의 사용, 즉, 독성 부작용을 최소화하기 위해 보다 빈번한 낮은 용량을 제공하는 것은 문헌에 광범위하게 기재되어 있다. 병용 치료 방식은 본원에 기재된 FLAP 또는 5-LO 억제제의 투여가 상기한 제2 제제로 치료하기 전후 또는 동안 개시되거나 제2 제제로 치료하는 동안 또는 제2 제제로 치료한 후 까지 계속되는 치료 방식을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 FLAP 또는 5-LO 억제제 및 배합에 사용되는 제2 제제가 동시에 또는 상이한 시간 및/또는 치료 기간 동안 감소 또는 증가된 간격으로 투여되는 치료를 포함한다. 병용 치료는 또한 환자의 임상적 관리를 원조하기 위해 다양한 시간에서 시작하고 정지하는 주기적 치료를 포함한다. 예를 들면, 병용 치료에서 본원에 기재된 FLAP 또는 5-LO 억제제는 격주로 감소시키고 추가로 적합한 경우 감소시켜 치료의 발병시에 1주마다 투여할 수 있다.

[0472] 병용 치료용 조성물 및 방법은 본원에 제공된다. 하나의 양태에 따라서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태를 치료하는데 사용된다. 다른 양태에 따라, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 호흡기 질환을 치료하는 데 사용되고, FLAP 억제제를 사용한 치료가 특히 천식을 지시하는 경우, 피험자에서 기관지확장을 유도한다. 하나의 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 혈관 염증-유도된 장

애를 앓는 피험자를 치료하는데 사용된다. 하나의 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 심근경색증(MI)을 앓는 피험자를 치료하는데 사용된다.

[0473] 본원에 기재된 병용 치료는 본원에 기재된 FLAP 억제제의 공-작용으로부터 유익한 효과 및 동시 치료를 제공하기 위해 의도된 특정한 치료 방식의 일부로서 사용될 수 있다. 안정이 요구되는 상태(들)를 치료, 예방, 또는 개선시키기 위한 용량 방식은 다양한 인자에 따라 변할 수 있는 것으로 이해된다. 이들 인자는 고통받는 피험자의 호흡기 장애의 형태 및 기관지확장의 형태, 뿐만 아니라, 연령, 체중, 성별, 식이, 및 피험자의 의학적 상태를 포함한다. 따라서, 실질적으로 사용되는 용량 방식은 광범위하게 다양할 수 있고, 이에 따라 본원에 기재된 용량 방식은 변할 수 있다.

[0474] 본원에 기재된 병용 치료의 경우, 공투여된 화합물의 용량은 물론 사용되는 공-약물의 형태, 치료될 질환 또는 상태 등에 사용되는 특정한 약물에 좌우되어 변할 수 있다. 또한, 하나 이상의 생물학적 활성제와 공투여되는 경우, 본원에 제공된 화합물은 생물학적 활성제(들)와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 담당 의사는 단백질을 생물학적 활성제(들)와 배합한 투여를 적합한 순서로 결정할 수 있다.

[0475] 어떤 경우, 다중 치료학적 제제(본원에 기재된 화합물 중 하나에 존재함)는 임의의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 다중 치료학적 제제는 단일, 동일형으로 또는 다중 형태(단지 예의 방법으로, 단일 알약 또는 2개의 개별적인 알약)로 제공될 수 있다. 치료학적 제제 중 하나를 다중 용량에 제공할 수 있거나, 또는 이들 둘 다를 다중 용량으로서 제공할 수 있다. 동시 투여가 아닌 경우, 다중 용량 사이의 시간은 0주 이상 4주 미만으로 다양할 수 있다. 또한, 병용 방법, 조성물 및 제형은 단지 2개의 제제의 사용에 제한되지 않고; 다중 치료학적 배합의 사용이 또한 계획된다.

[0476] 또한, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물은 또한 추가의 또는 상승적 이익을 환자에게 제공할 수 있는 과정과 조합하여 사용될 수 있다. 단지 예의 방법으로, 환자는 본원에 기재된 방법에서 치료학적 및/또는 예방적 이익을 발견할 것을 기대하고, 여기서, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 약제학적 조성물 및/또는 다른 치료제와의 배합물은 개체가 특정한 질환 또는 상태에 상호관련되는 것으로 공지된 돌연변이 유전자의 담체인지 아닌지 결정하는 유전학적 시험으로 배합된다.

[0477] 본원에 기재된 화합물, 및 병용 치료는 질환 또는 상태의 발병 동안 또는 전후에 투여될 수 있고, 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 기간은 다양할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 예방제제로서 사용될 수 있고, 상태 또는 질환을 발달시키는 경향이 있는 피험자에게 질환 또는 상태의 발병을 예방하기 위해 연속적으로 투여될 수 있다. 화합물 및 조성물을 피험자에게 증상의 발병 동안 또는 가능한 직후에 투여할 수 있다. 화합물의 투여는 증상의 발병의 처음 48시간 내에, 바람직하게는 증상의 발병의 처음 48시간 내에, 보다 바람직하게는 증상의 발병의 처음 6시간 내에, 가장 바람직하게는 증상의 발병의 3시간 내에 개시될 수 있다. 초기 투여는 실질적 경로, 예를 들면, 정맥내 주사, 덩어리 주사, 5분 내지 약 5시간 동안 주입, 알약, 캡슐, 경피 패치, 구강 전달 등, 또는 이의 조합을 통해 할 수 있다. 화합물은 바람직하게는 질환 또는 상태의 발병이 검출되거나 의심된 후 실질적으로 바로 질환의 치료에 필요한 시간 기간 동안, 예를 들면, 약 1개월 내지 약 3개월 동안 투여된다. 치료 기간은 각 피험자에 따라 다양하고, 기간은 공지된 기준을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들면, 당해 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 2주, 바람직하게는 약 1개월 내지 약 5년, 보다 바람직하게는 약 1개월 내지 약 3년 동안 투여될 수 있다.

[0478] 예의 방법으로, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 류코트리엔 합성 경로에서 동일한 또는 다른 지점에서 작용하는 류코트리엔 합성의 억제제 또는 류코트리엔 수용체 길항제와 배합한 요법은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태를 치료하는데 특히 유용한 것으로 증명될 수 있다. 또한, 예의 방법으로, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 염증의 억제제와 배합한 요법은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태를 치료하는데 특히 유용한 것으로 증명될 수 있다.

[0479] 소염제

[0480] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아르트로텍, 아사콜, 아루랄글란, 아줄피딘, 데이프로, 에토돌락, 폰스탄, 살로팔크, 및 솔루메드롤; 비스테로이드성 소염제, 예의 방법으로, 아스피린(Bayer™, Bufferin™), 인도메타신(Indocin™), 로페콕시브(Vioxx™), 셀레콕시브(Celebrex™), 발데콕시브(Bextra™), 디클로페낙, 에

토돌락, 케토프로펜, 요오딘, 모빅, 나부메톤, 나프록센, 피록시캄; 및 코르티코스테로이드, 예의 방법으로, 셀레스톤, 프레드니손, 및 델타손을 포함하는 소염제와 배합하여 환자에게 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 투여함을 포함한다. 이에 따라, 코르티코스테로이드는 직접적으로 류코트리엔 생성을 억제하지 않지만, 스테로이드와의 공투여는 추가의 소염성 이익을 제공할 수 있다.

[0481] 예의 방법으로, 천식은 폐 호산구증가증 및 기도 과민반응성을 특징으로 하는 만성 염증이다[참조: Zhao et al., Proteomics, July 4, 2005]. 천식 환자에서, 류코트리엔은 비만 세포, 호산구, 및 호염기구로부터 방출된다. 류코트리엔은 기도 평활근의 수축, 혈관 투과성 및 점액 분비의 증가에 관련되고, 천식성 기도에서 염증성 세포를 유인하고 활성화시키는 것으로 보고된다[참조: Siegel et al., ed., Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular and Medical Aspects, Sixth Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999]. 따라서, 본원에 기재된 다른 양태에서, 호흡기 질환의 치료 방법은 환자에게 소염제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제의 투여를 포함한다.

[0482] 류코트리엔 수용체 길항제

[0483] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법은 이에 제한되는 것은 아니지만, $CysLT_1/CysLT_2$ 이중 수용체 길항제 및 $CysLT_1$ 수용체 길항제를 포함하는 류코트리엔 수용체 길항제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 환자에게 투여함을 포함한다. 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법은 환자에게 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 $CysLT_1/CysLT_2$ 이중 수용체 길항제와 배합하여 투여함을 포함한다. $CysLT_1/CysLT_2$ 이중 수용체 길항제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, BAY u9773[참조: Cuthbert et al., EP 00791576(1997년 8월 27일에 공개됨)], DUO-LT[참조: Galczenski et al., D38, Poster F4 presented at American Thoracic Society, May 2002 and Tsuji et al., Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003]을 포함한다. 특정한 환자의 경우, 이러한 병용 치료에 사용하는 가장 적합한 제형 또는 방법은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 장애 형태, FLAP 억제제가 장애를 치료하는데 작용하는 기간 및 $CysLT_1/CysLT_2$ 이중 수용체 길항제가 CysLT 수용체 활성을 억제하는데 작용하는 기간에 좌우될 수 있다. 단지 예의 방법으로, 이러한 병용 치료는 호흡기 장애를 앓는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0484] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법은 환자에게 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 $CysLT_1$ 수용체 길항제와 배합하여 투여함을 포함한다. $CysLT_1$ 수용체 길항제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 자피르루카스트("Accolate™"), 몬텔루카스트("Singulair™"), 프란쿠라스트("Onon™"), 및 유도체 또는 이의 유사체를 포함한다. 이러한 배합물은 호흡기 장애를 포함하는 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0485] 본원에 기재된 FLAP 또는 5-LO 억제제의 $CysLT_1$ 수용체 길항제 또는 이중 $CysLT_1/CysLT_2$ 수용체 길항제와의 공-투여는 FLAP 또는 5-LO 억제제 또는 $CysLT_1R$ 길항제 단독의 투여로부터 유도된 이익 이상의 치료학적 이익을 가질 수 있다. 류코트리엔 생성의 실질적인 억제가 목적하지 않는 효과를 갖는 경우, $CysLT_1$ 수용체의 블록 및/또는 이중 $CysLT_1/CysLT_2$ 수용체 블록과 결합된 전염증성 LTB_4 및 시스테이닐 류코트리엔의 효과의 완화를 통한 이러한 경로의 부분 억제는 실질적인 치료학적 이익을, 특히 호흡기 질환에서 수득할 수 있다.

[0486] 다른 병용 치료

[0487] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환, 예를 들면, 암을 포함하는 증식성 장애의 치료방법은 알렘투주마브, 아르제닉 트리옥사이드, 아스파라기나제(페길레이트화 또는 비-페길레이트화된), 베바시주마브, 세툭시마브, 백금-계 화합물, 예를 들면, 시스플라틴, 클라드리빈, 다우노루비신/독소루비신/이다루비신, 이리노테칸, 플루다라빈, 5플루오로우라실, 겜투주마브, 메토트렉세이트, Paclitaxel™, 탁솔, 테모졸로마이드, 티오구아닌, 또는 호르몬을 포함하는 약물의 부류(안티에스트로겐, 안티안드로겐, 또는 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체), 인터페론, 예를 들면, 알파 인터페론, 질소 머스타드, 예를 들면, 부술판 또는 멜팔란 또는 메클로르에타민, 레티노이드, 예를 들면, 트레티노인, 토포아이소머라제

억제제, 예를 들면, 이리노테칸 또는 토포테칸, 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, 게피니티니브 또는 이마티니브로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제, 또는 알로푸리놀, 필그라스팀, 그라니세트론/온단세트론/팔로노세트론, 드로나비놀을 포함하는 치료에 의해 유도된 징후 또는 증상을 치료하기 위한 제제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 환자에게 투여함을 포함한다.

[0488] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법, 예를 들면, 이식된 기관 또는 조직 또는 세포의 치료는 아자티오프린, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 다클루지마브, 미코페놀레이트 모페틸, OKT3, 라파마이신, 타크롤리무스, 티모글로불린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 환자에게 투여함을 포함한다.

[0489] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환, 예를 들면 아테롬성 동맥경화증의 치료방법은 HMG-CoA 리덕타제 억제제(예를 들면, 락톤화되거나 디하이드록시 오픈 산 형태 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 에스테르의 스타틴, 이에 제한되는 것은 아니지만 로바스타틴; 심바스타틴; 디하이드록시 오픈-산 심바스타틴, 특히 이의 암모늄 또는 칼슘 염을 포함함; 프라바스타틴, 특히 이의 나트륨 염; 플루바스타틴, 특히 이의 나트륨 염; 아토르바스타틴, 특히 이의 칼슘 염; 니스바스타틴, 또한 NK-104; 로수바스타틴으로 언급됨); 지질-변경 효과 및 다른 약리학적 활성을 갖는 제제; HMG-CoA 신타제 억제제; 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 에제티마이브; 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제, 예를 들면 JTT-705 및 CP529, 414; 스쿠알렌 에폭시다제 억제제; 스쿠알렌 신타제 억제제(또한 스쿠알렌 신타제 억제제로서 공지됨); 아실-공효소 A: 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제(ACAT) 억제제, ACAT-1 또는 ACAT-2의 선택적 억제제 뿐만 아니라 ACAT-1 및 -2의 이중 억제제를 포함함; 미세소체 트리글리세라이드 전달 단백질(MTP) 억제제; 프로부콜; 니아신; 담즙산 제거제; LDL(저밀도 지단백) 수용체 유도체; 혈소판 응집 억제제, 예를 들면 글리코단백질 IIb/IIIa 피브리노겐 수용체 길항제 및 아스피린; 사람 퍼옥시좀 증식자 활성화된 수용체 감마(PPARγ) 작용제, 통상적으로 글리타존, 예를 들면 트로글리타존, 피오글리타존 및 로시글리타존로 언급된 화합물 및 티아졸리딘디온으로 공지된 구조 부류내에 포함된 화합물 뿐만 아니라 티아졸리딘디온 구조 부류 외의 PPARγ 작용제 내에 포함된 화합물을 포함함; PPARa 작용제, 예를 들면, 클로피브레이트, 페노피브레이트이고, 마이크로화 페노피브레이트, 및 겜피브로질을 포함함; PPAR 이중 α/γ 작용제, 예를 들면, 5-[(2,4-디옥소-5-티아졸리디닐)메틸]-2-메톡시-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-벤즈아미드, KRP-297로 공지됨; 비타민 B6(또한 피리독신으로 공지됨) 및 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를 들면, HCl 염; 비타민 B 12(또한 시아노코발라민으로 공지됨); 폴산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 예를 들면, 나트륨 염 및 메틸글루카민 염; 항산화제 비타민 예를 들면, 비타민 C 및 E 및 베타 카로텐; 베타-차단제; 안지오텐신 II 길항제, 예를 들면, 로사르탄; 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예를 들면, 에날라프릴 및 카프토프릴; 칼슘 채널 차단제, 예를 들면, 니페디핀 및 딜티아젬; 내피 길항제; ABC1 유전자 발현을 증가시키는 제제; 억제제 및 작용제 둘 다를 포함하는 FXR 및 LXR 리간드; 비스포스포네이트 화합물, 예를 들면, 알렌드로네이트 나트륨; 및 사이클로옥시게나제-2 억제제, 예를 들면, 로페콕시브 및 셀레콕시브로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 환자에게 투여함을 포함한다.

[0490] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법, 예를 들면, 뇌졸증의 치료는 COX-2 억제제; 산화질소 신타제 억제제, 예를 들면, N-(3-(아미노메틸)벤질) 아세트아미딘; Rho 키나제 억제제, 예를 들면, 파수딜; 안지오텐신 II형-1 수용체 길항제, 예를 들면, 칸데사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 에프로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄을 포함함; 글리코겐 신타제 키나제 3 억제제; 나트륨 또는 칼슘 채널 차단제, 예를 들면, 크로베네틴을 포함함; p38 MAP 키나제 억제제, 예를 들면, SKB 239063을 포함함; 트롬복산 AX-신타제 억제제, 예를 들면, 이스보그렐, 오자그렐, 리도그렐 및 다족시벤을 포함함; 스타틴(HMG CoA 리덕타제 억제제), 예를 들면, 로바스타틴, 심바스타틴, 디하이드록시 오픈-산 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 니스바스타틴, 및 로수바스타틴을 포함함; 신경보호제, 예를 들면, 자유 라디칼 스캐빈저, 칼슘 채널 차단제, 흥분성 아미노산 길항제, 성장 인자, 항산화제, 예를 들면, 에다라본, 비타민 C, TROLOX™, 시티콜린 및 미니사이클린, 및 반응성 아스트로사이트 억제제, 예를 들면, (2R)-2-프로필옥탄산; 베타 안드로겐성 차단제, 예를 들면, 프로파놀롤, 나돌롤, 티몰롤, 핀돌롤, 라벤탈롤, 메토프롤롤, 아테놀롤, 에스몰롤 및 아세부톨롤; NMDA 수용체 길항제, 예를 들면, 메만틴을 포함함; NR2B 길항제, 예를 들면, 트락소프로딜; 5-HT1A 작용제; 수용체 혈소판 피브리노겐 수용체 길항제, 예를 들면, 티로피반 및 라미피반을 포함함; 트롬빈 억제제; 항혈전제, 예를 들면, 아르가트로반; 항고혈압제, 예를 들면, 에날라프릴; 혈관확장제, 예를 들면, 사이클란델레이트; 노시세틴 길항제; DPIV 길항제; GABA 5 역 작용제; 및 선택적 안드로겐 수용체 조절제로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는

약제를 환자에게 투여함을 포함한다.

[0491] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법, 예를 들면, 폐 섬유증의 치료는 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 아자티오프린 또는 사이클로포스파미드로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 환자에게 투여함을 포함한다.

[0492] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법, 예를 들면, 간질 방광염의 치료는 디메틸설폭사이드, 오말리주마브, 및 펜토산 폴리설페이트로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 환자에게 투여함을 포함한다.

[0493] 본원에 기재된 다른 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료방법, 예를 들면, 뼈의 장애의 치료는 광물, 비타민, 비스포스포네이트, 동화작용 스테로이드, 파라티로이드 호르몬 또는 유사체, 및 카텝신 K 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제와 배합된 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제를 환자에게 투여함을 포함한다.

[0494] $CysLT_1/CysLT_2$ 수용체 길항제를 사용하는 류코트리엔계 상태 또는 질환의 치료

[0495] 다른 양태에 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 CysLT 수용체 활성을 차단하는 $CysLT_1/CysLT_2$ 이중 수용체 길항제를 전달하기 위해 설계된다. 용어 "CysLT 길항제" 또는 "CysLT 수용체 길항제" 또는 "류코트리엔 수용체 길항제"는 CysLT 수용체를 통해서 CysLTs의 시그널링을 감소시키는 치료를 언급한다. CysLT는 통상적으로 LTC_4, LTD_4 또는 LTE_4를 언급한다. 시스테이닐 류코트리엔은 특히 호흡기 및 순환계에서 잠재적 평활근 조직화 제제이다. 이들은 적어도 2개의 세포 수용체, $CysLT_1$ 및 $CysLT_2$를 통해 매개된다. $CysLT_1$ 수용체 및 $CysLT_2$ 수용체는 7개의 잠정적 막통과 영역 및 G-단백질과 상호작용하는 세포내 도메인과의 G-단백질-결합된 수용체이다[참조: Evans et al., Prostaglandins 및 Other Lipid Mediators, 68-69, p587-597, (2002)]. $CysLT_1/CysLT_2$ 이중 수용체 길항제의 예는 BAY u9773[참조; Cuthbert et al EP 00791576 (published 27 Aug 1997], DUO-LT[참조: Galczenski et al., D38, Poster F4 presented at American Thoracic Society, May 2002) and Tsuji et al., Org. Biomol. Chem., 1,5 3139-3141, 2003]이다.

[0496] 특정한 양태에서, 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 치료방법은 환자에게 화합물, $CysLT_1/CysLT_2$ 수용체 길항제를 포함하는 약제학적 조성물, 또는 약제를 투여함을 포함한다. 예의 방법으로, 이러한 화합물, 약제학적 조성물, 또는 약제는 호흡기 질환, 이에 제한되는 것은 아니지만, 만성 안정성 천식의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0497] 환자 확인을 위한 진단 방법

[0498] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약제학적 조성물 또는 약제 또는 또는 다른 FLAP 조절제로 치료하기 위해 선택될 수 있는 "류코트리엔-반응성 환자"의 스크리닝은 본원에 기재된 기술 및 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 기술 및 방법은, 예의 방법으로, 유전자 일배체형의 평가(유전자형 분석), 생체 표지물질의 감시/측정(표현형 분석), 류코트리엔 경로의 공지된 조절제에 대해 반응하는 환자를 지시하는 기능성 표지물질의 감시/측정(표현형 분석), 또는 이의 조합을 포함한다.

[0499] 유전자형 분석: FLAP 동질이상

[0500] 사람 FLAP는 정제되고 클로닝되고, 사람 중성구에서 가장 높게 발현되는 18킬로달톤 막-결합된 단백질이다. FLAP 유전자는 13q12에 위치하고, 유전자는 수개의 개체군에서 심근경색증 및 뇌졸증 둘 다에서 증가된 위험성과 관련된다. FLAP를 암호화하는 유전자에서 다수의 동질이상 및 일배체형은 개체에서 확인된다[참조: U.S. Patent Application 2005113408; Sayers, Clin. Exp. Allergy, 33(8): 1103-10, 2003; Kedda, et al., Clin. Exp. Allergy, 35(3):332-8, 2005]. 특정한 FLAP 일배체형은 수개의 개체군에서 심근경색증 및 뇌졸증에 연관된다[참조: Helgadottir A et al., Nature Genet. 36:233-239 (2004); Helgadottir A et al., Am J Hum Genet

76:505-509 (2004); Lohmussaar E et al., Stroke 36: 731-736 (2005); Kajimoto K et al., Circ J 69: 1029-1034 (2005)]. 이전에, 특정한 유전자에서 동질이상은 제공된 치료법에 대한 반응, 예를 들면, 특정한 화학요법 제제에 대한 암의 반응과 상호관련되어 증명되었다[참조: Erichsen, et al., Br. J. Cancer, 90(4):747-51, 2004; Bullivan, et al., Oncogene, 23(19):3328-37, 2004]. 따라서, 본원에 기재된 신규한 FLAP 억제제, 또는 이러한 신규한 FLAP 억제제를 포함하는 약물 배합물로 치료하기 위해 고려되는 환자는 이의 FLAP 동질이상, 또는 일배체형에 기초한 치료에 대한 잠재적 반응에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0501] 추가로, 류코트리엔 경로를 목적으로 하는 합성 또는 시그널링 유전자에서 동질이상은 류코트리엔 조절제 치료에서 보다 반응성이거나 덜 반응성인 환자를 야기할 수 있다(FLAP 또는 5-LO 억제제 또는 류코트리엔 수용체 길항제). 류코트리엔 경로를 목적으로 하는 유전자는 5-리폭시게나제, 5-리폭시게나제-활성화 단백질, LTA_4 하이드롤라제, LTC_4 신타제, LTB_4 수용체 1(BLT_1), LTB_4 수용체 2(BLT_2), 시스테이닐 류코트리엔 수용체 1($CysLT_1R$), 시스테이닐 류코트리엔 수용체 2($CysLT_2R$)이다. 예를 들면, 5-LO 유전자는 아스피린 불내성 천식 및 기도 과민반응성에 관련된다[참조: Choi JH et al., Hum Genet 114:337- 344 (2004); Kim, SH et al., Allergy 60:760-765 (2005)]. 5-LO의 프로모터 영역에서 유전성 변수는 천식에서 5LO 억제제에 대한 임상적 반응을 예측하는 것으로 보여진다[참조: Drazen et al., Nature Genetics, 22, p168-170, (1999). LTC_4 신타제 유전자는 아토피 및 천식에 관련된다[참조: Moissidis I et al., Genet Med 7:406-410 (2005)]. $CysLT_2$ 수용체는 천식 및 아토피에 관련된다[참조: Thompson MD et al., Pharmacogenetics 13:641-649 (2003); Pillai SG et al., Pharmacogenetics 14:627- 633 (2004); Park JS et al Pharmacogenet Genomics 15:483-492(2005); Fukai H et al., Pharmacogenetics 14:683-690 (2004)]. 류코트리엔 경로 유전자에서 동질이상 또는 동질이상의 조합 또는 일배체형은 류코트리엔의 병리학적 효과를 감소시키는 것을 목적으로 하는 치료에 대한 환자의 변경된 민감성을 야기할 수 있다. 본원에 기재된 류코트리엔 조절제 치료에 가장 잘 응답할 수 있는 환자의 선택은 류코트리엔 경로 유전자에서 동질이상의 지식 및 또한 류코트리엔-유도된 매개체의 발현의 지식을 포함할 수 있다. 환자 선택은 류코트리엔 경로 유전자형 단독, 표현형 단독(생체 표지물질 또는 기능성 표지물질) 또는 유전자형 및 표현형의 조합의 기준으로 하여 이루어질 수 있다.

[0502] 본원에 기재된 "일배체형"은 유전성 표지물질("대립유전자")의 조합을 언급한다. 일배체형은 하나 이상의 대립유전자(예를 들면, 단일 SNP를 포함하는 일배체형), 2개 이상의 대립유전자, 3개 이상의 대립유전자, 4개 이상의 대립유전자, 또는 5개 이상의 대립유전자를 포함할 수 있다. 유전성 표지물질은 FLAP에 연관된 "다형 자리"에서 특정한 "대립유전자"이다. 하나 이상의 서열이 개체에서 존재할 수 있는 뉴클레오타이드 위치는 본원에서 "다형 자리"로 언급된다. 다형 자리가 길이에서 단일 뉴클레오타이드인 경우, 자리는 단일 뉴클레오타이드 동질이상("SNP")으로 언급된다. 예를 들면, 특정한 염색체 위치에서, 개체의 하나의 구성원이 아데닌을 갖고, 개체군의 다른 구성원이 동일한 위치에서 티민을 갖는 경우, 이 자리는 다형 자리이고, 보다 구체적으로, 다형 자리는 SNP이다. 다형 자리는 치환, 주입 또는 삭제를 기초로 하여 서열을 상이하게 할 수 있다. 다형 자리에 대한 서열의 버젼 각각은 본원에서 다형 자리의 "대립유전자"로서 언급된다. 따라서, 이전 예에서, SNP는 아데닌 대립유전자 및 티민 대립유전자 둘 다인 것이 허용된다.

[0503] 통상적으로, 참조 서열은 특정한 서열로서 언급된다. 참조와 상이한 대립유전자는 "변수" 대립유전자로서 언급된다. 본원에 사용된 용어 "변수 FLAP"는 참조 FLAP 서열과 상이한 서열을 언급하지만, 그렇지 않으면 실질적으로 유사하다. 본원에 기재된 일배체형을 구성하는 유전성 표지물질은 FLAP 변수이다. 특정한 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 90% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 91% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 92% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 93% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 94% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 95% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 96% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 97% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 98% 유사하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 약 99% 유사하다.

[0504] 추가로, 특정한 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 하나 이상의 염기에서 상이하고, 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 2개의 염기에서 상이하다. 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 3개의 염기에서 상이하고, 다른 양태에서, FLAP 변수는 참조 서열과 적어도 4개의 염기에서 상이하다.

[0505] 추가의 변수는 폴리펩타이드, 예를 들면, FLAP 폴리펩타이드에 영향을 주는 변화를 포함한다. 참조 뉴클레오타이드 서열로 암호화된 폴리펩타이드는 특정한 참조 아미노산 서열을 갖는 "참조" 폴리펩타이드이고, 변수 대립

유전자에 의해 암호화된 폴리펩타이드는 변수 아미노산 서열을 갖는 "변수" 폴리펩타이드를 언급한다. 참조 뉴클레오타이드 서열과 비교하는 경우 FLAP 핵산 서열 차이는 틀변이를 야기하는 단일 뉴클레오타이드, 또는 하나 이상의 뉴클레오타이드의 주입 또는 삭제; 암호화된 아미노산의 변화를 야기하는 하나 이상의 뉴클레오타이드의 변화; 조기 정지 코돈의 생성을 야기하는 하나 이상의 뉴클레오타이드의 변화; 뉴클레오타이드에 의해 암호화된 하나 이상의 아미노 산의 삭제를 야기하는 수개의 뉴클레오타이드의 삭제; 예를 들면, 암호화 서열의 방해를 야기하는 동일하지 않은 재조합 또는 유전자 전환에 의한 하나 또는 수개의 뉴클레오타이드의 주입; 서열의 전부 또는 일부의 복제; 전위; 또는 상기 상세하게 기재된 뉴클레오타이드 서열의 재배열을 포함한다. 이러한 서열 변화는 FLAP 핵산에 의해 암호화된 폴리펩타이드를 변경한다. 예를 들면, 핵산 서열에서 변화가 틀변이를 야기하는 경우, 틀변이는 암호화된 아미노 산에서 변화를 야기할 수 있거나/있고, 결절된 폴리펩타이드의 생성을 야기하는 조기 정지 코돈의 생성을 야기할 수 있다.

[0506] 예의 방법으로, 심근경색증(MI), 급성 관상 증후군(ACS), 뇌졸증 또는 말초 동맥 폐색 질환(PAOD)의 감수성에 대해 관련된 동질이상은 하나 이상의 뉴클레오타이드의 동일한 변화일 수 있다(즉, 아미노산 서열에서 변화를 야기하지 않는 변화). 이러한 동질이상은, 예를 들면, 스플라이스 자리를 변경하거나, 발현 수준을 감소 또는 증가시키거나, mRNA의 안정성 또는 운반에 영향을 미치거나, 그렇지 않으면 폴리펩타이드의 전사 또는 전위에 영향을 줄 수 있다. 하기한 일배체형은 MI, ACS, 뇌졸증 또는 PAOD를 갖는 개체에서 MI, ACS, 뇌졸증 또는 PAOD가 없는 개체 보다 빈번하게 발견된다. 따라서, 이들 일배체형은 개체에서 MI, ACS, 뇌졸증 또는 PAOD에 대한 감수성을 검출하는 예측치를 가질 수 있다.

[0507] FLAP 유전자의 수개의 변수는 환자에서 심근경색증의 발생율과 상호관련이 있는 것으로 보고되고[참조: Hakonarson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005], 그리고 천식이 발달될 위험에 관련된 보고에 따르면 FLAP 유전자 표지물질은 미국 특허 제6,531,279호에 기재되어 있다. FLAP 서열 변수를 확인하는 방법은, 예를 들면, 본원에 전문이 참고로 인용된 미국 공보 제2005/0113408호 및 미국 특허 제6,531,279호에 기재되어 있다.

[0508] 단지 예의 방법으로, 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성에 관련된 일배체형은 표지물질 SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 및 SG13S35를 13q12-13 유전자자리에서 포함한다. 또는, SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S 106, SG13S32 및 SG13S35, 각각(B6 일배체형)에서 대립유전자 T, G, G, G, A 및 G의 존재는 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단을 나타낸다. 또는, 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성에 관련된 일배체형은 표지물질 SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 및 SG13S42를 13q12-13 유전자자리에서 포함한다. 또는, SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 및 SG13S42 각각(B5 일배체형)에서 대립유전자 T, G, G, G A의 존재는 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단을 나타낸다. 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성에 관련된 일배체형은 표지물질 SG13S25, SG13S106, SG13S30 및 SG13S42를 13q12-13 유전자자리에서 포함한다. 또는, SG13S25, SG13S106, SG13S30 및 SG13S42 각각(B4 일배체형)에서 대립유전자 G, G, G 및 A의 존재는 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단을 나타낸다. 또는, 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성에 관련된 일배체형은 표지물질 SG13S25, SG13S106, SG13S30 및 SG13S32를 13q 12-13 유전자자리에서 포함한다. 또는, SG13S25, SG13S106, SG13S30 및 SG13S32, 각각(Bs4 일배체형)에서 대립유전자 G, G, G 및 A의 존재는 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단을 나타낸다. 본원에 기재된 이러한 양태에서, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약물 배합물로 치료하기 위해 고려되는 환자는 이러한 일배체형에 기초하여 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 사용한 치료에 대한 잠재적 반응에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0509] 단지 예의 방법으로, 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성에 관련된 일배체형은 표지물질 SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 및 SG13S32를 13q12-13 유전자자리에서 포함한다. 또는, SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 및 SG13S32, 각각(A5 일배체형)에서 대립유전자 T, G, T, G 및 A의 존재는 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단을 나타낸다. 또는, 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성에 관련된 일배체형은 표지물질 SG13S25, SG13S114, SG13S89 및 SG13S32를 13q12-13 유전자자리에서 포함한다. 또는, SG13S25, SG13S114, SG13S89 및 SG13S32, 각각(A4 일배체형)에서 대립유전자 G, T, G 및 A의 존재는 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단을 나타낸다. 상기한 이러한 양태에서, 본원에 기재된 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약물 배합물로 치료하기 위해 고려되는 환자는 이러한 일배체형에 기초하여 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 사용한 치료에 대한 잠재적 반응에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0510] 일배체형을 검출하는 것은 동질이상 위치에서 서열을 검출하기 위한 당해 기술분야에 공지된 방법으로 수행될 수 있고, 이에 따라 환자는 FLAP, 5-LO 또는 다른 류코트리엔 경로 유전자 동질이상의 유전자형 선택을 사용하

여 선택될 수 있다. 류코트리엔 경로 유전자 동질이상 또는 일배체형의 존재 또는 부재는, 예를 들면, 효소 증폭, 제한 분절 길이 동질이상 분석, 핵산 서열분석, 개체로부터의 핵산의 전기영동 분석, 또는 이의 조합을 사용함을 포함하여 다양한 방법으로 측정할 수 있다. 특정한 양태에서, SNP 또는 일배체형의 측정은 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 치료로부터 반응할 수 있거나 이익을 얻는 환자를 확인할 수 있다. 예의 방법으로, 개체에서 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단방법은 특정한 단일 뉴클레오타이드 동질이상(SNPs) 또는 특정한 일배체형의 존재 또는 부재를 측정하는 것을 포함하고, 여기서, SNP 또는 일배체형의 존재는 심근경색증 또는 뇌졸증에 대한 감수성의 진단을 나타낸다.

[0511] 표현형 분석: 생체 표지물질

[0512] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약물 배합물로 치료하기 위해 고려되는 환자를 류코트리엔-유도된 염증성 생체 표지물질 표현형에 기초한 치료에 대한 잠재적 반응에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0513] 류코트리엔-유도된 염증성 생체 표지물질 표현형을 기초로 한 환자의 스크리닝은 대안적인 것으로 사용될 수 있거나, 류코트리엔 경로 유전자 일배체형 검출에 의한 환자 스크리닝과 보완적일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "생체 표지물질"는 치료학적 중재에 대한 일반적인 생물학적 방법, 병리학적 방법, 또는 약리학적 반응의 표시자로서 측정되고 평가될 수 있는 특징에 관련된다. 따라서, 생체 표지물질은 신체에서 측정될 수 있는 물질, 구조 또는 방법, 또는 이의 생성물일 수 있고, 이는 결과 또는 질환의 발생율을 예상하거나 영향을 줄 수 있다. 생체 표지물질은 노출, 효능 및 감수성의 표지물질로 분류될 수 있다. 생체 표지물질은 물리학적 종말점, 예의 방법으로, 혈압일 수 있고, 또는 분석 종말점, 예의 방법으로, 혈액 글루코스, 또는 콜레스테롤 농도일 수 있다. 생체 표지물질을 감시하거나/하고 측정하는데 사용되는 기술은, 이에 제한되는 것은 아니지만, NMR, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS, HPLC-MS, HPLC-MS/MS, FT-MS, FT-MS/MS, ICP-MS, ICP-MS/MS, 펩타이드/단백질 서열분석, 핵산 서열분석, 전기이동 기술, 면역-검정, 면역-블롯팅, 동일계내 하이브리드화, 형광성 동일계내 하이브리드화, PCR, 방사능-면역 검정, 및 효소-면역 검정을 포함한다. 단일 뉴클레오타이드 동질이상(SNPs)은 또한 특정한 질환에 대한 경향 및 또한 약물, 예를 들면, 화학요법 제제 및 항바이러스 제제에 대한 감수성 또는 반응에 대한 생체 표지물질의 확인에 유용하다. 이러한 기술, 또는 이의 조합은 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태의 환자를 스크리닝하는데 사용될 수 있고, 여기서, 이러한 환자는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약물 배합물로 유리하게 치료될 수 있다.

[0514] 단지 예의 방법으로, 환자는 개선된 염증성 혈액 생물표지물질, 이에 제한되는 것은 아니지만, 자극된 LTB_4, LTC_4, LTE_4, 마이엘로퍼옥시다제(MPO), 호산구 퍼옥시다제(EPO), C-반응성 단백질(CRP), 용해성 세포내 접착 분자(sICAM), 단핵세포 화학유인물질 단백질(MCP-1), 단핵세포 염증성 단백질(MIP-1α), 인터류킨-6(IL-6), TH2 T 세포 활성화제 인터류킨 4(IL-4), 및 13(IL-13) 및 다른 염증성 사이토킨에 대해 스크리닝하여 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약물 배합물로 치료하기 위해 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, 염증성 호흡기 질환, 이에 제한되는 것은 아니지만, 천식 및 COPD, 또는 심혈관 질환의 환자는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 사용하여 류코트리엔 유도된 염증성 생체 표지물질의 패널을 사용함에 의해 류코트리엔 합성 억제에 반응하는 경향이 있는 환자로서 선택된다.

[0515] 표현형 분석: 기능성 표지물질

[0516] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약물 배합물로 치료하기 위해 고려되는 환자는 류코트리엔 경로의 공지된 조절제에 대한 반응에 대해 스크리닝될 수 있다. 류코트리엔 경로의 공지된 조절제에 대한 환자 반응의 지시자로서의 기능성 표지물질의 평가에 의한 환자 스크리닝은 대안적으로 사용될 수 있고, 또는 이와 함께 류코트리엔 경로 유전자 일배체형 검출(유전자형 분석) 및/또는 류코트리엔-유도된 염증성 생체 표지물질 표현형의 감시/측정에 의한 환자 스크리닝과 상보적일 수 있다. 기능성 표지물질은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 류코트리엔 의존성 상태 또는 질환과 관련된 물리적 특성 또는 현재 또는 과거 약물 치료 방식의 지식을 포함할 수 있다.

[0517] 단지 예의 방법으로, 폐 용적 및/또는 기능의 평가는 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태, 예를 들면, 호흡기 질환에 대한 기능성 표지물질로서 사용될 수 있다. 폐 기능 시험은 이러한 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 질환 또는 상태를 갖는 환자에서 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약리학적 조성물 또는 약제를 사용하여 치료하기 위한 환자를 스크리닝하는데 사용될 수 있다. 이러한 시험은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 폐 용적 및 용량의 평가, 예를 들면, 호흡 용적, 들숨 예비 용적, 날숨 예비 용적, 잔류 용적, 들숨 용량, 기능성 잔류 용량, 활력 용량, 전체 폐 용량, 호흡기 분당 용적, 폐포 환기, 시간 활력 용량, 및 환기 용량을 포함한다. 폐 용적 및 용량의 측정방법은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 최대 날숨 유동 용적 커브, 1초 동안 강제 날숨 용적(FEV1), 피크 날숨 유속을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 환자 평가의 기능성 표지물질로서 사용되는 다른 폐 기능 시험은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 호흡기 근육력, 최대 들숨압, 최대 날숨압, 횡경막을 가로지르는 압, 환기 분포, 단일 숨 질소 시험, 폐 질소 세척, 및 기체 전달을 포함한다.

[0518] 추가로, 환자의 이전 또는 현재 치료 방식의 지식은 스크리닝 환자에서 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제를 사용하여 류코트리엔 의존성 상태 또는 질환을 치료하기 위해 원조하는 기능성 표지물질로서 사용될 수 있다. 단지 예의 방법으로, 이러한 치료 방식은 질류톤(Zyflo™), 몬텔루카스트(Singulair™), 프란루카스트(Onon™), 자피르루카스트(Accolate™)를 사용하는 이전 또는 현재 치료를 포함할 수 있다.

[0519] 또한, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약물 배합물로 치료하기 위해 고려되는 환자는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 감소된 호산구 및/또는 호염기구, 및/또는 중성구, 및/또는 단핵세포 및/또는 가지 세포 및/또는 림프구 점증, 감소된 점막 분비, 감소된 점막 부종, 및/또는 증가된 기관지확장을 포함하는 기능성 표지물질에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0520] 류코트리엔-의존성 또는 류코트리엔 매개된 상태 또는 질환의 치료가 필요한 환자를 확인하기 위한 방법, 및 예시적인 비제한적 치료방법이 도 12, 도 13 및 도 14에 기재되어 있고, 여기서, 환자 샘플을 분석하고, 수득된 정보를 가능한 치료방법을 확인하기 위해 사용한다. 당해 기술분야의 숙련가들은 이러한 정보를 다른 환자 정보, 이에 제한되는 것은 아니지만 연령, 체중, 성별, 식이, 및 의학적 상태와 연관지어 치료방법을 선택하는데 사용할 수 있는 것으로 예상된다. 각각의 일부의 정보를 특정한 체중에서 결정 방법으로 제공할 수 있다는 것이 또한 예상된다. 특정한 양태에서, 상기 진단 방법으로부터 수득된 정보 및 다른 환자 정보, 이에 제한되는 것은 아니지만, 연령, 체중, 성별, 식이, 및 의학적 상태는 치료방법을 설명하는데 사용되는 알고리즘으로 도입되고, 여기서, 각각의 일부의 정보를 특정한 체중에서 결정 방법으로 제공할 수 있다는 것이 또한 예상된다.

[0521] 특정한 양태에서, 환자 샘플을 류코트리엔 유전자 일배체형, 단지 예의 방법으로, FLAP 일배체형, 및 수득된 정보에 대해 분석하고, 다양한 치료방법을 사용하여 치료를 필요로 하는 환자를 확인한다. 이러한 치료방법은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 투여하거나, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 치료학적 유효량의 류코트리엔 수용체 길항제(예의 방법으로, $CysLT_1$/$CysLT_2$ 길항제 또는 $CysLT_1$ 길항제)와 배합하여 투여하거나, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 치료학적 유효량의 다른 소염제와 배합하여 투여함을 포함한다. 다른 양태에서, 환자 샘플은 류코트리엔 유전자 일배체형, 단지 예의 방법으로, FLAP 일배체형, 및/또는 표현형 생체 표지물질, 및/또는 류코트리엔 개선제에 대한 표현형 기능성 표지물질 반응을 분석한다. 이어서 환자는 다양한 치료방법을 사용하여 치료될 수 있다. 이러한 치료방법은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 투여하거나, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 치료학적 유효량의 류코트리엔 수용체 길항제(예의 방법으로, $CysLT_1$/$CysLT_2$ 길항제 또는 $CysLT_1$ 길항제)와 함께 배합하여 투여하거나, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물, 또는 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 치료학적 유효

량의 다른 소염제와 배합하여 투여함을 포함한다. 다른 양태에서, 환자 샘플을 류코트리엔 유전자 일배체형, 단지 예의 방법으로, FLAP 일배체형, 및 표현형 생체 표지물질, 및 류코트리엔 개선제에 대한 표현형 기능성 표지물질 반응에 대해 분석한다. 이어서, 환자는 다양한 치료방법을 사용하여 치료될 수 있다. 이러한 치료방법은, 이에 제한되는 것은 아니지만, FLAP 억제제, 또는 FLAP 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 투여하거나, FLAP 억제제, 또는 FLAP 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 치료학적 유효량의 류코트리엔 수용체 길항제(예의 방법으로, $CysLT_1/CysLT_2$ 길항제 또는 $CysLT_1$ 길항제)와 배합하여 투여하거나, FLAP 억제제, 또는 FLAP 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제의 치료학적 유효량을 치료학적 유효량의 다른 소염제와 배합하여 투여함을 포함한다.

[0522] 키트/제조된 제품

[0523] 본원에 기재된 치료학적 적용을 위해, 키트 및 제조된 제품이 또한 본원에 기재되어 있다. 이러한 키트는 담체, 포장제, 또는 하나 이상의 용기 예를 들면, 바이알, 관 등을 수용하는 것으로 구획된 용기, 본원에 기재된 방버에 사용되는 개별적인 요소 중 하나를 포함하는 각 용기(들)를 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들면, 병, 바이알, 시린지, 및 시험 관. 용기는 다양한 물질, 예를 들면, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다.

[0524] 예를 들면, 용기(들)는 하나 이상의 본원에 기재된 화합물을, 임의로 조성물 또는 본원에 기재된 다른 제제와의 배합물로 포함할 수 있다. 용기(들)는 임의로 멸균 통로 포트를 갖는다(예를 들면, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하용 주사 바늘에 의해 구멍이 뚫려지는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 이러한 키트는 임의로 화합물을 확인 설명서 또는 본원에 기재된 방법에서 이의 용도와 관련된 라벨 또는 사용설명서와 함께 임의로 포함한다.

[0525] 키트는 통상적으로 각각 시판제품으로 목적하는 하나 이상의 다양한 물질(예를 들면, 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치) 및 본원에 기재된 화합물의 용도를 위한 사용자 관점을 갖는 하나 이상의 추가의 용기를 포함할 수 있다. 이러한 물질의 비제한적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지; 담체, 포장제, 용기, 바이알 및/또는 내용물을 나열하는 관 라벨 및/또는 사용을 위한 사용설명서, 및 사용하기 위한 사용설명서를 갖는 포장 삽입물을 포함한다. 사용설명서의 세트가 또한 통상적으로 포함될 수 있다.

[0526] 라벨은 용기 위에 있거나 결합될 수 있다. 문자, 숫자 또는 라벨을 형성하는 다른 기호가 용기 자체로 부착되거나 몰딩되거나 에칭되는 경우, 라벨은 용기에 있을 수 있고; 또한 용기를, 예를 들면, 포장 삽입물로서 포함하는 저장소 또는 담체 내에 존재하는 경우, 라벨은 용기와 결합될 수 있다. 라벨은 내용물이 특정한 치료학적 적용을 위해 사용된다는 것을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 라벨은 또한, 예를 들면, 본원에 기재된 방법에서 내용물의 용도의 지시를 나타낼 수 있다.

실 시 예

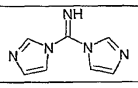
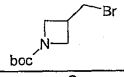
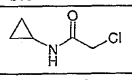
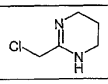
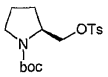
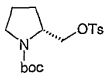
[0527] 이들 실시예는 본원에 제공된 청구의 범위를 제한하려는 것이 아니라 단지 설명하기 위한 목적으로 제공된다.

[0528] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 합성에 사용되는 중간체의 제조

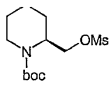
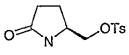
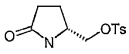
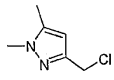
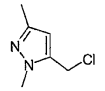
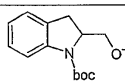
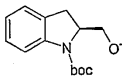
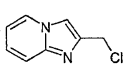
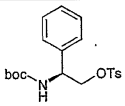
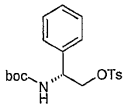
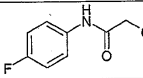
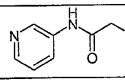
[0529] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질 및 중간체는 시판되거나, 당해 기술분야에 공지되거나 본원에 기재된 합성 방법으로 합성될 수 있다. 본원에 사용되지만 시판되지 않는 것, 예를 들면, 표 6에 나타낸 중간체의 제조는 하기에 기재된다. 본원에 구체적으로 언급되지 않고, 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물에 사용되는 다른 중간체는 본원에 기재된 방법 또는 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0530] [표 6]

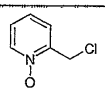
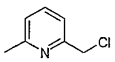
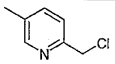
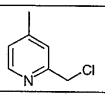
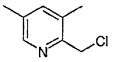
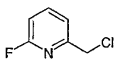
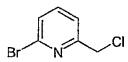
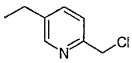
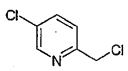
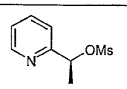
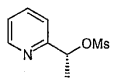
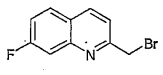
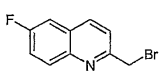
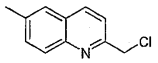
[0531] 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 합성에 사용되는 중간체

화합물 번호	구조식	화합물명	제조방법
Int-5		C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민	경로 8, 단계1
Int-10		3-브로모메틸-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	경로1, 단계1-3a SM: 아제티딘카복실산 (시그마 알드리치)
Int-19		2-클로로-N-사이클로프로필-아세트아미드	경로 2, 단계1 SM: 사이클로프로필아민 (시그마 알드리치)
Int-20		2-클로로메틸-1,4,5,6-테트라하이드로-피리미딘 하이드로클로라이드	경로 3, 단계 1-2 SM: 사이클로아세토니트릴 (시그마 알드리치)
Int-21		(S)-2-(톨루엔-4-설포닐옥시메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	경로 1, 단계3c SM: (S)-(-)-1-(3급-부톡시카보닐)-2-피롤리딘메탄올 (시그마 알드리치)
Int-22		(R)-2-(톨루엔-4-설포닐옥시메틸)-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	경로 1, 단계3c SM: (R)-(+)-1-3급 부톡시카보닐)-2-피롤리딘메탄올 (시그마 알드리치)

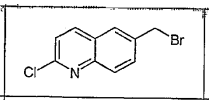
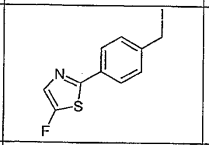
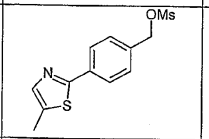
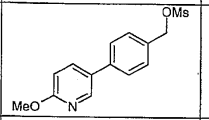
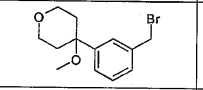
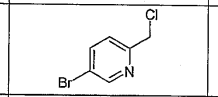
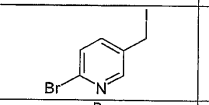
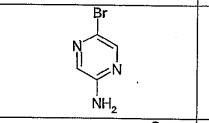
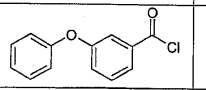
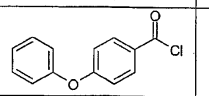
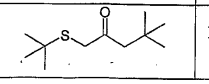
[0532]

Int-23		(S)-2-메탄설포닐옥시메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	경로1, 단계3d SM: 1-Boc-(S)-2-피페리딘메탄올 (켐임펙스)
Int-24		톨루엔-4-설폰산(S)-5-옥소-피롤리딘-2-일메틸 에스테르	경로 1, 단계3c SM: (S)-(+)-5-(하이드록시메틸)-2-피롤리디논 (시그마 알드리치)
Int-25		톨루엔-4-설폰산(R)-5-옥소-피롤리딘-2-일메틸 에스테르	6-27- 경로 1, 단계 3c SM: (R)-(-)-5-(하이드록시메틸)-2-피롤리디논 (아크로스 오가닉스)
Int-27		3-클로로메틸-5-메틸-이속사졸 하이드로클로라이드	경로 4, 단계4 SM: (5-메틸이속사졸-3-일)메탄올 (아크로스 오가닉스)
Int-28		3-클로로메틸-1,5-디메틸-1H-피라졸 하이드로클로라이드	경로 4, 단계4 SM: (1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올 (아크로스 오가닉스)
Int-29		5-클로로메틸-1,3-디메틸-1H-피라졸 하이드로클로라이드	경로 4, 단계 4 SM: (1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올 (아크로스 오가닉스)
Int-30		2-(톨루엔-4-설포닐옥시메틸)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	경로 1, 단계 1-3c SM: 인돌린-2-카복실산 A(시그마 알드리치)
Int-31		(S)-(톨루엔-4-설포닐옥시메틸)-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	경로 1, 단계 1, 3c SM: (S)-(+)-2-인돌린메탄올 (시그마 알드리치)
Int-32		2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘	경로 4, 단계4 SM:이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메탄올 (아크로스 오가닉스)
Int-33		톨루엔-4-설폰산(S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-2-페닐-에틸 에스테르	경로 1, 단계 1, 3c SM: (S)-(+)-2-페닐글리시놀 (시그마 알드리치)
Int-34		톨루엔-4-설폰산(R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-2-페닐-에틸 에스테르	경로 1, 단계 3c SM: (R)-(-)-N-(3급-부톡시카보닐)-2-페닐글리시놀 (시그마 알드리치)
Int-38		2-클로로-N-(4-플루오로-페닐)-아세트아미드	경로 2, 단계1 SM: 4-플루오로아닐린 (시그마 알드리치)
Int-39		2-클로로-N-피리딘-3-일-아세트아미드	경로 2, 단계 1 SM: 3-아미노피리딘 (시그마 알드리치)

[0533]

Int-44		2-클로로메틸-피리딘-1-올	경로 4, 단계1 SM: 2-클로로메틸-피리딘 하이드로클로라이드 (시그마 알드리치)
Int-45		2-클로로메틸-6-메틸-피리딘 하이드로클로라이드	경로 4, 단계4 SM: 6-메틸-2-피리딘메탄올 (시그마 알드리치)
Int-46		2-클로로메틸-5-메틸-피리딘 하이드로클로라이드	경로 4, 단계 1-4 SM: 2,5- 루티딘 (시그마 알드리치)
Int-47		2-클로로메틸-4-메틸-피리딘 하이드로클로라이드	경로 4, 단계 1-4 SM: 2,4-루티딘 (시그마 알드리치)
Int-48		2-클로로메틸-3-메틸-피리딘 하이드로클로라이드	경로 4, 단계 1-4 SM: 2,3-루티딘 (시그마 알드리치)
Int-49		2-클로로메틸-3,5-디메틸-피리딘 하이드로클로라이드	경로 4, 단계 1-4 SM: 2,3,5- 콜리딘 (시그마 알드리치)
Int-50		2-클로로메틸-6-플루오로-피리딘 하이드로클로라이드	경로 5, 단계 3c SM: 2-플루오로-6-메틸피리딘 (오크우드 프로덕트)
Int-51		2-클로로메틸-6-플루오로-피리딘 하이드로클로라이드	경로 4, 단계 4 SM: (6-브로모-피리딘-2-일)-메탄올 (시그마 알드리치)
Int-52		2-클로로메틸-5-에틸-피리딘	경로 4, 단계 1-4 SM: 5-에틸-2-메틸피리딘 (시그마 알드리치)
Int-53		2-클로로메틸-5-클로로-피리딘	경로 1, 단계 2; 경로 4, 단계 4 SM: 5-클로로피리딘-2-카복실산(매트릭스 사이엔티픽)
Int-54		메탄설포닉산(S)-1-피리딘-2-일-에틸 에테르	경로 1, 단계 3d SM: (R)-알파-메틸-2-피리딘메탄올 (시그마 알드리치)
Int-55		메탄설포닉산(R)-1-피리딘-2-일-에틸 에테르	경로 1, 단계 3d SM: (S)- 알파-메틸-2-피리딘메탄올 (시그마 알드리치)
Int-57		2-브로모케닐-7-플루오로-퀴놀린	경로 5, 단계 3a SM: 7-플루오로-2-메틸퀴놀린 (시그마 알드리치)
Int-58		2-브로모케닐-6-플루오로-퀴놀린	경로 5, 단계 3a SM: 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 (시그마 알드리치)
Int-59		2-클로로메틸-6-메틸-퀴놀린	경로 4, 단계 1-4 SM: 2,6-디메틸퀴놀린 (시그마 알드리치)

[0534]

Int-60		2-클로로-6-브로모메틸-퀴놀린	경로 5, 단계1-3a SM: 신나모일 클로라이드 (시그마 알드리치) 및 p-톨루이딘(시그마 알드리치)
Int-71		5-플루오로-2-(4-요오도메틸-페닐)-티아졸	경로 6, 단계1-2a; 경로 1, 단계3b
Int-72		메탄설포닉산 4-(5-메틸-티아졸-2-일)-벤질 에스테르	경로 6, 단계1-2b; 경로 1, 단계3d
Int-73		메탄설포닉산 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질 에스테르	경로 6, 단계1; 경로 1, 단계3d
Int-74		4-(3-브로모메틸-페닐)-4-메톡시-테트라하이드로-피란	경로 9, 단계1; 경로 5, 단계 3a
Int-75		5-브로모-2-클로로메틸-피리딘	경로 4, 단계4 (5-브로모-피리딘-2-일)-메탄올(바이오파인 인터내셔날)
Int-76		2-브로모-5-요오도메틸-피리딘	경로 1, 단계3b (6-브로모-피리딘-3-일)-메탄올(바이오파인 인터내셔날)
Int-118		5-브로모-피라진-2-일아민	경로 5, 단계3b SM: 아미노피라진 (란캐스터)
Int-135		3-페녹시-벤조일 클로라이드	경로 7, 단계1 SM: 3-페녹시-벤조산 (시그마 알드리치)
Int-136		4-페녹시-벤조일 클로라이드	경로 7, 단계1 SM: 4-페녹시-벤조산 (시그마 알드리치)
Int-140		1-3급-부틸설파닐-4,4-디메틸-펜탄-2-온	경로 10, 단계 1-2

[0535]

[0536] 경로 1:

[0537] 단계 1: BOC 보호(Int-10)

[0538] 3-아제티딘카복실산(Sigma Aldrich, 0.25g, 2.5mmol)을 tBuOH(5mL) 및 1N NaOH(2.7mL, 2.7mmol)에 용해시켰다. 디-3급-부틸 디카보네이트(0.59g, 2.7mmol)를 첨가하고, 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 물로 희석시키고, pH 4로 1N HCl로 서서히 산성화시키고, 모든 생성물이 닌히드린 스테인에 의해 수성 상에서 제거될 때까지 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0539] 단계 2: 보란 환원(Int-10)

[0540] 단계 1로부터의 산(0.7g, 3.5mmol)을 THF에 용해시키고, 0℃로 N_2 하에 냉각하였다. 보란-THF 착체를 용액에 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 0℃로 냉각시키고, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 용리하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0541] 단계 3a: Br_2 브로마이드 형성(Int-10)

[0542] 트리페닐포스핀(1.7g, 6.5mmol)을 DMF에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 브로민(0.31mL, 5.9mmol)을 서서히 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 단계 2로부터의 알코올(0.32g, 2.0mmol)을 DMF에 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서

건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, EtOAc로 추출하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0543] 단계 3b: I_2 요오다이드 형성(Int-73)

[0544] (6-브로모-피리딘-3-일)-메탄올(0.5g, 2.7mmol)을 톨루엔(20mL)에 용해시켰다. 트리페닐포스핀(0.9g, 3.5mmol) 및 이미다졸(0.4g, 6.0mmol)을 첨가하고, 이어서, 톨루엔 중 요오드(0.88g, 3.5mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서, 포화된 수성 Na_2CO_3에 부었다. 유기 층을 수성 나트륨 티오설페이트, 물로 세척하고, 이어서, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔(EtOAc:헥산 구배) 상에 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0545] 단계 3c: 토실화(Int-21)

[0546] (S)-(-)-1-(3급-부톡시카보닐)-2-피롤리딘메탄올(1.0g, 5.0mmol)을 피리딘(3mL)에 용해시키고, 톨루엔설포닐 클로라이드(1.0g, 5.5mmol)를 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하고; 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(헥산 중 0 내지 10% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0547] 단계 3d: 메실화(Int-55)

[0548] (R)-알파-메틸-2-피리딘메탄올(1.0g, 8.1mmol)을 CH_2Cl_2(20mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민(1.7mL, 12.2mmol)을 첨가하고, 이어서, 메탄설포닐 클로라이드(0.66mL, 8.4mmol)를 적가하였다. 반응을 30분 동안 교반하고, 이어서, CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0549] 경로 2:

[0550] 단계 1: 아미드 형성(Int-19)

[0551] 사이클로프로필아민(0.35mL, 5.0mmol) 및 트리에틸아민(0.7mL, 5.1mmol)을 CH_2Cl_2(10mL)에 용해시켰다. 반응을 -10℃로 냉각시키고, 클로로아세틸 클로라이드(0.4mL, 5.0mmol)를 적가하였다. 반응을 -10℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 물로 켄칭하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 추출하고, 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0552] 경로 3:

[0553] 단계 1: 이민 형성(Int-20)

[0554] 클로로아세토니트릴(0.5g, 6.6mmol)을 Et_2O(10mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, EtOH(0.43mL, 7.3mmol)를 첨가하고, 이어서, 1,4-디옥산 중 4N HCl(15mL, 59.6mmol)을 첨가하였다. 반응을 0℃에서 4일 동안 교반하고, 이어서, 농축시켜 목적하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0555] 단계 2: 고리화(Int-20)

[0556] 단계 1로부터의 이민(0.3g, 2.0mmol)을 EtOH(4mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 1,3-디아미노프로판(0.17mL, 2.0mmol)을 첨가하고, 이어서, iPr_2NEt(0.35mL, 2.0mmol)를 첨가하였다. 반응을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 1,4-디옥산 중 4N HCl(0.5mL, 2mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0557] 경로 4:

[0558] 단계 1: mCPBA 산화(Int-46)

[0559] 2,5-루티딘(5.0g, 46.7mmol)을 $CHCl_3$(125mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. m-클로로퍼옥시벤조산(70%; 13.9g, 55.2mmol)을 첨가하고, 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화된 수성 Na_2CO_3으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0560] 단계 2: 아세틸화(Int-46)

[0561] 단계 1로부터의 N-옥사이드(46.7mmol)를 아세트산 무수물(25mL)에 용해시키고, 100℃에서 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에탄올(46.7mmol)을 서서히 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 용액을 증발하여 건조시켜 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0562] 단계 3: 가수분해(Int-46)

[0563] 단계 2로부터의 아세테이트(46.7mmol)를 진한 HCl(20mL)에 용해시키고, 1시간 동안 환류시켰다. 반응을 냉각시키고, 증발시켜 건조하여 오렌지색 고체를 수득하고, 이를 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0564] 단계 4: $SOCl_2$ 클로라이드 형성(Int-46)

[0565] 단계 3으로부터의 알코올(1.0g, 8.1mmol)을 티오닐 클로라이드(3mL)에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 건조하여 목적하는 생성물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하고, 이를 후속적인 반응에 직접적으로 사용하였다.

[0566] 경로 5:

[0567] 단계 1: 축합(Int-60)

[0568] p-톨루이딘(10g, 60.0mmol) 및 트리에틸아민(8.4mL, 60.3mmol)을 CH_2Cl_2(200mL)에 실온에서 용해시켰다. 신나모일 클로라이드(6.5g, 60.7mmol)를 첨가하고, 반응을 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사에 염화알루미늄(5g, 37.5mmol)을 첨가하고, 순수하게 가열하였다. 45분후, 얼음을 첨가하여 침전물을 형성하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 침전물을 여과하고, CH_2Cl_2에 용해시키고, 1N HCl, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 에탄올로부터 재결정화하여 목적하는 퀴놀리논 생성물을 수득하였다.

[0569] 단계 2: $POCl_3$ 클로라이드 형성(Int-60)

[0570] 단계 1로부터의 퀴놀리논(3.12g, 19.6mmol)을 90℃로 $POCl_3$(10mL)에서 가열하였다. 출발 물질이 잔류하지 않으면, 반응을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 포화된 수성 $NaHCO_3$로 희석시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 여과하고 농축하여 클로로퀴놀린 생성물을 수득하였다.

[0571] 단계 3a: NBS 브로마이드 형성(알킬)(Int-60)

[0572] 단계 2로부터의 퀴놀린(19.6mmol)을 80℃로 1시간 동안 NBS(3.6g, 20.2mmol) 및 촉매적 벤조일 퍼옥사이드를 포함하는 벤젠(200mL) 중에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0573] 단계 3b: NBS 브로마이드 형성(아릴)(Int-118)

[0574] 2-아미노피라진(4g, 42mmol)을 물(2mL) 및 DMSO(70mL)에 용해시키고, NBS(7.5g, 42mmol)를 1시간 동안 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 붓고, EtOAc로 4회 추출하였다. 합한 유기층을 5% Na_2CO_3, 물, 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0575] 단계 3c: NCS 클로라이드 형성(Int-50)

[0576] 2-플루오로-6-메틸피리딘(1.11g, 10mmol), NCS(2.0g, 15mmol), 및 촉매적 벤조일 퍼옥사이드를 벤젠에 용해시키고, 환류하에 밤새 가열하였다. 반응을 농축시키고, 물 및 EtOAc로 희석시키고, 유기 층을 포화된 수성 $NaHCO_3$으로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0577] 경로 6:

[0578] 단계 1: 스즈키 커플링(Int-71)

[0579] DME/H_2O(16mL, 2:1) 중 (4-하이드록시메틸페닐)보론산(Combi-Blocks; 1.0g, 6.6mmol)에 2-브로모티아졸(1.2g,

7.2mmol) 및 K_2CO_3(2.7g, 19.7mmol)을 첨가하였다. 반응을 N_2로 20분 동안 탈기시키고, $Pd(PPh_3)_4$(0.76g, 0.7mmol)를 첨가하고, 반응을 추가로 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, 반응을 90℃로 밤새 N_2 하에 가열하였다. LCMS로 생성물의 형성을 확인하였다. 반응을 물 및 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔(EtOAc:헥산 구배) 상에 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0580] 단계 2a: F-알킬화(Int-71)

[0581] 단계 1로부터의 티아졸(0.35g, 1.8mmol)을 THF(15mL)에 용해시키고, -78℃로 N_2하에 냉각하였다. n-부틸리튬(1.6M; 4.6mL, 7.3mmol)을 적가하고, 이어서, NFSi(1.2g, 3.7mmol)를 적가하였다. 반응을 -78℃에서 포화된 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc 및 물로 희석시키고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0582] 단계 3b: Me-알킬화(Int-72)

[0583] 단계 1로부터의 티아졸(0.33g, 1.7mmol)을 THF(15mL)에 용해시키고, -78℃로 N_2 하에 냉각하였다. n-부틸리튬(1.6M; 4.3mL, 6.7mmol)을 적가하고, 이어서, 요오도메탄(0.16, 2.6mmol)을 적가하였다. 반응을 -78℃에서 포화된 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc 및 물로 희석시키고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0584] 경로 7:

[0585] 단계 1: 산 클로라이드 형성(Int 135)

[0586] 3-페녹시-벤조산(0.50g, 0.23mmol)을 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(0.32g, 0.25mmol)를 첨가하고, 이어서, 1-2 방울의 DMF을 첨가하였다. 반응을 실온에서 교반하고, 이어서, 농축시켜 목적하는 산 클로라이드를 수득하였다.

[0587] 경로 8:

[0588] 단계 1: 알킬화(Int-5)

[0589] CH_2Cl_2 중 이미다졸(0.41g, 6.0mmol)에 브로모아세토니트릴(0.21g, 2.0mmol)을 첨가하고, 반응을 30분 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 여액을 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0590] 경로 9:

[0591] 단계 1: 메틸화(Int-74)

[0592] THF(50mL) 중 4-m-톨릴-테트라하이드로-피란-4-올(2.5g, 13.0mmol)에 수소화나트륨(60%; 0.8g, 20.0mmol)을 실온에서 첨가하였다. 요오도메탄(1.25mL, 20mmol)을 첨가하고, 반응을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

[0593] 경로 10:

[0594] 단계 1: 브롬화

[0595] MeOH(2.8mL) 중 4,4-디메틸-펜탄-2-온(3.7mL, 26.3mmol)에 0℃에서 브롬(1.34mL, 26.3mmol)을 단일 스트림으로 첨가하였다. 반응을 10℃로 30분 동안 서서히 가온하여 반응을 개시하고, 이어서, 실온에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응을 물 및 디에틸 에테르로 희석시키고, 수성 층을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물을 무색 액체로서 수득하였다.

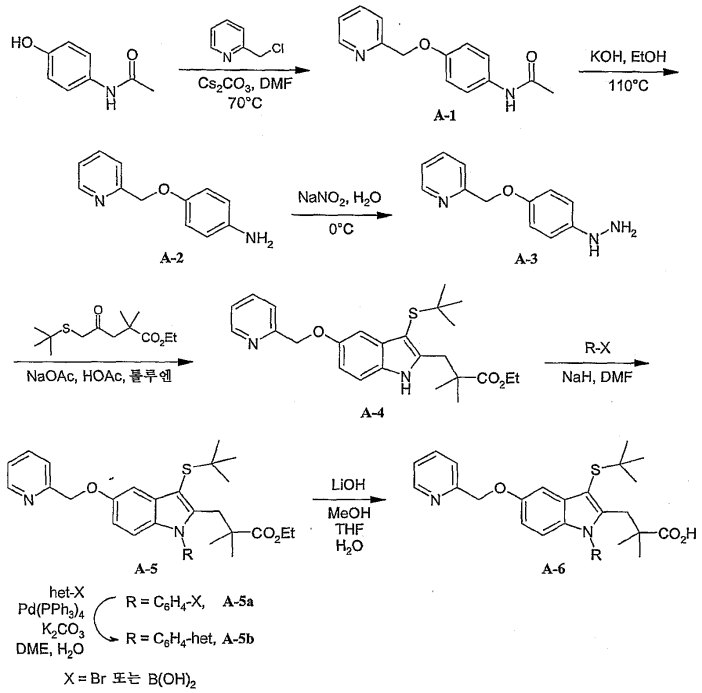
[0596] 단계 2: 티올 첨가

[0597] 단계 1로부터의 브로마이드(26.3mmol)를 THF(50mL)에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2-메틸-2-프로판

티올(2.45mL, 21.6mmol)을 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민(7.9mL, 56.8mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서, 물로 희석시키고, 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0598] 화학식 G, G-I 및 G-II의 화합물의 합성

반응식 A



[0599]

[0600] 실시예 1: 화합물 1-2, 화합물 2-19, 화합물 2-21, 화합물 2-35, 화합물 2-62, 화합물 2-89, 화합물 2-195, 화합물 2-196, 화합물 2-206, 화합물 3-1, 화합물 3-2, 화합물 3-3, 화합물 3-4, 화합물 3-5 및 화합물 4-1의 제조

[0601] 화합물 1-2, 화합물 2-19, 화합물 2-21, 화합물 2-35, 화합물 2-62, 화합물 2-89, 화합물 2-195, 화합물 2-196, 화합물 2-206, 화합물 3-1, 화합물 3-2, 화합물 3-3, 화합물 3-4, 화합물 3-5 및 화합물 4-1을 반응식 A에서 개략한 바와 같이 제조하였다. 반응식 A에 나타낸 반응 조건의 상세한 예시적인 예는 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-19)의 합성에 대해 기재된다.

[0602] 단계 1: N-[4-(피리딘-2-일메톡시)-페닐]-아세트아미드

[0603] DMF(1L) 중 4-아세트아미도페놀(Sigma-Aldrich; 73.6g), 2-클로로메틸피리딘 하이드로클로라이드(80g) 및 탄산세슘(320g)의 혼합물을 70℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물(2L)로 붓고, EtOAC로 추출하였다(x6). 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하여 황갈색 고체를 수득하고(A-1, 114g), 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0604] 단계 2: 4-(피리딘-2-일메톡시)-페닐아민 하이드로클로라이드

[0605] A-1(114g)를 EtOH(1L)에 용해시키고, 여기에 물(200mL) 중 KOH(50g)를 첨가하였다. 용액을 110℃에서 2일 동안 가열하고, KOH(20g, 100mL 물 중)를 첨가하고, 추가로 2일 동안 계속 가열하였다. 용액을 냉각시키고, EtOH를 진공하에 제거하고, 잔사를 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 물을 EtOAc(x3)로 추출한 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하였다. 이 용액에 EtOAc 중 포화된 HCl를 첨가하면 즉시 침전이 형성된다. 여과하여 고체를 수집하고, 이어서, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(A-2, 95g)을 핑크색 고체로서 수득하였다.

[0606] 단계 3: [4-(피리딘-2-일메톡시)-페닐]-하이드라진 디하이드로클로라이드

[0607] A-2(95g)를 물(1L)에 0℃에서 용해시키고, 여기에 물(100mL) 중 $NaNO_2$(26g)를 첨가하였다. 디아조늄 염을 45분 동안 형성시키도록 하고, 이어서, 0℃에서 15분 동안 신속하게 교반된 물(1L) 및 에테르(1L) 중 $Na_2S_2O_4$(350g)의 혼합물로 부었다. 40분 동안 계속하여 교반하고, 이어서, 혼합물을 진한 KOH를 사용하여 염기성으로 만들었다. EtOAc(x2)를 사용하여 추출한 후, 유기 층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하였다. 이 용액에 EtOAc 중 포화된 HCl을 첨가하면, 즉시 침전이 형성된다. 여과하여 고체를 수집하고, 이어서, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다(A-3, 75g).

[0608] 단계 4: 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0609] 톨루엔(800mL) 및 HOAc(400mL) 중 A-3(75g), 에틸 5-(t-부틸티오)-2,2-디메틸-4-옥소-펜타노에이트(미국 특허 제5,288,743호(1994.2.22에 출원됨)에에 기재된 방법에 따라 제조함; 64g) 및 NaOAc(40g)를 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 붓고, 고체 Na_2CO_3으로 염기성으로 만들었다. 혼합물을 EtOAC로 추출하고(x3), 이어서 물(x2), 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 어두운 암적색 오일을 수득하였다. 모액을 칼럼 크로마토그래피하여(헥산 중 충전된 실리카 겔; 헥산에 이어서 헥산-EtOAc 9:1에서 4:1로 용리함) 68g의 표제 화합물(A-4)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0610] 단계 5: 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0611] 3-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르(A-4; 20.0g, 45.4mmol)를 DMF(150mL)에 용해시키고, -10℃로 N_2 하에 냉각시키고, 수소화나트륨(광유중 60% 분산액; 2.0g, 50.0mmol)을 분획으로 첨가하고, 반응을 -10℃에서 45분 동안 발포체가 사라질 때까지 교반하였다. 이 어두운 적갈색 용액에 DMF 중 메탄설폰산 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질 에스테르(Int-72; 16.0g, 54.5mmol)를 적가하였다. 반응을 -10℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 서서히 가온하였다. 16시간 후, LCMS로 생성물의 형성을 확인하였다. 반응을 포화된 NH_4Cl로 켄칭하고, 메틸 3급-부틸 에테르(MTBE) 및 물로 희석시켰다. 수성상을 MTBE로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물(A-5)을 수득하였다.

[0612] 단계 6: 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산

[0613] A-5(21.5g, 33.7mmol)를 THF(100mL) 및 MeOH(100mL)에 용해시키고, 맑은 용액이 될때까지 교반하였다. 3N LiOH 수용액(56mL, 168.5mmol)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 2시간 동안 환류시키고, LCMS로 생성물의 형성을 확인하고, 반응을 실온으로 냉각하고, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수용액의 pH를 pH 1로 10% HCl로 조절하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 유리산(A-6)을 수득하였다.

[0614] 화합물 1-2, 화합물 2-19, 화합물 2-21, 화합물 2-35, 화합물 2-62, 화합물 2-89, 화합물 2-195, 화합물 2-196, 화합물 2-206, 화합물 3-1, 화합물 3-2, 화합물 3-3, 화합물 3-4, 화합물 3-5 및 화합물 4-1의 질량 분광 광도계 데이타는 표 1 내지 4에 기재하였다.

[0615] 주:

[0616] 화합물 1-2의 경우, 단계 6은 수행되지 않았다.

[0617] 화합물 2-62의 경우, 단계 6 후, 전구체에서 6-메톡시-피리딘-3-일을 수산화칼륨으로 가수분해하여 최종 생성물에서 6-하이드록시-피리딘-3-일을 수득하였다.

[0618] 화합물 2-89의 경우, 단계 6 동안에, 전구체에서 5-플루오로티아조일을 가수분해하여 최종 생성물에서 5-메톡시티아졸릴을 수득하였다.

[0619] 화합물 2-195의 경우, 단계 5 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 화합물 A-5b를 수득하였다.

[0620] 화합물 2-196의 경우, 단계 5 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 화합물 A-5b를 수득하였다.

[0621] 화합물 3-1의 경우, 단계 5 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 화합물 A-5b를 수득하였다.

[0622] 화합물 3-2의 경우, 단계 5 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 화합물 A-5b를 수득하였다.

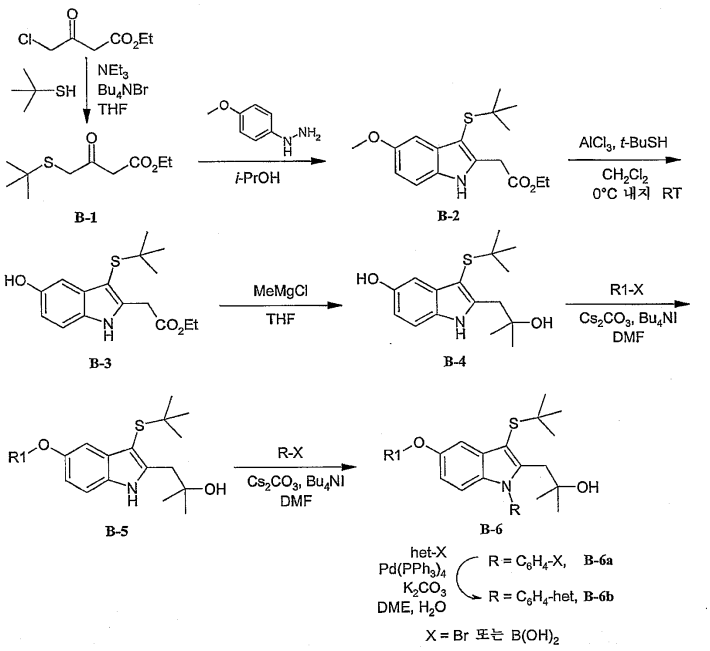
[0623] 화합물 3-3의 경우, 단계 5 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 화합물 A-5b를 수득하였다.

[0624] 화합물 3-4의 경우, 단계 5 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 화합물 A-5b를 수득하였다.

[0625] 화합물 3-5의 경우, 단계 5 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 화합물 A-5b를 수득하였다.

[0626] 화합물 4-1의 경우, i) 단계 1 동안에, 1-(4-이소프로필페닐)하이드라진을 4-메톡시페닐하이드라진 대신에 사용하였고, 1-요오도-4-브로모메틸벤젠을 4-클로로벤질클로라이드 대신에 사용하였고, ii) 단계 3 및 4를 수행하지 않았으며, 단계 2로부터의 생성물(C-2)을 단계 5에서 직접 사용하였고, iii) 단계 5에서 가수분해 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 최종 화합물을 수득하였다.

반응식 B



[0627]

[0628] 실시예 2: 화합물 1-4, 화합물 1-5, 및 화합물 1-6의 제조

[0629] 화합물 1-4, 화합물 1-5, 및 화합물 1-6을 반응식 B에 요약된 바와 같이 제조하였다. 반응식 B에 나타낸 반응 조건의 상세한 예시적인 예는 1-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-클로로-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올의 합성에 기재되어 있다.

[0630] 단계 1: 4-3급-부틸설파닐-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르

[0631] 에틸 4-클로로아세토아세테이트(7.5mL, 51.9mmol), 2-메틸-2-프로판티올(5.6mL, 49.7mmol), 트리에틸아민(10.8mL, 77.4mmol), 및 촉매적 테트라부틸암모늄 브로마이드를 THF(250mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 실리카 겔을 첨가하고, 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔의 플러그 상에 여과하여 목적하는 생성물(B-1)을 수득하고, 추가의 정제없이 사용하였다.

[0632] 단계 2: (3-3급-부틸설파닐-5-메톡시-1H-인돌-2-일)-아세트산 에틸 에스테르

[0633] 4-메톡시페닐하이드라진 하이드로클로라이드(7.7g, 44.1mmol) 및 B-1(7.4g, 33.9mmol)를 2-프로판올(150mL)에 용해시키고, 환류하에 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc 및 포화된 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(헥산 중 0 내지 30% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(B-2)을 수득하였다.

[0634] 단계 3: (3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1H-인돌-2-일)-아세트산 에틸 에스테르

[0635] 염화알루미늄(7.5g, 56.0mmol)을 3급-부틸티올(21mL, 186.7mmol)에 0℃에서 현탁시켰다. B-2(6.0g, 18.7mmol)를 CH_2Cl_2(21mL)에 첨가하고, 반응을 실온으로 가온하였다. 2시간 후, 반응을 TLC 분석에 의해 완료하여, 용액을 얼음으로 붓고, 10% HCl 수용액으로 산성화시켰다. 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물(B-3)을 수득하였다.

[0636] 단계 4: 3-3급-부틸설파닐-2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-인돌-5-올

[0637] B-3(2.2g, 7.0mmol)을 THF(70mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 클로라이드(3M; 14mL, 42.0mmol)를 적가하고, 반응을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물(B-4)을 수득하였다.

[0638] 단계 5: 1-[3-3급-부틸설파닐-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올

[0639] DMF(6mL) 중 B-4(0.18g, 0.61mmol)에 탄산세슘(1.0g, 3.1mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 2-클로로메틸피리딘 하이드로클로라이드(0.11g, 0.67mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.05g, 0.13mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물 및 디에틸 에테르 사이에 분배하고, 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물(B-5)을 수득하였다.

[0640] 단계 6: 1-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-클로로-벤질)-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2-메틸-프로판-2-올

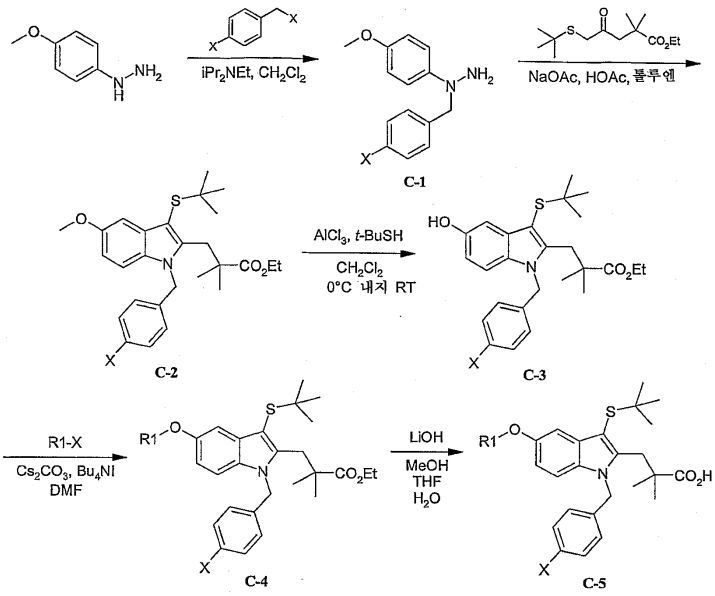
[0641] DMF(3mL) 중 B-5(0.05g, 0.13mmol)에 탄산세슘(0.21g, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 1-클로로-4-클로로메틸벤젠(0.03g, 0.20mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.05g, 0.13mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물 및 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔(EtOAc:헥산 구배) 상에 정제하여 목적하는 화합물(B-6)을 수득하였다.

[0642] 화합물 1-4, 화합물 1-5 및 화합물 1-6의 질량 분광 데이타는 표 1 내지 4에 나타내었다.

[0643] 주:

[0644] 화합물 1-4, 화합물 1-5 및 화합물 1-6의 경우, 단계 6 후, 스즈키 가교결합 반응을 수행하여 실시예 5, 단계 2에 기재한 바와 같이 화합물 B-6b를 수득하였다.

반응식 C



[0645]

[0646] 실시예 3(X=Cl): (S)-2-[3-3급-부틸설파닐-2-(2-카복시-2-메틸-프로필)-1-(4-클로로-벤질)-1H-인돌-5-일옥시메틸]-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0647] 단계: N-(4-클로로-벤질)-N-(4-메톡시-페닐)-하이드라진 하이드로클로라이드

[0648] CH_2Cl_2(250mL) 중 4-메톡시페닐하이드라진 하이드로클로라이드(10.0g, 57.3mmol), 4-클로로벤질클로라이드(9.2g, 57.2mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(3.7g, 11.5mmol), 및 디이소프로필에틸아민(20mL, 115mmol)의 용액을 실온에서 수일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 톨루엔(200mL) 및 디에틸 에테르(100mL)에 흡수시키고, 1당량의 디옥산 중 4N HCl을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 증발시켜 건조하여 목적하는 생성물(C-1; X=Cl)을 자색 고체로서 수득하였다.

[0649] 단계 2: 3-[1-(4-클로로-벤질)-3-3급-부틸설파닐-5-메톡시-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0650] 톨루엔(120mL) 및 HOAc (66mL) 중 C-1(약 16g, 57.3mmol), 에틸 5-(t-부틸티오)-2,2-디메틸-4-옥소-펜타노에이트(1994년 2월 22일에 출원된 미국 특허 제5,288,743호에 기재된 방법에 따라 제조함; 14.8g, 57.3mmol), NaOAc(5.2g)를 실온에서 암실에서 5일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 고체 $NaHCO_3$으로 교반하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔(헥산 중 0 내지 55% CH_2Cl_2)상에 정제하여, 분리된 생성물을 헥산으로부터 재결정화하여 목적하는 생성물(C-2; X=Cl)을 수득하였다.

[0651] 단계 3: 3-[1-(4-클로로-벤질)-3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0652] 염화알루미늄(0.820g 6.15mmol)을 3급-부틸티올(1.8mL, 16mmol)에 현탁시키고, 0℃로 냉각시키고, C-2(1.0g, 2.0mmol)를 CH_2Cl_2(2.4mL)에 첨가하고, 반응을 실온으로 가온하였다. 3시간후, 반응을 TLC 분석으로 종결시키고, 용액을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 10% 얼음으로 냉각된 HCl 수용액으로 세척하였다. 수성 층을 3회 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물(C-3; X=Cl)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0653] 단계 4: (S)-2-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-클로로-벤질)-2-(2-에톡시카보닐-2-메틸-프로필)-1H-인돌-5-일옥시메틸]-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

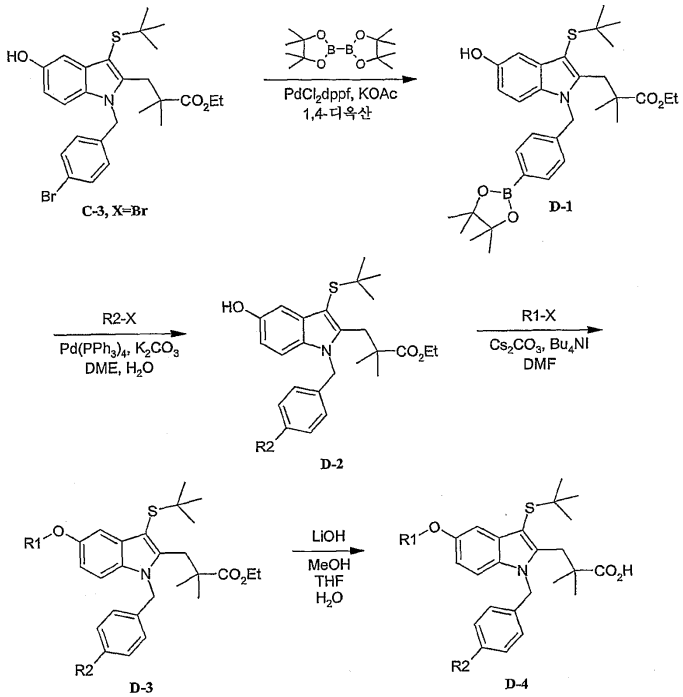
[0654] DMF(2.5mL) 중 3-[1-(4-클로로-벤질)-3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르(C-3; 0.5g, 1.05mmol)에 N-BOC-(S)-2-(톨루엔-4-설포닐옥시메틸)피롤리딘(0.39g, 1.10mmol), 및 Cs_2CO_3(0.69g, 2.1mmol)을 첨가하였다. 반응을 45℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 촉매적 요오드화칼륨을

첨가하고, 반응을 60℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(헥산 중 0 내지 15% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(C-4; X=Cl)을 수득하였다.

[0655] 단계 5: (S)-2-[3-3급-부틸설파닐-2-(2-카복시-2-메틸-프로필)-1-(4-클로로-벤질)-1H-인돌-5-일옥시메틸]-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1-1)

[0656] 단계 4(0.16g, 0.26mmol)로부터의 에스테르를 MeOH(1mL), THF(1mL), 및 물(1mL)에 용해시켰다. 수산화리튬(0.6g, 1.43mmol)을 첨가하고, 반응을 12시간 동안 출발 물질이 TLC 분석으로 관찰되지 않을 때까지 가열하였다. 반응을 물로 희석시키고, pH 5로 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(헥산 중 0 내지 40% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(C-5; X=Cl)을 수득하였다.

반응식 D



[0657]

[0658] 실시예 4: 화합물 2-23, 화합물 2-24, 화합물 2-31, 화합물 2-32, 화합물 2-33, 화합물 2-76, 화합물 2-77, 화합물 2-78, 화합물 2-79, 화합물 2-80, 화합물 2-81, 화합물 2-82, 화합물 2-84, 화합물 2-85, 화합물 2-99, 화합물 2-100, 화합물 2-101, 화합물 2-104, 화합물 2-108, 화합물 2-122, 화합물 2-135, 화합물 2-141, 화합물 2-148, 화합물 2-149, 화합물 2-150, 화합물 2-151, 화합물 2-156, 화합물 2-183, 화합물 2-184, 화합물 2-188, 화합물 2-189, 화합물 2-190, 화합물 2-191, 화합물 2-192, 화합물 2-193, 화합물 2-197, 화합물 2-198, 화합물 2-199, 화합물 2-200, 화합물 2-201, 화합물 2-202, 화합물 2-203, 화합물 2-204, 화합물 2-205; 화합물 2-207, 화합물 2-208, 화합물 2-209, 화합물 2-210, 화합물 2-211, 화합물 2-212, 화합물 2-213, 화합물 2-214, 화합물 2-215, 화합물 2-216, 화합물 2-217, 화합물 2-218, 화합물 2-219, 화합물 2-220, 화합물 2-221, 화합물 2-222, 화합물 2-223, 화합물 2-224, 화합물 2-225, 화합물 2-226, 화합물 2-227, 화합물 2-228, 화합물 2-229, 화합물 2-230, 화합물 2-231, 화합물 2-232, 화합물 2-233, 화합물 2-234 및 화합물 4-2의 제조

[0659] 화합물 2-23, 화합물 2-24, 화합물 2-31, 화합물 2-32, 화합물 2-33, 화합물 2-76, 화합물 2-77, 화합물 2-78, 화합물 2-79, 화합물 2-80, 화합물 2-81, 화합물 2-82, 화합물 2-84, 화합물 2-85, 화합물 2-99, 화합물 2-100, 화합물 2-101, 화합물 2-104, 화합물 2-108, 화합물 2-122, 화합물 2-135, 화합물 2-141, 화합물 2-148, 화합물 2-149, 화합물 2-150, 화합물 2-151, 화합물 2-156, 화합물 2-183, 화합물 2-184, 화합물 2-188, 화합물 2-189, 화합물 2-190, 화합물 2-191, 화합물 2-192, 화합물 2-193, 화합물 2-197, 화합물 2-198, 화합물 2-199, 화합물 2-200, 화합물 2-201, 화합물 2-202, 화합물 2-203, 화합물 2-204, 화합물 2-205; 화합물 2-207, 화합물 2-208, 화합물 2-209, 화합물 2-210, 화합물 2-211, 화합물 2-212, 화합물 2-213, 화합물 2-214, 화합

물 2-215, 화합물 2-216, 화합물 2-217, 화합물 2-218, 화합물 2-219, 화합물 2-220, 화합물 2-221, 화합물 2-222, 화합물 2-223, 화합물 2-224, 화합물 2-225, 화합물 2-226, 화합물 2-227, 화합물 2-228, 화합물 2-229, 화합물 2-230, 화합물 2-231, 화합물 2-232, 화합물 2-233, 화합물 2-234 및 화합물 4-2를 반응식 D에 도시한 바와 같이 제조하였다. 반응식 D에서 도시한 반응 조건의 상세한 예시적인 예는 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-141)의 합성에 대해 기재된다.

[0660] 단계 1: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0661] 실시예 3, 단계 3으로부터의 페놀(C-3, X=Br; 35.0g, 67.5mmol), 비스(피나콜라토)디보론(Combi-Blocks; 25.0g, 98.4mmol), 및 KOAc(19.9g, 209.1mmol)을 1,4-디옥산(350mL)에 용해시키고, N_2로 30분 동안 탈기시키고, $PdCl_2dppf$(2.5g, 3.1mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 30분 동안 N_2로 탈기시켰다. 반응을 85℃에서 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔(헥산 중 15% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(D-1, 33.5g)을 수득하였다.

[0662] 단계 2: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0663] D-1(25.34g, 44.8mmol), 5-브로모-2-메톡시피리딘(Combi-blocks; 10.9g, 70.3mmol), 및 K_2CO_3(15.5g, 112.1mmol)을 DME(300mL) 및 물(150mL)에 용해시키고, N_2로 30분 동안 탈기시키고, $Pd(PPh_3)_4$(1.6g, 1.4mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 추가의 15분 동안 탈기시키고, 용액을 80℃로 밤새 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각하고, EtOAc 및 물로 희석시키고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔(헥산 중 0 내지 8% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(D-2, 23.7g)을 수득하였다.

[0664] 단계 3: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0665] MeCN(75mL) 중 3-{3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르(D-2; 6.5g, 11.9mmol)에 2-브로모메틸-6-플루오로-퀴놀린(3.14g, 13.1mmol), 및 Cs_2CO_3(9.7g, 29.8mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하고, 이후에 LCMS는 반응이 완료됨을 나타낸다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(헥산 중 0 내지 25% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(D-3, 7.6g)을 수득하였다.

[0666] 단계 4: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산

[0667] D-3(6.58g, 9.3mmol)을 MeOH(36mL), THF(75mL), 및 물(36mL)에 용해시키고, 수산화리튬(2.42g, 57.7mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃로 6시간 동안 출발 물질이 TLC 분석으로 관찰되지 않을 때까지 가열하였다. 반응을 물로 희석시키고, pH 5로 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 헥산:EtOAc(9:1)으로 밤새 분쇄하고, 여과하여 목적하는 생성물(D-4, 5.9g)을 수득하였다.

[0668] 화합물 2-23, 화합물 2-24, 화합물 2-31, 화합물 2-32, 화합물 2-33, 화합물 2-76, 화합물 2-77, 화합물 2-78, 화합물 2-79, 화합물 2-80, 화합물 2-81, 화합물 2-82, 화합물 2-84, 화합물 2-85, 화합물 2-99, 화합물 2-100, 화합물 2-101, 화합물 2-104, 화합물 2-108, 화합물 2-122, 화합물 2-135, 화합물 2-141, 화합물 2-148, 화합물 2-149, 화합물 2-150, 화합물 2-151, 화합물 2-156, 화합물 2-183, 화합물 2-184, 화합물 2-188, 화합물 2-189, 화합물 2-190, 화합물 2-191, 화합물 2-192, 화합물 2-193, 화합물 2-197, 화합물 2-198, 화합물 2-199, 화합물 2-200, 화합물 2-201, 화합물 2-202, 화합물 2-203, 화합물 2-204, 화합물 2-205; 화합물 2-207,

화합물 2-208, 화합물 2-209, 화합물 2-210, 화합물 2-211, 화합물 2-212, 화합물 2-213, 화합물 2-214, 화합물 2-215 및 화합물 4-2에 대한 질량 분광 데이타는 표 1 내지 4에 나타내었다.

[0669] 주:

[0670] 화합물 2-33의 경우, 단계 3 동안에, 이미다졸을 또한 알킬화하여 최종 생성물을 수득하였다.

[0671] 화합물 2-79의 경우, 단계 4 동안에, 전구체의 에틸 에스테르를 또한 가수분해하여 최종 생성물에서 산을 수득하였다.

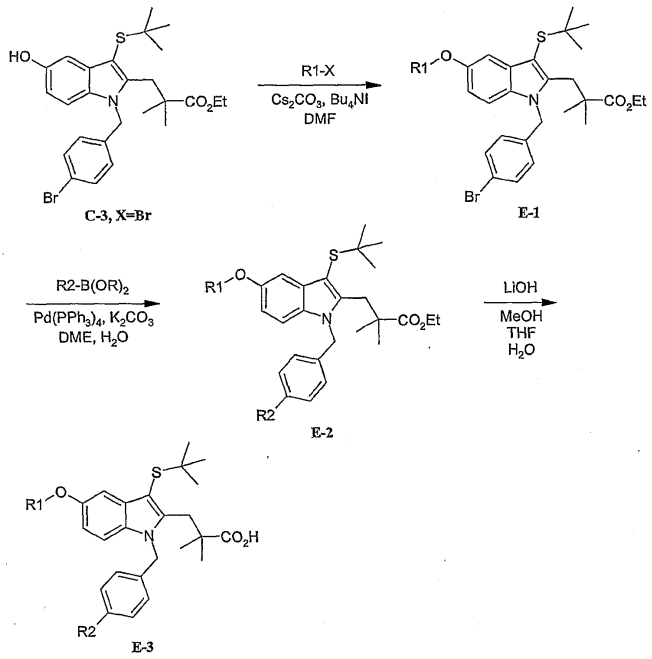
[0672] 화합물 2-80의 경우, 단계 3 후, 전구체에서 케톤을 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 최종 생성물에서 알코올을 수득하였다.

[0673] 화합물 2-100의 경우, 단계 4 동안에, 전구체에서 6-플루오로피리디닐을 또한 가수분해하여 최종 생성물에서 6-메톡시피리디닐을 수득하였다.

[0674] 화합물 2-104의 경우, 단계 3 후, 스즈키 가교결합 반응을 전구체 상의 6-브로모피리디닐에서 수행하여 실시예 5, 단계 2에서 기재한 바와 같이 최종 생성물에서 6-사이클로프로필피리디닐을 수득하였다.

[0675] 화합물 4-2의 경우, 단계 3은 수행하지 않았다.

반응식 E



[0676]

[0677] 실시예 5: 화합물 2-30, 화합물 2-64, 화합물 2-73, 화합물 2-87, 화합물 2-88, 화합물 2-97, 화합물 2-107 및 화합물 2-121의 제조

[0678] 화합물 2-30, 화합물 2-64, 화합물 2-73, 화합물 2-87, 화합물 2-88, 화합물 2-97, 화합물 2-107 및 화합물 2-121을 반응식 E에서 나타낸 바와 같이 제조하였다. 반응식 E에서 도시한 반응 조건의 상세한 예시적인 예는 3-[3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-73)의 합성에 대해 기재된다.

[0679] 단계 1 : 3-[1-(4-브로모-벤질)-3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0680] DMF(2mL) 중 3-[1-(4-브로모-벤질)-3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르(C-3; 0.25g, 0.48mmol)에 2-클로로메틸-5-메틸-피리딘 하이드로클로라이드(0.13g, 0.72mmol),

Cs_2CO_3(0.39g, 1.21mmol), 및 촉매적 테트라부틸암모늄 요오다이드를 첨가하였다.

[0681] 반응을 실온에서 밤새 교반하고, 이후에 LCMS는 반응이 완료됨을 나타낸다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔(헥산 중 0 내지 15% EtOAc) 상에 정제하여 추가의 목적하는 생성물(E-1, 0.30g)을 수득하였다.

[0682] 단계 2: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0683] E-I(0.06g, 0.10mmol), 2-메톡시-피리딘-5-보론산(0.02g, 0.14mmol), 및 K_2CO_3(0.03g, 0.24mmol)을 DME(1mL) 및 물(0.5mL)에 용해시카고, N_2로 10분 동안 탈기시키고, $Pd(PPh_3)_4$(0.01g, 0.01mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 추가의 10분 동안 탈기시키고, 용액을 80℃로 4시간 동안 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각하고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔(헥산 중 0 내지 50% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(E-2)을 수득하였다.

[0684] 단계 3: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산

[0685] E-2(0.22g, 0.31mmol)를 MeOH(0.1mL), THF(0.1mL), 및 물(0.1mL)에 용해시키고, 수산화리튬, 1N 수용액(0.1mL)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 4시간 동안 출발 물질이 LCMS에 의해 관찰되지 않을 때까지 가열하였다. 반응을 물 및 EtOAc로 희석시키고, pH 5로 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물(E-3)을 수득하였다.

[0686] 화합물 2-30, 화합물 2-64, 화합물 2-73, 화합물 2-87, 화합물 2-88, 화합물 2-97, 화합물 2-107 및 화합물 2-121의 질량 분광 데이타를 표 1 내지 4에서 나타내었다.

[0687] 주:

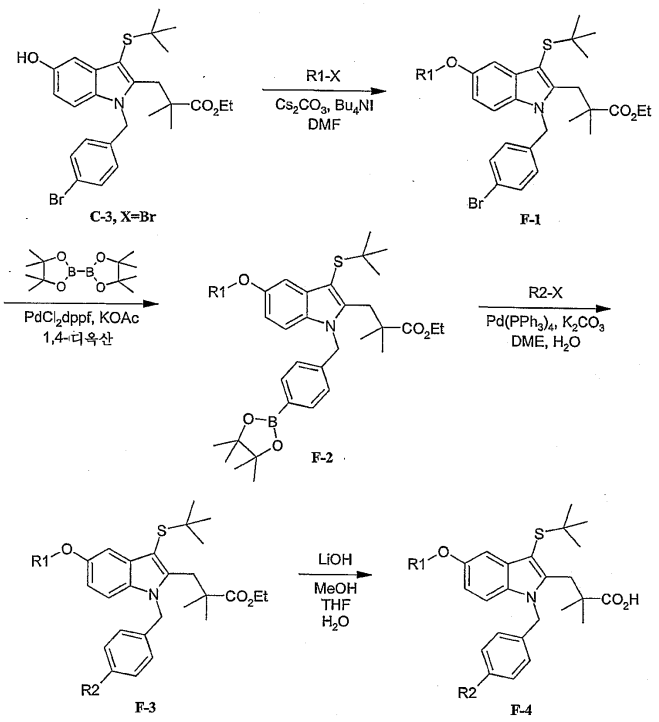
[0688] 화합물 2-64의 경우, 단계 2 및 3을 역순으로 수행하였다.

[0689] 화합물 2-87의 경우, 단계 3 동안에, 전구체에서 5-시아노피리딜을 또한 가수분해하여 최종 생성물에서 5-카바모일피리딜을 수득하였다.

[0690] 화합물 2-88의 경우, 단계 2 및 3은 역순으로 수행하였다.

[0691] 화합물 2-97의 경우, 단계 3, 전구체에서 6-시아노피리딜을 또한 가수분해하여 최종 생성물에서 6-카바모일피리딜을 수득하였다.

반응식 F



[0692]

[0693] 실시예 6: 화합물 2-1, 화합물 2-2, 화합물 2-3, 화합물 2-4, 화합물 2-5, 화합물 2-6, 화합물 2-7, 화합물 2-17, 화합물 2-18, 화합물 2-20, 화합물 2-34, 화합물 2-39, 화합물 2-41, 화합물 2-43, 화합물 2-47, 화합물 2-55, 화합물 2-65, 화합물 2-67, 화합물 2-68, 화합물 2-90, 화합물 2-91, 화합물 2-92, 화합물 2-93, 화합물 2-94, 화합물 2-95, 화합물 2-96, 화합물 2-98, 화합물 2-102, 화합물 2-103, 화합물 2-105, 화합물 2-106, 화합물 2-109, 화합물 2-110, 화합물 2-111, 화합물 2-112, 화합물 2-113, 화합물 2-114, 화합물 2-115, 화합물 2-116, 화합물 2-117, 화합물 2-118, 화합물 2-119, 화합물 2-120, 화합물 2-125, 화합물 2-126, 화합물 2-127, 화합물 2-128, 화합물 2-129, 화합물 2-130, 화합물 2-131, 화합물 2-136, 화합물 2-137, 화합물 2-138, 화합물 2-139, 화합물 2-140, 화합물 2-142, 화합물 2-143, 화합물 2-144, 화합물 2-145, 화합물 2-146, 화합물 2-147, 화합물 2-157, 화합물 2-158, 화합물 2-159, 화합물 2-160, 화합물 2-161, 화합물 2-162, 화합물 2-164, 화합물 2-165, 화합물 2-166, 화합물 2-167, 화합물 2-168, 화합물 2-169, 화합물 2-171, 화합물 2-172, 화합물 2-173, 화합물 2-174, 화합물 2-175, 화합물 2-176, 화합물 2-177, 화합물 2-178, 화합물 2-179, 화합물 2-180, 화합물 2-181, 화합물 2-182, 화합물 2-185, 화합물 2-186 및 화합물 2-187의 제조

[0694] 화합물 2-1, 화합물 2-2, 화합물 2-3, 화합물 2-4, 화합물 2-5, 화합물 2-6, 화합물 2-7, 화합물 2-17, 화합물 2-18, 화합물 2-20, 화합물 2-34, 화합물 2-39, 화합물 2-41, 화합물 2-43, 화합물 2-47, 화합물 2-55, 화합물 2-65, 화합물 2-67, 화합물 2-68, 화합물 2-90, 화합물 2-91, 화합물 2-92, 화합물 2-93, 화합물 2-94, 화합물 2-95, 화합물 2-96, 화합물 2-98, 화합물 2-102, 화합물 2-103, 화합물 2-105, 화합물 2-106, 화합물 2-109, 화합물 2-110, 화합물 2-111, 화합물 2-112, 화합물 2-113, 화합물 2-114, 화합물 2-115, 화합물 2-116, 화합물 2-117, 화합물 2-118, 화합물 2-119, 화합물 2-120, 화합물 2-125, 화합물 2-126, 화합물 2-127, 화합물 2-128, 화합물 2-129, 화합물 2-130, 화합물 2-131, 화합물 2-136, 화합물 2-137, 화합물 2-138, 화합물 2-139, 화합물 2-140, 화합물 2-142, 화합물 2-143, 화합물 2-144, 화합물 2-145, 화합물 2-146, 화합물 2-147, 화합물 2-157, 화합물 2-158, 화합물 2-159, 화합물 2-160, 화합물 2-161, 화합물 2-162, 화합물 2-164, 화합물 2-165, 화합물 2-166, 화합물 2-167, 화합물 2-168, 화합물 2-169, 화합물 2-171, 화합물 2-172, 화합물 2-173, 화합물 2-174, 화합물 2-175, 화합물 2-176, 화합물 2-177, 화합물 2-178, 화합물 2-179, 화합물 2-180, 화합물 2-181, 화합물 2-182, 화합물 2-185, 화합물 2-186 및 화합물 2-187을 반응식 F에서 도시한 바와 같이 제조하였다. 반응식 F에서 도시한 반응 조건의 상세한 예시적인 예는 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-140)의 합성에 대해 기재된다.

[0695] 단계 1 : 3-[1-(4-브로모-벤질)-3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0696] MeCN(25mL) 중 3-[1-(4-브로모-벤질)-3-3급-부틸설파닐-5-하이드록시-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르(C-3; 2.0g, 3.9mmol)에 2-브로모메틸-6-플루오로-퀴놀린(1.0g, 4.2mmol), 및 Cs_2CO_3(2.5g, 7.7mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에 LCMS는 반응이 완료됨을 나타낸다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc:헥산에서 재결정화시켜 목적하는 생성물(F-1, 1.9g)을 수득하였다. 여액을 농축시키고, 실리카 겔(헥산 중 0 내지 15% EtOAc) 상에 정제하여 추가의 1g의 F-1을 수득하였다.

[0697] 단계 2: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0698] F-1(1.0g, 1.5mmol), 비스(피나콜라토)디보론(Combi-Blocks; 1.1g, 4.3mmol), 및 KOAc(0.44g, 4.5mmol)를 1,4-디옥산(15mL)에 용해시키고, N_2로 10분 동안 밀봉관에서 탈기시키고, $PdCl_2dppf$(0.13g, 0.16mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 10분 동안 N_2로 탈기하였다. 용기를 밀봉하고, 반응을 95℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔(헥산 중 0 내지 20% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(F-2)을 수득하였다.

[0699] 단계 3: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0700] F-2(0.25g, 0.35mmol), 2-브로모-6-메톡시피리딘(0.09g, 0.48mmol), 및 K_2CO_3(0.15g, 1.05mmol)을 DME(3.5mL) 및 물(1.8mL)에 용해시키고, N_2로 10분 동안 탈기시키고, $Pd(PPh_3)_4$(0.06g, 0.05mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 추가의 10분 동안 탈기시켰다. 용액을 85℃로 4시간 동안 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각하고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔(헥산 중 0 내지 25% EtOAc) 상에 정제하여 목적하는 생성물(F-3)을 수득하였다.

[0701] 단계 4: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-(6-플루오로-퀴놀린-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-2-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산

[0702] F-3(0.22g, 0.31mmol)을 MeOH(1.5mL), THF(3mL), 및 물(1.5mL)에 용해시키고, 수산화리튬(0.08g, 1.9mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 3.5시간 동안 출발 물질이 TLC 분석으로 관찰되지 않을 때까지 가열하였다. 반응을 물로 희석시키고, pH 5로 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물(F-4)을 수득하였다.

[0703] 화합물 2-1, 화합물 2-2, 화합물 2-3, 화합물 2-4, 화합물 2-5, 화합물 2-6, 화합물 2-7, 화합물 2-17, 화합물 2-18, 화합물 2-20, 화합물 2-34, 화합물 2-39, 화합물 2-41, 화합물 2-43, 화합물 2-47, 화합물 2-55, 화합물 2-65, 화합물 2-67, 화합물 2-68, 화합물 2-90, 화합물 2-91, 화합물 2-92, 화합물 2-93, 화합물 2-94, 화합물 2-95, 화합물 2-96, 화합물 2-98, 화합물 2-102, 화합물 2-103, 화합물 2-105, 화합물 2-106, 화합물 2-109, 화합물 2-110, 화합물 2-111, 화합물 2-112, 화합물 2-113, 화합물 2-114, 화합물 2-115, 화합물 2-116, 화합물 2-117, 화합물 2-118, 화합물 2-119, 화합물 2-120, 화합물 2-125, 화합물 2-126, 화합물 2-127, 화합물 2-128, 화합물 2-129, 화합물 2-130, 화합물 2-131, 화합물 2-136, 화합물 2-137, 화합물 2-138, 화합물 2-139, 화합물 2-140, 화합물 2-142, 화합물 2-143, 화합물 2-144, 화합물 2-145, 화합물 2-146, 화합물 2-147, 화합물 2-157, 화합물 2-158, 화합물 2-159, 화합물 2-160, 화합물 2-161, 화합물 2-162, 화합물 2-164, 화합물 2-165, 화합물 2-166, 화합물 2-167, 화합물 2-168, 화합물 2-169, 화합물 2-171, 화합물 2-172, 화합물 2-173, 화합물 2-174, 화합물 2-175, 화합물 2-176, 화합물 2-177, 화합물 2-178, 화합물 2-179, 화합물 2-180, 화합물 2-181, 화합물 2-182, 화합물 2-185, 화합물 2-186 및 화합물 2-187에 대한 질량 분광 데이타는 표 1 내지 4에 나타내었다.

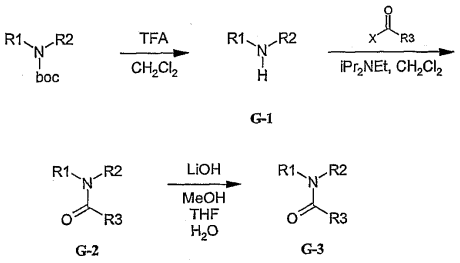
[0704] 주:

[0705] 화합물 2-17의 경우, 단계 4 동안, 전구체에서 6-메톡시피리다지닐을 또한 가수분해하여 최종 생성물에서 6-하이드록시피리다지닐을 수득하였다.

[0706] 화합물 2-172의 경우, 단계 2 후, 전구체에서 3-3급-부틸설파닐을 m-클로로퍼옥시벤조산으로 산화시켜 최종 생성물에서 2-메틸프로판-2-설포닐을 수득하였다.

[0707] 화합물 2-173의 경우, 단계 2 후, 전구체에서 3-3급-부틸설파닐 잔기를 m-클로로퍼옥시벤조산으로 산화시켜 최종 생성물에서 2-메틸프로판-2-설피닐 잔기를 수득하였다.

반응식 G

[0708] 

[0709] 실시예 7: 3-{5-((S)-1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산

[0710] 단계 1: 3-{3-3급-부틸설파닐-5-[(S)-1-(2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일)메톡시]-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0711] (S)-2-{3-3급-부틸설파닐-2-(2-에톡시카보닐-2-메틸-프로필)-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-5-일옥시메틸}-2,3-디하이드로-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(0.23g, 0.30mmol)를 CH_2Cl_2(1.5mL)에 용해시키고, TFA(1.5mL)를 첨가하고, 출발 물질이 TLC 분석으로 관찰될지 않을 때까지 반응을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액을 진공하에 농축시켰다. 조 생성물(G-I)을 추가의 정제없이 사용하였다.

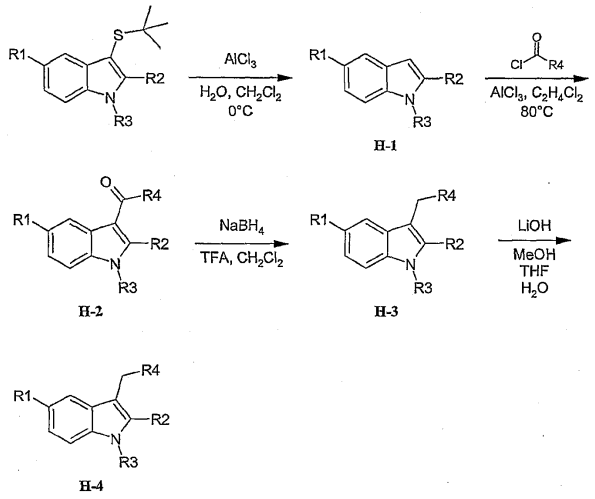
[0712] 단계 2: 3-{5-((S)-1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0713] G-1(0.30mmol)를 CH_2Cl_2(1mL)에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민(0.5mL)을 첨가하고, 이어서, 아세트산 무수물(33uL, 0.35mmol), 출발 물질이 LCMS에 의해 관찰되지 않을 때까지 반응을 실온에서 교반하였다. 반응을 CH_2Cl_2 및 MeOH로 희석시키고, 농축시키고, CH_2Cl_2에 재용해시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물(G-2)을 수득하였다.

[0714] 단계 3: 3-{5-((S)-1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리다진-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산

[0715] G-2(0.05g, 0.07mmol)를 MeOH(0.5mL), THF(0.5mL), 및 물(0.5mL)에 용해시키고, 수산화리튬(0.03g, 0.7mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 6시간 동안 출발 물질이 TLC 분석으로 관찰되지 않을 때까지 가열하였다. 반응을 물로 희석시키고, pH 5로 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물(G-3)을 수득하였다.

반응식 H



[0716]

[0717] 실시예 8: 화합물 2-8, 화합물 2-9, 화합물 2-10, 화합물 2-11, 화합물 2-12, 화합물 2-13, 화합물 2-14, 화합물 2-15, 화합물 2-16, 화합물 2-22, 화합물 2-25, 화합물 2-26, 화합물 2-27, 화합물 2-28, 화합물 2-29, 화합물 2-123, 화합물 2-124; 화합물 2-132, 화합물 2-133, 화합물 2-134; 화합물 2-163, 화합물 2-170 및 화합물 2-194의 제조

[0718] 화합물 2-8, 화합물 2-9, 화합물 2-10, 화합물 2-11, 화합물 2-12, 화합물 2-13, 화합물 2-14, 화합물 2-15, 화합물 2-16, 화합물 2-22, 화합물 2-25, 화합물 2-26, 화합물 2-27, 화합물 2-28, 화합물 2-29, 화합물 2-123, 화합물 2-124; 화합물 2-132, 화합물 2-133, 화합물 2-134; 화합물 2-163, 화합물 2-170 및 화합물 2-194를 반응식 H에서 나타낸 바와 같이 제조하였다. 반응식 H에서 나타낸 반응 조건의 상세한 예시적인 예는 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-사이클로부틸메틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산(화합물 2-124)의 합성에 대해 기재된다.

[0719] 단계 1: 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0720] 염화알루미늄(0.18g, 1.37mmol)을 CH_2Cl_2(1mL)현탁시키고, 물(19uL, 1.0mmol)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서, 0℃로 냉각하였다. 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-3급-부틸설파닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르(0.12g, 0.17mmol)를 CH_2Cl_2(1mL)에 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 TLC로 관찰되지 않을 때, 물을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 정제하여 목적하는 생성물(H-1)을 수득하였다.

[0721] 단계 2: 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-사이클로부탄카보닐-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0722] 디클로로에탄(5mL) 중 H-1(0.10g, 0.17mmol)에 사이클로부탄카보닐 클로라이드(57uL, 0.50mmol) 및 염화알루미늄(0.09g, 0.66mmol)을 첨가하였다. 반응을 N_2 하에 1.5시간 동안 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각하고, 포화된 수성 칼륨 나트륨 타르트레이트로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물(H-2)을 수득하였다.

[0723] 단계 3: 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-사이클로부틸메틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산 에틸 에스테르

[0724] H-2(0.05g, 0.08mmol)를 CH_2Cl_2에 현탁시키고, 수소화붕소나트륨(0.03g, 0.8mom1)을 TFA(1mL) 및 CH_2Cl_2(1mL)에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서, 물로 켄칭하고, 고체 NaOH 펠릿으로 염기성화시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사

를 실리카 겔 상에서 정제하여 목적하는 생성물(H-3)을 수득하였다.

[0725] 단계 4: 3-{5-(벤조티아졸-2-일메톡시)-3-사이클로부틸메틸-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-1H-인돌-2-일}-2,2-디메틸-프로피온산

[0726] H-3(0.03g, 0.04mmol)을 MeOH(0.5mL) 및 THF(0.5mL)에 용해시켰다. 수성 수산화리튬(1N, 0.5mL)을 첨가하고, 출발 물질이 LCMS에 의해 관찰되지 않을 때까지 반응을 60℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응을 물로 희석시키고, pH 5로 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 목적하는 생성물(H-4)을 수득하였다.

[0727] 화합물 2-8, 화합물 2-9, 화합물 2-10, 화합물 2-11, 화합물 2-12, 화합물 2-13, 화합물 2-14, 화합물 2-15, 화합물 2-16, 화합물 2-22, 화합물 2-25, 화합물 2-26, 화합물 2-27, 화합물 2-28, 화합물 2-29, 화합물 2-123, 화합물 2-124; 화합물 2-132, 화합물 2-133, 화합물 2-134; 화합물 2-163, 화합물 2-170 및 화합물 2-194에 대한 질량 분광 데이타는 표 1 내지 4에 나타내었다.

[0728] 주:

[0729] 화합물 2-8의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행되었다.

[0730] 화합물 2-9의 경우, 단지 단계 1 및 4가 수행되었다.

[0731] 화합물 2-10의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행되었다.

[0732] 화합물 2-11의 경우, 단지 단계 1 및 4가 수행되었다.

[0733] 화합물 2-12의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행되었다.

[0734] 화합물 2-15의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행되었다.

[0735] 화합물 2-16의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행되었다.

[0736] 화합물 2-25의 경우, 단지 단계 1 및 4가 수행되었다.

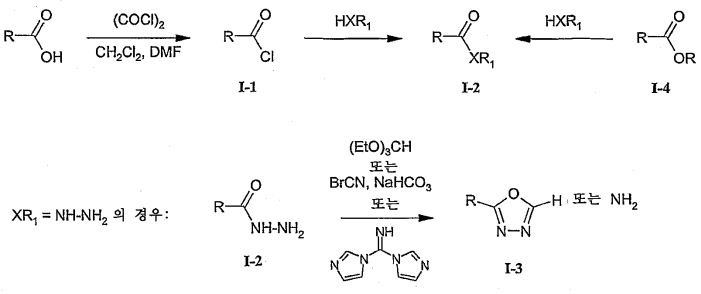
[0737] 화합물 2-26의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행되었다.

[0738] 화합물 2-27의 경우, 단지 단계 1 및 4가 수행되었다.

[0739] 화합물 2-28의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행되었다.

[0740] 화합물 2-123의 경우, 단지 단계 1, 2 및 4가 수행하였다.

반응식 I



[0741]

[0742] 실시예 9: 화합물 1-1, 화합물 1-3, 화합물 1-7, 화합물 1-8, 화합물 1-9, 화합물 1-10, 화합물 1-11, 화합물 1-12, 화합물 1-13, 화합물 1-14 및 화합물 1-15의 제조

[0743] 화합물 1-1, 화합물 1-3, 화합물 1-7, 화합물 1-8, 화합물 1-9, 화합물 1-10, 화합물 1-11, 화합물 1-12, 화합물 1-13, 화합물 1-14 및 화합물 1-15를 반응식 I에서 개략한 바와 같이 제조하였다. 반응식 H에서 나타낸 반응 조건의 상세한 예시적인 예는 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-클로로-벤질)-5-이소프로필-1H-인돌-2-일]-N-(2-하이드록시-에틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드의 합성에 대해 기재된다.

[0744] 단계 1: 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-클로로-벤질)-5-이소프로필-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피오닐 클로라이드

[0745] CH_2Cl_2(5mL) 중 현탁된 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-클로로-벤질)-5-이소프로필-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산(1992.1.14에 출원된 미국 특허 제5,081,138호에 기재된 방법에 따라 제조함; 0.25g, 0.53mmol)에 옥살릴 클로라이드(48uL, 0.56mmol) 및 촉매적 DMF를 첨가하였다. 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 농축시켜 I-1을 수득하고, 추가의 정제없이 사용하였다.

[0746] 단계 2: 3-[3-3급-부틸설파닐-1-(4-클로로-벤질)-5-이소프로필-1H-인돌-2-일]-N-(2-하이드록시-에틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드

[0747] CH_2Cl_2 중 I-1(0.18mmol)에 트리에틸아민(0.1mL, 0.70mmol) 및 2-아미노에탄올(10uL, 0.19mmol)을 첨가하였다. 반응을 2일 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 농축시키고, 실리카 겔(EtOAc:헥산 구배) 상에 정제하여 목적하는 생성물(I-2)을 수득하였다.

[0748] 단계 3 : 5-{4-[3-3급-부틸설파닐-2-(2,2-디메틸-프로필)-5-(피리딘-2-일메톡시)-인돌-1-일메틸]-페닐}-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아민

[0749] DMF(1mL) 중 4-[3-3급-부틸설파닐-2-(2,2-디메틸-프로필)-5-(피리딘-2-일메톡시)-인돌-1-일메틸]-벤조산 하이드라자이드(0.05g, 0.10mmol)에 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민(0.08g, 0.50mmol)을 첨가하고, 반응을 85℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(EtOAc:헥산 구배) 상에 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0750] 화합물 1-1, 화합물 1-7, 화합물 1-8, 화합물 1-9, 화합물 1-10, 화합물 1-11, 화합물 1-12, 화합물 1-13 및 화합물 1-14에 대한 질량 분광 데이타는 표 1 내지 4에서 나타내었다. 화합물 1 내지 3에 대한 NMR 데이타는 아래에 나타내었다.

[0751] 주:

[0752] 화합물 1-3의 경우, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.6 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) 7.38 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.96 (t, 5H), 3.57 (t, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.57-1.20 (m, 23H).

[0753] 화합물 1-7의 경우, 단계 3 동안, 하이드라지드 I-2를 트리에틸 오르토포르메이트를 사용하여 1,3,4-옥사디아졸-2-일 I-3으로 전환시켰다.

[0754] 화합물 1-8의 경우, i) 하이드라지드 I-2를 에스테르 I-4로부터 직접 제조하였으며, ii) 단계 3 동안에, 하이드라지드 I-2를 트리에틸 오르토포르메이트를 사용하여 1,3,4-옥사디아졸-2-일로 전환시켰다.

[0755] 화합물 1-9의 경우, i) 하이드라지드 I-2를 에스테르 I-4로부터 직접 제조하였으며, ii) 단계 3 동안에, 하이드라지드 I-2를 시아노겐 브로마이드 및 중탄산나트륨을 사용하여 1,3,4-옥사디아졸-2-일아민 I-3으로 전환시켰다.

[0756] 화합물 1-14의 경우, 단계 3 동안에, 하이드라지드 I-2를 C-(디-이미다졸-1-일)-메틸렌아민을 사용하여 1,3,4-옥사디아졸-2-일아민으로 전환시켰다.

[0757] 실시예 10; FLAP 결합 검정

[0758] 이러한 FLAP 결합 검정의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[0759] 패킹된 사람 다형핵구 세포 펠릿(1.8 x 109 세포)(Biological Speciality Corporation)을 재현탁시키고, 용해시키고, 100,000g 막을 문헌에 기재된 바와 같이 제조하였다[참조: Charleson et al., MoL Pharmacol, 41, 873-879, 1992]. 100,000 x g 펠릿화된 막을 Tris-Tween 검정 완충액(100mM Tris HCl pH 7.4, 140mM NaCl, 2mM EDTA, 0.5mM DTT, 5% 글리세롤, 0.05% Tween 20)에 재현탁시켜 단백질 농도 50-100ug/mL를 수득하였다. 10uL 막 현탁액을 96웰 밀리포어 플레이트에 첨가하고, 78㎕ Tris-Tween 완충액, 10㎕ ^{3}H MK886 또는 ^{3}H 3-

[5-(피리드-2-일메톡시)-3-3급-부틸티오-1-벤질-인돌-2-일]-2,2-디메틸프로피온산(또는 ^{125}I MK591 유도체, 참조: Eggler et al., J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, vXXXIV, 1147)을 약 30,000cpm, 2㎕ 억제제에 추가하고, 30분 동안 실온에서 항온처리하였다. 100㎕ 빙냉된 세척 완충액을 배양 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 여과하고, 200㎕ 빙냉 Tris-Tween 완충액으로 3회 세척하고, 신틸레이션 병을 밀봉시키고, 100㎕ 실틸런트를 추가하고, 15분 동안 진탕시키고, 탑카운트에서 계수하였다. 특정한 결합은 10μM MK886의 존재하에 전체 방사능 결합 마이너스 비-특이 결합으로서 정의되는 것으로 측정된다. IC50은 약물 적정 곡선의 그래프패드 프리즘(Graphpad prism) 분석을 사용하여 측정된다.

[0760] 실시예 11: 사람 혈액 LTB_4 억제 검정

[0761] 이러한 사람 혈액 LTB_4 억제 검정의 비제한적인 예는 다음과 같다: 혈액을 일치하는 사람 지원자로부터 헤파린처리된 관으로 채취하고, 125㎕ 분취량을 2.5㎕ 50% DMSO(비이클) 또는 50% DMSO 중 2.5㎕ 약물을 포함하는 웰에 첨가하였다. 샘플을 15분 동안 37℃에서 항온처리하였다. 2㎕ 칼슘 이온 투과 담체 A23817(행크스 밸런스 염 용액 중 검정 바로 전에 희석된 50mM 내지 1.25 mM DMSO 원료(Invitrogen))을 첨가하고, 용액을 혼합하고, 30분 동안 37℃에서 항온처리하였다. 샘플을 1,000rpm(약 200 x g)에서 10분 동안 4℃에서 원심분리시키고, 혈장을 제거하고, 1:100 희석물을 LTB_4 농도에 대해 ELISA(Assay Designs)사용하여 검정하였다. 비이클 LTB_4의 50% 억제율(IC50)을 성취하기 위한 약물 농도는 억제율(%) 대 로그 약물 농도의 비선형 회귀법(Graphpad Prism)으로 측정하였다.

[0762] 실시예 12; 래트 복막 염증 및 부종 검정

[0763] 이러한 래트 복막 염증 및 부종 검정의 비제한적인 예는 다음과 같다: 류코트리엔 생합성 억제제의 생체내 효능은 복막 염증 래트 모델을 사용하여 검정된다. 수컷 스프라그-돌리 래트(200 내지 300g으로 칭량됨)는 치모산(5mg/mL)을 포함하는 3mL 염수의 단일 복막내(i.p.) 주사 이후에 즉시 에반스 블루 염료(2mL의 1.5% 용액)의 정맥내(i.v.) 주사를 받는다. 화합물(3mL/kg 0.5% 메틸셀룰로스 비이클 중)을 치모산 주사전 2 내지 4시간에 경구로 투여한다. 치모산 주사한지 1 또는 2시간 후, 래트를 안락사시키고, 복막 공동을 10mL 포스페이트 완충된 염수 용액(PBS)으로 플러싱하였다. 수득한 유체를 1,200rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 혈관 부종을 상청액 중 에반스 블루 염료의 양을 정량화하여 분광광도계를 사용하여(Absorbance 610nm) 검정하였다. 상청액 중 LTB_4 및 시스테이닐 류코트리엔 농도를 ELISA로 측정하였다. 혈장 누수(에반스 블루 염료)의 50% 억제율 및 복막 LTB_4 및 시스테이닐 류코트리엔의 억제를 성취하기 위한 약물 농도는 억제율(%) 대 로그 약물 농도의 비선형 회귀법(Graphpad Prism)으로 계산될 수 있다.

[0764] 실시예 13: 사람 백혈구 억제 검정

[0765] 사람 백혈구 억제 검정의 비제한적인 예는 다음과 같다: 혈액을 일치하는 사람 지원자로부터 헤파린처리된 관으로 수집하고, 3% 덱스트란, 0.9% 염수 동일 용적을 첨가하였다. 적혈구 침전 후, 적혈구가 잔류하는 저장성 분리를 수행하고, 백혈구는 1000rpm에서 침전된다. 펠릿을 1.25 x 10^5세포/mL에서 재현탁시키고, 2.5㎕ 20% DMSO(비이클) 또는 20% DMSO 중 2.5㎕ 약물을 함유하는 웰로 분취하였다. 샘플을 5분 동안 37℃에서 항온처리하였다. 2㎕ 칼슘 이온 투과 담체 A23817(행크스 밸런스 염 용액 중 검정 바로 전에 희석된 50mM 내지 1.25mM DMSO 원료(Invitrogen))을 첨가하고, 용액을 혼합하고, 30분 동안 37℃에서 항온처리하였다. 샘플을 1,000rpm(약 200 x g)에서 10분 동안 4℃에서 원심분리시키고, 혈장을 제거하고, 1:4 희석물을 ELISA를 사용하여 LTB_4 농도에 대해 검정하였다(Assay Designs). 비이클 LTB_4 의 50% 억제율(IC50)을 성취하기 위한 약물 농도는 억제율(%) 대 로그 약물 농도의 비선형 회귀법(Graphpad Prism)으로 측정된다. 표 1 내지 4에 존재하는 화합물은 당해 검정으로 1nM 내지 5μM으로 분석된다.

[0766] 실시예 14: 약제학적 조성물

[0767] 실시예 14a: 비경구 조성물

[0768] 주사로 투여하기에 적합한 비경구 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 100mg의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물의 수용성 염을 DMSO에 용해시키고, 이어서, 10mL의 0.9% 멸균 염수와 혼합하였다. 혼합물을 주사로 투여하기에 적합한 단위 투여형으로 혼입하였다.

[0769] 실시예 14b: 경구 조성물

[0770] 경구 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 100mg의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 750mg의 전분과 혼합하였다. 혼합물을 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 용량 단위로 혼입하였다.

[0771] 실시예 14c: 설하(경질 로젠지제) 조성물

[0772] 경질 로젠지제와 같은 구강 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 100mg의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 420mg의 분말 당과 혼합하고, 1.6mL의 엷은 옥수수 시럽, 2.4mL 증류수, 및 0.42mL 민트 추출물과 혼합하였다. 혼합물을 온화하게 블렌딩하고, 구강 투여에 적합한 로젠지제를 형성하기 위한 몰드로 부었다.

[0773] 실시예 14d: 흡입 조성물

[0774] 흡입 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 20mg의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 50mg의 무수 시트르산 및 100mL의 0.9% 염화나트륨 용액과 혼합하였다. 혼합물을 흡입 투여에 적합한 네뷸라이저와 같은 흡입 전달 단위로 혼입하였다.

[0775] 실시예 14e: 직장 겔 조성물

[0776] 직장 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 100mg의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 2.5g의 메틸셀룰로스(1500mPa), 100mg의 메틸파라벤, 5g의 글리세린 및 100mL의 정제수와 혼합하였다. 수득한 겔 혼합물을 직장 투여에 적합한 시린지와 같은 직장 전달 단위로 혼입하였다.

[0777] 실시예 14f: 국소 겔 조성물

[0778] 약제학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 100mg의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 1.75g의 하이드록시프로필 셀룰로스, 10mL의 프로필렌 글리콜, 10mL의 이소프로필 미리스테이트 및 100mL의 정제 알코올 USP과 혼합하였다. 수득한 겔 혼합물을 국소 투여에 적합한 관과 같은 용기에 혼입하였다.

[0779] 실시예 14g: 안과적 용액 조성물

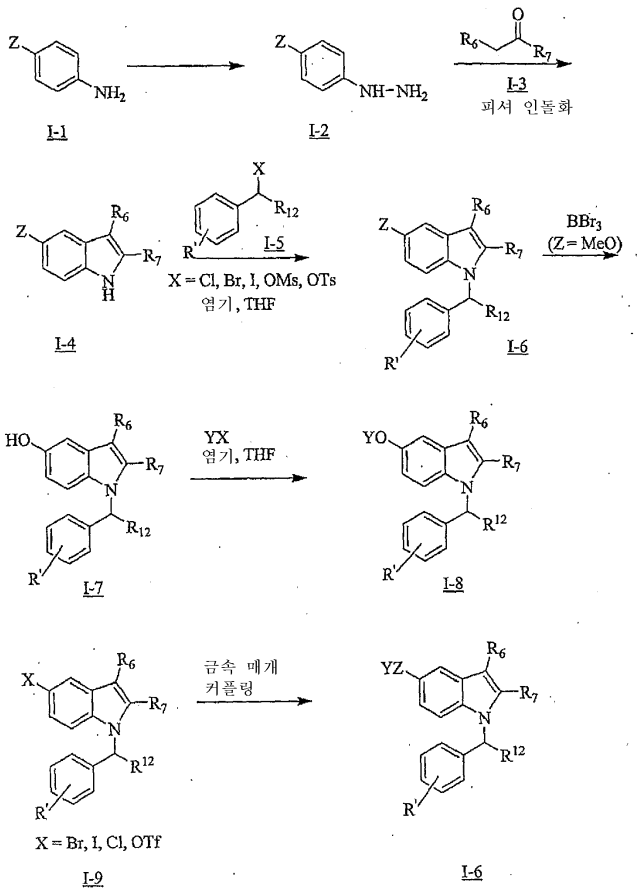
[0780] 약제학적 안과적 용액 조성물을 제조하기 위해, 100mg의 화학식 G, 화학식 G-I 또는 화학식 G-II의 어느 하나의 화합물을 100mL의 정제수 중 0.9g의 NaCl과 혼합하고, 0.2마이크론 필터를 사용하여 여과하였다. 이어서, 수득한 등장성 용액을 투여에 적합한 안용 액적 용기와 같은 안과적 전달 단위로 혼입하였다.

[0781] 본원에 기재된 실시예 및 양태는 단지 설명하기 위한 목적이고, 당해 기술분야의 숙련가들에게 제시된 개질 또는 변화는 본 출원 및 첨부된 청구의 범위의 취지 및 영역에 포함되어야 한다. 본원에 인용된 공보, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해서 참고로 본원에 인용된다.

도면

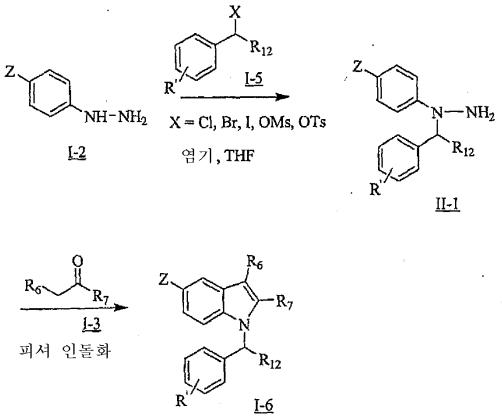
도면1

반응식 I

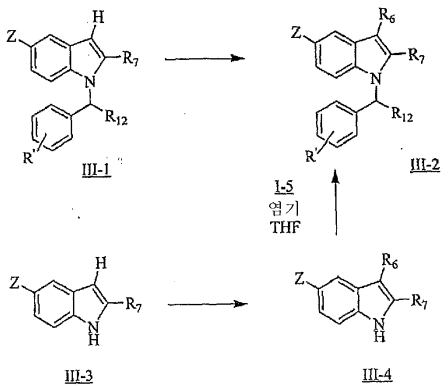

I-1
I-2
I-3
피셔 인돌화
I-4
I-5
X = Cl, Br, I, OMs, OTs
염기, THF
I-6
BBr3
(Z = MeO)
I-7
YX
염기, THF
I-8
금속 매개
커플링
X = Br, I, Cl, OTf
I-9
I-6

도면2

반응식 II

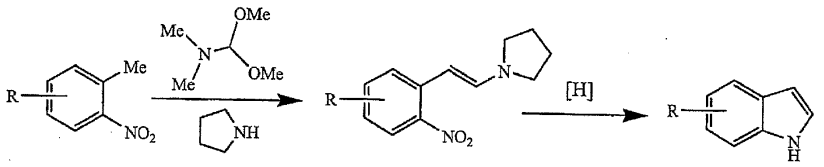


반응식 III

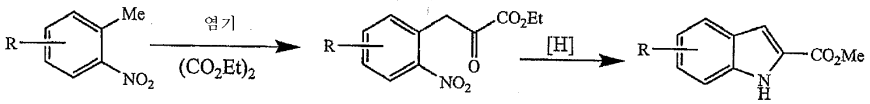


도면3

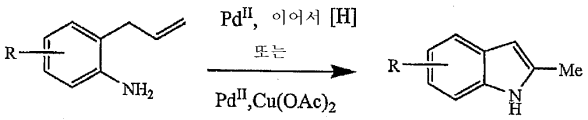
벳초-라임그루버 인돌 합성



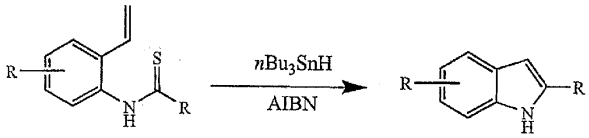
레이저트 인돌 합성



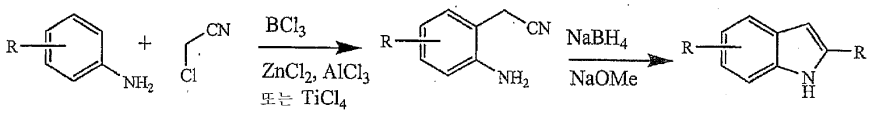
헤게두스 인돌 합성



후쿠야마 인돌 합성

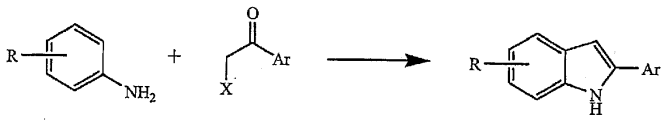


스가사와 인돌 합성

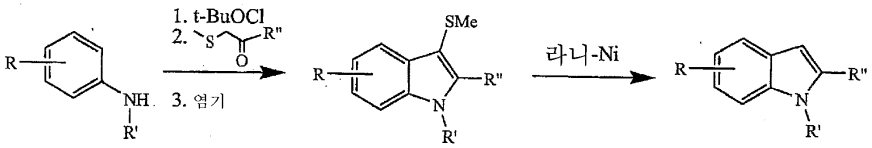


도면4

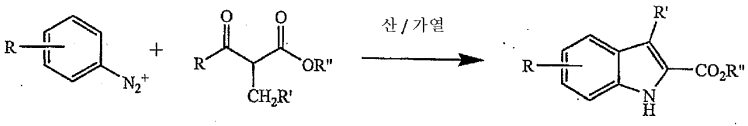
비슐러 인돌 합성



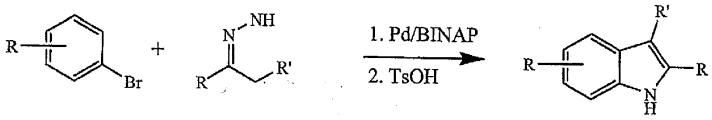
가스만 인돌 합성



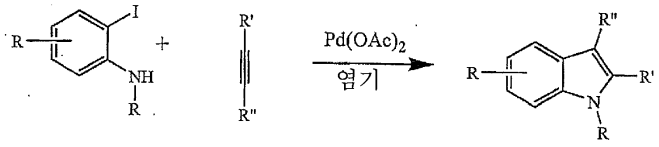
제프-클링케만 인돌 합성



부흐발트 인돌 합성

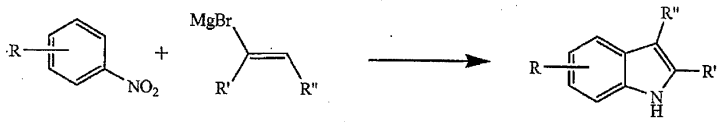


라로크 인돌 합성

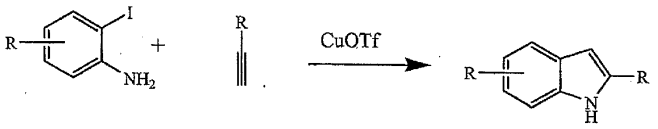


도면5

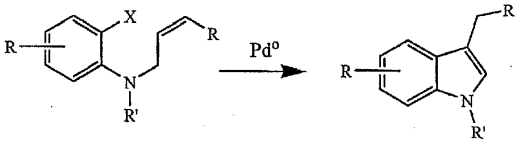
바르톨리 인돌 합성



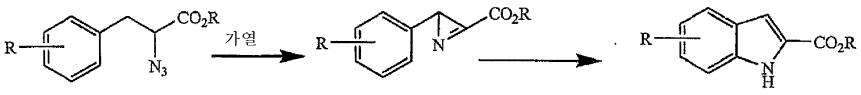
카스트로 인돌 합성



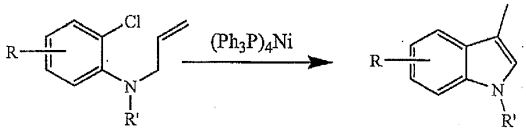
헤크 인돌 합성



헤메츠베르거 인돌 합성

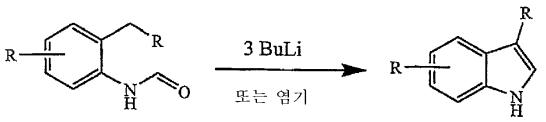


모리-밴 인돌 합성

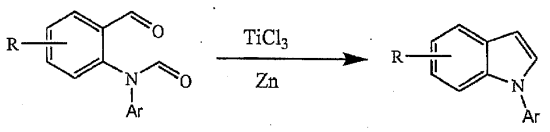


도면6

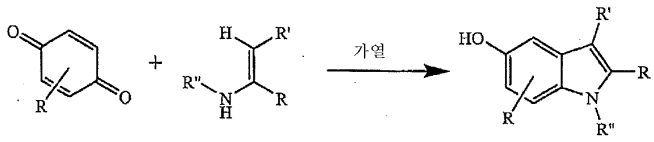
마델룽 인돌 합성



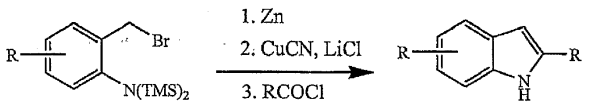
맥머리 인돌 합성

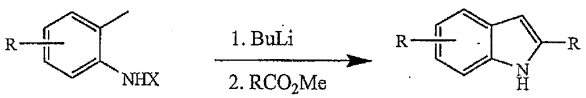


네니트제스쿠 인돌 합성



다른 합성

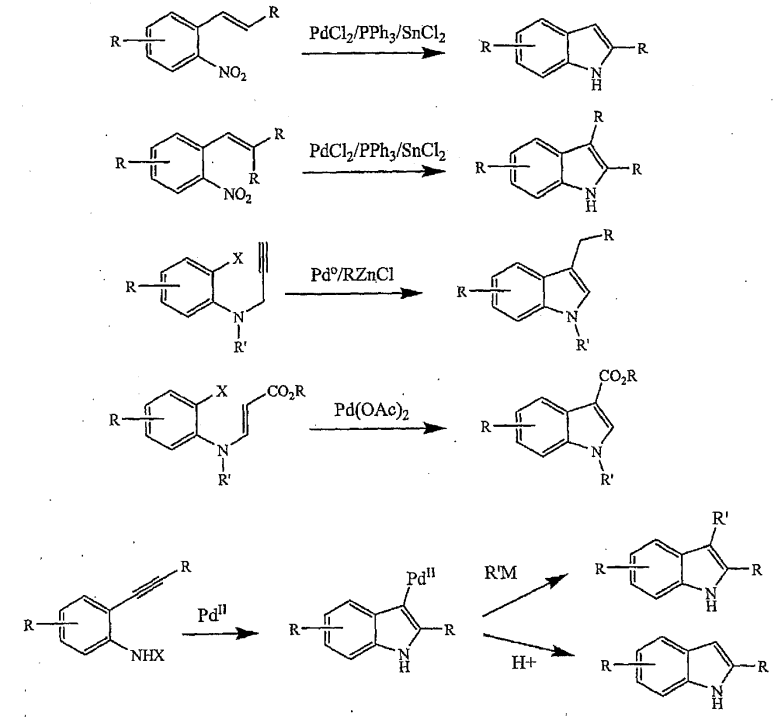




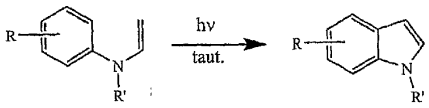
X = TMS, Boc

도면7

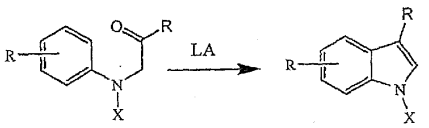
팔라듐 사용



광화학

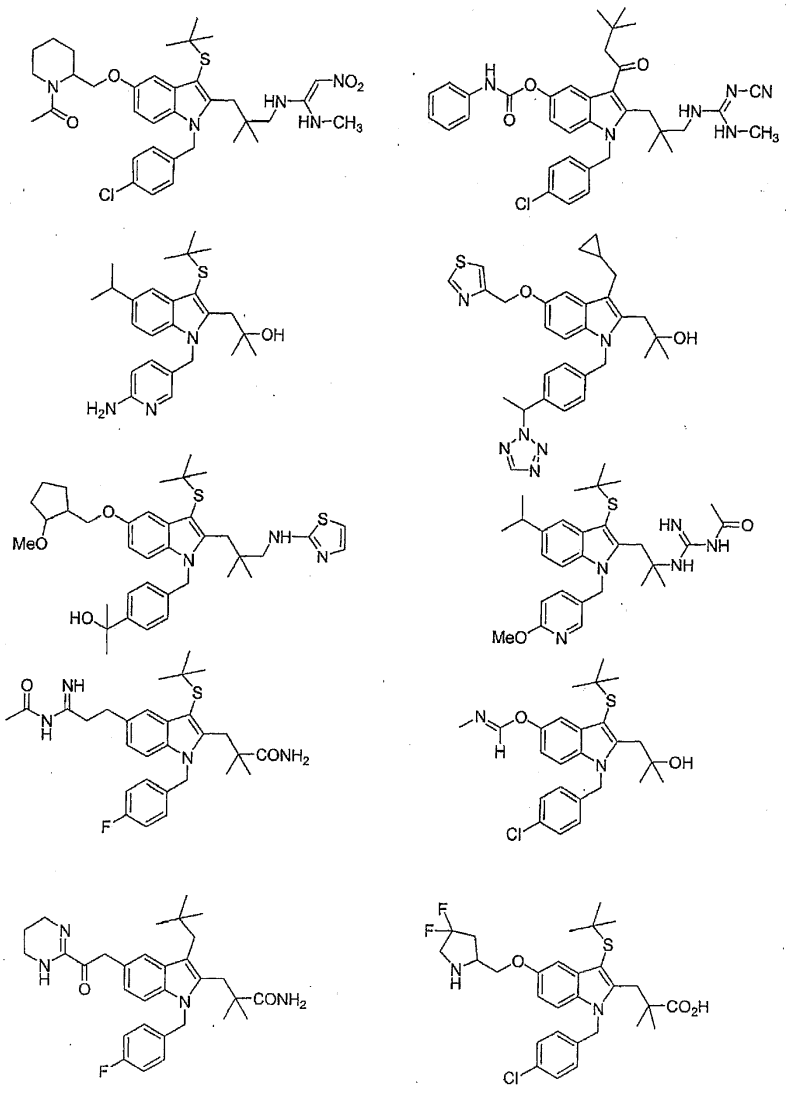


산 촉매 고리화

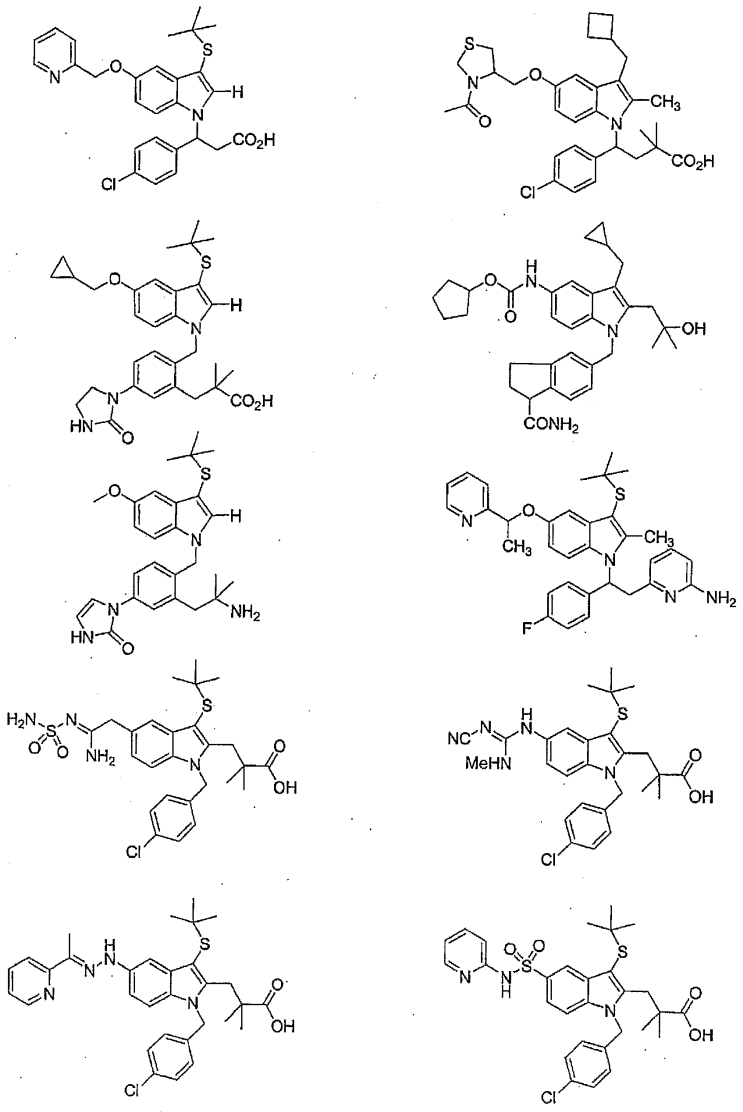


X = TFA, 알킬, 설포닐

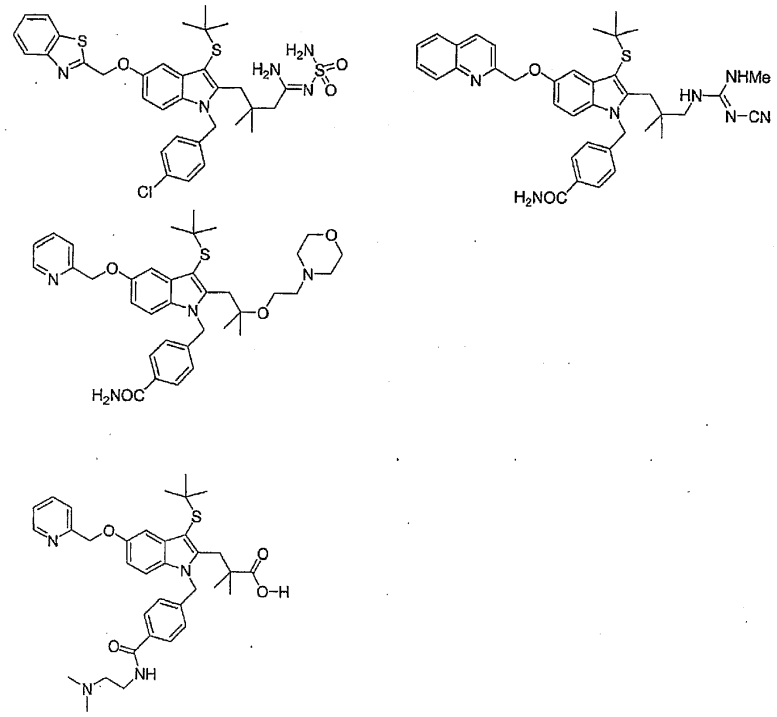
도면8



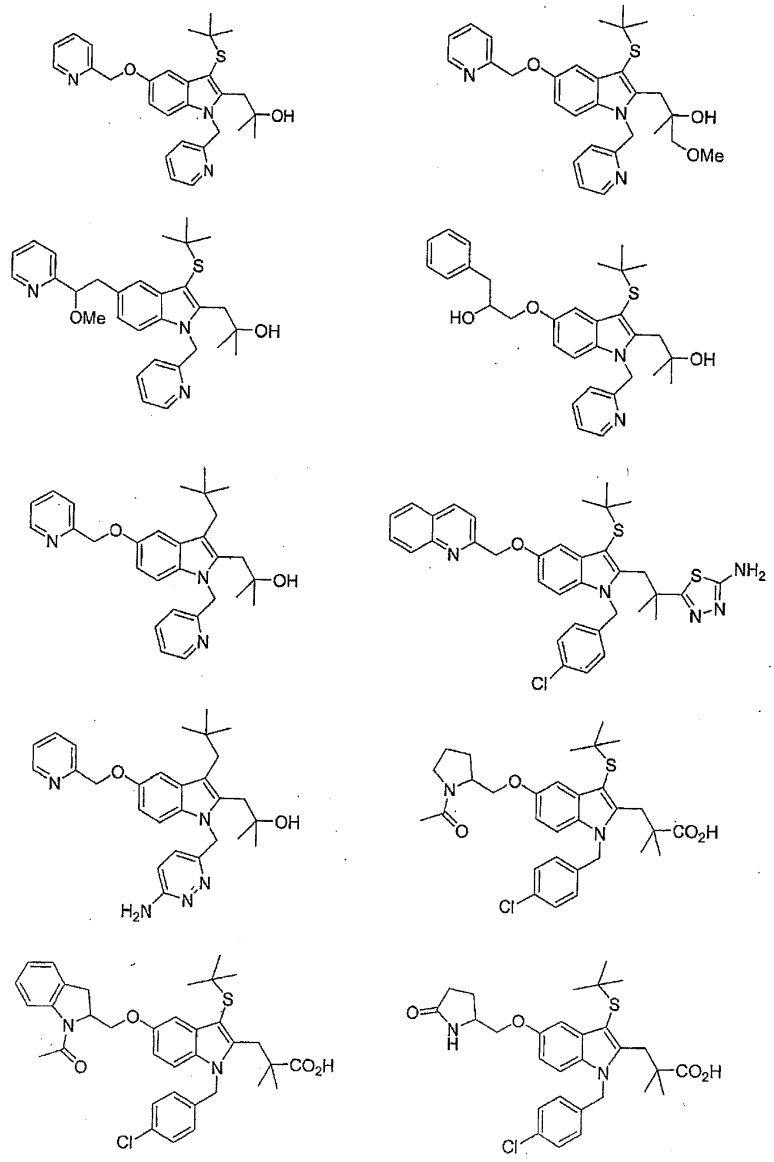
도면9



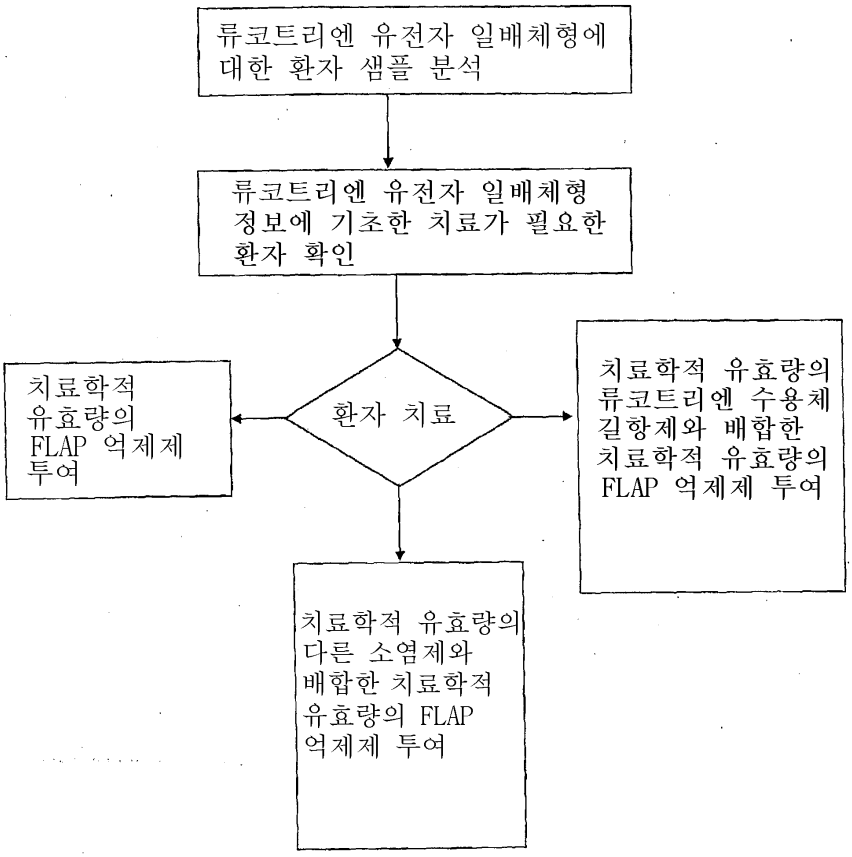
도면10



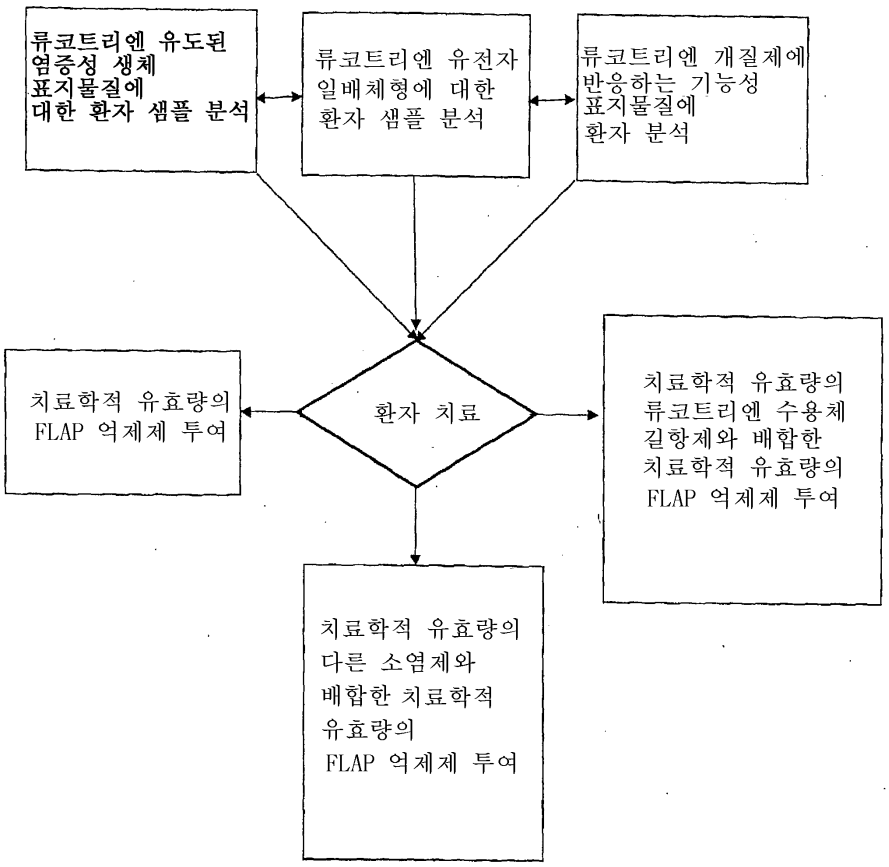
도면11



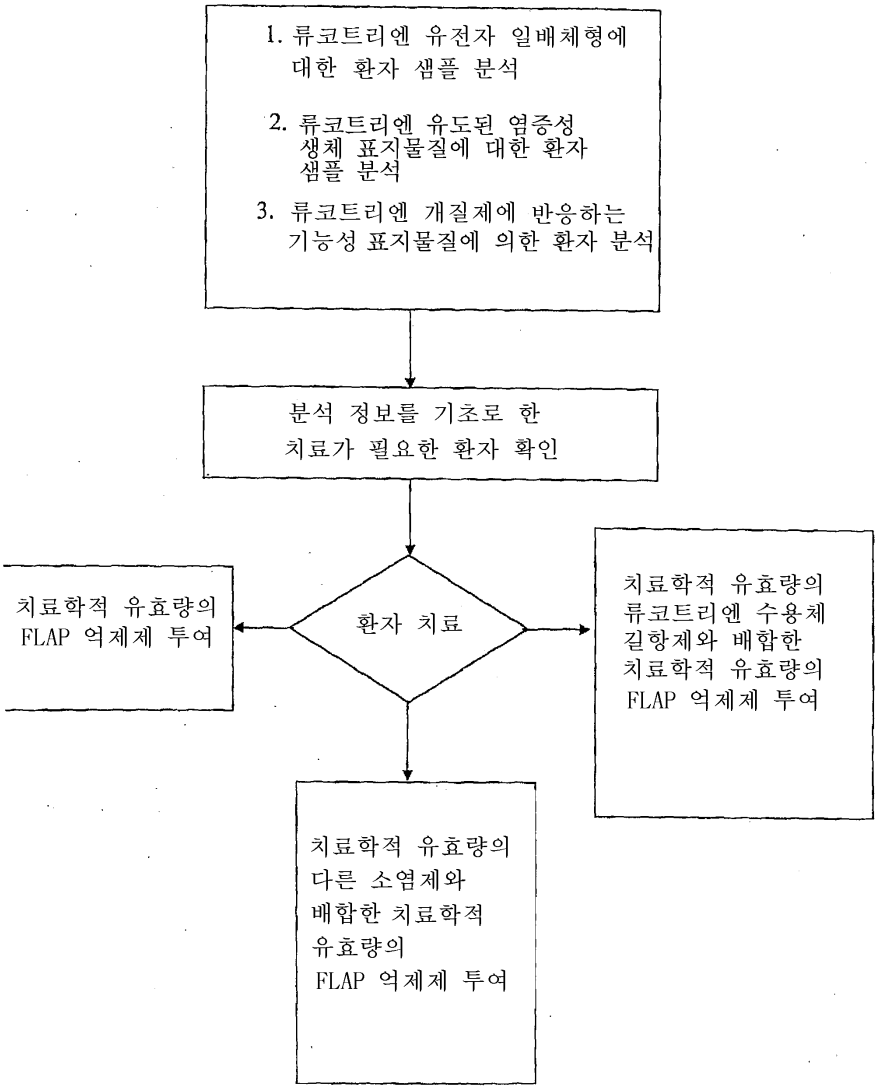
도면12


류코트리엔 유전자 일배체형에 대한 환자 샘플 분석
류코트리엔 유전자 일배체형 정보에 기초한 치료가 필요한 환자 확인
환자 치료
치료학적 유효량의 FLAP 억제제 투여
치료학적 유효량의 류코트리엔 수용체 길항제와 배합한 치료학적 유효량의 FLAP 억제제 투여
치료학적 유효량의 다른 소염제와 배합한 치료학적 유효량의 FLAP 억제제 투여

도면13


류코트리엔 유도된
염증성 생체
표지물질에
대한 환자 샘플 분석
류코트리엔 유전자
일배체형에 대한
환자 샘플 분석
류코트리엔 개질제에
반응하는 기능성
표지물질에
환자 분석
치료학적 유효량의
FLAP 억제제 투여
환자 치료
치료학적 유효량의
류코트리엔 수용체
길항제와 배합한
치료학적 유효량의
FLAP 억제제 투여
치료학적 유효량의
다른 소염제와
배합한 치료학적
유효량의
FLAP 억제제 투여

도면14


1. 류코트리엔 유전자 일배체형에 대한 환자 샘플 분석
2. 류코트리엔 유도된 염증성 생체 표지물질에 대한 환자 샘플 분석
3. 류코트리엔 개질제에 반응하는 기능성 표지물질에 의한 환자 분석
분석 정보를 기초로 한 치료가 필요한 환자 확인
환자 치료
치료학적 유효량의 FLAP 억제제 투여
치료학적 유효량의 류코트리엔 수용체 길항제와 배합한 치료학적 유효량의 FLAP 억제제 투여
치료학적 유효량의 다른 소염제와 배합한 치료학적 유효량의 FLAP 억제제 투여